ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 7 2012
Часть 2

Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ (2011) – 0,144

Журнал включен в Перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
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.

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

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

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

Подписано в печать 21.06.2012

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. 29,88.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2012/07
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2012

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 Казимирова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Пятакович Ф.А. (Белгород)
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.б.н., профессор Сентябрев Н.Н. (Волгоград)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)
д.м.н., профессор Чалык Ю.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Шейх-Заде Ю.Р. (Краснодар)
д.м.н., профессор Щуковский В.В. (Саратов)
д.м.н., Ярославцев А.С. (Астрахань)

Технические науки

д.т.н., профессор Антонов А.В. (Обнинск)
д.т.н., профессор Арютов Б.А. (Нижний Новгород)
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 Клевцов Г.В. (Оренбург)
д.т.н., профессор Корячкина С.Я. (Орел)
д.т.н., профессор Косинцев В.И. (Томск)
д.т.н., профессор Литвинова Е.В. (Орел)
д.т.н., доцент Лубенцов В.Ф. (Ульяновск)
д.т.н., ст. науч. сотрудник Мишин В.М. (Пятигорск)
д.т.н., профессор Мухопад Ю.Ф. (Иркутск)
д.т.н., профессор Нестеров В.Л. (Екатеринбург)
д.т.н., профессор Пачурин Г.В. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Пен Р.З. (Красноярск)
д.т.н., профессор Попов Ф.А. (Бийск)
д.т.н., профессор Пындак В.И. (Волгоград)
д.т.н., профессор Рассветалов Л.А. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Салихов М.Г. (Йошкар-Ола)
д.т.н., профессор Сечин А.И. (Томск)

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.филос.н., профессор Замогильный С.И. (Энгельс)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Димитровград)
д.п.н., профессор Кирьякова А.В. (Оренбург)
д.п.н., профессор Кузнецов А.С. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Марков К.К. (Красноярск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Экономические науки

д.э.н., профессор Зарецкий А.Д. (Краснодар)
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)

Геолого-минералогические науки

д.г.-м.н., профессор Лебедев В.И. (Кызыл)

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

д.филол.н., профессор Гаджиахмедов Н.Э. (Дагестан)

Иностранные члены редакционной коллегии

Asgarov S. (Azerbaijan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)
Babayev N. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)
Datskovsky I. (Israel)
Garbuz I. (Moldova)
Gleizer S. (Germany)
Ershina A. (Kazakhstan)
Kobzev D. (Switzerland)
Ktshanyan M. (Armenia)
Lande D. (Ukraine)
Makats V. (Ukraine)
Miletic L. (Serbia)
Moskovkin V. (Ukraine)
Murzagaliyeva A. (Kazakhstan)
Novikov A. (Ukraine)
Rahimov R. (Uzbekistan)
Romanchuk A. (Ukraine)
Shamshiev B. (Kyrgyzstan)
Usheva M. (Bulgaria)
Vasileva M. (Bulgaria)

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2012

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 7 2012
Part 2
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)
Gorkova A.V. (Saratov)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Ljamina N.P. (Saratov)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Pjatakovich F.A. (Belgorod)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Sentjabrev N.N. (Volgograd)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terentev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Chalyk J.V. (Saratov)
Shejh-Zade J.R. (Krasnodar)
Shchukovsky V.V. (Saratov)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novrogod)
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)
Klevtsov G.V. (Orenburg)
Koryachkina S.J. (Orel)
Kosintsev V.I. (Tomsk)
Litvinova E.V. (Orel)
Lubentsov V.F. (Ulyanovsk)
Mishin V.M. (Pyatigorsk)
Mukhopad J.F. (Irkutsk)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pachurin G.V. (Lower Novgorod)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Rassvetalov L.A. (Veliky Novgorod)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)
Sechin A.I. (Tomsk)

Pedagogical sciences

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Zamogilnyj S.I. (Engels)
Ilmushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Kirjakova A.V. (Orenburg)
Kuznetsov A.S. (Naberezhnye Chelny)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Markov K.K. (Krasnoyarsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Economic sciences

Zaretskij A.D. (Krasnodar)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)

Chemical sciences

Poleschuk O.H. (Tomsk)

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Foreign members of an editorial board

Asgarov S. (Azerbaijan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)
Babayev N. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)
Datskovsky I. (Israel)
Garbuz I. (Moldova)
Gleizer S. (Germany)
Ershina A. (Kazakhstan)
Kobzev D. (Switzerland)
Ktshanyan M. (Armenia)
Lande D. (Ukraine)
Makats V. (Ukraine)
Miletic L. (Serbia)
Moskovkin V. (Ukraine)
Murzagaliyeva A. (Kazakhstan)
Novikov A. (Ukraine)
Rahimov R. (Uzbekistan)
Romanchuk A. (Ukraine)
Shamshiev B. (Kyrgyzstan)
Usheva M. (Bulgaria)
Vasileva M. (Bulgaria)

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ КАК ФАКТОРА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЩЕЙ МАГНИТОТЕРАПИИ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ
Александров А.В., Дегтярев В.К., Ненашева Н.В., Черкашина И.В., Александрова Н.В., Грехов Р.А., Емельянова О.И., Никитин М.В. 259

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ
Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В. 264

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИЕЙ, В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ
Антонеева И.И., Сидоренко Е.Г., Абакумова Т.В., Пирмамедова С.С. 269

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕОКСИГЕНАЦИИ
Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Понасенко А.В., Головкин А.С., Артымук Н.В., Тришкин А.Г., Бикметова Е.С. 273

СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ
Васильев А.В., Бакарев М.А., Лапий Г.А., Проценко С.И. 278

ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ НЕФРОПАТИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ
Горелик С.Г., Мудраковская Э.В., Колпакова Н.А. 283

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ДЕРИНАТ В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ
Громов М.И., Пивоварова Л.П. 289

ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ МУЖЧИН СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С РАЗНЫМИ ТЕМПАМИ СТАРЕНИЯ
Дёмин А.В., Кривецкий В.В., Фесенко В.В. 296

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ СТРЕПТОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ
Диц Е.В. 300

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ИНФАРКТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА В БАССЕЙНЕ АРТЕРИЙ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ
Евдокименко А.Н., Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С. 304

ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ В ОЦЕНКЕ АКТИВНОСТИ ЭРИТРОПОЭЗА И ФЕРРОКИНЕТИКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ И АДЕНОМИОЗОМ
Ендина А.В., Гладилин Г.П. 310

ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ КОРТЕКСИНА В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭТАНОЛА НА МОДЕЛИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ
Жернова Е.В., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Иванова С.А. 314

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХРОНИЗАЦИИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. 319

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ
Жмылева О.С., Козлова И.В., Мялина Ю.Н. *324*

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА МАЛЬНУТРИЦИИ СРЕДИ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА
Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Фесенко В.В., Журавлева Я.В. *330*

ЖИРНО-КИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЕ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
Ишутина Н.А. *334*

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА И РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ
Князева Л.И., Шишова А.С., Степченко М.А. *338*

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ
Королев А.А., Суслова Г.А. *344*

СИНДРОМ ВЫГОРАНИЯ МОЛОДОГО ПОКОЛЕНИЯ
Котова Г.Н., Савельев С.И., Зайцев В.М. *350*

РОНКОЛЕЙКИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА
Кравченко Е.В., Кравченко Д.С. *355*

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
Крюкова Н.И., Кулавский В.А., Крюков А.А. *359*

КОМПЛЕКСНОЕ ФИЗИОЛОГО-АНТРОПОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
Лаптева Е.А., Любовцев В.Б. *362*

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ СЛУЖБЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕЖНЕГО МЕСТОЖИТЕЛЬСТВА
Мухаметжанов А.М., Смагулов Н.К., Цой В.А. *366*

МАТРИЧНЫЙ ГИСТОГЕНЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ ПРИ ИХ РЕГЕНЕРАЦИИ НА ИМПЛАНТАТАХ СО СЛОИСТОЙ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ
Никитюк И.Е., Петраш В.В., Кубасов В.А., Захарова Н.Г., Ильина Л.В. *372*

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХОСПИСОВ В РОССИИ
Пономарева И.П. *377*

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИНДРОМА НАРУШЕНИЙ ПЕРЕДВИЖЕНИЯ У ЛЮДЕЙ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Паникар В.И., Фесенко В.В., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Кривцунов А.Н. *381*

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ АЛЬФА-ДЕФЕНЗИНОВ В ЛЕГКИХ ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Пруткина Е.В., Сепп А.В., Цыбиков Н.Н. *385*

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БОЛЕВОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА
Семенов Р.Р., Гандылян К.С., Караков К.Г., Христофорандо Д.Ю., Карпов С.М. *390*

ОБОСНОВАННИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ТОМОГРАФИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПРИВЫЧНОГО ВЫВИХА И ПОДВЫВИХА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ
Сидоренко А.Н. 394

ВОЗРАСТНЫЕ, ПОЛОВЫЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОНИХОДИСТРОФИИ ВРОСШЕГО НОГТЯ ПЕРВОГО ПАЛЬЦА СТОПЫ
Уразовская Е.В. 398

ПРОБЛЕМЫ «ПЕРЕЛОМО-ВЫВИХА» АКРОМИАЛЬНОГО КОНЦА КЛЮЧИЦЫ
Фёдоров А.С., Старых В.С., Дроботов В.Н., Грибанов Н.И. 402

СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ПРИ ТАБАЧНОЙ АДДИКЦИИ
Федоров В.А., Тарасова Н.В., Бриль Е.А., Федорова Т.В. 408

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО ВОСПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТЕМПЕРАМЕНТА
Федорова Т.В., Тарасова Н.В., Бриль Е.А., Ковалевский В.А., Федоров В.А. 411

ЭКСПРЕССИЯ ИНГИБИТОРА АПОПТОЗА BCL-2 ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ
Черданцева Т.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Брюханов В.М., Лазарев А.Ф. 415

ВЛИЯНИЕ ПОЛИОКСИДОНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА ПРИ УЗЛОВОЙ ФОРМЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ НЕОПЛАЗИИ
Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А., Бизенкова М.Н. 420

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВОДНЫХ ДИСПЕРСИЙ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ (НА ПРИМЕРЕ ESCHERICHIA COLI)
Шульгина Т.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. 424

СВЯЗЬ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ТИПА ВОЗРАСТНОЙ ЭВОЛЮЦИИ ОРГАНИЗМА С ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ И ПСИХИЧЕСКИМИ ФУНКЦИЯМИ
Щанкин А.А., Малышев В.Г., Щанкина Г.И., Кошелева О.А. 427

ВЛИЯНИЕ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА
Яровова Е.С., Кастанаян А.А., Иванов И.В. 431

Фармацевтические науки

ЗАВИСИМОСТЬ КОНСТАНТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В СИСТЕМЕ ОКТАНОЛ-ВОДА ОТ СТРУКТУРНЫХ ПАРАМЕТРОВ N-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, РАССЧИТАННЫХ ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ
Андрюков К.В., Коркодинова Л.М., Данилов Ю.Л., Вахрин М.И., Визгунова О.Л. 437

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ СИНТЕТИЧЕСКИМ ПУТЕМ
Ивашев М.Н., Круглая А.А., Савенко И.А., Усманский Ю.В., Сергиенко А.В., Лысенко Т.А., Куянцева А.М., Арльт А.В., Зацепина Е.Е., Саркисян К.Х., Ефремова М.П., Шемонаева М.В., Масликова Г.В., Сампиева К.Т., Струговщик Ю.С., Врубель М.Е., Алиева М.У. 441

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУППОЗИТОРИЕВ С МЕДИБОРОЛОМ
Шелехова В.А., Краснов Е.А., Степанова Э.Ф. 445

Научные обзоры

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПУТЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ОСТРЫХ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ

Окунев А.Ю., Эргашев О.Н., Виноградов Ю.М., Зиновьев Е.В., Лагвилава Т.О., Романенков Н.С. *449*

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИТАМИНОВ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Степанов М.И., Архипов Г.С. *456*

Лекция

НЕДОСТАТКИ В ПРОЦЕССЕ РЕАЛИЗАЦИИ ОТКРЫТИЯ Г.А. ИЛИЗАРОВА И АЛГОРИТМ ДОСТИЖЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА

Свешников А.А. *463*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ *470*

CONTENTS

Medical sciences

STUDYING OF QUALITY OF LIFE AS FACTOR FOR ASSESSMENT OF GENERAL MAGNETOTHERAPY EFFICIENCY IN REHABILITATIVE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS PATIENTS
Aleksandrov A.V., Degtyaryov V.K., Nenasheva N.V., Cherkashina I.V., Aleksandrova N.V., Grekhoff R.A., Emelyanova O.I., Nikitin M.V. 259

FEATURES OF FOOD BEHAVIOR AT DISEASES OF A GALL BLADDER
Anisimova E.V., Kozlova I.V., Volkov S.V. 264

EXPRESSION OF PROTEINS ASSOCIATED WITH THE TUMORAL PROGRESSION, IN MALIGNANT NEW GROWTHS OF THE CERVICAL
Antoneeva I.I., Sidorenko E.G., Abakumova T.V., Pirmamedova S.S. 269

CHANGE IN PROLIFERATIVE ACTIVITY AND VIABILITY OF HUMAN ENDOTHELIAL CELLS DURING HYPOXIA AND FURTHER REOXYGENATION
Antonova L.V., Matveeva V.G., Ponasenko A.V., Golovkin A.S., Artymuk N.V., Trishkin A.G., Bikmetova E.S. 273

STRUCTURAL REORGANIZATION OF DUODENAL MUCOSA IN CHRONIC PANCREATITIS
Vasilyev A.V., Bakarev M.A., Lapii G.A., Protsenko S.I. 278

CHARACTERISTIC FEATURES OF CHRONIC PROGRESSIVE NEPHROPATHIES IN THE ELDERLY AND OLDER AGE
Gorelik S.G., Mudrakovskaya E.V., Kolpakova N.A. 283

USE OF IMMUNOMODULATOR DERINAT IN TREATMENT OF SURGICAL PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS
Gromov M.I., Pivovarova L.P. 289

THE SPECIFITY OT QUALITY OF LIFY OF OLD MAN WITH DIFFIRENT TEMPS OF AGEING
Demin A.V., Krivetski V.V., Fesenko V.V. 296

SOME ASPECTS OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF STREPTOCOCCAL INFECTIONS
Dic E.V. 300

PATHOMORPHOLOGY OF ATHEROSCLEROTIC BRAIN INFARCTIONS LOCATED IN POSTERIOR CIRCULATION
Evdokimenko A.N., Anufriev P.L., Gulevskaya T.S. 304

CLINICAL SIGNIFICANCE OF LABORATORY TESTS TO EVALUATE ACTIVITY ERYTHROPOIESIS AND FERROKINETIKI IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH UTERINE LEIMYOMA AND ADENOMYOSIS
Endina A.V., Gladilin G.P. 310

PROTECTIVE EFFECT OF CORTEXIN IN INDUCED OXIDATIVE STRESS AND UNDER INFLUENCE OF ETHANOL ON THE MODEL OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF HEALTHY PERSONS
Zhernova E.V., Losenkov I.S., Vyalova N.M., Ivanova S.A. 314

PROGNOSTIC CRITERIA OF CHRONIC GLOMERULOPATHY IN CHILDHOOD
Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G. 319

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHANGES IN COLON IN RHEUMATOID ARTHRITIS
Zhmyleva O.S., Kozlova I.V., Myalina J.N. 324

THE PREVALENCE OF THE SYNDROME OF MALNUTRITION AMONG ELDERS 330
Ilnitski A.N., Praschayeu K.I., Krivetski V.V., Varavina L.Y., Fesenko V.V., Zhuravleva Y.V. 330

FAT-ACID COMPOSITION OF LIPIDS OF THE PLACENTA AT THE WOMEN WHO HAVE TRANSFERRED DURING PREGNANCY THE EXACERBATION OF THE HERPES-VIRUS INFECTION CONTAMINATION
Ishutina N.A. 334

DYNAMICS OF INDICATORS OF THE IMMUNE STATUS AND RIGIDITY OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION WITH OBESITY
Knyaseva L.I., Shishova A.S., Stepchenko M.A. 338

NEUROREHABILITATION: THE MODERN TECHNOLOGY TREATMENT OF POST-STROKE SPASTICITY
Korolev A.A., Suslova G.A. 344

THE BURNOUT SYNDROME OF YOUNG GENERATION
Kotova G.N., Savelev S.I., Zajcev V.M. 350

RONKOLEIKIN IN COMPLEX TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE
Kravchenko E.V., Kravchenko D.S. 355

FEATURES OF FORMATION OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANCY LATE REPRODUCTIVE AGE
Kryukova N.I., Kulavsky V.A., Kryukov A.A. 359

INTEGRATED PHYSIOLOGICAL – ANTHROPOMETRIC INVESTIGATION OF CHILDREN AND TEENS'S HEALTH
Lapteva E.A., Lubovtcev V.B. 362

PHYSIOLOGICAL VALUE OF ADAPTATION PROCESS IN MILITARY SERVICEMEN OF EMERGENCY SERVICE IN RELATION TO THE PREVIOUS RESIDENCY
Mukhametzhanov A.M., Smagulov N.K., Choi V.A. 366

THE BIOLOGICAL TISSUES MATRIX HISTOGENESIS WITH THEIR REGENERATION AT THE IMPLANTS WITH LAYERED PERIODIC STRUCTURE
Nikityuk I.E., Petrash V.V., Kubasov V.A., Zakharova N.G., Ilina L.V. 372

THE HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF HOSPICE IN RUSSIA
Ponomareva I.P. 377

THE CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF A SYNDROME OF INFRINGEMENTS OF MOVEMENT AT PEOPLE OF SENILE AGE
Praschcaeu K.I., Ilnitski A.N., Panikar V.I., Fesenko V.V., Krivetski V.V., Varavina L.Y., Krivtsunov A.N. 381

ANALYSIS OF EXPRESSION OF ALPHA-DEFENSINS IN THE LUNGS IN THE EXPERIMENTAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME
Prutkina E.V., Sepp A.V., Tsybikov N.N. 385

ESTIMATION OF THE CONDITION IN BRAIN HEMODYNAMICS AT PATIENTS WITH THE SYNDROME OF PAINFUL DYSFUNCTION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT
Semenov R.R., Gandylyan K.S., Karakov K.G., Khristoforando D.Y., Karpov S.M. 390

SUBSTANTIATION OF EMPLOYING METHODS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF HABITUAL DISLOCATION AND SUBLUXATION OF MANDIBLE
Sidorenko A.N. 394

ONYCHODYSTROPHY AGE, SEX, CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE FIRST FOOT FIRST TOE INGGROWN NAIL
Urazovskaya E.V. 398

ISSUES RELATED TO FRACTURE-DISLOCATION OF ACROMIAL EXTREMITY OF CLAVICLE
Fyodorov A.S., Starykh V.S., Drobotov V.N., Gribanov N.I. 402

STATE OF THE PERIODONTAL TISSUES IN TEENAGERS AND YOUNG PEOPLE ADDICTION IN TOBACCO
Fedorov V.A., Tarasova N.V., Bril E.A., Fedorova T.V. 408

EVALUATION OF DENTAL HEALTH EDUCATION OF PRESCHOOL CHILDREN IN DEPENDING ON THE SPECIES TEMPERAMENT
Fedorova T.V., Tarasova N.V., Bril E.A., Kovalevskiy V.A., Fedorov V.A. 411

EXPRESSION OF INHIBITOR OF APOPTOSIS BCL-2 IN RENAL – CELL CANCER
Cherdantseva T.M., Bobrov I.P., Klimachev V.V., Brjuhanov V.M., Lazarev A.F. 415

POLYOXIDONIUM EFFECT ON INDICES OF CELLULAR AND HUMORAL COMPONENTS OF IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH NODE-POSITIVE BREAST CANCER AT THE INITIAL STAGE OF NEOPLASIA
Chesnokova N.P., Barsukov V.Y., Zlobnova O.A., Bizenkova M.N. 420

ANTIBACTERIAL EFFECT OF AQUEOUS DISPERSIONS OF SILVER NANOPARTICLES ON THE GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS (ON EXAMPLE OF ESCHERICHIA COLI)
Shulgina T.A., Norkin I.A., Puchinan D.M. 424

CONTACT THE CONSTITUTIONAL EVOLUTION OF THE BODY SUCH AS THE AGE OF HIGHER NERVOUS ACTIVITY AND MENTAL FUNCTIONS
Schankin A.A, Malyshev V.G, Schankina G.I., Kosheleva O.A. 427

INFLUENCE OF VASCULAR REMODELING IN THE PROGRESSION OF CONGESTIVE ISCHEMIC GENESIS
Yarovova E.S., Kastanayan A.A., Ivanov I.V. 431

Pharmaceutical sciences

THE DEPENDENCE A CONSTANT OF DISTRIBUTION IN SYSTEM OCTANOL-WATER FROM STRUCTURAL PARAMETERS OF N-ALKYLSUBSTITUTED DERIVATIVES OF ANTHRANILIC ACID CALCULATED BY SEMI – EMPIRICAL METHODS
Andryukov K.V., Korkodinova L.M., Danilov Y.L., Vakhrin M.I., Vizgunova O.L. 437

BIOLOGICALLY ACTIVE SYNTETIC COMPOUNDS
Ivashev M.N., Kruglaya A.A., Savenko I.A., Usmanskiy U.V., Sergienko A.V., Lysenko T.A., Kuyantseva A.M., Arlt A.V., Zatsepina E.E., Sarkisyan K.H., Efremova M.P., Shemonaeva M.V., Maslikova G.V., Sampieva K.T., Strugovschik U.S., Vrubel M.E., Alieva M.U. 441

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND QUALITY EVALUATION OF MEDIBOROL'S SUPPOSITORIES
Shelekhova V.A., Krasnov E.A., Stepanova E.F. 445

Scientific reviews

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF WAYS OF PREVENTION AND TREATMENT OF BLEEDING FROM ACUTE EROSIVE-ULCERATIVE LESIONS OF UPPER PARTS OF GASTROINTESTINAL TRACT IN HARDBURNED
Okunev A.Y., Ergashev O.N., Vinogradov Y.M., Zinoviev E.V., Lagvilava T.O., Romanenkov N.S. *449*

VITAMINS AND ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN THE MANAGEMENT OF RECURRENT HERPES SIMPLEX INFECTIONS
Stepanov M.I., Arkhipov G.S. *456*

Lecture

SHORTCOMINGS IN THE IMPLEMENTATION OF OPENING G.A. ILIZAROV AND ALGORITHM FOR BEST ACTIVITY OF REPARATIVNOGO PROCESS
Sveshnikov A.A. *463*

RULES FOR AUTHORS *470*

УДК 616.72-002.775: 004.9: 615.847.8

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ КАК ФАКТОРА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЩЕЙ МАГНИТОТЕРАПИИ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

[1]Александров А.В., [2]Дегтярев В.К., [1]Ненашева Н.В., [2]Черкашина И.В., [1]Александрова Н.В., [1]Грехов Р.А., [1]Емельянова О.И., [2]Никитин М.В.

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» РАМН, Волгоград, e-mail:imlab@mail.ru;

[2]Филиал ФГУ «Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии Минздравсоцразвития России» СКК «Вулан», Геленджик, e-mail:vulan@vulan.ru

С целью изучения влияния метода общей магнитотерапии (хрономагнитотерапия на комплексе «Мультимаг») на параметры качества жизни при проведении реабилитационно-восстановительных мероприятий было обследовано 115 больных с достоверным остеоартрозом (ОА). Все обследованные больные ОА по всем шкалам опросника SF-36 до начала лечения имели низкие показатели качества жизни. Главным образом отмечалось ограничение ролевого функционирования, как за счет физического, так и за счет эмоционального состояния. Комплексная терапия с включением хрономагнитотерапии, в условиях климатобальнеологического курорта у больных ОА (n = 50) оказалась более эффективной в сравнении с раздельным применением магнитных полей (n = 32) и стандартного санаторно-курортного лечения (n = 33). Субъективная оценка здоровья самим больным показала себя как перспективный показатель эффективности проводимой терапии и должна стать неотъемлемой частью констатации ремиссии заболевания.

Ключевые слова: остеоартроз, качество жизни, хрономагнитотерапия, восстановительная терапия

STUDYING OF QUALITY OF LIFE AS FACTOR FOR ASSESSMENT OF GENERAL MAGNETOTHERAPY EFFICIENCY IN REHABILITATIVE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS PATIENTS

[1]Aleksandrov A.V., [2]Degtyaryov V.K., [1]Nenasheva N.V., [2]Cherkashina I.V., [1]Aleksandrova N.V., [1]Grekhoff R.A., [1]Emelyanova O.I., [2]Nikitin M.V.

[1]Federal State Budgetary Institution Research Institute for clinical and experimental rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, e-mail: imlab@mail.ru;

[2]Branch of Federal State Institution Russian scientific centre for rehabilitation and health resort «Vulan», Gelendzhik, e-mail:vulan@vulan.ru

We observed 115 patients suffering from osteoarthritis (OA) in order to study the influence of general magnetotherapy method (chronomagnetotherapy using Multimag complex) on parameters of patients' quality of life. All OA patients had low indices of quality of life on all scales of SF-36 questionnaire prior to beginning of the treatment. Mainly, restriction of role functioning was noted due to physical and emotional condition. Complex therapy including chronomagnetotherapy, in conditions of climate and balneologic health resort appeared to be more effective in OA patients (n = 50) as compared with separate application of magnetic fields (n = 32) and standard sanatorium treatment (n = 33). Subjective assessment of health by the patient proved to be perspective indicator of efficiency of carried therapy and should become an integral part of ascertaining of remission of the disease.

Keywords: osteoarthritis, quality of life, chronomagnetotherapy, rehabilitation

Разработка и изучение перспективных методов лечения остеоартроза (ОА) остается, по-прежнему, актуальной проблемой , что обусловлено высокой распространенностью данной патологии (20% населения земного шара страдает данным недугом) и заболеваемостью (8,2 на 100000 населения) [1, 3]. Поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц является непосредственной причиной стойкого снижения трудоспособности при ОА.

Одним из эффективных методов лечения ОА на реабилитационном этапе признана аппаратная физиотерапия. Выраженным противовоспалительным и трофикорегенеративным действием обладает низкочастотная магнитотерапия [4], для проведения которой в последнее время успешно используется магнитотерапевтическая установка «Мультимаг» (Касимовский приборный завод, г. Рязань, Россия).

Часто основными критериями эффективности лечения в клинических исследованиях являются медико-биологические параметры, однако они не отражают самочувствия больного и его функционирования в повседневной жизни. Интегральная информация о физическом, психологическом, духовном и социальном аспектах заболевания позволяет оценить эффективность лечения у конкретного больного. В последнее десятилетие практически все многоцен-

тровые рандомизированные исследования, посвященные сравнению эффективности различных программ терапии, наряду с традиционными клиническими критериями изучения эффективности лечения, включают оценку качества жизни (КЖ) [2], а для ОА еще и такой клинико-функциональный индекс, как WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) [5].

Цель работы: изучение влияния метода общей магнитотерапии (хрономагнитотерапия на комплексе «Мультимаг») на параметры качества жизни у больных остеоартрозом.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 115 больных с достоверным диагнозом ОА (94 женщины и 21 мужчина в возрасте от 31 до 74 лет). Средний возраст больных составил 57 ± 8,3 лет. Продолжительность заболевания менее 5 лет выявлена у 32 больных (27,8%), от 5 до 10 лет – у 45 (39,1%) и более 10 лет – у 38 (33,1%). Распределение пациентов по стадии патологического процесса было следующим: I стадия ОА диагностирована у 12 больных, II – у 85 больных, III – у 18 пациентов. У 107 пациентов (93,04%) отмечена генерализованная форма заболевания.

Больные ОА были разделены на три группы, сопоставимые по половому составу, возрасту, длительности и активности заболевания: основную ($n = 50$), группу сравнения ($n = 33$) и контрольную ($n = 32$). После стационарного лечения пациенты двух первых групп для прохождения ранней реабилитации (в сроки от 2 до 6 недель после выписки) направлялись на климатобальнеологический курорт (Санаторно-курортный комплекс «Вулан», Геленджик, Краснодарский край), где больные ОА из группы сравнения получали стандартную терапию, а пациенты основной группы – дополнительно 10 ежедневных сеансов хрономагнитотерапии бегущими магнитными полями (МП) на 8-канальном аппаратно-программном комплексе «Мультимаг» по методике лечения болезней опорно-двигательного аппарата (для пациентов с гонартрозом код лечебного режима PROG01C.MMET; для пациентов с коксартрозом код лечебного режима PROG01E.MMET). Больные ОА из контрольной группы получали на постгоспитальном этапе только сеансы хрономагнитотерапии (на базе НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград).

Качество жизни больных изучали с помощью общего опросника SF-36 (Short Form 36-item Health Status Questionnaire) [6], состоящего из 36 вопросов и включающего 8 шкал. Ответы пациентов на вопросы выражали в баллах от 0 до 100, большее количество баллов шкалы соответствовало более высокому уровню КЖ.

Для оценки эффективности терапии больных ОА также применяли индекс WOMAC, который является общепринятой анкетой, предназначенной для оценки симптомов заболевания самим пациентом с помощью содержащихся в ней 24 вопросов, распределенных по трем разделам. Первая субшкала содержит 5 вопросов, позволяет оценить болевую симптоматику. Вторая субшкала (2 вопроса) – выраженность ригидности суставов. Третья субшкала (17 вопросов) касается проявлений физической активности и ограничения подвижности коленных суставов. Ответы на эти вопросы дает сам пациент, при этом используется визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации и рекомендациями по этике биомедицинских исследований [7]. Критериями включения в исследование пациентов явились информированное согласие пациента, возраст больных менее 75 лет, соответствие диагностическим критериям ACR (1991 г.), ОА I–III стадии по Kellgren-Lawrens. В исследование не включались больные в возрасте < 18 и > 75 лет; с IV стадией ОА (невозможность длительного нахождения в статическом положении во время процедуры); наличием ожирения (индекс массы тела больше 30); нарушениями сердечного ритма; наличием инородных магнитных тел (электростимулятор); геморрагическими васкулитами и другими патологическими процессами, сопровождающимися повышенной кровоточивостью; выраженной недостаточностью кровообращения IIБ–III стадий; системными заболеваниями крови; острыми инфекционными заболеваниями; сопутствующей тяжелой соматической патологией; беременностью; индивидуальной непереносимостью воздействия магнитного поля (МП).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программного пакета STATISTICA (Statistica for Windows, Release 6.1, StatSoft Inc., USA).

Результаты исследования и их обсуждение

Все обследованные нами больные ОА по всем шкалам опросника имели низкие показатели качества жизни (табл. 1). Главным образом отмечалось ограничение ролевого функционирования, как за счет физического состояния, так и за счет эмоционального состояния. Низкие показатели по шкале ролевого физического функционирования (РФФ) у больных остеоартрозом свидетельствуют о том, что их повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием больных. Физическое здоровье ограничено, в том числе и болью, которая у наших пациентов заметно влияет на физическую активность, а невысокие значения шкалы интенсивности боли (ИБ) свидетельствуют о выраженности симптома.

Низкие показатели шкалы ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) предполагают отрицательное влияние эмоционального состояния исследуемых на выполнение работы или другой обычной повседневной деятельности, включая увеличение затрат времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества. Можно предположить, что у пациентов ОА в первую очередь страдает физическая активность, которая определяет выполнение ими своих ежедневных обязанностей. Это, в свою очередь, усугубляет психологическое состояние больного

и ведет к ограничению полноценной общественной жизни.

Таблица 1

Средние показатели шкал SF-36 у больных остеоартрозом (n = 115)

Шкалы SF-36	M, баллы	SD
Физическое функционирование	46,14	21,21
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	13,04	24,85
Интенсивность боли	33,39	16,45
Общее состояние здоровья	45,86	12,79
Жизненная активность	46,36	16,20
Социальное функционирование	55,2	12,47
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	15,85	20,03
Психическое здоровье	54,41	14,45

При проведении анализа показателей КЖ у пациентов ОА всех групп в динамике (до получения восстановительной терапии и после нее) были выявлены следующие закономерности. В контрольной группе больных ОА, получавших сеансы хрономагнитотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях, отмечалось достоверное повышение показателей, отражающих физическую составляющую здоровья: значение шкалы физического функционирования увеличилось в 1,5 раза (p = 0,048), ролевого физического функционирования – в 3 раза (p = 0,036). Это объяснимо непосредственным влиянием МП на субстрат заболевания, представленный всеми морфологическими единицами суставов. Прирост остальных показателей в этой группе был незначителен.

В группе сравнения, больные которой получали стандартное санаторно-курортное лечение, напротив, отмечалось достоверное повышение показателей шкал, характеризующих психический компонент здоровья. Так, трехнедельное пребывание в измененных условиях жизни и климата создало предпосылки для положительной динамики значений шкалы ролевого эмоционального функционирования в 1,5 раза (p = 0,024) (рис. 1). Эмоциональный фон этих больных мог быть сформирован сменой условий проживания, удаленностью от бытовых трудностей, семейных и профессиональных проблем, появлением новых знакомств, приобретением новых впечатлений.

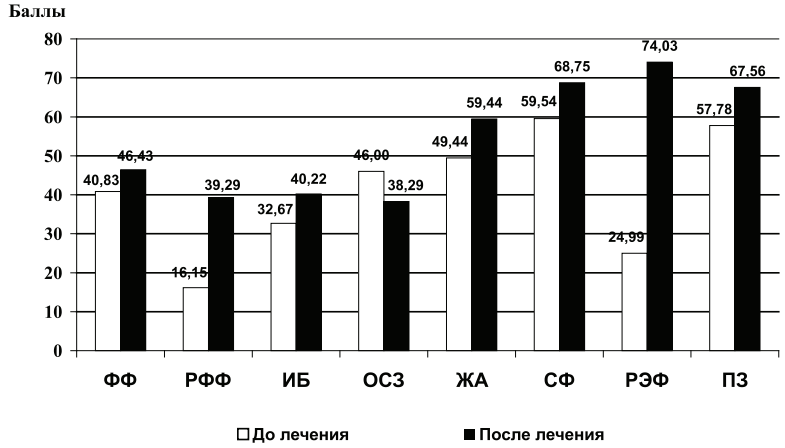


Рис. 1. Показатели качества жизни у больных остеоартрозом в группе сравнения (до и после лечения). Примечание: по оси X: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ – интенсивность боли; ОСЗ – общее состояние здоровья; ЖА – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье; по оси Y – количество баллов по шкале опросника SF-36

Изменение показателей всех шкал опросника наиболее выражено у пациентов основной группы, получавших сеансы хрономагнитотерапии в санаторно-курортных условиях (рис. 2). У этих больных ОА наблюдается достоверная положительная динамика как по физическому компоненту здоровья, так и по психическому. Уровень значений по шкале ролевого физического функционирования повысился в 4,5 раза (p = 0,037), ролевого эмоционального функционирования – в 3 раза (p = 0,022). Показатель шкалы интенсивности боли, свидетельствующий о способности заниматься нормальной деятельностью, включая работу по дому и вне его, также увеличился практически в 1,5 раза (p = 0,0098). Уровень социального функционирования,

характеризующего удовлетворенность степенью социальной активности (общением, проведением времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе), повысился у этих больных практически в 3 раза ($p = 0{,}0058$). Положительная динамика описанных показателей свидетельствует о целесообразности комплексного восстановительного лечения, направленного как на физическое, так и на психическое здоровье.

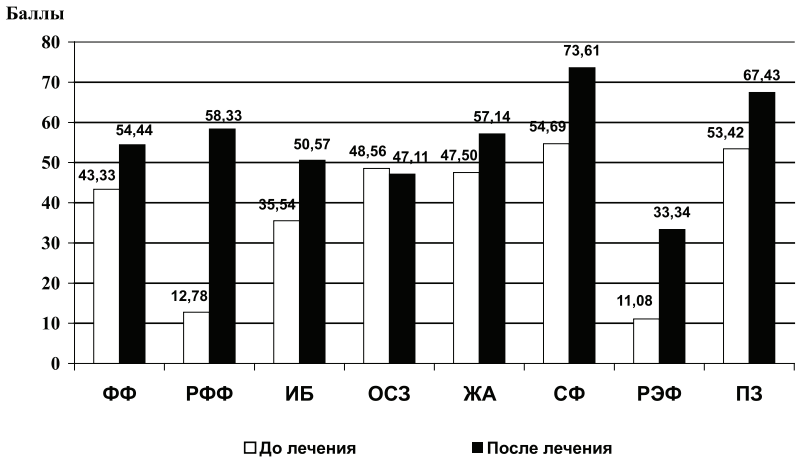


Рис. 2. Показатели качества жизни у больных остеоартрозом в основной группе (до и после лечения). Примечание: по оси X: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ – интенсивность боли; ОСЗ – общее состояние здоровья; ЖА – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье; по оси Y – количество баллов по шкале опросника SF-36

Незначительное ($p > 0{,}05$) снижение показателей шкалы общего состояния здоровья, наблюдаемое в основной группе и группе сравнения, оцениваемое уже после успешного, полного положительных эмоций лечения, можно объяснить возвращением к обычным условиям жизни. Подобных изменений у больных контрольной группы не наблюдалось, по-видимому, по тем же причинам: эти пациенты продолжали получать лечение в привычных средовых условиях.

На фоне применения хромомагнитотерапии у больных значительно улучшилось состояние физического здоровья при выполнении ежедневных обязанностей дома и на работе. Подобный результат наблюдался у больных ОА как в основной группе, так и в контрольной. Тем не менее в группе пациентов, получавших лечение в условиях курорта специфического профиля, наблюдался более выраженный эффект положительной динамики.

Для оценки эффективности применяемого нами восстановительного лечения были изучены показатели WOMAC. В табл. 2 представлены исходные показатели индекса WOMAC во всех изучаемых группах пациентов с ОА.

После проведенной реабилитационной терапии наблюдалось изменение индекса WOMAC во всех изучаемых группах больных ОА. Однако следует отметить, что наименьшей динамике подверглись показатели в группе сравнения: суммарный показатель снизился на 33,82 % ($p = 0{,}038$), что значительно ниже, чем в основной ($p = 0{,}029$) и контрольной ($p = 0{,}045$) группах. Этот результат находит объяснение, если учитывать, что шкала WOMAC вовсе не дает характеристику психической составляющей такой нозологии, как остеоартроз. А мы уже отмечали, что в группе сравнения значения шкалы SF-36 повышаются именно за счет этого компонента.

Таблица 2

Средние исходные показатели индекса WOMAC у больных остеоартрозом (в баллах)

Шкалы WOMAC	M	SD
Боль	57,4	3,5
Скованность	49,0	3,0
Двигательная активность	58,7	3,8
Суммарный показатель	55,0	3,4

При сравнении индекса WOMAC в основной и контрольной группах наиболее динамичным в первой группе оказался показатель скованности. На фоне применения хромомагнитотерапии у больных основной группы было отмечено достоверно значимое по сравнению с контролем уменьшение скованности (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей WOMAC на фоне лечения больных остеоартрозом в основной и контрольной группах (в баллах)

Показатели WOMAC	Статистические показатели	Больные остеоартрозом			
		Основная группа (n = 50)		Контрольная группа (n = 32)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль	M SD p	77,3 2,7 -	43,2 4,9 0,015	78,3 4,7 -	50,7 3,1 0,031*; 0,048**
Скованность	M SD p	62,2 2,2 -	38,1 2,7 0,027	65,2 4,2 -	45,7 3,1 0,024*; 0,039**
Двигательная активность	M SD p	81,1 4,3 -	43,3 3,1 0,022	79,1 2,3 -	52,8 4,2 0,045*; 0,049**
Суммарный показатель	M SD p	73,5 3,1 -	41,53 3,6 0,023	72,5 3,4 -	49,7 3,5 0,032*; 0,037**

Примечание: M – средняя величина; SD – величина среднеквадратичного отклонения; * – достоверность отличий от исходных данных; ** – от данных основной группы (после лечения).

Аналогично изменению скованности наблюдалось уменьшение выраженности болевого синдрома в основной группе по сравнению с контрольной группой. Улучшение функционального состояния по WOMAC наблюдалось в обеих группах больных, однако достоверно значимое улучшение двигательной активности было достигнуто в контрольной группе.

При изучении индекса WOMAC получены несколько иные данные, чем при анализе показателей SF-36. Подчеркнем, что и тот, и другой опросник носит субъективный характер. Однако индекс WOMAC в отличие от SF-36, который характеризует и физическое, и психическое здоровье пациентов, отражает лишь физическое состояние больных, что позволяет применять показатели для субъективной (что особенно важно) оценки эффекта от получаемого лечения.

Выводы

Применение хрономагнитотерапии в комплексном лечении больных ОА соответствует условиям целенаправленной реабилитации, способствует существенному повышению эффективности лечения этого заболевания, положительно влияет на функциональную активность суставов, повышает уровень физического и психического здоровья, способствует улучшению показателей качества жизни пациентов. Комплексная терапия, включающая хрономагнитотерапию, в условиях климатобальнеологического курорта у больных ОА оказалась более эффективной в сравнении с раздельным применением магнитных полей и стандартного санаторно-курортного лечения.

Субъективная оценка здоровья непосредственно самим больным показала себя как перспективный показатель эффективности проводимой терапии и должна стать неотъемлемой частью констатации ремиссии заболевания.

Список литературы

1. Зборовский А.Б., Фофанова Н.А., Мозговая Е.Э. Ревматические болезни и ревматологическая служба в Южном федеральном округе: состояние и перспективы // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 3. – С. 4–6.

2. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине/ Под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко. – М: ОЛМА-Медиагрупп, 2007. – С. 169–170.

3. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 326 с.

4. Улащик В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. – Минск: Книжный дом, 2008. – С. 359–362.

5. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Bellamy N. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee // J. Rheumatol. – 1988. – №15. – P. 1833–1840.

6. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection // Medical Care. – 1992. – Vol. 30. – P. 473–483.

7. Weijer C. Dickens B., Meslin E. M. Bioethics for clinicians: 10. Research ethics // CMAJ. – 1997. – № 156. – P. 1153–1157.

References

1. Zborovskijj A.B., Fofanova N.A., Mozgovaja E.Eh. Revmaticheskie bolezni i revma-tologicheskaja sluzhba v Juzhnom federal'nom okruge: sostojanie i perspektivy // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2007. no. 3. pp. 4–6.

2. Novik A. A., Ionova T. I. Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medi-cine/ Pod red. akademika RAMN Ju. L. Shevchenko. Moskva: OLMA-Mediagrupp, 2007. pp. 169–170.

3. Revmatologija. Klinicheskie rekomendacii / Pod red. akad. RAMN E.L. Nasonova. Moskva: GEhOTAR-Media, 2011. 326 p.

4. Ulashhik V. S. Fizioterapija. Universal'naja medicinskaja ehnciklopedija. Minsk: Knizhnyjj dom, 2008. pp. 359-362.

5. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Bellamy N. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee // J. Rheumatol., 1988, no. 15, pp. 1833–1840.

6. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection // Medical Care, 1992, Vol. 30, pp. 473–483.

7. Weijer C. Dickens B., Meslin E.M. Bioethics for clinicians: 10. Research ethics // CMAJ, 1997, no. 156, p. 1153–1157.

Рецензенты:

Зборовский А.Б., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград;

Краюшкин С.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой амбулаторной и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 28.06.2012.

УДК 616.366-002

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ», Саратов, e-mail:anisimova_ekaterina@list.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей пищевого поведения, факторов его регуляции у пациентов с заболеваниями желчного пузыря. В исследование включены пациенты с заболеваниями желчного пузыря при разных вариантах нарушений трофологического статуса. Был проведен анализ особенностей пищевого поведения, определены клинические особенности течения болезней желчного пузыря, выполнена антропометрия. Определялось также содержание лептина в сыворотке крови, содержание цитокинов в гастробиоптатах. У пациентов с воспалительными и дисфункциональными заболеваниями желчного пузыря с низким ИМТ чаще отмечался абдоминальный болевой синдром, при ожирении преобладал синдром билиарной диспепсии. У всех включенных в исследование пациентов с ожирением и патологией желчного пузыря наблюдались все типы нарушений пищевого поведения, однако преобладал экстернальный тип. У больных с низкой массой тела ограничительный тип. При нарушении пищевого поведения на фоне ожирения отмечается повышение уровня лептина, также выявлено повышение содержания цитокинов в гастробиоптатах при бескаменном холецистите. Однако чаще гиперпродукция цитокинов регистрировалась у пациентов с сочетанием заболеваний желчного пузыря и ожирением.

Ключевые слова: заболевания желчного пузыря, пищевое поведение, ожирение

FEATURES OF FOOD BEHAVIOR AT DISEASES OF A GALL BLADDER

Anisimova E.V., Kozlova I.V., Volkov S.V.

[1]Saratov State Medical Universityn.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: :anisimova_ekaterina@list.ru

The analysis of interrelation of features of food behavior, factors of its regulation at patients with diseases of a gall bladder is carried out. Patients are included in research with diseases of a gall bladder at different options of violations on weight. The analysis of features of food behavior was carried out, clinical features of a course of diseases of a gall bladder are defined, growth and weight indicators . The contents leptin in blood serum, the contents cytokines in in stomach fabrics was defined also. At patients with inflammatory and dysfunctional diseases of a gall bladder with low weight the abdominalny pain syndrome was more often noted, at obesity the syndrome of a biliarny dispepsiya prevailed. At all the patients included in research with obesity and pathology of a gall bladder all types of violations of food behavior were observed, the eksternalny type however prevailed. Patients with low weight have bodies restrictive type. At violation of food behavior against obesity it is noted level increases leptin, contents increase cytokines in stomach fabrics is also revealed at cholecystitis. However more often hyper production cytokines was registered at patients with a combination of diseases of a gall bladder and obesity.

Keywords: diseases of a gall bladder, food behavior, obesity

Функциональные расстройства желчного пузыря и хронический некалькулезный, или бескаменный холецистит (ХБХ) – наиболее распространенные заболевания не только билиарного тракта, но и органов пищеварения в целом. Патология чаще встречается у женщин, хотя в последние годы отмечается рост заболеваемости среди мужчин [3, 5, 6].

Параллельно росту болезней желчного пузыря возрастает число пациентов с ожирением. Доказана роль наследственной предрасположенности, возрастных, половых, профессиональных факторов, дисфункций нервной и эндокринной систем [2]. Обсуждается роль нарушений пищевого поведения в развитии ожирения [2].

Пищевое поведение – культура потребления и режимы приема пищи, вкусовые предпочтения, стиль питания, которые во многом зависят от социальных, семейных, биологических, этнических факторов [5]. Пищевое поведение человека контролируется сложной системой, важным звеном которой является гуморальная регуляция [1], в том числе, с участием гастроинтестинальных гормонов, пептидов [13]. К наиболее важным гормонам-регуляторам относят лептин, грелин, холецистокинин, обестатин другие нейротрансмиттеры [6, 8, 11]. Нарушение соотношения нейротрансмиттеров во многом формирует атипичное пищевое поведение[9,12].

Среди эндокринных корректоров пищевого поведения внимание исследователей привлекает гормон лептин [2], который продуцируется адипоцитами подкожно-жировой клетчатки, синтезируется в плаценте, в слизистой дна желудка, скелетных мышцах, эпителии молочных желез. По химическлй структуре лептин близок к цитокинам [6, 7]. Он подавляет чувство голода, угнетает секрецию инсулина, вызывает инсулинорезистентность скелетных мышц и жировой ткани, усиливает термогенез [2]. Повышение уровня циркулирующего лептина в крови стимулирует ожирение и артериальную гипертензию [6, 7, 8, 10].

Анализ пищевого поведения и факторы его регуляции при болезнях желчного пузыря, исследования его связи с трофологическим статусом не проводились.

Цель исследования – определить особенности пищевого поведения, факторы его регуляции у пациентов с заболеваниями желчного пузыря.

Материалы и методы исследования

В исследование включены пациенты с заболеваниями желчного пузыря при разных вариантах нарушений трофологического статуса. Распределение пациентов по группам приведено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов с болезнями желчного пузыря по группам в зависимости от трофологического статуса

Группа	Нозология	Нарушение трофологического статуса
1 группа (n = 30)	ХБХ	Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²)
2 группа (n = 22)	ХБХ	Нормальная масса (ИМТ ≤ 24 кг/м²)
3 группа (n = 22)	ХБХ	Низкая масса тела (ИМТ ≤ 18,5 кг/м²)
4 группа (n = 22)	ДЖВП	Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²)
5 группа (n = 22)	ДЖВП	Нормальная масса (ИМТ ≤ 24 кг/м²)
6 группа (n = 22)	ДЖВП	Низкая масса тела (ИМТ ≤ 18,5 кг/м²)
7 группа (n = 25)	Практически здоровые лица (группа контроля)	

Критериями исключения пациентов из исследования служили тяжелые соматические заболевания, опухоли любой локализации, хронические инфекции (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, вирусные гепатиты), анамнестические сведения о наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта, подтвержденных медицинской документацией, и отказ больного от обследования.

Анализ особенностей пищевого поведения был проведен по вопросникам (DEBQ,1986), определены клинические особенности течения болезней желчного пузыря, выполнена антропометрия, биохимический анализ крови с определением холестерина, липидного спектра. Определялось также содержание лептина в сыворотке крови методом ИФА (тест система «Diagnostics Biochem, Canada Inc.»), содержание цитокинов в гастробиоптатах – методом ИФА (набор «Vector best»,Россия). Материал для определения цитокинов в гастробиоптатах забирали при гастроскопии из антрального отдела желудка.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью статистического пакета программ «EXCEL» и «STATISTICA».

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ».

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 2 представлено распределение пациентов по полу и возрасту.

Как видно из табл. 2, большинство включенных в исследование составили женщины (60%), средний возраст которых 38,6 ± 2,33 лет.

В табл. 3 представлены клинические особенности заболеваний желчного пузыря в зависимости от трофологического статуса. Обнаружено, что у пациентов с воспалительными и дисфункциональными заболеваниями желчного пузыря с низким ИМТ чаще отмечался абдоминальный болевой синдром, при этом преобладала постоянная ноющая боль в правом подреберье, усиливающаяся после еды. При ожирении преобладал синдром билиарной диспепсии (горечь во рту, тошнота, тяжесть в эпигастрии).

Таблица 2

Распределение пациентов с болезнями желчного пузыря по полу, возрасту, индексу массы тела

Показатели	1 группа пациентов с ХБХ (ИМТ > 30 кг/м²) (n = 30)	2 группа пациентов с ХБХ (ИМТ ≤ 24 кг/м²) (n = 22)	3 группа пациентов с ХБХ (ИМТ ≤ 18,5 кг/м²) (n = 22)	4 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ > 30 кг/м²) (n = 22)	5 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ ≤ 24 кг/м²) (n = 22)	6 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ ≤ 18,5 кг/м²) (n = 22)	7 группа контроля (практически здоровые люди) (n = 25)
Возраст, лет	49,29 ± 1,44	40,1 ± 1,88	42,4 ± 1,76	37,4 ± 1,28	38,9 ± 1,26	38,8 ± 1,27	38,64 ± 2,33
Мужчины, %	13(43,3%)	9(40,9%)	8(36,4%)	8(36,4%)	9(41%)	11(50%)	10(40%)
Женщины, %	17(56,7%)	13(59,1%)	14(63,6%)	14(63,6%)	13(59%)	11(50%)	15 (60%)
ИМТ	33,15 ± 0,33	21,76 ± 0,28	17,89 ± 0,33	33,10 ± 0,41*#♦	23,1 ± 0,38	17,85 ± 0,45*#	22,23 ± 0,46

Примечания:

* – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц ($p < 0,05$);

– показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП с нормальной массой тела ($p < 0,05$);

♦ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП с недостаточностью питания и дефицитом массы тела ($p < 0,05$).

Таблица 3

Клинико-анамнестические особенности пациентов с заболеваниями желчного пузыря при различном трофологическом статусе

Показатели	1 группа пациентов с ХБХ (ИМТ > 30 кг/м²) (*n* = 30)	2 группа пациентов с ХБХ (ИМТ ≤ 24 кг/м²) (*n* = 22)	3 группа пациентов с ХБХ (ИМТ ≤ 18,5 кг/м²) (*n* = 22)	4 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ > 30 кг/м²) (*n* = 22)	5 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ ≤ 24 кг/м²) (n = 22)	6 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ ≤ 18,5 кг/м²) (*n* = 22)
Характер боли: 1) приступообразная 2) постоянная	 6(20%) 14(46,7%)	 6(27,3%) 16(72,7%)	 5(22,7%) 17(77,3%)	 2(9%)#♦ 9(40,9%)#♦	 7(31,8%) 15(68,2%)	 5(22,7%) 17(77,3%)
Горечь во рту	26(86,36%)#	12(54,5%)	12(54,5%)#	11(50,0%)	12(54,5%)	9(40,9%)
Тошнота	20(70,0%)	11(50,0%)	7(31,8%)	7(31,8%)	10(45,5%)	8(36,3%)
Рвота	13(43,3%)	5(22,7%)	3(13,6%)	1(4,5%)	3(13,6%)	3(13,6%)
Давность анамнеза (лет)	18 ± 2,6♦	15 ± 2,1	17 ± 2,6	12 ± 2,4	8 ± 2,3	10 ± 2,8

Примечания:

– показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП с нормальной массой тела ($p < 0,05$);

♦ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с недостаточностью питания и дефицитом массы тела ($p < 0,05$).

Анамнез по патологии желчного пузыря был более продолжительным у лиц с ожирением и менее продолжительным у пациентов с нормальной массой тела.

В табл. 4 представлены варианты нарушений пищевого поведения при заболеваниях желчного пузыря. Нами выделены три основных типа нарушений пищевого поведения: экстернальное (прием пищи неосознанно, всегда при виде пищи), эмоциогенное или гиперфагическая реакция на стресс, ограничительное пищевое поведение, когда на фоне строгих диет развивается диетическая депрессия, сменяющаяся периодом переедания, новым интенсивным набором веса и снижением самооценки.

Таблица 4

Варианты нарушений пищевого поведения и характер питания при болезнях желчного пузыря

Особенности пищевого поведения	1 группа пациентов с ХБХ (ИМТ > 30 кг/м²) (*n* = 30)	2 группа пациентов с ХБХ (ИМТ ≤ 24 кг/м²) (*n* = 22)	3 группа пациентов с ХБХ (ИМТ ≤ 18,5 кг/м²) (*n* = 22)	4 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ > 30 кг/м²) (*n* = 22)	5 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ ≤ 24 кг/м²) (*n* = 22)	6 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ ≤ 18,5 кг/м²) (*n* = 22)	7 группа контроля (практически здоровые люди) (*n* = 25)
Эмоциогенное ПП	6(20,0%)	2(9,1%)	2(9,1%)	5(22,7%)	3(13,6%)	3(13,6%)	2(9,1%)
Экстернальное ПП	14(46, 7%)♦	6(27,3%)	3(13,6%)	8(36,4%)♦	9(40,9%)	1(4,5%)#	6(27,3%)*
Ограничительное ПП	10(33,3%)	5(22,7%)	8(36,4%)	7(31,8%)	3(13,6%)	8(36,4%)	3(13,6%)
Отсутствие нарушений	-	9(40,9%)	9(40,9%)#	2(9,1%)#♦	7(31,8%)	9(40,9%)#	14(50,0%)
Характер питания: – белковая – углеводная – жирная	 3(10,0%) 10(33,3%) 17(56,7%)#♦	 5(22,7%) 12(54,5%) 5(22,7%)	 6(27,3%) 10(45,4%) 6(27,3%)	 3(13,6%) 7(31,8%)#♦ 12(54,5%)#♦	 5(22,7%) 15(68,2%) 2(9,1%)	 6(27,3%) 14(63,6%) 2(9,1%)	 9(22,7%) 14(68,2%) 2(9,1%)

Примечания:

– показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП с нормальной массой тела ($p < 0,05$);

♦ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП с недостаточностью питания и дефицитом массы тела ($p < 0,05$).

У всех включенных в исследование пациентов с ожирением и патологией желчного пузыря наблюдались все типы нарушений пищевого поведения, однако преобладал экстернальный тип. У пациентов с нормальной массой тела чаще регистрировался экстернальный тип нарушения пищевого поведения, а у больных с низкой массой тела ограничительный тип. Следует отметить, что эпизоды нарушений пищевого поведения были и у здоровых людей, с преобладанием экстернального типа.

Анализ особенностей питания свидетельствует об увеличении в рационе доли жирной и жареной пищи при ожирении. У лиц с билиарной патологией с нормальной и низкой массой тела преобладала в рационе углеводная еда.

Результаты исследования содержания лептина в сыворотке крови приведены в табл. 5.

Таблица 5

Концентрация лептина в сыворотке крови у больных при заболеваниях желчного пузыря

Лабораторные показатели	1 группа пациентов с ХБХ (ИМТ > 30 кг/м²) (*n* = 30)	2 группа пациентов с ХБХ (ИМТ ≤ 24 кг/м²) (*n* = 22)	3 группа пациентов с ХБХ (ИМТ ≤ 18,5 кг/м²) (*n* = 22)	4 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ > 30 кг/м²) (*n* = 22)	5 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ ≤ 24 кг/м²) (*n* = 22)	6 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ≤18,5 кг/м²) (n = 22)	7 группа контроля (практически здоровые люди) (*n* = 25)
Содержание лептина в сыворотке крови, нм/мл	66,26 ± 2,54*#♦	17,48 ± 1,21	28,85 ± 1,12*#	64,32 ± 2,84*#♦	16,71 ± 1,00	24,85 ± 1,10*#	18,29 ± 1,19

Примечания:

* – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ХБХ с нормальной массой тела;

– показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП с нормальной массой тела ($p < 0,05$);

♦ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с недостаточностью питания и дефицитом массы тела ($p < 0,05$).

Установлено, что при нарушении пищевого поведения на фоне ожирения отмечается повышение уровня лептина вместо ожидаемого физиологического снижения. Этот результат во многом связан с развитием лептинорезистентности, среди причин которой важное значение имеют нарушения проникновения лептина через гематоэнцефалический барьер, аномалия в структуре белка – носителя лептина, аномалия гипоталамических рецепторов, чувствительных к лептину [2]. При трофологической недостаточности установлено незначительное повышение уровня лептина в сыворотке крови, что отражает его физиологическую функцию [6].

Таким образом, ожирение при хроническом бескаменном холецистите ассоциировано с повышением содержания лептина, который усугубляет нарушения пищевого поведения. Лептин обладает провоспалительным действием [7]. Возможна его роль в развитии системного воспаления.

Нами исследованы факторы иммунологической регуляции – цитокины. Результаты исследования цитокинов (интерлейкин-6, ФНО-альфа) в гастробиоптатах пациентов с заболеваниями желчного пузыря представлены в табл. 6.

Выявлено повышение содержания цитокинов в гастробиоптатах при бескаменном холецистите. Однако чаще гиперпродукция цитокинов регистрировалась у пациентов с сочетанием заболеваний желчного пузыря и ожирением.

Таблица 6

Лабораторные показатели	1 группа пациентов с ХБХ (ИМТ > 30 кг/м²) (*n* = 30)	2 группа пациентов с ХБХ (ИМТ <I 24 кг/м²) (*n* = 22)	3 группа пациентов с ХБХ (ИМТ ≤ 18,5 кг/м²) (*n* = 22)	4 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ > 30 кг/м²) (*n* = 22)	5 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ ≤ 24 кг/м²) (*n* = 22)	6 группа пациентов с ДЖВП (ИМТ ≤ 18,5 кг/м²) (n = 22)	7 группа контроля (практически здоровые люди) (*n* = 25)
ИЛ-6	1,14 ± 0,27*	0,82 ± 0,3	0,92 ± 0,15	0,76 ± 0,24	0,64 ± 0,28	0,69 ± 0,31	0,41 ± 0,2
ФНО-альфа	34,44 ± 2,2#♦	9,27 ± 2,98	12,1 ± 3,1	11,52 ± 2,66#♦	3,84 ± 2,17	5,61 ± 3,45	1,71 ± 0,65

Примечания: * – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ХБХ с нормальной массой тела;

– показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ДЖП с нормальной массой тела ($p < 0,05$);

♦ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с недостаточностью питания и дефицитом массы тела ($p < 0,05$).

Повышение продукции про- и противовоспалительных цитокинов в тканях желудка отражает изменение иммунной реактивности организма, цитокины инициируют воспаление. Описано также влияние на трофологический статус в результате стимуляции секреции лептина [9]. Это подтверждается выявлением прямой корреляционной связи между уровнем лептина и содержанием цитокинов в гастробиоптатах у пациентов с нарушениями трофологического статуса.

Выводы

1. Особенности клинических проявлений хронического бескаменного холецистита и дисфункциональных расстройств желчного пузыря проявляются ярче у пациентов с нарушением трофологического статуса: при этом у пациентов с ожирением преобладают проявления билиарной диспепсии, а у пациентов с низкой массой тела – абдоминальный болевой синдром.

2. У пациентов с хроническим бескаменным холециститом, дисфункциональными расстройствами желчного пузыря при ожирении и нормальной массе тела выявлены преимущественно нарушения пищевого поведения в виде экстернального варианта, при сниженном весе – ограничительный тип.

3. Концентрация лептина в сыворотке крови существенно повышена у пациентов с заболеваниями желчного пузыря на фоне ожирения, однако эти изменения не сопровождаются уменьшением употребления пищи, что косвенно свидетельствует о развитии при билиарной патологии лептинорезистентности.

4. В гастробиоптатах повышена продукция цитокинов с про- и противовоспалительными свойствами, между уровнем лептина и цитокинами – прямая корреляционная связь.

Список литературы

1. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция.//Ожирение и метаболизм. – 2004. – №2. – С. 1–4.

2. Звенигородская Л.А. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом / Л.А. Звенигородская, Т.В. Кучеренко // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2007. – Т.1. – С. 24–27.

3. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – М.: Изд-во «Анахарсис», 2006. – С. 159.

4. Комарова Ф.И, Гребенева А.Л. Руководство по гастроэнтерологии. – М.: Медицина, 1995. – Т.2. – С. 370–376.

5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Изд-во «Анахарсис», 2009. – С. 184.

6. Манцорос Х.С. Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека // Международный журнал мед. практики. – 2000. – №9. – С. 57–67.

7. Barrachina M.D. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin term food intake in lean mice / Barrachina M.D., Martines V., Wang et al.L.//J.List. – 1997. – Vol.94, №19. – P. 10455–10460.

8. Cummings D.E. Gastrointestinal regulation of food intake/ Cummings D.E., Overduin J.//J.Clin.Invest. – 2007. – Vol.117, №1. – P.13-23.

9. Drucker D.J. The biology of incretin hormones/ Drucker D.J.//Cell. Metab. – 2006. – Vol.3. – P. 153–165.

10. Matson C.A. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight / Matson C.A., Reid D.F., Cannon T.A.//Am.J.Psysiol. – 2000. – Vol.278. – P. 1275–1278.

11. Ritter R.C. Gastrointestinal mechanisms of satiation for food/ Ritter R.C. // Physiol.Behav. – 2004. – Vol.84. – P. 249–237.

12. Rozin P. Towards a Psychology of food choice // Institut Danone,1998. – 265 p.

13. Strader A.D. Gastrointestinal hormones and food intake / A.D. Strader, S.C. Woods //Gastroenterologi. – 2005. – Vol.128. – P. 175–191.

14. Unger D.H. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders/ Unger D.H., Orsi L. // FASEBJ – 2001. – Vol.15. – P. 21–312.

References

1. Voznesensky T.G.*Frustration of food behavior at obesity and them correction.Obesity and a metabolism,* 2004. –no.2, pp. 1–4.

2. Zvenigorodsky L.A.*Type of food behavior and hormones of food behavior at patients with metabolic syndrome.Experimental clinical gastroenterology*. 2007. no.1, pp.24–27.

3. Ilchenko A.A. *Diseases of a gall bladder and bilious ways. M: Publishing house «Anakharsis».* 2006, p. 159.

4. Komarova F.I, Grebeneva A.L. *Guide to gastroenterology. M. Medicine.* 1995. no.2. pp. 370–376.

5. Lazebnik L.B., Zvenigorodsky L.A.*Metabolic syndrome and digestive organs. M: Publishing house «Anakharsis»*. 2009, p 184.

6. Mantsoros H.S.*Modern ideas of a role leptin in development of obesity and the related diseases of the person*. *International magazine of medical practice*. 2000. no. 9, pp. 57-67.

7. Barrachina M.D. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin term food intake in lean mice/ Barrachina M.D., Martines V., Wang et al.L. // J.List. 1997. Vol.94, no. 19. pp. 10455–10460.

8. Cummings D.E. Gastrointestinal regulation of food intake/ Cummings D.E., Overduin J.//J.Clin.Invest. 2007. Vol.117, no.1. pp. 13–23.

9. Drucker D.J. The biology of incretin hormones / Drucker D.J.// Cell. Metab. 2006. Vol.3. pp. 153–165.

10. Matson C.A. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight/ Matson C.A., Reid D.F., Cannon T.A. // Am.J.Psysiol. 2000. Vol.278. pp. 1275–1278.

11. Ritter R.C. Gastrointestinal mechanisms of satiation for food // Physiol.Behav. 2004. Vol.84. pp. 249–237.

12. Rozin P. Towards a Psychology of food choice // Institut Danone,1998. – 265 p.

13. Strader A.D. Gastrointestinal hormones and food intake / A.D. Strader, S.C. Woods // Gastroenterologi. 2005. Vol.128. pp.175–191.

14. Unger D.H. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders/ Unger D.H., Orsi L. // FASEBJ 2001. Vol.15. pp. 21–312.

Рецензенты:

Лямина Н.П., д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГБУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов;

Трубецков А.Д., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФБУН «Саратовский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 23.05.2012.

УДК 618.11-066:161-066

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИЕЙ, В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ

Антонеева И.И., Сидоренко Е.Г., Абакумова Т.В., Пирмамедова С.С.

Ульяновский государственный университет, Ульяновск, e-mail: Naum-53@yandex.ru

Рак шейки матки занимает седьмое место среди всех злокачественных опухолей. Для диагностики злокачественных опухолей применяют определение опухолевых маркеров, характеризующих к опухолевой прогрессии клетки. В операционно-биопсийных препаратах 45 больных при начальном процессе рака шейки матки (T Ia1-Ia2), местно-ограниченном процессе (T Ib IIa) и распространенном процессе (T IIb-IV), определяли иммуногистохимически уровень экспрессии p53, Bcl-2 и эпидермального фактора роста. Выявлено усиление экспрессии p53 в эпителии и снижение в строме при прогрессировании рака шейки матки. Экспрессия Bcl-2 в строме и эпителии повышается на стадии Ib-IIa. Сверхэкспрессия эпидермального фактора роста не характерна для рака шейки матки. Оценка уровня экспрессии данных маркеров значима для оценки биологического портрета опухоли при раке шейки матки в динамике опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: молекулярные маркеры, рак шейки матки, прогрессирование опухоли

EXPRESSION OF PROTEINS ASSOCIATED WITH THE TUMORAL PROGRESSION, IN MALIGNANT NEW GROWTHS OF THE CERVICAL

Antoneeva I.I., Sidorenko E.G., Abakumova T.V., Pirmamedova S.S.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: Naum-53@yandex.ru

The cervical cancer takes the seventh place among all malignant tumors. To diagnostics of malignant tumors apply definition of the tumoral markers characterizing to a tumoral progression of a cage. In operational bioptic preparations of 45 patients at initial process of cervical cancer (T Ia1-Ia2), local and limited process (T Ib IIa) and widespread process (T IIb-IV), defined immunohistochemical expression level p53, Bcl-2 and an epidermal factor of growth. Strengthening of an expression of p53 in epithelium and decrease in Strom is revealed when progressing cervical cancer. Bcl-2 expression in stroma and an epithelium raises at Ib-IIa stage. The superexpression of an epidermal factor of growth isn't characteristic for a cancer of cervical neck. The assessment of level of an expression of these markers is significant for an assessment of a biological portrait of a tumor at cervical cancer in dynamics of a tumoral progression.

Keywords: biomolecular markers, cervical cancer, tumoral progression

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкогинекологии, занимая седьмое место среди всех злокачественных опухолей, третье среди злокачественных опухолей у женщин [14] и второе среди раков органов репродуктивной системы [4]. РШМ имеет выраженную тенденцию к нарастанию заболеваемости у женщин репродуктивного возраста [3]. Согласно официальным данным администрации Ульяновской области, заболеваемость населения области неуклонно растет, ежегодно превышая средний показатель по РФ. При этом отмечается рост, как числа заболеваний РШМ, так и смертности от них. Патологоанатомы всегда стремились связать с морфологией опухоли степень ее клинической агрессивности. Одним из наиболее перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей сегодня является определение опухолевых маркеров, характеризующих способность к опухолевой прогрессии клетки – это белки p53, Bcl-2, Ki-67 и ЭФР [6].

Ген-супрессор p53 кодирует ядерный белок, модулирующий экспрессию генов, ответственный за репарацию ДНК, деление клеток и апоптоз [6, 1]. Почти в половине случаев злокачественных опухолей обнаруживаются мутации в хромосоме – 17 в области локализации гена-супрессора p53. На сегодня в литературе нет единого мнения относительно динамики экспрессии p53 при прогрессировании РШМ. Согласно данным ряда авторов, он может, как повышаться, так и снижаться при РШМ [8, 9]. Антиген Ki-67 – это ядерный белок, экспрессия которого отмечается в активную фазу клеточного цикла, включая митоз. Согласно данным литературы экспрессия Ki-67 повышается при поражении шейки матки [5, 7].

Белку Bcl-2 принадлежит важная роль в регуляции апоптоза. Показано, что высокая степень экспрессии опухолевой клетки Bid (белка из семейства Bcl, играющего важную роль в регуляции апоптоза и интегрирующего сигналы для митохондрий), коррелирует с неблагоприятным прогнозом РШМ [15].

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) – низкомолекулярный полипептид, который связывается с рецепторами эпидермального фактора роста, как в нормальной, так и патологической клетке. На сегодня идентифицированы по меньшей мере 3 сигнальные системы, которые активируются ЭФР, сти-

мулируя опухолевую прогрессию. Нарушения функциональной активности ЭФР и его рецептора обусловливают более 70% всех злокачественных опухолей. Активация рецепторов ЭФР во всех тканях, вызывая изменения в физиологии клетки: повышается проводимость Na+-каналов, увеличивается приток Ca2+, экспрессия ряда онкогенов, синтез ДНК, что приводит к изменению дифференцировки, апоптоза, пролиферации, а также ангиогенез. Наличие рецепторов к ЭФР, как правило, неблагоприятно коррелирует с клинико-морфологическими факторами и является признаком плохого прогноза заболевания [13].

В соответствии с вышеизложенным, целью исследования была оценка уровня экспрессии молекулярно-биологических маркеров p53, Ki-67, Bcl-2 и ЭФР в ткани шейки матки на различных стадиях РШМ.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала первичной опухоли 45 больных РШМ, полученные до начала исследования. По стадиям заболевания больные распределились следующим образом: начальный процесс (T Ia1-Ia2) – 15 человек; местно-ограниченный процесс (T Ib IIa) – 15 человек; распространенный процесс (T IIb-IV) – 15 человек.

Образцы опухолевой ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине с обычной стандартной проводкой и заливкой в парафин. Гистологические препараты окрашивали обычными способами и проводили иммуногистохимические исследования. В иммуногистохимической оценке экспрессии mt p53 использовали мышиные моноклональные антитела p53, клон DO-7, Ig G2b (M7001 DakoCytomation) в разведении 1:100 при времени экспозиции 60 минут. Критерием положительной реакции считалась окраска 10% и более ядер опухолевых клеток. Bcl-2 обнаруживался с помощью моноклональных антител к bcl-2, клон bcl-2/100/D_5, IgGi (NCL-bcl-2 Novocastra) в разведении 1:80 при инкубации 60 минут Положительной считалась реакция при цитоплазматической и мембранной окраске более 10% опухолевых клеток. Для выявления ЭФР использовали поликлональные антитела (фирма «Dako»). Полученные в ходе исследования результаты подвергнуты обработке с использованием непараметрических статистических методов (Stata 6.0).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено увеличение количества атипичных эпителиальных клеток опухоли, экспрессирующих p53 в динамике опухолевой прогрессии. При этом уровень экспрессии p53 в клетках стромы статистически значимо снижается (рис. 1).

Так в группе пациенток с начальным процессом положительная реакция с антителами к p53 была выявлена в 46,06% случаях. У пациенток с местно-распространенным процессом положительная реакция была выявлена в 53,33% случаях и в группе с распространенным процессом – 88,88% случаях (рис. 2). Наряду с p53 наиболее последовательно в канцерогенезе солидных опухолей изучается роль гена bcl-2. Известно, что продукт этого гена, белок Bcl-2, ингибирует p53-зависимый и независимый апоптозные метаболические пути. В свою очередь, белок p53 снижает активность bcl-2, что, возможно, запускает апоптоз в клетках с поврежденной ДНК. Показано, что bcl-2 подавляет Fas-зависимый апоптоз [2]. Изучен механизм, благодаря которому bcl-2 реализует свою функцию при апоптозе [12,11]. Данные относительно уровня экспрессии белка bcl-2 и возможностей использования его в качестве прогностического фактора у больных с солидными опухолями достаточно противоречивы [1].

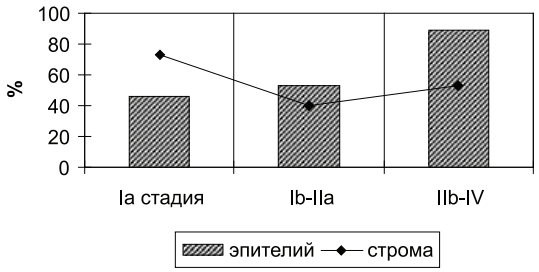


Рис. 1. Экспрессия p53 в эпителии и строме шейки матки в динамике опухолевой прогрессии

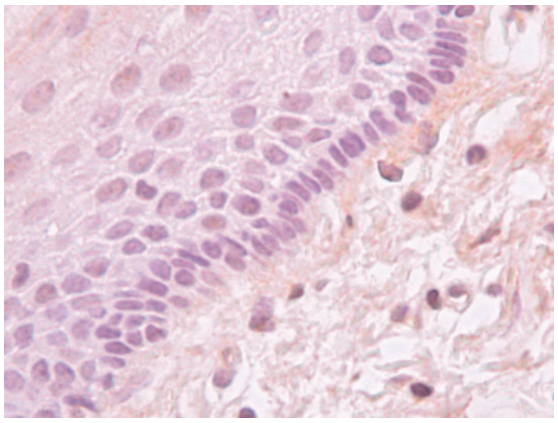


Рис. 2. Экспрессия p53+ в клетках рака шейки матки (микрофото, увел. 600)

Результаты проведенного нами исследования по оценке экспрессии bcl-2 атипическими эпителиальными клетками представлены на рис. 3, 4.

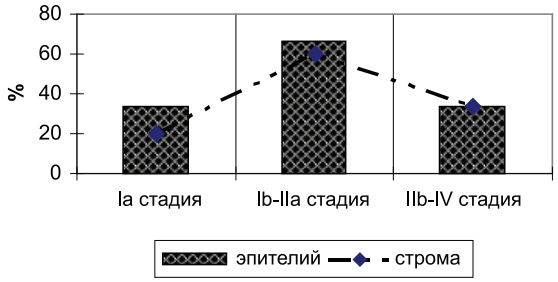


Рис. 3. Экспрессия Bcl-2 в эпителии и строме шейки матки в динамике опухолевой прогрессии

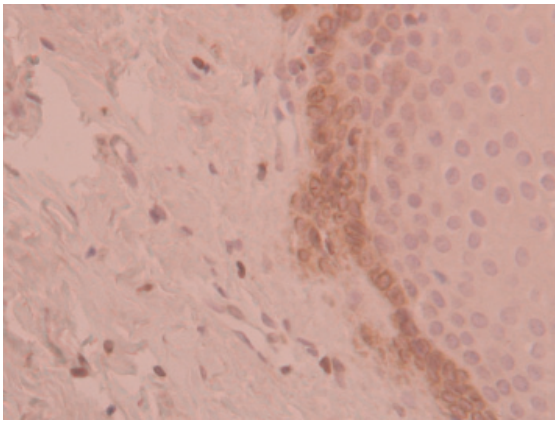


Рис. 4. Содержание Bcl-2+ в клетках рака шейки матки (микрофото, увел.х600)

Показано резкое и значимое усиление экспрессии при местноограниченном процессе по сравнению с начальным процессом (66,67 против 33,33 %) и последующее снижение экспрессии при распространенном процессе до 33,33 %. Динамика экспрессии Bcl-2 в строме аналогичная (см. рис. 3).

Анализ ИГХ исследований показал, что положительная реакция с антителами к ЭФР была выявлена в группе пациентов на начальной стадии процесса в эпителиальных клетках только у одной больной (6,6 %) (рис. 5).

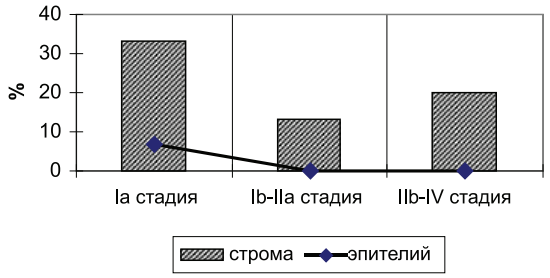


Рис. 5. Экспрессия ЭФР в эпителии и строме шейки матки в динамике опухолевой прогрессии

В строме положительная реакция на ЭФР была выявлена в 5 случаях (3,3 %). У пациентов с местно-распространенным процессом положительная реакция на ЭФР не была выявлена и в строме была выявлена в двух (33,3 %) случаях (рис. 6). Также не была выявлена положительная реакция с антителами к ЭФР в эпителиальных клетках у пациенток с распространенным процессом. В строме у пациенток этой группы положительная реакция была выявлена в трех (13,3 %) случаях. Согласно данным литературы экспрессия ЭФР наблюдается примерно в 40 % злокачественных опухолей ЖКТ, легкого, яичников, матки [10]. При этом можно считать достоверным, что гиперэкспрессия ЭФР играет важную роль в канцерогенезе, является маркером, характеризующим биологическое поведение опухоли и позволяющим индивидуализировать подходы при назначении терапии.

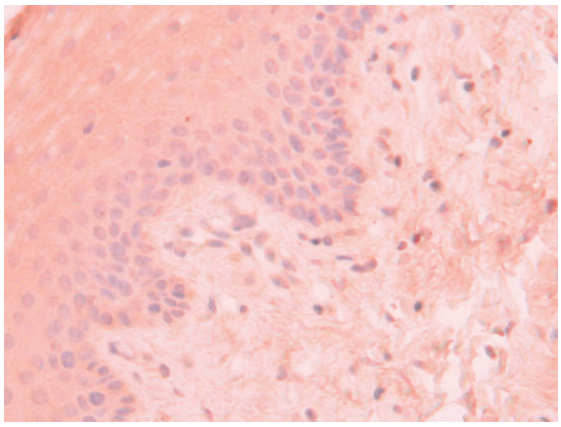


Рис. 6. Экспрессия ЭФР в раковых клетках шейки матки (микрофото, увел.600)

Вывод

Таким образом, определение уровня экспрессии таких биомолекулярных маркеров,. как p53, Bcl-2 и ЭФР, имеет несомненное практическое значение для оценки биологического портрета опухоли при РШМ в динамике опухолевой прогрессии. В то же время сверхэкспрессия ЭФР у больных РШМ встречается редко, что, возможно, свидетельствует о его незначительной роли в патогенезе РШМ.

Работа поддержана гос. заданием Минобрнауки России и грантом Президента РФ.

Список литературы

1. Абрамов И.В. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии / И.В. Абрамов, А.А. Фильченков // Вопр. онколгии. – 2003. – Т.49. – С. 21–30.

2. Акимов А.А. Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований / А.А. Акимов, С.Д. Иванов, К.П. Хансон // Вопр. онкол. – 2003. – Т.49, №3. – С. 261–269.

3. Барышников А.Ю. Программированная клеточная смерть (апоптоз) / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин // Рос. онкол. журнал. – 1996. – №1. – С. 58–61.

4. Весна Кезик. Скрининг рака шейки матки // Практическая онкология. – 2009. – Т.10, №2. – С. 59–61.

5. Кондриков Н.И. Значение иммуногистохимического определения биомаркеров плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки / Н.И. Кондриков, М.В. Шамаракова, Ю.В. Горбачева //Акушерство и гинекология. – 2010. – №6. – С. 44–48.

6. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор) // Биохимия. – 2000. – Т.65, №1. – С. 5–33.

7. Кузнецова М.Е. Иммуногистохимическая оценка пролиферативной активности и репаративных способностей плоскоклеточного рака шейки матки как показателей эффективности лучевой терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 25 с.

8. Петров С.В., Экспрессия клеточных онкогенов в нормальном, метапластическом, диспластическом эпителии и плоскоклеточном раке шейки матки / С.В. Петров, Н.Н. Мазуренко, Н.М. Сухова, И.П. Мороз // Арх. патол. – 1994. – №4. – С. 22–31.

9. Самойлова Э.В. Молекулярные маркеры рака шейки матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 27 с.

10. Шаназаров Н.А. Роль эпидермального фактора роста и его рецептора в канцерогнезе: молекулярные механизмы их действия / Н.А. Шаназаров, А.Х. Сабиров, С.М. Сироткина // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – Т.8, №4. – С. 85–90.

11. Herrmann J.L., Cell death signal transduction and Bcl-2 function. / J.L. Herrmann, E. Bruckheimer, T.J. McDonnell // Biochem Soc Trans. – 1996. – Vol.4. – P. 1059–65.

12. Korsmeyer S.J. BCL-2 gene family and the regulation of programmed cell death // Cancer Res. – 1999. – 7 Suppl. – P. 1693–1700.

13. Leung B.S. Evidence of an EGF/TGF-alpha-independendent pathway for estrogen-regulated cell proliferation / B.S. Leung, L. Stout, L. Zhou // J.Cellular Biochemy. – 1991. – Vol. 46. – P. 125–133.

14. Parkin D.M. Global Cancer Statistics, 2002 / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pissini // CA Cancer J.Clin. – 2005. – Vol.55. – P. 74–108.

15. Stoenescu T.M. Assessment tumor markers by immunohistochemistry (Ki67, p53 and Bcl-2) on a cohort of patients with cervical cancer in various stages of evolution / T.M. Stoenescu, L.D. Ivan, N. Stoenescu, D. Azoicăi // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. – 2011. –№115(2). – P. 485–92.

References

1. Abramov I.V. Ocenka parametrov apoptoza v diagnostike onkologicheskih zabolevanij, ih prognoze i optimizacii shem terapii / I.V. Abramov, A.A.Fil'chenkov // Vopr.onkolgii. 2003. T.49. pp. 21–30.

2. Akimov A.A. Apoptoz i luchevaja terapija zlokachestvennyh novoobrazovanij / A.A. Akimov, S.D. Ivanov, K.P. Hanson // Vopr.onkol. 2003. T.49, no. 3. pp. 261–269.

3. Baryshnikov A.Ju. Programmirovannaja kletochnaja smert' (apoptoz) / A.Ju. Baryshnikov, Ju.V. Shishkin // Ros. onkol.zhurnal. 1996. no. 1. pp. 58–61.

4. Vesna Kezik. Skrining raka shejki matki // Prakticheskaja onkologija. 2009. T.10, no. 2. pp. 59–61.

5. Kondrikov N.I. Znachenie immunogistohimicheskogo opredelenija biomarkerov ploskokletochnyh intrajepitelial'nyh porazhenij shejki matki / N.I. Kondrikov, M.V.Shamarakova, Ju.V.Gorbacheva //Akusherstvo i ginekologija. 2010. no. 6. pp. 44–48.

6. Kopnin B.P. Misheni dejstvija onkogenov i opuholevyh supressorov: kljuch k ponimaniju bazovyh mehanizmov kancerogeneza (obzor) //Biohimija. 2000. T.65, no. 1. pp. 5–33.

7. Kuznecova M.E. Immunogistohimicheskaja ocenka proliferativnoj aktivnosti i reparativnyh sposobnostej ploskokletochnogo raka shejki matki kak pokazatelej jeffektivnosti luchevoj terapii: Avtoref. dis. kand.med.nauk. S.-Pb., 2008. 25 p.

8. Petrov S.V., Jekspressija kletochnyh onkogenov v normal'nom, metaplasticheskom, displasticheskom jepitelii i ploskokletochnom rake shejki matki / S.V. Petrov, N.N. Mazurenko, N.M.Suhova, I.P.Moroz // Arh.patol. 1994. no. 4. pp. 22–31.

9. Samojlova Je.V. Molekuljarnye markery raka shejki matki :Avtoref. dis. kand.med.nauk. Moskva, 1997. 27 p.

10. Shanazarov N.A. Rol' jepidermal'nogo faktora rosta i ego receptora v kancerogneze: molekuljarnye mehanizmy ih dejstvija / N.A. Shanazarov, A.H.Sabirov, S.M. Sirotkina // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2009. T.8, no. 4. pp.85–90.

11. Herrmann J.L., Cell death signal transduction and Bcl-2 function. / J.L. Herrmann, E.Bruckheimer, T.J.McDonnell // Biochem Soc Trans. 1996. Vol.4. pp.1059–65.

12. Korsmeyer S.J.BCL-2 gene family and the regulation of programmed cell death. // Cancer Res. 1999. 7 Suppl. pp.1693–1700.

13. Leung B.S. Evidence of an EGF/TGF-alpha-independendent pathway for estrogen-regulated cell proliferation / B.S. Leung, L. Stout, L. Zhou // J.Cellular Biochemy. 1991. Vol.46. pp.125–133.

14. Parkin D.M. Global Cancer Statistics, 2002 / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pissini // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol.55. pp. 74–108.

15. Stoenescu T.M. Assessment tumor markers by immunohistochemistry (Ki67, p53 and Bcl-2) on a cohort of patients with cervical cancer in various stages of evolution / T.M. Stoenescu, L.D. Ivan, N. Stoenescu, D. Azoicăi //Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2011. no. 115(2). pp.485–92.

Рецензенты:

Родионов В.В., д.м.н., заведующий II хирургическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск;

Слесарев С.М., д.б.н., профессор кафедры биологии и биоэкологии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 03.07.2012.

УДК 616-092.18:576.3

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕОКСИГЕНАЦИИ

[1]Антонова Л.В., [1]Матвеева В.Г., [1]Понасенко А.В., [1]Головкин А.С., [2]Артымук Н.В., [2]Тришкин А.Г., [2]Бикметова Е.С.

[1]НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, e-mail: reception@cardio.kem.ru;

[2]ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Кемерово, e-mail: kemsma@kemsma.ru.

Цель исследования – изучить динамику пролиферативной активности и апоптотических изменений эндотелиальных клеток (ЭК) человека в условиях гипоксии и последующей реоксигенации. Различные модели гипоксии ((10% O_2, 5% CO_2, 85% Ar) и (5% O_2, 5% CO_2, 90% Ar)) создавали в условиях мультигазового биореакторного комплекса в непрерывном 3-суточном режиме с использованием автоматической коррекции газового состава через каждые 2 мин и поддержанием температуры в колбах биореактора 37°С. Контролем для проводимых исследований явилось культивирование ЭК при 20% O_2, 5% CO_2 и 37°С. В ходе эксперимента выявлено, что снижение концентрации кислорода с 20% до 5% привело к увеличению в 9 раз частоты возникавшего некроза ЭК. Через 2 сут культивирования ЭК при 10% O_2 и 5%O_2 коэффициенты клеточной пролиферации превысили таковые при стандартных условиях культивирования в 1,6 и 1,8 раза, соответственно. Увеличение сроков культивирования ЭК при 10% O_2 и 5% O_2 способствовало повышению коэффициентов пролиферации в период реоксигенации. Максимум подобных проявлений зафиксирован после 3-дневного культивирования ЭК при 5% O_2 и последующей 3-дневной реоксигенации. Коэффициент пролиферации при этом оказался в 1,8 раза выше по сравнению с 3-дневным культивированием ЭК в стандартных условиях.

Ключевые слова: эндотелиальные клетки, гипоксия, реоксигенация, коэффициент пролиферации, жизнеспособность

CHANGE IN PROLIFERATIVE ACTIVITY AND VIABILITY OF HUMAN ENDOTHELIAL CELLS DURING HYPOXIA AND FURTHER REOXYGENATION

[1]Antonova L.V., [1]Matveeva V.G., [1]Ponasenko A.V., [1]Golovkin A.S., [2]Artymuk N.V., [2]Trishkin A.G., [2]Bikmetova E.S.

[1]NII «Complex problems of cardiovascular disease, SB RAMS, Kemerovo, e-mail: reception@cardio.kem.ru;

[2]GOU VPO «Kemerovo State Medical Academy of Health Ministry of Russia», Kemerovo, e-mail: kemsma@kemsma.ru

The study was aimed at evaluating the dynamics of human endothelial proliferative activity and apoptotic changes during hypoxia and further reoxygenation. Different models of hypoxia ((10% O_2, 5% CO_2, 85% Ar) and (5% O_2, 5% CO_2, 90% Ar)) were created in a multi-gas bioreactor continuously during 3 days using automatic correction of gas composition every 2 minutes and keeping a stable temperature of 37°C in a bioreactor flask. The control was cultivating endothelial cells at 20% O_2, 5% CO_2 and 37°C. The experiment showed that the decrease in O_2 concentrations from 20 to 5% resulted in a 9-fold increased endothelial cell necrosis. 2 days after cultivating endothelial cells at 10% O_2 and 5%O_2 the coefficients of cell proliferation were 1,6 and 1,8 times higher than those under standard cultivation conditions, respectively. The prolonged duration of endothelial cell cultivation at 10% O_2 and 5% O_2 allowed to increase the proliferation coefficient during reoxygenation. These changes reached their maximum after 3-day endothelial cell cultivation at 5% O_2 and further 3-day reoxygenation. The proliferation coefficient was 1,8 times higher compared with that during 3-day endothelial cell cultivation under standard conditions.

Keywords: endothelial cells, hypoxia, reoxygenation, proliferation coefficient, cell viability

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, который сопровождает и определяет возникновение большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие сердечно-сосудистых событий предусматривает как периоды кислородного голодания в ишемизированных участках тканей, так и последующее восстановление кровотока – реперфузию. При этом нарушение кровоснабжения в период гипоксии и последующая реоксигенация приводят к изменениям состояния эндотелиальных клеток (ЭК), которые правильнее рассматривать как систему эндотелиальных клеток, способную к саморегуляции в ответ на изменения условий среды [5]**.** Известно, что временная гипоксия способна вызывать активацию эндотелия [4, 10], а резкое повышение содержания кислорода (реоксигенация), может оказывать как повреждающее [3, 9], так и активирующее [6, 10] действие на эндотелиальные и прочие типы клеток. Возможность стимуляции апоптотических изменений культивируемых эндотелиоци-

тов в ответ на гипоксию и реоксигенацию освещалась многими авторами. К сожалению, данные, получаемые при изучении влияния различных концентраций кислорода на пролиферативную активность и апоптоз эндотелиальных клеток малочисленны и противоречивы в силу отличия режимов проводимых экспериментов, что приводит к необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

Цель исследования – изучить динамику пролиферативной активности и апоптотических изменений эндотелиальных клеток человека в условиях гипоксии и последующей реоксигенации.

Материал и методы исследования

Эндотелиальные клетки из пупочной вены человека (HUVEC) выделяли согласно адаптированному протоколу Jaffe et all. (1973 г.) Последующее культивирование клеток проводили с использованием наборов Endothelial Cell Cultur Medium Kit (BD Bioscience, США). В эксперименте использовали культуру HUVEC 2 пассажа, предварительно протестированную на предмет присутствия бактериальных и вирусных ДНК, способных влиять на клеточную пролиферацию. Тестирование на микоплазму, уреаплазму, цитомегаловирус, вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (тип 16, 18), вирус простого герпеса I и II типов проводили методом ПЦР на детекторе ДТ 96 (Россия) в режиме реального времени с использованием реагентов фирмы «Амплисенс» (Россия).

Различные модели гипоксии ((10% O_2, 5% CO_2, 85% Ar) и (5% O_2, 5% CO_2, 90% Ar)) создавали в условиях мультигазового биореакторного комплекса (ООО «Саяны», Россия) в непрерывном 3-суточном режиме с использованием автоматической коррекции газового состава через каждые 2 мин и поддержанием температуры в колбах биореактора 37 °С. Культуру HUVEC для каждого эксперимента высевали в количестве $2 \cdot 10^5$ в три 6-луночные планшета, предварительно покрытые раствором коллагена I типа в концентрации 100 мкг/мл, и помещали их в первую колбу биореактора. Во вторую колбу помещали три 96-луночных планшета, лунки которых предварительно были покрыты коллагеном I типа в вышеуказанной концентрации и засеяны эндотелиальными клетками в количестве $0{,}1 \cdot 10^5$. После герметизации колб запускали биореактор. Отсчет времени гипоксического воздействия начинали с момента стабилизации задаваемого газового состава (в среднем, через 1,5 часа). Через каждые сутки из колб биореактора изымали по одному 6-луночному и 96-луночному планшету для последующего подсчета клеток, их фенотипирования, определения жизнеспособности, пролиферативной активности как после проведенной гипоксии, так и в условиях последующей реоксигенации. Смену среды в оставшихся 96-луночных планшетах проводили ежедневно, в 6-луночных – 1 раз в 3 дня.

Подсчет эндотелиальных клеток после снятия с поверхности культурального пластка 0,5% раствором трипсина (Sigma Aldrich, США) проводили в камере Горяева. Фенотип снятых HUVEC определяли методом проточной цитофлуориметрии на цитофлуориметре FACS Calibur (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител CD146 и CD34 (BD Biosciences, США), меченных флуорохромами. Жизнеспособность HUVEC оценивали методом проточной цитофлуориметрии по содержанию клеток в состоянии апоптоза и некроза относительно всей популяции. Для этой цели использовали комбинированную окраску: Annexin V, меченый PE, и ДНК-связывающий краситель 7AAD (BD Biosciences, США). Клетки в состоянии апоптоза определялись за счет высокоафинного связывания Annexin V-PE с фосфатидилсерином, появляющегося на внешнем монослое цитоплазматической мембраны. Дополнительная окраска 7-AAD позволила выделить раннюю и позднюю стадию клеточного апоптоза и идентифицировать некроз.

Оставшуюся часть снятой после гипоксии культуры HUVEC высевали в три покрытых коллагеном I типа 96-луночных планшета для проведения МТТ-теста колориметрическим способом с оценкой результатов через 24, 48 и 72 часа после культивирования в условиях CO_2-инкубатора при 20% O_2, 5% CO_2 и 37 °С. МТТ-тест проводили с использованием MTT Cell Proliferation Assay Kit (Invitrogen, США). Для определения пролиферативной активности эндотелиальных клеток в условиях гипоксии через 1, 2 и 3 сут из второй колбы биореактора вынимали по одному 96-луночному планшету с HUVEC и проводили МТТ-тест. Один стрип выступал в качестве контроля культуральной среды и не содержал HUVEC. Оценку результатов МТТ-теста осуществляли с помощью вычисления коэффициента пролиферации (КП) по формуле:

$$КП = ОП_{опыт}/ОП_{контроль},$$

где $ОП_{опыт}$ – это оптическая плотность экстракта красителя, поглощенного эндотелиальными клетками в ходе МТТ-теста; $ОП_{контроль}$ – это оптическая плотность красителя, содержащегося после МТТ-теста в лунках с культуральной средой без клеток.

Анализируемые показатели имели ненормальное распределение, поэтому достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев. Для оценки достоверности различий трех и более показателей внутри одной группы использовали критерий Фридмана, при проведении попарных сравнений – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. При сравнении двух несвязанных групп (показатели при нормоксии и гипоксии) использовали U-критерий Манна-Уитни, при сравнении трех несвязанных групп (эффекты гипоксии и реоксигенации по сравнению с нормоксией) – критерий Крискала – Уоллеса. Данные представляли как медиана и квартильный размах (Me (25%; 75%)). При всех видах статистического анализа учитывался уровень статистической значимости 95% ($p < 0{,}05$). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Используемая в эксперименте культура HUVEC была свободна от бактериальных и вирусных ДНК, что подтверждено методом ПЦР. Перед культивированием в условиях гипоксии и нормоксии количество жизнеспособных эндотелиальных клеток составило 93,5%, в раннем апоптозе пребывали 3,15%

клеток, в позднем апоптозе – 2,79%, в некрозе – 0,56% HUVEC. Из числа жизнеспособных ЭК 97,7% имели фенотип CD 146^{+}, CD 34^{-}. В процессе 3-дневного культивирования HUVEC при 20% O_2 клеточный фенотип и количество жизнеспособных клеток достоверно не менялись. Снижение концентрации кислорода от 10 до 5% в процессе культивирования также не привело к изменению клеточного фенотипа и процента жизнеспособных эндотелиоцитов (93,5% при 20% O_2 до 92,9% – при 5% O_2), однако способствовало увеличению процента клеток, пребывавших в состоянии некроза за счет практически полного исчезновения HUVEC в состоянии раннего апоптоза (рис. 1).

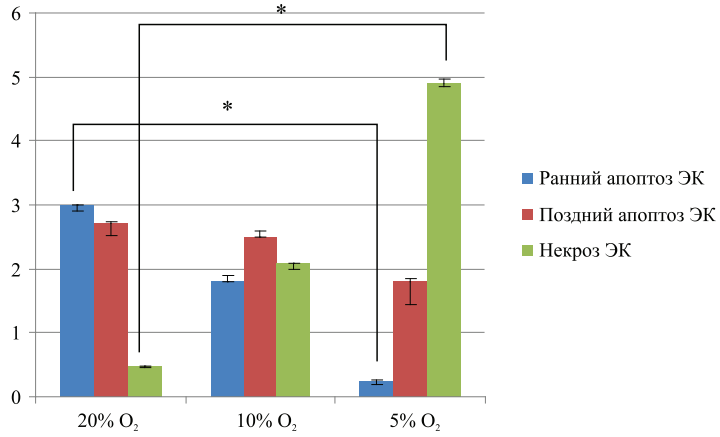


Рис. 1. Изменение частоты клеточного апоптоза и некроза в зависимости от условий культивирования эндотелиальных клеток:
** – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей*

Так, частота возникновения раннего апоптоза среди ЭК, культивированных при 5% O_2, сократилась в 13 раз по сравнению с таковой при использовании 20% O_2 ($p < 0,01$). Однако доля некротизированных ЭК нарастала при снижении концентрации кислорода, достигнув максимума в процессе культивирования клеток при 5% O_2, когда относительное число эндотелиоцитов в некрозе было в 9 раз больше, чем при стандартных условиях культивирования ($p < 0,01$). При этом относительное число ЭК в позднем апоптозе при различных режимах оксигенации оставалось практически неизменным. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, демонстрировавших подавление процессов апоптоза в условиях гипоксии как на модели эндотелиоцитов, так и на примере других типов клеток [1, 2, 6], который может быть связан с активацией синтеза ряда антиапоптотических белков [7, 8]. Превалирование процессов некроза над процессами апоптоза при усугублении гипоксии можно объяснить тем, что процесс запрограммированной гибели клеток в отличие от некроза сопровождается энергетическими затратами, что является в условиях гипоксии нерациональным либо невозможным за счет существующего у ЭК энергодефицита.

При изучении динамики клеточной пролиферации в различных режимах оксигенации выявлено, что общее количество HUVEC, культивированных при 20% O_2, увеличилось в 1,5, 1,8 и 2,9 раза через 1, 2 и 3 сут соответственно. При этом КП достоверно вырос лишь через 3 сут, превысив в 1,5 раза таковой через сутки (таблица).

Общее количество HUVEC и коэффициенты пролиферации (КП) в различные временные интервалы культивирования при 20% O_2, 10% O_2 и 5% O_2

	Через 1 сутки ($n = 6$)		Через 2 сут ($n = 6$)		Через 3 сут ($n = 6$)	
	Количество HUVEC, $\cdot 10^5$ Me(25%;75%)	КП Me (25%;75%)	Количество HUVEC, $\cdot 10^5$ Me(25%;75%)	КП Me (25%;75%)	Количество HUVEC, $\cdot 10^5$ Me(25%;75%)	КП Me (25%;75%)
20% O_2	3,0(3,0; 3,1)	2,2(2,1; 2,2)	5,5(5,0; 6,0)*	1,9(1,9; 2,2)	15,8(15,3;16,3)*	2,8(2,4; 3,1)*
10% O_2	3,0(2,9; 3,1)	2,0(1,9; 2,0)	7,9(7,8; 8,0)*	3,0(2,9; 3,0)*/**	17,9(17,2; 18,5)*	3,5(2,2; 3,5)
5% O_2	2,6(2,5; 2,7)	1,8(1,5; 1,9)	10,3(8,8; 11,8)*/**	3,5(3,0; 3,9)*/**	14,1(13,3; 15,0)	3,4(3,4; 3,6)

Примечания:
* – достоверность отличий показателя с предшествующим значением в одной группе, $p < 0,05$;
** – достоверность отличий с подобным показателем в группе с 20% O_2; $p < 0,05$.

В процессе культивирования HUVEC в условиях 10% O_2 общее количество клеток увеличивалось пропорционально времени культивирования и через каждые сутки превышало предыдущее значение в среднем в 2,5 раза ($p < 0,05$). При этом нарастание клеточной массы коррелировало с увеличением коэффициентов пролиферации лишь до 2-дневного срока, когда КП в 1,5 раза превысил предыдущий аналогичный показатель ($p < 0,05$).

При культивировании HUVEC в присутствии 5% O_2 максимальное увеличение числа клеток отмечено к окончанию 2 сут, превысив в 4 раза количество ЭК, полученное спустя 1 сутки ($p < 0,05$). Однако через 3 сут культивирования HUVEC при 5% O_2 клеточная пролиферация заметно снизилась, превысив предыдущие значения всего на 40%. Эта динамика сопровождалась увеличением в 2 раза КП к концу 2 сут ($p < 0,05$) с последующим отсутствием изменений данного показателя.

Как видно из полученных результатов, общее количество ЭК в разные периоды используемых режимов культивирования не всегда коррелировало с динамикой соответствующих КП. Диссонанс между полученными результатами можно объяснить тем, что МТТ-тест больше отражает метаболическую активность митохондриальных ферментов популяции клеток, которая может хорошо соотноситься с их количеством. При культивировании клеток в «гипоксических» условиях весьма вероятна значительная перестройка метаболизма и в первую очередь его «энергетической составляющей». Представляется возможным, что одинаковое количество HUVEC, являющихся высокофункциональным типом клеток, может демонстрировать различную активность митохондриальных ферментов при разной концентрации кислорода.

При сравнении пролиферативной активности ЭК, культивируемых в разных режимах оксигенации, выявлено, что 2-суточное пребывание клеток как при 10% O_2, так и при 5% O_2 способствовало достоверному увеличению их КП (в 1,6 и 1,8 раза, соответственно; $p < 0,05$) в сравнении с КП HUVEC, культивируемых в стандартных условиях (20% O_2), с нивелированием достоверных отличий между группами к окончанию 3 сут. Подобное стимулирование пролиферативного ответа клеток в условиях гипоксии может быть связано со снижением окислительного стресса, в котором оказываются клетки в процессе культивирования при 20% O_2. Известно, что концентрации кислорода меньше 10% являются наиболее приближенными к таковым in vitro, способствуют меньшему напряжению антиоксидантных механизмов и, как следствие, способны приводить к стимуляции клеточной пролиферации на начальных этапах культивирования.

Отмечено, что увеличение сроков культивирования ЭК в условиях гипоксии стимулировало пролиферацию данной культуры при последующей реоксигенации. Так, максимальная и достоверная активация пролиферативной активности ЭК при реоксигенации в течение 72 ч наблюдалась только после 3-дневного предварительного воздействия на клетки 10% O_2, тогда как схожий результат после воздействия 5% O_2 был получен уже после 1 сут (рис. 2).

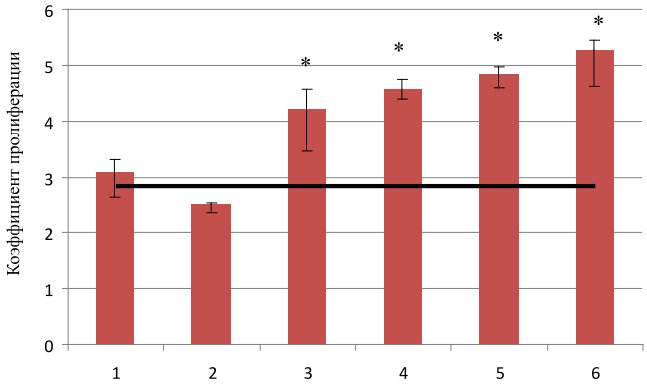


Рис. 2. Изменение пролиферативных индексов эндотелиальных клеток при реоксигенации, предварительно культивированных в разных режимах гипоксии:
горизонтальная черта – контрольный уровень, за который принят КП HUVEC после 3 суток культивирования при 20% O_2;
1 – КП HUVEC через 72 часа реоксигенации после 1 суток культивирования при 10% O_2;
2 – КП HUVEC через 72 часа реоксигенации после 2 суток культивирования при 10% O_2;
3 – КП HUVEC через 72 часа реоксигенации после 3 суток культивирования при 10% O_2;
4 – КП HUVEC через 72 часа реоксигенации после 1 суток культивирования при 5% O_2;
5 – КП HUVEC через 72 часа реоксигенации после 2 суток культивирования при 5% O_2;
6 – КП HUVEC через 72 часа реоксигенации после 3 суток культивирования при 5% O_2;
** – достоверность различий между показателями и контролем, $p < 0,05$*

При этом коэффициенты пролиферации эндотелиоцитов через 72 часа реоксигенации были в 1,5 раза выше ((4,22(3,46; 4,58)) после 3 суток 10% O_2 и ((4,34(4,16; 4,51)) после 1 суток 5% O_2), чем КП HUVEC, культивируемых в течение 3 суток при 20% O_2 (2,84(2,4; 3,09)), $p < 0,05$. Предшествующая 3-дневная гипоксия с использованием 5% O_2 увеличила КП HUVEC в условиях 72-часовой реоксигенации в 1,8 раза по сравнению с 3-дневным культивированием в стандартных условиях ((5,26(4,63; 5,44)) после 3 суток 5% O_2 в сравнении с (2,84(2,4; 3,09)) после 3 суток 20% O_2; $p < 0,05$) .

Заключение

Суммируя полученные результаты, следует отметить, что снижение содержания кислорода до 5% при 3-дневном культивировании эндотелиальных клеток увеличивает их пролиферативную активность и не снижает количества жизнеспособных клеток, однако способствует переключению клеточной гибели с апоптоза на некроз. Отмечено стимулирующее влияние предшествующей гипоксии на пролиферативную активность HUVEC в условиях реоксигенации. При этом максимальный эффект получен при использовании 5% O_2.

Список литературы

1. Буравкова Л.Б., Анохина Е.Б. Влияние гипоксии на стромальные клетки-предшественники из костного мозга крыс на ранних этапах культивирования // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т.143, №4. – С. 386–389.

2. Влияние гипоксии на длительно культивируемые стромальные клетки-предшественники, выделенные из костного мозга крыс / Е.Б. Анохина, Л.В. Буравкова, А.И. Воложин, О.В. Григорьев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – Т.4. – С 26–28.

3. Действие гипоксии и реоксигенации на культивируемые эндотелиальные клетки человека / О.А. Антонова, С.А. Локтионова, О.Н. Шустова, Н.В. Голубева, А.В. Мазуров // Кардиологический вестник. – 2009. – Т. IV (XVI), № 2. – С. 12–18.

4. Повреждение и активация эндотелиальных клеток при гипоксии in vitro / О.А. Антонова, С.А. Локтионова, Н.В. Голубева, Ю.А. Романов, А.В. Мазуров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – №144. – С. 384–386.

5. Попова Л.А., Ваизова О.Е. Современные представления о сосудистом эндотелии с позиции общей теории систем // Фундаментальные исследования. – 2012. – №2(2). – С. 328–332.

6. Hypoxia induces the activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt cell survival pathway in PC12 cells: protective role in apoptosis / M. Alvarez-Tejado, S. Naranjo-Suarez, C. Jimenez, A.C. Carrera, M.O. Landazuri, L. del Peso // J. Biol. Chem. – 2001. – V. 276, №25. – P. 22368–22374.

7. Hypoxia-induced apoptosis in endothelial cells and embrionic stem cells / C.N. Lee, W.F. Cheng, Chang M.C., Y.N. Su, C.A. Chen, F.J. Hsieh // J. Apoptosis. – 2005. – V. 10, №4. – P. 887–894.

8. Mechanisms of hypoxia-induced endothelial cell death: role of p53 in apoptosis / A. Stempien-Otero, A. Karsan, C.J. Cornejo, H. Xiang, T. Eunson, R.S. Morrison, M. Kay, R. Winn, J. Harlan // J. Biol. Chem. – 1999. – V.274, №12. – P. 8039–8045.

9. Oxidative stress in cultured cerebral endothelial cells induces chromosomal aberrations, micronuclei, and apoptosis / N. Bresgen, G. Kahlhuber, I. Krizbai et al. // J. Neurosci. Res. – 2003. – № 72. – P. 327–333.

10. Ziegelstein R.C., He C., Hu Q. Hypoxia/reoxygenation stimulates Ca2+-dependent ICAM-1 mRNA expression in human aortic endothelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – V. 322. – P. 68–73.

References

1. Buravkova L.B., Anokhina E.B. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 2007, Vol. 143, no. 4, pp. 386–389.

2. Anokhina E.B., Buravkova L.V., Volozhin A.I., Grigor'ev O.V. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*, 2006, Vol. 4, pp. 26–28.

3. Antonova O.A., Loktionova S.A., Shustova O.N., Golubeva N.V., Mazurov A.V. *Kardiologicheskij vestnik*, 2009. Vol. IV (XVI), no. 2, pp. 12–18.

4. Antonova O.A., Loktionova S.A., Golubeva N.V., Romanov Ju.A., Mazurov A.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 2007, no. 144, pp. 384–386.

5. Popova L.A., Vaizova O.E. *Fundamental'nye issledovanija*, 2012, no. 2(2), pp. 328–332.

6. Hypoxia induces the activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt cell survival pathway in PC12 cells: protective role in apoptosis / Alvarez-Tejado M., Naranjo-Suarez S., Jimenez C., Carrera A.C., Landazuri M.O., del Peso L. // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276, no. 25, pp. 22368–22374.

7. Hypoxia-induced apoptosis in endothelial cells and embrionic stem cells / Lee C.N., Cheng W.F., Chang M.C., Su Y.N., Chen C.A., Hsieh F.J. // J. Apoptosis. 2005. Vol. 10, no. 4, pp. 887–894.

8. Mechanisms of hypoxia-induced endothelial cell death: role of p53 in apoptosis / Stempien-Otero A., Karsan A., Cornejo C.J., Xiang H., Eunson T., Morrison R.S., Kay M., Winn R., Harlan J. // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274, no. 12, pp. 8039–8045.

9. Oxidative stress in cultured cerebral endothelial cells induces chromosomal aberrations, micronuclei, and apoptosis / Bresgen N., Kahlhuber G., Krizbai I. et al. // J. Neurosci. Res. 2003, no. 72, pp. 327–333.

10. Ziegelstein R.C., He C., Hu Q. Hypoxia/reoxygenation stimulates Ca2+-dependent ICAM-1 mRNA expression in human aortic endothelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. Vol. 322, pp. 68–73.

Рецензенты:

Лисаченко Г.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Кемерово;

Будаев А.В., д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 03.07.2012.

УДК 616.37-002:577,152.344:615.919:57.084

СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Васильев А.В., Бакарев М.А., Лапий Г.А., Проценко С.И.

НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru

Изучены патоморфологические особенности двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите паренхиматозной и дуктальной форм. При светооптическом исследовании дуоденальных биоптатов выявлены катаральные, катарально-склерозирующие и склерозирующие изменения слизистой оболочки. Установлена значительная стереотипность структурных перестроек, включаюших диффузную дистрофию кишечного эпителия, нарушение структуры и функции бруннеровых желез, склероз и лимфоплазмоцитарную инфильтрацию собственной пластинки. Ультраструктурные модификации эпителия двенадцатиперстной кишки заключались в расширении межклеточных пространств, деформации микроворсинок, деструкции цитоплазматических органелл, появлении крупных лизосом и миелоподобных образований, что отражало нарушение транспортных и метаболических процессов в энтероцитах. Показано, что спектр структурных изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите включает патологические и компенсаторные реакции, что патогенетически связано с развитием хронического патологического процесса в поджелудочной железе.

Ключевые слова: хронический панкреатит (паренхиматозный и дуктальный), двенадцатиперстная кишка, энтероциты, морфология, ультраструктура

STRUCTURAL REORGANIZATION OF DUODENAL MUCOSA IN CHRONIC PANCREATITIS

Vasilyev A.V., Bakarev M.A., Lapii G.A., Protsenko S.I.

Research Institute of Regional Pathology and PathomorphologySD RAMS, Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru

Pathomorphological features of duodenal mucosa have been studied in patients with parenchymatous and ductal forms of chronic pancreatitis. Light microscopical examination of duodenal biopsies revealed catarrhal, catarrhal-sclerotic and sclerotic types of mucosal alterations. To a large degree, mucosal rearrangements were stereotypical, manifested by diffuse dystrophy of intestinal epithelium, structural and functional changes of Brunner's glands, sclerosis and lymphoplasmocytic infiltration of lamina propria. Ultrastructural modifications of duodenal epithelium included the dilation of intercellular spaces, deformation of microvilli, destruction of cytoplasmic organelles, and appearance of large lysosomes and myeloid bodies, which reflected the disturbances of transport and metabolic processes in enterocytes. It has been shown that the spectrum of structural alterations of duodenal mucosa in chronic pancreatitis encompasses pathological and compensatory reactions associated with the development of the chronic pathological process in the pancreas.

Keywords: chronic pancreatitis (parenchymatous and ductal), duodenum, enterocytes, morphology, ultrastructure

Хронический панкреатит в настоящее время относится к численно возрастающим видам патологии, что объективно связывают с распространением злоупотребления алкоголем, увеличением числа случаев заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей, ростом вирусных инфекций и, в определенной степени, с улучшением диагностики заболеваний поджелудочной железы вследствие усовершенствования методов инструментального исследования. В экономически развитых странах число больных хроническим панкреатитом за последние десятилетия увеличилось в 1,5–2 раза и составило 6,5 % от числа всех заболеваний органов пищеварения, ежегодно регистрируются 8,5–10 новых случаев заболевания на 100 000 населения [1, 3, 5, 7].

Одной из важнейших клинических характеристик как острого, так и хронического панкреатита является то, что он протекает не только с характерными поражениями поджелудочной железы, но и с комплексом местных и системных поражений [4, 5, 8]. Наименее изученными остаются вопросы сопряженной патологии органов панкреатодуоденальной зоны. Тесная анатомо-физиологическая взаимосвязь поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки обусловливает вовлечение последней в патологический процесс у больных хроническим панкреатитом [6, 9, 10].

Несмотря на расширение клинических исследований по сочетанной панкреатодуоденальной патологии, структурно-функциональные маркеры этих заболеваний описаны лишь в виде отдельных наблюдений. Имеются единичные сообщения, в которых анализируются морфофункциональные нарушения двенадцатиперстной кишки при панкреатитах [6, 10].

Цель данной работы – изучить патоморфологические особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите паренхиматозной и дуктальной форм на основе светооптического и ультраструктурного исследования биоптатов.

Материал и методы исследования

В период с 1998 по 2007 г. проанализировано 138 клинических наблюдений хронического панкреатита. По классификации Б.М. Даценко и А.П. Мартыненко (1984) [2] все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 68 пациентов с паренхиматозной формой хронического панкреатита (43 мужчины и 25 женщин в возрасте от 26 до 76 лет); 2-я группа – 70 пациентов с дуктальной, или протоковой формой (35 мужчин и 35 женщин в возрасте от 21 до 80 лет). Длительность заболевания в исследуемых группах составляла от 5 до 10 лет.

Хронический панкреатит являлся основным заболеванием у преобладающего числа пациентов обеих групп. Наиболее часто панкреатит сочетался с заболеваниями органов пищеварения – патологией желчевыводящей системы (24 наблюдения в 1-й и 45 – во 2-й группе), хроническим гастритом (25 и 52 случая), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (2 и 14 случаев соответственно). Во 2-й группе 7 пациентов страдали циррозом печени.

Терапевтическая коррекция хронического панкреатита в исследуемых группах проводилась одинаково и была направлена на купирование болевого синдрома, воспалительных изменений в гепатопанкреатодуоденальной зоне, предотвращение их прогрессирования, ликвидацию субъективных проявлений патологического процесса.

Биоптаты слизистой оболочки брали из луковицы и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки во время эндоскопического исследования, проводившегося с диагностической целью до начала лечения в 1–2-е сутки после поступления в стационар. Изучено 92 образца ткани при хроническом паренхиматозном и 17 – при дуктальном панкреатите.

Образцы двенадцатиперстной кишки фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону, PAS-методом. Для получения ультратонких срезов образцы ткани фиксировали в 4%-м параформальдегиде, постфиксировали в 1%-м четырехокиси осмия, после дегидратации заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие срезы окрашивали азуром II, ультратонкие – контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Исследования парафиновых и полутонких срезов проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B. Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 и компьютерной программы Leica Qwin V3.0. Ультратонкие срезы анализировали в электронном микроскопе JEM 1400 (Jeol, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВт. Результаты измерений выражали в виде средних значений и сравнивали по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании патоморфологического анализа биоптатов выделено три типа (стадии) структурных изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки – хронические катаральные, катарально-склерозирующие и склерозирующие. При этом ультраструктура слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при различных формах хронического панкреатита характеризовалась стереотипными изменениями, в значительной степени определявшимися интенсивностью и распространением патологического процесса в стенке органа.

У пациентов 1-й группы признаки хронического *катарального повреждения* слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки найдены в 36% случаев, во 2-й группе они встречались несколько реже – в 29,4% наблюдений. Независимо от формы хронического панкреатита такие изменения чаще находили в биоптатах больных с алкогольной этиологией.

Микроскопически слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки сохраняла общий план строения, характеризуясь высокими ворсинками и значительной глубиной крипт. Обращала на себя внимание дистрофия кишечного эпителия в сочетании с гиперплазией и гиперсекрецией бокаловидных клеток, бруннеровых желез, реже клеток Панета. Энтероциты эпителиального пласта сохраняли цилиндрическую форму, местами располагались псевдомногорядно. В строме нерезко выраженный отек и гиперемия сопровождались лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, что более характерно для дуктальной формы панкреатита.

На ультраструктурном уровне дуоденальный эпителий характеризовался минимальными нарушениями в сочетании с усилением функциональной активности энтероцитов. Базальная мембрана дифференцировалась в виде четкой, непрерывной полоски тонкофибриллярного строения. Всасывающие энтероциты в целом сохраняли нормальное строение, были соединены по латеральной поверхности посредством десмосом и сложной системы интердигитаций. Межклеточные промежутки выглядели достаточно узкими. Апикальную поверхность всасывающих энтероцитов формировали многочисленные высокие микроворсинки, покрытые слоем гликокаликса. Крупные ядра овальной формы в базальной части клеток содержали диспергированный хроматин и ядрыш-

ки с хорошо выраженным гранулярным и фибриллярным компонентами.

Бокаловидные экзокриноциты были представлены в большом количестве и имели довольно крупные размеры. Цитоплазма переполнена тесно расположенными секреторными гранулами, ядра резко уплощены и оттеснены в базальные отделы клетки. Гландулоциты бруннеровых желез чаще характеризовались признаками гиперсекреции и содержали обилие секреторных пузырьков, что могло приводить к деформации апикальной плазмолеммы с утратой микроворсинок. В некоторых эпителиоцитах профили цитоплазматической сети были слегка расширены.

В строме слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки определялась клеточная инфильтрация, основу которой составляли лимфоидные и плазматические клетки. Из других клеточных элементов соединительной ткани выявляли макрофаги с разнообразными лизосомами и фагосомами в цитоплазме, периваскулярно располагались тучные клетки с множеством гранул, часть из которых были опустошены, изредка встречались лейкоциты.

Микроциркуляторное русло слизистой оболочки характеризовалось большим числом капилляров, часть из которых были заполнены эритроцитами или содержали мелкозернистую субстанцию. В эндотелиоцитах ядра с преимущественным содержанием эухроматина иногда имели глубокие инвагинации нуклеоллеммы. В перинуклеарной зоне цитоплазмы определялись немногочисленные канальцы цитоплазматической сети, единичные мелкие митохондрии, отдельные элементы пластинчатого комплекса. Периферические отростки цитоплазмы эндотелиальных клеток, формирующие капиллярную стенку, в большом количестве содержали пиноцитозные везикулы.

Прогрессирование патологического процесса в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки приводило к развитию *катарально-склерозирующих изменений*, которые преобладали в обеих группах и определялись у 56% больных с хроническим паренхиматозным панкреатитом и у 47,1% пациентов с дуктальной формой заболевания.

Кишечные ворсинки в дуоденобиоптатах варьировались по высоте, часто были деформированы, крипты укорочены и частично редуцированы. Нарастала степень дистрофии эпителия и желез, в эпителиальном слое сокращалось число секретообразующих клеток. В собственной пластинке наблюдали разрастание утолщенных пучков коллагеновых волокон, начинающееся с глубоких отделов стромы.

При электронной микроскопии базальная мембрана эпителия местами выглядела набухшей, имела разреженную структуру и была слегка утолщена, иногда отмечали усиление ее извилистости. В эпителиальном слое обнаруживали очаги межклеточного отека, что выражалось в резком расширении межклеточных пространств и нарушении взаимосвязи латеральных поверхностей соседних энтероцитов, главным образом в средней и нижней частях клеток при сохранении апикальных комплексов клеточных контактов. Плазмолеммальные отростки при этом располагались свободно, иногда формировались узкие выступы в виде межклеточных мостиков. В расширенных интерцеллюлярных пространствах визуализировались единичные лимфоидные клетки, изредка выявлялись лейкоциты и эритроциты.

Микроворсинки всасывающих энтероцитов располагались несколько хаотично и были деформированы, толщина слоя гликокаликса над ними варьировалась. Клеточные ядра иногда приобретали выраженную изрезанность контуров, наблюдалась повышенная конденсация хроматина вдоль нуклеоллеммы, расширение перинуклеарных пространств. В цитоплазме клеток сохранялось большое число полиморфных митохондрий, отдельные из них с очагами просветления матрикса и деструкции крист. Наблюдалось расширение цистерн гранулярной цитоплазматической сети и элементов пластинчатого комплекса, которые приобретали вид вакуолей. В супрануклеарных отделах энтероцитов нередко встречались крупные лизосомы, остаточные тельца с миелиноподобными структурами.

Интенсивность секретообразования в экзокриноцитах варьировалась: в одних клетках цитоплазма была перерастянута обильным секреторным материалом, в других – число секреторных гранул уменьшено, они выглядели полиморфными, различаясь по размеру и электронной плотности содержимого. В очагах желудочной метаплазии эпителиоциты были лишены микроворсинок и содержали характерные гранулы мукоида. В свободной от них цитоплазме дифференцировались небольшие округлые митохондрии с редкими кристами, отдельные профили цитоплазматической сети и фрагменты пластинчатого комплекса.

В эпителиальном слое регулярно обнаруживали энтероциты с признаками дегенерации, отличающиеся повышенной прозрачностью ядра и цитоплазмы, деструктивными изменениями митохондрий. Цитоплазматическая сеть подвергалась фрагментации с дегрануляцией мембран.

Реже в эпителии встречались клетки с электронно-плотной цитоплазмой, внутриклеточная организация которых практически не идентифицировалась.

Наиболее значительной перестройке слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки подвергалась в случаях *склерозирующего повреждения*. Такие изменения редко обнаруживали в биоптатах 1-й группы (8 % наблюдений), тогда как во в 2-й группе частота их встречаемости составила 23,5 % случаев.

Микроскопически характерным было выраженное истончение слизистой оболочки, сглаживание поверхностного рельефа за счет резкого укорочения кишечных ворсин, неглубокие и редуцированные в количестве крипты. Эпителий подвергался частичной десквамации вследствие несостоятельности клеточных контактов с подлежащей базальной мембраной. Высота эпителиального пласта снижалась, при этом отмечали гипоплазию бокаловидных экзокриноцитов, клеток Панета, нечеткость щеточной каймы и нарушение полярности каемчатых энтероцитов. Бруннеровы железы в состоянии атрофии часто были представлены одиночными мелкими ацинусами. В собственной пластинке сохранялись очаги нерезко выраженного полнокровия, интенсивность лимфоплазмоцитарной инфильтрации варьировалась от слабой до умеренной. Повсеместно наблюдалось разрастание пучков коллагеновых волокон, наиболее значительное в глубоких отделах стромы.

На ультраструктурном уровне нарастала гетерогенность клеток эпителия ворсин и крипт. На протяжении всего эпителиального пласта выявлялись энтероциты как с относительно сохраненной ультраструктурой, так и клетки с дистрофическими изменениями различной степени выраженности, вплоть до полной деструкции. Значительная часть популяции всасывающих клеток характеризовалась уменьшением объема надъядерной цитоплазмы, вследствие чего они приобретали низкую кубическую форму. Цилиарный аппарат клеток чаще сохранен, но микроворсинки деформированы и расположены менее регулярно. Количество митохондрий в цитоплазме энтероцитов имело тенденцию к сокращению, цистерны цитоплазматической сети и элементы пластинчатого комплекса были частично редуцированы, везикулярные частицы единичны.

Бокаловидные клетки обнаруживались достаточно редко, отличались полиморфизмом и уменьшением числа секреторных гранул, что указывало на нарушение процесса секретообразования. Гландулоциты бруннеровых желез также характеризовались уменьшением численности гранул секрета и признаками дегенерации в виде фрагментации мембранных органелл, появления крупных вакуолей, лизосом и остаточных телец.

В собственной пластинке слизистой оболочки наряду с элементами полиморфноклеточного инфильтрата нередко встречались крупные фибробласты. Увеличивалось количество волокнистых компонентов стромы, утолщенных пучков коллагеновых фибрилл.

Отмечены различия в ультраструктурной организации эндотелиальной выстилки кровеносных капилляров. Эндотелиоциты одних микрососудов имели признаки высокой функциональной активности: множество коротких выступов и инвагинаций люминальной плазмолеммы, обилие пиноцитозных везикул в цитоплазме. В перинуклеарном пространстве дифференцировались структуры цитоплазматической сети, небольшой пластинчатый комплекс, округлые митохондрии, иногда с локально просветленным матриксом. В других микрососудах пиноцитозная активность эндотелиоцитов была заметно снижена. Микровезикулы в электронно-плотной цитоплазме обнаруживали намного реже, апикальная клеточная мембрана имела сглаженный рельеф с редкими выступами и неглубокими инвагинациями.

Таким образом, результаты исследования показали, что при хроническом панкреатите происходит постоянное вовлечение в патологический процесс двенадцатиперстной кишки. Изменения ее слизистой оболочки регистрируются на всех уровнях структурной организации, сопровождаясь нарушением транспортных и метаболических процессов в энтероцитах.

Кишечный эпителий отличается высокой скоростью обновления, динамически тесно связанной с функциональным состоянием органов пищеварения. Одним из механизмов компенсаторных изменений эпителия, оказывающих стимулирующее действие на клеточную пролиферацию, является панкреатобилиарная секреция [6, 10]. Можно полагать, что нарушение поступления панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку в условиях хронического панкреатита приводит к атрофии эпителия и реактивному склерозу стромы, которые лежат в основе склерозирующего поражения слизистой оболочки.

Заключение

Спектр структурных изменений двенадцатиперстной кишки при хроническом

панкреатите включает патологические и, вместе с тем, компенсаторные реакции, что патогенетически связано с развитием хронического патологического процесса и нарушением экзокринной функции поджелудочной железы. Такой характер структурной реорганизации слизистой оболочки, имеющий фенотип хронического дуоденита различной степени выраженности, по-видимому, можно определить как панкреатическую дуоденопатию, основу которой составляет первично дистрофически-атрофический процесс.

В дуоденобиоптатах при хроническом паренхиматозном и дуктальном панкреатите доминируют катарально-склерозирующая и склерозирующая формы изменений слизистой оболочки, характеризующиеся диффузной дистрофией кишечного эпителия, нарушением структуры и функции бруннеровых желез, умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и склерозом собственной пластинки. Интенсивность структурных перестроек более значительна при хроническом дуктальном панкреатите, чаще сопровождающемся атрофией желез, фиброзом стромы и, в ряде случаев, присоединением воспалительной реакции.

Список литературы

1. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. XVI, № 6. – С. 79–86.

2. Даценко Б.М. Мартыненко Ф.П. Классификация хронического панкреатита // Хирургия. – 1984. – № 2. – С. 101–103.

3. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит: факторы риска, прогноз и лечение // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 1. – С. 21–26.

4. Луцевич Э.В., Чепленко Г.В. Поджелудочная железа как одна из мишеней «аутоферментного взрыва» при панкреатите // Хирургия. – 2001. – № 9. – С. 57–60.

5. Хронический панкреатит / А.А. Шалимов, В.В. Грубник, Д. Горовиц и др.. – Киев: Изд-во «Здоровье», 2000. – 256 с.

6. Функционально-морфологические изменения в двенадцатиперстной кишке при хроническом панкреатите / О.И. Яхонтова, Л.Н. Валенкевич, Э.Э. Шепп и др. // Врачеб. дело. – 1992. – № 8. – С. 33–36.

6. Beger H.G., Warshaw A.L., Buchler M.W. (Eds.) The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine and surgery. 2nd ed. Blackwell Publishing, 2008. – 1006 p.

7. Forsmark C.E.(Ed.)Pancreatitis and its complications. Humana Press, 2005. – 338 p.

8. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: Maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation // World J.Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, No 14. – P. 1673–1676.

9. Senegas-Balas F., Bastie M.J., Balas D. et al. Histological variations of the duodenal mucosa in chronic human pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 1982. – Vol. 27, №10. – P. 917–922.

References

1. Buklis E.R., Ivashkin V.T. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii.* 2006. Vol. XVI, no 6. pp. 79–86.

2. Datsenko B.M., Martynenko F.P. *Khirurgiya.*1984. no 2. pp. 101–103.

2. Lopatkina T.N. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2005. Vol. 14, no 1. pp. 21–26.

3. Lutsevich E.V., Cheplenko G.V. *Khirurgiya.* 2001. no 9. pp. 57–60.

4. Shalimov A.A., Grubnik V.V., Gorovits D. et al. *Khronicheskiy pankreatit* [Chronic pancreatitis]. Kiev, Zdorov'e, 2000. 256 p.

5. Yakhontova O.I., Valenkevich L.N., Shepp E.E. et al. *Vrachebnoye delo*. 1992. no 8. pp. 33–36.

6. Beger H.G., Warshaw A.L., Buchler M.W. (Eds.) *The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine and surgery.* 2nd ed. Blackwell Publishing, 2008. 1006 p.

7. Forsmark C.E. (Ed.) *Pancreatitis and its complications.* Humana Press, 2005. 338 p.

8. Pezzilli R. *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, no 14. pp. 1673–1676.

9. Senegas-Balas F., Bastie M.J., Balas D. et al. *Dig. Dis. Sci.* 1982. Vol. 27, no 10. pp. 917–922.

Рецензенты:

Любарский М.С., д.м.н., профессор, зав. отделом клинической лимфологии и зам. директора по научной и лечебной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской биотехнологии и зам. директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт биохимии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 18.06.2012.

УДК 616.61-053.9

ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ НЕФРОПАТИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

[1]Горелик С.Г., [2]Мудраковская Э.В., [1]Колпакова Н.А.

[1]Национальный исследовательский университет «БелГУ», Белгород, e-mail:gorelik@bsu.edu.ru;
[2]Медицинский центр «Ваша Клиника», Москва

Классификация поражений почек подверглась значительному пересмотру в течение последних лет. Хронические прогрессирующие нефропатии в пожилом и старческом возрасте являются актуальной проблемой. В статье представлены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения нефропатий. Хронические прогрессирующие нефропатии включают в себя: нефроангиосклероз, гломерулосклероз, пиелонефрит, диабетический гломерулосклероз, миеломную нефропатию, подагрическую нефропатию, почечный амилоидоз, гломерулонефрит, почечную недостаточность, анальгетическую нефропатию. Реноваскулярное заболевание (нефроангиосклероз) – преимущественно заболевание пожилых. У пациентов пожилого и старческого возраста может быть атипичное течение пиелонефрита. Кроме того, обсуждаются вопросы сочетания современного, максимально эффективного и щадящего лечения, которое позволит полностью решить или существенно облегчить проблему, а следовательно, значительно улучшить качество жизни пожилых людей. Раннее обнаружение снижения почечной функции способствует выявлению и лечению осложнений, предотвращению развития сопутствующей патологии и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: хронические нефропатии, пожилой и старческий возраст

CHARACTERISTIC FEATURES OF CHRONIC PROGRESSIVE NEPHROPATHIES IN THE ELDERLY AND OLDER AGE

[1]Gorelik S.G., [2]Mudrakovskaya E.V., [1]Kolpakova N.A.

[1]National research university «Belgorod State University», Belgorod, e-mail: gorelik@bsu.edu.ru;
[2]Medical center «Your Clinic», Moscow

The classification of renal disorders has undergone a major revision over the past several years. Chronic progressive nephropathies are an actual problem in the elderly and older age. Questions of causation, pathogenesis, diagnostics and treatment nephropathies are presented in article. Chronic progressive nephropathies include: nephroangiosclerosis, glomerulosclerosis, pyelonephritis, diabetic glomerulosclerosis, myelomatosis nephropathy, podagric nephropathy, renal amyloidosis, glomerulonephritis, renal failure, paraneoplastic disorder of kidneys, analgetic nephropathy. Renovascular disease (nephroangiosclerosis) is primarily a disease of older adults. Older patients may have atypical presentations of pyelonephritis. The latent Also, questions of a combination of modern, maximum effective and sparing treatment is discussed, that allow completely solving or essentially alleviating a problem, and consequently treatment of these problems to considerably improve quality of life in elderly patients. Early recognition of impaired kidney function allows the physician to screen for and manage these complications and thus prevent comorbidities and a decline in the quality of life.

Keywords: chronic progressive nephropathy, elderly and older age

Актуальность мер по совершенствованию гериатрической помощи гражданам пожилого возраста с урологической патологией определяется необходимостью предупреждения отрицательных социально-экономических последствий, связанных со значительной распространенностью нефропатий у этой категории граждан, что приводит к существенному снижению их качества жизни. К сожалению, из-за несвоевременного обращения к врачу, неправильных представлений о возрастных нарушениях, боязни лечения, а в результате, недостаточного обследования и лечения у многих больных часто развиваются различные осложнения, которые способствуют инвалидизации и значительно снижают качество жизни.

Большое количество пожилых людей страдают такими распространенными урологическими заболеваниями, как нефропатии, рак и аденома простаты, недержание мочи, эректильная дисфункция [1]. Частота поражения почек у лиц старших возрастных групп весьма высока. По разным данным, на 1000 вскрытий у лиц этих возрастных категорий в больнице общего типа колеблется от 63,3 до 64,6 % [1].

Популяционный уровень заболеваний почек у людей старше 60 лет почти в три раза превосходит таковой у людей моложе 60 лет, популяционный уровень ХПН превосходит в 15 раз соответственно, по мере утяжеления мультиморбидной старческой патологии увеличивается и частота заболеваний почек, возрастающая к финальному отрезку жизни, также более чем на порядок и превышающая к этому времени 60 % [2].

У пациентов пожилого и старческого возраста продолжает возрастать распространенность хронического пиелонефрита, МКБ, хронические поражения почечного

тубулоинтерстиция, особенно обменной (гиперурикемия) и лекарственной (ненаркотические анальгетики и НПВС, антибиотики) природы [3]. Гипертонический нефроангиосклероз дополняется присущим преимущественно пожилым и старикам атеросклеротическим стенозом почечных артерий – ишемической болезнью почек (ИБП) [4].

В последние десятилетия значительно увеличилось число больных хроническим гломерулонефритом и диабетической нефропатией. Это связано с тем, что существующие методы лечения позволяют эффективно стабилизировать функцию почек, тем самым увеличивая продолжительность жизни пациентам, страдающим теми вариантами хронических прогрессирующих нефропатий, при которых ранее быстро развивалась терминальная почечная недостаточность [5].

Многие хронические нефропатии пожилого и старческого возраста длительное время остаются нераспознанными, что связано с существующим преувеличением клиницистами собственно «возрастного» фактора в ухудшении почечной функции. Несвоевременная диагностика почечных болезней у пожилых определяется в большей степени тем обстоятельством, что многие варианты поражения почек у них имеют «стертую» клиническую картину, хотя и почечная недостаточность при этом может развиваться драматически быстро. Следует также учитывать феномен «мультиморбидности» старческой почки, подразумевающей возможность сочетания нескольких хронических нефропатий (иногда трех и более) у одного человека [6].

Первое место по частоте выявляемых изменений почек у престарелых людей занимают сосудистые поражения. Частота нефроангиосклероза нарастает с каждым десятилетием жизни престарелых людей (с 7% у людей 60–69 лет до 65%у людей 90 лет и старше), особенно у женщин. Старческий нефроангиосклероз, по существу, является следствием возрастных изменений сосудов почек, заканчивающихся их склерозом. В результате упомянутых поражений сосудов почек развивается нарушение почечной гемодинамики, которая приводит к структурным изменениям в нефронах и интерстициальной ткани. Происходит постепенно нарастающая гибель почечных нефронов, сопровождающаяся уменьшением массы действующих нефронов и, как следствие этого снижением экскреторной и инкреторной функции почек. В конечном итоге развивается первично сморщенная почка, клиническим проявлением которой становится ХПН [7].

Среди заболеваний почек невоспалительного характера у лиц пожилого и старческого возраста особенно часто встречается нефроангиосклероз, обусловленный гипертонической болезнью. Этому способствуют и сосудистые изменения почек возрастного характера, которые имеют тенденцию по мере старения прогрессировать и на которые наслаиваются артериолосклеротические изменения, характерные для гипертонической болезни. Заболевание протекает относительно доброкачественно, без ярких клинических проявлений. Выявляется небольшое снижение почечных функций, но без явных признаков ПН. По мере увеличения длительности артериальной гипертензии упомянутые симптомы имеют тенденцию к нарастанию. В ряде случаев почечная гипофункция может перерастать в ПН [2].

Атеросклеротический нефроангиосклероз – это одна из частых форм нефросклероза у людей позднего периода жизни. В основе его развития лежит поражение почечных сосудов атеросклерозом без существенного их сужения (стенозирования). В результате развивается эластоз средних и гиалиноз мелких сосудов почек с медленно нарастающей ишемией почек, с последующей дистрофией и атрофией, склерозом почечной паренхимы и ее интерстициальной ткани. Клинически атеросклеротический нефроангиосклероз, как и нефроангиосклероз при гипертонической болезни, проявляется лишь незначительно выраженным и часто преходящим мочевым синдромом. Отмечается также несколько более выраженное по сравнению с возрастной нормой снижение функции почек, как правило, не перерастающее в ХПН [2].

Развитие ОПН у лиц пожилого и старческого возраста часто происходит в течение очень короткого времени. По механизму развития ОПН у пожилых в 37,4–84,2% случаев является преренальной. Смертность от ОПН и ее последствий среди пожилых и стариков остается очень высокой, достигая 63,3%. Среди причин острого нарушении почечной функции следует прежде всего иметь в виду расстройства системной или локальной почечной гемодинамики, воздействие лекарств и инфекционных агентов [8].

И.А. Борисов и соавторы (1995), обследовав 57 больных хроническим гломерулонефритом старше 60 лет, константировали начало его в пожилом возрасте у 27 (47,4%) из них [9]. Мембранозная нефропатия занимает ведущее место среди причин нефротического синдрома у пожилых (28,0–48%), превзойдя амилоидоз и диабетическую нефропатию [10].

В клинической оценке гломерулонефрита, дебютировавшего у пожилого или старика, всегда следует иметь в виду возможность их паранеопластического происхождения [11].

Паранеопластические поражения почек, наблюдающиеся значительно чаще в пожилом и старческом возрасте, связывают с воздействием медиаторов (антитела, провоспалительные и профиброгенные цитокины), продуцируемых самой опухолевой тканью или иммунокомпетентными клетками в ответ на ее рост [12].

Клинические признаки мембранозной нефропатии у пожилого пациента могут предшествовать первым специфическим проявлениям рака желудка [13]. Данная форма поражения почек возможна и при хроническом лимфобластном лейкозе [14].

Системные васкулиты с вовлечением почек у пожилых и стариков нередко характеризуются неблагоприятным течением [15].

Второе место по частоте в структуре патологии стареющей почки, но, несомненно, первое по клинической и прогностической значимости принадлежит пиелонефриту. Это заболевание является основной проблемой гериатрической патологии [2]. Хронический пиелонефрит является одной из самых распространенных форм хронических прогрессирующий нефропатий пожилого и старческого возраста. У лиц старших возрастных групп часто наблюдают гнойные формы этого заболевания: у мужчин частота их достигает 23,3 %, у женщин 15,9 %. Фоном для развития хронического пиелонефрита нередко является обструкция мочевыводящих путей опухолью или нефролитом [16].

С возрастом число больных пиелонефритом мужчин увеличивается, что объясняется присущим пожилому и старческому возрасту заболеваний с нарушением оттока мочи – аденомы и рака предстательной железы [17].

Естественно, что у людей пожилого и старческого возраста снижается и общая иммунобиологическая реактивность организма, а следовательно, и его защитные силы, что также предрасполагает к возникновению не только пиелонефрита, но и многих других заболеваний, встречающихся в этом возрасте. В ряде случаев возможно сочетание двух-трех и более факторов риска пиелонефрита, что способствует более частому возникновению и более тяжелому течению этого заболевания [18].

Хронический пиелонефрит у пожилых и стариков нередко не диагностируют вообще или, по крайней мере, неадекватно оценивают его тяжесть, что обусловлено минимальной выраженностью, а иногда и отсутствием типичных клинических проявлений этого заболевания – лихорадки, болей в поясничной области у этих больных [18].

И.А. Борисов и соавторы (1983) выделили своеобразную «кахектическую» маску хронического пиелонефрита пожилого и старческого возраста, складывающуюся из неуклонного снижения массы тела (вплоть до кахексии) и анемии. У ослабленных кахексичных больных даже гнойный пиелонефрит, осложненный паранефритом, может быть практически бессимптомным или проявляться интоксикационным симптомом и анемией [2].

Клиническая картина пиелонефрита у больных пожилого и старческого возраста нередко носит атипичный, стертый характер. Заболевание часто протекает скрыто (латентно), и при отсутствии настороженности у врача его можно легко просмотреть [19].

Острый пиелонефрит в пожилом и старческом возрасте протекает на фоне снижения иммунореактивных способностей организма, связанных с возрастными болезнями, и протекает атипично, иногда с незначительным повышением температуры тела. Особенностью острого пиелонефрита у данной группы лиц является возможность незаметного и быстрого перехода острого серозного воспаления в гнойное. Объективные симптомы заболевания у таких больных сглажены [20].

Характерные для этого заболевания в молодом возрасте высокая температура, дизурические явления, боли в поясничной области у лиц пожилого и старческого возраста могут быть слабовыраженными либо отсутствовать, а нередко маскируются возрастными нарушениями мочеиспускания [21].

Еще одним вариантом хронических, преимущественно тубулоинтерстициальных, нефропатий, наблюдающихся в возрасте старше 60 лет и не распознаваемых даже на этапе необратимого ухудшения функции почек, следует считать поражение почек, обусловленное злоупотреблением ненаркотических анальгетиков и/или НПВС. Развитие анальгетической нефропатии связывают с длительным (не менее года) приемом ненаркотических анальгетиков или НПВС [22].

Большую опасность, с точки зрения развития анальгетической нефропатии, представляют хронические болевые синдромы – головные боли, в том числе мигрени, суставные боли, в частности связанные с остеоартритами, боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, постоянные боли в животе, особенно часто наблюдаемые у лиц пожилого и старческого возраста [23].

У большинства из этих пациентов, страдающих анальгетической нефропатией,

к моменту развития терминальной почечной недостаточности истинный характер поражения почек не устанавливается. Среди нефрологических диагнозов называли: хронический пиелонефрит (25,7%), диабетическую нефропатию (22,7%), хронический гломерулонефрит (15,9%), гипертонический нефроангиосклероз (11,5%) [24]. К другим проявлениям «большого» синдрома анальгетической зависимости относят внепочечные проявления злоупотребления ненаркотическими анальгетиками и НПВС – язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, анемию, лейкопению, умеренное повышение активности печеночных гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы [24].

Поражение почечного тубулоинтерстиция при воздействии ненаркотических анальгетиков и НПВС обусловлено блокадой синтеза почечных простагландинов, вызывающих значительное снижение интенсивности кровотока, хроническую ишемию, сопровождающуюся активацией противовоспалительных и фиброгенных хемокинов, а также факторов роста. Падение скорости клубочковой фильтрации при анальгетической нефропатии также связано с нарушением регуляции сосудистого тонуса вследствие уменьшения количества простагландинов в почечной ткани. Снижение интенсивности синтеза почечных простагландинов под действием НПВС и ненаркотических анальгетиков, как правило, сопровождается задержкой натрия и воды [25].

Обязательный признак анальгетического поражения почек – артериальная гипертония, но, не располагая данными о наличии у пациента анальгетической зависимости, врачи зачастую расценивают ее как «гипертоническую» болезнь. Величины АД могут быть очень высокими и обычно трудно поддающимися контролю при назначении комбинации антигипертензивных препаратов. По мере прогрессирования почечной недостаточности при анальгетической нефропатии наблюдают полиурию и никтурию [26].

Среди хронических заболеваний почек, причиной которых являются обменные нарушения, одно из первых мест в структуре терминальной почечной недостаточности занимает диабетическая нефропатия, осложняющая СД 2 типа и возникающая, как правило, у лиц старше 60 лет, уже страдающих диабетической микро- и макроангиопатией [27].

В клинической картине старческого диабетического гломерулосклероза в связи с тем, что он развивается на фоне возрастного нефросклероза, отеки бывают незначительными либо отсутствуют, а на первый план выступает артериальная гипертензия, которая из лабильной быстро перерастает в стабильную, а иногда приобретает злокачественный характер течения. Наличие отеков, особенно выраженных, при старческом диабетическом гломерулосклерозе должно настораживать в отношении сердечной недостаточности, поскольку почечные отеки для них малохарактерны. Значительно чаще, чем у молодых людей, у пожилых и старых гломерулосклероз сочетается со склеротическими сосудистыми заболеваниями, в том числе склерозом сосудов нижних конечностей, осложняющимся нередко диабетической гангреной, коронарным атеросклерозом со стенокардией и инфарктом миокарда, церебральным атеросклерозом с возможными нарушениями мозгового кровообращения и другими осложнениями, которые могут быть непосредственной причиной неблагоприятного исхода. Относительно рано у таких больных развивается и хроническая почечная недостаточность [27].

ИБП (ишемическая болезнь почек) нередко встречается и у лиц без нарушений углеводного обмена, но всегда с распространенным и зачастую с осложненным атеросклерозом – тяжелой ишемической болезнью сердца, синдромом перемежающейся хромоты, мозговыми инсультами в анамнезе. Характерна высокая артериальная гипертония, почти у половины больных имеющая особо прогностический неблагоприятный тип – протекающая с преимущественным повышением систолического АД [28]. Изолированную систолическую артериальную гипертензию наряду с сочетанием сердечно-сосудистых факторов риска и особенно ухудшением функции почек, спровоцированных назначением ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, следует рассматривать в качестве клинических указаний на наличие ИБП [29].

Приведенные выше нефропатии пожилого и старческого возраста зачастую сочетаются с гипертоническим нефроангиосклерозом [30]. Часто встречающаяся у лиц старше 60 лет гиперурикемия может обусловить присоединение уратного поражения почек – уратного нефролитиаза и/или уратного тубулоинтерстициального нефрита [31].

У лиц пожилого и старческого возраста амилоидоз почек, как правило, бывает вторичным. Первичный амилоидоз у них практически не встречается. Причиной этой патологии старческой почки являются хронические длительно текущие заболевания, особенно нагноительного характера (бронхоэктатическая болезнь, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, ревматоидный артрит, остеомиелит, опухолевые процессы, миеломная болезнь и др.). Значительно боль-

шее распространение амилоидоза почек у гериатрических больных по сравнению с молодым и средним возрастом объясняется не только большей частотой и длительностью существования у них перечисленных и других хронических заболеваний, но и снижением иммунитета, более выраженными нарушениями обменных процессов, в частности обмена белков с развитием возрастной диспротеинемии [32].

Возникновение и дальнейшее прогрессирование амилоидоза на фоне уже сформировавшегося у людей этого возраста старческого нефросклероза приводит к более раннему развитию вторично-сморщенной почки с появлением и относительно быстрым прогрессированием ХПН [32].

Клинические проявления амилоидоза у гериатрических больных отличаются разнообразием и сочетаются с симптомами предшествующих хронических заболеваний и признаками нередко встречающегося амилоидоза других органов. Наиболее отчетливо клиническая симптоматика амилоидоза почек у больных этой группы выражена в нефротической стадии, когда появляются клинико-лабораторные признаки нефротического синдрома, для которого характерны постепенное, медленное развитие и умеренная выраженность основных его симптомов, прогрессирующее течение с ранним развитием ХПН. В то же время протеинурия и отеки не достигают такой степени выраженности, как при нефротическом синдроме у молодых людей. Для этой старческой патологии почек характерна более выраженная склонность по сравнению с амилоидозом почек у молодых к тромбообразованию как поверхностных вен, так и вен внутренних органов, особенно почек, протекающих с тяжелой клинической картиной, вплоть до развития ОПН [32].

Таким образом, диагностика хронических нефропатий пожилого и старческого возраста, особенно при их сочетании (мультиморбидности), может представлять трудную задачу, тем более что клинические проявления большинства из них неспецифичны. У пожилого пациента может развиваться любой вариант хронических прогрессирующих нефропатий, при кажущейся «стертой» клинической картине которых темп ухудшения функции почек может быть очень быстрым, а почечная недостаточность при этом становиться необратимой и зачастую фатальной.

Сочетание современного, максимально эффективного и щадящего лечения гериатрами позволит полностью решить или существенно облегчить проблему – хронические прогрессирующие нефропатии, а следовательно, значительно улучшить качество жизни пожилых людей.

Список литературы

1. Борисов И.А., Давыдов В.М., Перов Ю.Л. Структура патологии старческой почки и трудности ее диагностики // Тер. Архив. –1986.

2. Борисов И.А., Сура В.В., Грибунов Ю.П. Пиелонефрит в старческом возрасте // Тер. архив. 1983.

3. Борисов И.А., Перов Ю.Л. Старческая почка // Нефрология; под ред. И.Е. Тареевой. – 2-е изд.. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.

4. Борисов И.А., Сура В.В., Попова Л.А. К проблеме нефритов пожилого и старческого возраста. Тер. архив. 1995.

5. Брюховецкий А.Г. Пиелонефриты. Диагностика и лечение внутренних болезней / под ред. акад. Ф.И. Комарова. – М., 1991. – С. 283–293.

6. Избранные главы гериатрической урологии / под ред. проф. Л.М. Гориловского. – М., 2000.

7. Козловская Л.В., Туганбекова С.К., Сейсембеков Т.З. Паранеопластическое поражение почек при солидных опухолях // Нефрология и диализ. – 2002.

8. Мелентьев А.С., Гасилин В.С., Гусев Е.И. Гериатрические аспекты болезней мочевыделительной системы // Гериатрические аспекты внутренних болезней. – М., 1995. –С. 187–198.

9. Мухин Н.А., Хабасов Н.Н., Невраева О.Г. Паранеопластическое поражение почек // Тер. Арх. – 1986.

10. Пименов Ю.С. Практическая гериатрия / под ред. проф. Г.П. Котельникова, О.Г. Яковлева. – Самара, 1995. – С. 495–497.

11. Пытель А.Я., Голигорский С.Д. Пиелонефрит. – М., 1977.

12. Руководство по гериатрии / под ред. Д.Ф. Чеботарева, Н.Б. Маньковского. – М.: Медицина, 1982.

13. Серов В.В., Шамов И.А. Амилоидоз. – М., 1977.

14. Скопиченко Н.С. Диабетический гломерулосклероз // Практическая нефрология / под ред. А.П. Пелещука. – Киев, 1983. – С. 157–174.

15. Тареева И.Е., Андросова С.О. Влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов на почки // Тер. архив. – 1999.

16. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Пиелонефриты. – СПб.: СПбМАПО, Медиа Пресс, 1996.

17. Ткачук В.Н., Вирон О.А. Острый пиелонефрит у лиц пожилого и старческого возраста // Урол. и нефрол. – 1977. – №5. – С. 35–38.

18. Фомин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. Ишемическая болезнь почек и сочетанные хронические нефропатии: клинические и прогностические особенности // Тер. архив. – 2007.

19. Хирманов В.Н. Ишемическая болезнь почек // Тер. Архив. – 2001.

20. Alcasar J.M., Marin R., Gomez-Campdera F. Clinical characteristics of ischemic renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001.

21. Brunner F.P., Selwood N.H. End-stage renal disease due to analgesic nephropathy, it changing pattern and cardiovascular mortality // Nephrol. Dial. Transplant. – 1994.

22. Vasculitis and rapidly progressive glomerylonephritis in the elderly / R.M. Higgins, D.J.A. Goldsmith, J. Counnoly et al. // Postgrad. Med. J. – 1996.

23. Luft F.C. Hypertensive nephrosclerosis- a cause of end-stage renal disease? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000.

24. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.-H. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // Hypertension. – 2001.

25. Moorthy A.V., Zimmerman S.W. Renal disease in elderly: Clinicopathologic analysis of renal diseasein 115 elderly patient // Clin. Nephrol. – 1980.

26. Noels I.M., Elsevier M.M., DeBroe M.E. Impact of legislative measures on the sales of analgetics and the subsequent prevalence of analgesic nephropathy: a comparative study in France, Sweden, and Belgium // Nephrol. Dial. Transplant. – 1995.

27. Pascual J., Liano F., Ortuno J. and et. The elderly patient with acute renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. – 1995.

28. Pinter I., Matyus J., Czegany Z. et al. Analgesic nephropathy in Hungary: the HANS study // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004.

29. Ulinski T., Bensman A. Renal complication of nonsteroidal antiinflamatories. – 2004.

30. Vendenia F., Gesualdo L., Schena F.P. et al. Epidemiology of primary glomerylonephritis in elderly // Report from the Italian Registry of Renal Biopsy. J. Nephrol. – 2001.

31. Waki M., Ishimura E., Morii H. et al. A case of membranous glomerylonephritis associated with gastric cancer // Osaka City Med J. – 1997.

32. Yahata N., Kawanishi Y., Okabe S. et al. Memranous glomerylonephritis with nephritic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. – 2000.

References

1. Borisov I.A., Davydov V.M., Petrov Yu.L. Structura patologii starcheskoy pochki i trudnosti ee diagnostiki. (Structure of pathology of a senile kidney and difficulties diagnostics). Therapeutic archive, 1986.

2. Borisov I.A., Sura V.V., Gribunov Yu.P. Pielonefrit v starcheskom vozraste. (Pyelonephritis in older age). Therapeutic archive,1983.

3. Borisov I.V., Perov Yu.L. Starcheskaya pochka. Nephrologiya pod redaktsyey I.E. Tareevoy. (Senile kidney. Nephrology under the editorship of I.E. Tareeva). Second edition. Moscow, Medcine, 2000. P. 688.

4. Borisov I.A., Sura V.V., Popova L.A. K probleme nephritov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. (To a problem of nephrites in elderly and older age). Therapeutic archive, 1995.

5. Bruchovetskiy A.G. Pielonefrity. Diagnostika i lechenie vnutrennich bolezney pod redaktsyey akademika F.I. Komarova. (Pyelonephritis. Diagnostics and treatment of internal disease under the editorship of F.I. Komarova). Moscow, 1991. P. 283-293.

6. Izbrannye glavy geriatricheskoy urologii pod redaktsyey professora Gorilovskogo L.M. (The elected chapters of geriatric urology under the editorship of professor Gorilovskiy L.M.). Moscow, 2000.

7. Kozlovskaya L.V., Tuganbekova S.K., Seysembekov T.Z. Paraneoplasticheskoe porazheniezhie pochek pri solidnych opucholyach. (Paraneoplastic disorder of kidneys on solid tumor. Nephrology and dialysis, 2002.

8. Melentev A.S., Gasilin V.S., Gusev E.I. Geriatricheskie aspekty bolezney mochevydelitelnoy sistemy. Geriatricheskie aspekty vnutrennich bolezney. (Geriatric aspects of disease of urinary system. Geriatric aspects of internal diseases). Moscow, 1995. P.187-198.

9. Muchin N.A., Chabasov N.N., Nevraeva O.G. Paraneoplasticheskoe porazheniezhie pochek. (Paraneoplastic disorder of kidneys). Therapeutic archive, 1986.

10. Pimenov Yu.S. Practicheskay geriatriya pod redaktsyey prof. G.P. Kotelnikova, O.G. Yakovleva (Practical geriatrics under the editorship of professor G.P. Kotelnikov, O.G. Yakovlev). Samara, 1995. P. 495-497.

11. Pytel A.Ya., Golidorskiy S.D. Pielonefrit. (Pyelonephritis). Moscow, 1977.

12. Rukovodstvo po geriatrii pod redaktsyey Chebotareva D.F., Mankovskogo N.B. (Guideline of gerontology under the editorship of Chebotarev D.F., Mankovskiy N.B). Moscow, Medicine, 1982.

13. Serov V.V., Shamov I.A. Amyloidosis. Moscow, 1977.

14. Skopichenko N.S. Diabeticheskiy glomeruloskleros. Prakticheskaya nefrologia pod redaktsyey A.P. Peleshchuka. (Diabetic glomerulosclerosis. Practical nephrology under the editorship of A.P. Peleshchuk). Kiev, 1983. P.157-174.

15. Tareeva I.E., Androsova S.O. Vliyanie nenarkoticheskich analgetikov i nesteroidnych preparatov na pochki. (Side effect of nonopioid analgetics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on kidneys). Therapeutic archive, 1999.

16. Tiktinskiy O.L., Kalinina S.N. Pielonefrity. (Pyelonephritis). St. Petersburg: Media-Press, 1996.

17. Tkachuk V.N., Viron O.A. Ostryy pielonefrit u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. (Acute pyelonephritis in the elderly and older age). Urology and nephrology, 1977, №5. P. 35-38.

18. Fomin V.V., Moiseev S.V., Shvetsov M.Yu. Ishemicheskaya bolezn pochek i sochetannye chronicheskie nefropatii: klinicheskie i prognosticheskie osobennosti. (Ischemic kidney disease and combined chronic nephropathies: clinical and prognostic features). Therapeutic archive, 2007.

19. Chirmanov V.N. Ishemicheskaya bolezn pochek. (Ischemic kidney disease.)Therapeutic archive, 2001.

20. Alcasar J.M., Marin R., Gomez-Campdera F. Clinical characteristics of ischemic renal disease. Nephrol. Dial. Transplant. 2001.

21. Brunner F.P., Selwood N. H. End-stage renal disease due to analgesic nephropathy, it changing pattern and cardiovascular mortality. Nephrol. Dial. Transplant. 1994.

22. Higgins R.M., Goldsmith D.J.A., Counnoly J. et al. Vasculitis and rapidly progressive glomerylonephritis in the elderly. Postgrad. Med. J. 1996.

23. Luft F.C. Hypertensive nephrosclerosis- a cause of end-stage renal disease? Nephrol. Dial. Transplant., 2000.

24. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.-H. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension. 2001.

25. Moorthy A.V., Zimmerman S.W. Renal disease in elderly: Clinicopathologic analysis of renal diseasein 115 elderly patient. Clin. Nephrol., 1980.

26. Noels I.M., Elsevier M.M., DeBroe M.E. Impact of legislative measures on the sales of analgetics and the subsequent prevalence of analgesic nephropathy: a comparative study in France, Sweden, and Belgium. Nephrol. Dial. Transplant. 1995.

27. Pascual J., Liano F., Ortuno J. and et. The elderly patient with acute renal failure. J. Am. Soc. Nephrol. 1995.

28. Pinter I., Matyus J., Czegany Z. et al. Analgesic nephropathy in Hungary: the HANS study. Nephrol. Dial. Transplant., 2004.

29. Ulinski T., Bensman A. Renal complication of nonsteroidal antiinflamatories, 2004.

30. Vendenia F., Gesualdo L., Schena F.P. et al. Epidemiology of primary glomerylonephritis in elderly. Report from the Italian Registry of Renal Biopsy. J. Nephrol., 2001.

31. Waki M., Ishimura E., Morii H. et al. A case of membranous glomerylonephritis associated with gastric cancer. Osaka City Med J. 1997.

32. Yahata N., Kawanishi Y., Okabe S. et al. Memranous glomerylonephritis with nephritic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia, 2000.

Рецензенты:

Прощаев К.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2, Национального Исследовательского университета «Белгородский государственный университет», г. Белгород;

Ильницкий А.Н., д.м.н., первый заместитель директора АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 28.06.2012.

УДК 615.71/617.94

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ДЕРИНАТ В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ

Громов М.И., Пивоварова Л.П.

ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, e-mail:gromov@emergency.spb.ru

Проведено проспективное рандомизированное исследование иммуномодулятора деринат при лечении хирургических больных. 30 последовательно оказавшихся в реанимации больных с тяжелым сепсисом случайным образом были разбиты на контрольную группу 1 (15 чел.) с традиционным лечением сепсиса и опытную группу 2 (15 чел.) с дополнительным введением деринат. В обеих группах исходные показатели тяжести состояния по SAPS (7,5 ± 0,6 и 7,0 ± 1,2) и регистрации бактериемии 47 и 40 % были сходными. Деринат вводили внутримышечно в количестве 75 мг в первый день тяжелого сепсиса. Действие препарата оценивали в течение 1 недели. Результаты лечения оценивали путем традиционного сравнения госпитальной летальности в каждой из групп. Кроме того внутри групп у каждого больного сравнивали прогностическую и реальную длительность нахождения в реанимации. Прогноз рассчитывали в первый день пребывания больного в реанимации по формуле индивидуального прогнозирования ±ИП. Введение деринат при тяжелом сепсисе способствовало активации показателей исходно сниженного клеточного иммунитета. Максимум действия деринат приходился на 3–4 сутки после ведения. При сравнении прогностической и реальной длительности пребывания в реанимации в опытной группе улучшение результата лечения достигнуто у 13 из 15 больных ($p < 0,02$), в то время как в контрольной группе количество улучшений и ухудшений не различались (8 и 7 соответственно). Госпитальная летальность в опытной группе составила 33 % и оказалась меньшей, чем прогностическая летальность в этой же группе (44 %), а также меньше, чем госпитальная летальность в контрольной группе (53 %; $p > 0,05$, $\lambda_2 = 1,2$).

Ключевые слова: тяжелый сепсис, прогнозирование исхода, иммуномодуляторы, репарация

USE OF IMMUNOMODULATOR DERINAT IN TREATMENT OF SURGICAL PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS

Gromov M.I., Pivovarova L.P.

Saint-Petersburg Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, e-mail:gromov@emergency.spb.ru

The immunomodulating effects of Derinat were studied in patients with severe sepsis. The patients of control group (15 pers.) and study group (15 pers., each get once additional i.m. injection of 75 mg Derinat on first day stay in ICU with severe sepsis) had no difference on SAPS score (7,5 ± 0,6 and 7,0 ± 1,2 respectively) and on positive bacteremia (47 and 40 % respectively). An additional objective method of studyind effectiveness of Derinat was evaluated with individual prognostic formula +/-IP, which base on 22 clinical and laboratory criterions. Prognostic outcome (duration of stay in ICU) to each patient in both groups was compared with the real one. The immunomodulating effect Derinat was shown to activate of the initially reduced cells immunity. The maximum effect of the drug was observed within 3-4 days. On study group the improvement of the real outcome as compared to the prognostic one points were in 13 patients from 15 ($p < 0,02$, significant) thus on control group the improvement and the deterioration were close (8 and 7) respectively. Hospital mortality on study group (33 %) were less than predicted with ±IP (44 %) and less than on control group (53 %, $p > 0,05$, $\lambda_2 = 1,2$, no significant).

Keywords: severe sepsis, immunotherapy, prognostic outcome, reparation

Сепсис – это одно из наиболее тяжелых осложнений, возникающих у пациентов после травмы или хирургических вмешательств. Развитие сепсиса происходит на фоне сниженной иммунной реактивности и нарушенного гемопоэза.

Общий дефицит пластического материала, отмечаемый в катаболической фазе сепсиса, существенно влияет на количественные и качественные характеристики состояния гемопоэза и иммунной реактивности, которые являются взаимозависимыми. Одним из возможных аспектов септического истощения является недостаток материала для синтеза ДНК. В отличие от лекарств, действующим началом которых являются мономерные нуклеотиды и их производные (метилурацил, пентоксил, рибоксин и др.), полимерные фрагменты дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) могут избирательно поступать посредством эндоцитоза в ядра делящихся клеток, где происходит интенсивный синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты [1].

Цель настоящего исследования состояла в изучении основных направлений иммуномодулирующего и репаративного действия лекарственного препарата деринат и эффективности его применения в составе комплексного лечения хирургических больных с тяжелым сепсисом.

Материал и методы исследования

В исследование включены 30 хирургических пациентов, в ходе лечения которых был диагностирован тяжелый сепсис. Диагноз «тяжелого сепсиса» констатировали при наличии двух или более признаков

системного воспалительного ответа в сочетании с полиорганной недостаточностью инфекционного генеза (гипоксия, олигурия, нарушение уровня сознания, гипотензия, коагулопатия) [5]. Критериями исключения были: возраст пациентов менее 18 и более 75 лет, наличие злокачественных новообразований, а также анемия, требующая трансфузии донорских эритроцитов.

Методом случайной выборки (четная или нечетная последняя цифра номера истории болезни) вся совокупность пациентов была разбита на 2 группы, 1-я группа (15 чел.), лечение которых проводилось по общепринятым стандартам [6], и 2-я группа (15 чел.), где в дополнение к общепринятым методам лечения вводился препарат деринат. Положительные результаты посева крови были зарегистрированы в 1-й группе у 7 человек (47%), во 2-й группе у 6 человек (40%).

Препарат Деринат® (ЗАО «ФП «Техномедсервис», Москва, Россия) представляет собой совокупность полимерных фрагментов нативной ДНК с молекулярной массой от 270 до 400 тысяч дальтон, получаемой из молок осетровых рыб.

Всем больным 2-й группы в течение первых суток с момента установления диагноза тяжелого сепсиса вводился деринат внутримышечно в количестве 75 мг (5 мл 1,5% раствора). Действие препарата оценивали в течение недели, а эффективность проводимого лечения определяли по длительности пребывания в отделении хирургической реанимации и итоговой летальности в стационаре.

Анализ состояния больных производили с учетом стандартных клинических, гематологических (в том числе ЛИИ – лейкоцитарного индекса интоксикации) и биохимических показателей. Общую тяжесть состояния пациентов определяли по шкале SAPS [7], согласно которой высчитывали сумму баллов 13 основных клинических и лабораторных показателей, определяемых по степени отклонения значений от нормальных величин. Иммунологические исследования крови включали определение содержания в крови зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$), естественных киллеров ($CD16^+$), активированных лимфоцитов ($CD25^+$), В-лимфоцитов ($CD20^+$) с помощью моноклональных антител («Диагнотех», Москва). Также оценивали реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) как интегральный показатель состояния клеточного иммунитета, концентрации иммуноглобулинов классов А, G, М и уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в качестве тестов, определяющих активность гуморального иммунитета, и факторы неспецифической резистентности иммунитета: спонтанную миграцию лейкоцитов (СМЛ), реакцию торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ), хемилюминесценцию цельной крови спонтанную и индуцированную липополисахаридом, популяцию полиморфноядерных лейкоцитов, содержащих лизосомальные катионные белки (ЛКТ-тест), фагоцитарную активность клеток в течение 30 и 60 минут.

Индивидуальный прогноз (±ИП) для каждого пациента рассчитывался в первые сутки пребывания в отделении хирургической реанимации по формуле:

$$1/ИП = -1{,}45 - 0{,}00046 \cdot АД - 0{,}00052 \cdot ЧД - 0{,}016 \cdot Бил - 0{,}0174 \cdot СМ + 0{,}0055 \cdot Ди +$$
$$+ 0{,}03 \cdot Ком - 0{,}00017 \cdot Кр - 0{,}1054 \cdot Лей + 0{,}0156 \cdot Лим + 0{,}0639 \cdot Мон - 0{,}0071 \cdot Моч +$$
$$+ 0{,}0097 \cdot Нат - 0{,}0022 \cdot Осм + 0{,}1403 \cdot Пал + 0{,}001 \cdot Пульс + 0{,}1307 \cdot Сег + + 0{,}005 \cdot ОБ -$$
$$- 0{,}00187 \cdot Воз + 0{,}0019 \cdot Глю + 0{,}009 \cdot Ка - 0{,}0442 \cdot Темп + 0{,}00076 \cdot Гем,$$

где итоговый ИП (индивидуальный прогноз) определялся в виде количества дней, которые больной пробудет в отделении реанимации (со знаком «плюс», если больной должен выжить или со знаком «минус», если больной должен умереть); АД – систолическое артериальное давление крови, мм рт. ст.; ЧД–частота дыхания/мин; Бил – билирубин сыворотки, мкмоль/л; СМ – уровень средних молекул, усл.ед.опт.пл.; Ди – диурез, л/сут; Ком – шкала ком Глазго, баллы; Кр – креатинин сыворотки, мкмоль/л; Лей – лейкоциты крови·10^9/л; Лим – лимфоциты крови, %; Мон – моноциты крови·10^9/л; Моч – мочевина сыворотки, ммоль/л; Нат – натрий сыворотки, моль/л; Осм – осмолярность сыворотки, мосм/л; Пал – палочкоядерные нейтрофилы·10^9/л; Пульс – частота сердечных сокращений/мин; Сег – сегментоядерные нейтрофилы·10^9/л; ОБ – общий белок сыворотки, г/л; Воз – возраст, годы; Глю – глюкоза крови, моль/л; Ка – калий сыворотки, моль/л; Темп – модуль отклонения температуры тела от 36,6 гр.С; Гем – уровень гемоглобина крови, г/л. При проведении искусственной вентиляции легких используется ЧД = 30.

Данное уравнение было получено на основе многофакторного регрессионного анализа [4] 22 наиболее информативных параметров, определяемых у каждого пациента, находящегося в реанимационном отделении. При использовании этой формулы в качестве инструмента оценки тяжести и исхода тяжелого сепсиса была выявлена высокая корреляция при сопоставлении реального количества дней пребывания в реанимации с учетом исхода (±) и прогнозируемого количества, также с учетом исхода (Rмн = 0,9; $p < 0{,}01$). По критерию только «выжил-погиб» (±) ИП обеспечивала совпадение исходов в 93% случаев [2].

С помощью этой прогностической формулы, учитывающей индивидуальную тяжесть каждого пациента в первый день нахождения в реанимации с диагнозом тяжелый сепсис, оценивались результаты лечения больных в обеих группах путем сравнения прогностического и реального исходов [3].

Положительным итогом при сравнении реального исхода с прогностическим является увеличение отрицательного числа (то есть числа дней, проведенных больным в реанимации до смерти, удлинение жизни); уменьшение положительного числа (то есть числа дней, проведенных больным в реанимации до перевода в хирургическое отделение, укорочение времени тяжелого состояния); изменение знака с отрицательного – должен умереть – на положительный – выжил, истинное изменение летальности. Противоположные виды сравнений следует расценивать в качестве отрицательного итога лечения больных.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным, исходная тяжесть больных с сепсисом в контрольной (7,5 ± 0,6) балла и опытной (7,0 ± 1,2) балла группах была практически одинаковой.

Наблюдение за клиническими показателями в динамике свидетельствовало о благоприятном воздействии дерината на уровень интоксикационной энцефалопатии, оцениваемый по шкале ком Глазго. В опытной группе он не снижается на 3–4 сутки наблюдения в отличие от контрольной группы. Это различие становится еще более значимым и статистически достоверным к 5–7 суткам наблюдения. Также к 5–7 дню наблюдения отмечалось статистически достоверное улучшение общего состояния больных, оцениваемого по шкале SAPS в опытной группе по сравнению с аналогичным сроком наблюдения в контрольной группе. Остальные клинические показатели не претерпевали существенных изменений.

При анализе гематологических и биохимических данных (табл. 1) был выявлен эритропоэтический эффект дерината. Гематокрит увеличивался на 17% к 5–7 суткам после введения препарата. Подсчет количества эритроцитов подтвердил стимуляцию эритропоэза, причем достоверное увеличение числа эритроцитов по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в чуть большей степени к 3–4 дню наблюдения (на 15%), чем к 5–7 дню (на 12%).

Таблица 1

Динамика гематологических и биохимических показателей крови в процессе лечения больных тяжелым сепсисом

Показатели M ± m	Момент исследования						
	Первые сутки тяжелого сепсиса		След. сутки после иммунотерапии	Через 3–4 суток		Через 5–7 суток	
	Группа 1	Группа 2	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Эритроциты ·10^9/л	3,0 ± 0,1 (15)	2,6*** ± 0,2** (15)	2,5 ± 0,2 (15)	2,9 ± 0,1 (15)	3,0*** ± 0,2 (15)	3,0 ± 0,1 (14)	2,9** ± 0,3 (14)
Гемоглобин, г/л	97 ± 4 -“-	82 ± 9 -“-	89 ± 6 -“-	94 ± 4 -“-	87 ± 5 -“-	95 ± 4 -“-	90 ± 10 -“-
Гематокрит, л/л	0,28 ± 0,02 -“-	0,24** ± 0,02 -“-	0,25 ± 0,02 -“-	0,28 ± 0,03 -“-	0,27 ± 0,02 -“-	0,28 ± 0,01 -“-	0,28** ± 0,02 -“-
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 0,8 -“-	5,0 ± 0,4 -“-	4,4 ± 0,5 -“-	6,6 ± 0,9 -“-	5,2 ± 0,7 -“-	7,0 ± 1,3 -“-	4,9 ± 0,6 -“-
Амилаза, мг·с/л	5,9 ± 0,6 -“-	6,6 ± 0,7 -“-	6,7 ± 1,0 -“-	5,4 ± 0,5 -“-	5,8 ± 0,9 -“-	5,6 ± 0,8 -“-	6,0 ± 0,6 -“-
Билирубин мкмоль/л	21 ± 5 -“-	10 ± 1 -“-	14 ± 5 -“-	18 ± 2 -“-	9 ± 1 -“-	22 ± 5 -“-	9 ± 1 -“-
Креатинин, мкмоль/л	136 ± 12 -“-	130 ± 22 -“-	112 ± 25 -“-	153 ± 17 -“-	108 ± 28 -“-	166 ± 21 -“-	130 ± 31 -“-
Мочевина, ммоль/л	9,9 ± 1,5 -“-	8,8 ± 1,8 -“-	6,8 ± 1,1 -“-	10,7 ± 1,5 -“-	6,2 ± 1,1 -“-	13,2# ± 2,4 -“-	6,2# ± 1,0 -“-
Общий белок, г/л	59 ± 2 -“-	64 ± 3 -“-	61 ± 4 -“-	61 ± 2 -“-	64 ± 2 -“-	62 ± 2 -“-	67 ± 3 -“-
МСМ, ед.опт.пл.	0,48 ± 0,04 -“-	0,55 ± 0,08 -“-	0,59* ± 0,08 -“-	0,59 ± 0,07 -“-	0,57 ± 0,08 -“-	0,57 ± 0,05 -“-	0,44* ± 0,05 -“-
Калий, ммоль/л	4,2 ± 0,2 -“-	4,0 ± 0,2 -“-	3,5 ± 0,3 -“-	3,8 ± 0,1 -“-	3,8 ± 0,2 -“-	4,0 ± 0,2 -“-	3,8 ± 0,2 -“-
Натрий, ммоль/л	139 ± 1 -“-	139 ± 1 -“-	138 ± 2 -“-	138 ± 1 -“-	137 ± 1 -“-	141 ± 2 -“-	137 ± 2 -“-
Фибриноген, г/л	5,7 ± 0,5 (13)	6,8 ± 0,9 (12)	5,7 ± 0,7 (12)	5,7 ± 1,4 (13)	6,1 ± 0,5 (12)	5,1 ± 0,9 (12)	6,2 ± 1,0 (10)
Протромбиновый индекс, %	68 ± 3 -“-	70* ± 3 -“-	65 ± 3 -“-	71 ± 6 -“-	67 ± 4 -“-	60 ± 5 -“-	63* ± 2 -“-

Примечания:
* $p < 0,05$ методом парных сравнений;
** – $p < 0,05$ по методу критерия знаков;
*** – $p < 0,05$ по методу критерия знаков;
# – $p < 0,05$ по Т-критерию Стьюдента, в скобках – количество измерений;
-“- – количество измерений идентично вышеуказанному в колонке.

Уменьшение концентрации мочевины и уровня средних молекул отражает снижение процессов катаболизма, что вкупе с улучшением клинического состояния больных можно рассматривать как проявление положительного эффекта дерината, свидетельствующего об уменьшении уровня интоксикации к 5–7 дню наблюдения.

Динамика показателей свертывающей системы крови и в контрольной, и в опытной группе была однотипной и направленной в сторону умеренного уменьшения коагуляционного потенциала.

Динамика состояния иммунной системы больных сепсисом в течение недели пребывания в хирургической реанимации представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика состояния иммунной системы у больных тяжелым сепсисом

Показатели, M ± m	Момент исследования						
	Первые сутки тяжелого сепсиса		След. сутки после иммунотерапии	Через 3–4 суток		Через 5–7 суток	
	Группа 1	Группа 2	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
1	2	3	4	5	6	7	8
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	11,9 ± 2,9 (15)	11,3* ± 1,9 (15)	14,4** ± 1,3 (15)	8,1 ± 2,5 (15)	9,4 ± 1,3 (15)	7,3 ± 2,8 (14)	8,8** ± 1,0* (14)
Палочкояд. нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л	1,61 ± 0,54 -“-	1,88 ± 1,08 -“-	0,98 ± 0,34 -“-	1,24 ± 0,47 -“-	0,70 ± 0,28 -“-	0,85 ± 1,02 -“-	0,57 ± 0,19 -“-
Сегментояд. нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л	8,2 ± 2,3 -“-	7,5* ± 1,6 -“-	9,7** ± 1,5 -“-	6,4 ± 2,3 -“-	7,0 ± 1,6 -“-	4,0 ± 2,4 -“-	4,4* ± 0,6** -“-
Лимфоциты, $\cdot 10^9$/л	1,24 ± 0,37 -“-	0,97* ± 0,21 -“-	1,19 ± 0,22 -“-	1,16 ± 0,22 -“-	1,39* ± 0,17 -“-	1,02 ± 0,25 -“-	1,26 ± 0,22 -“-
Моноциты, $\cdot 10^9$/л	0,52 ± 0,08 -“-	0,43 ± 0,13 -“-	0,40 ± 0,08 -“-	0,38 ± 0,14 -“-	0,39 ± 0,10 -“-	0,32 ± 0,30 -“-	0,37 ± 0,06 -“-
Эозинофилы, $\cdot 10^9$/л	0,10 ± 0,04 -“-	0,14 ± 0,09 -“-	0,12 ± 0,07 -“-	0,02 ± 0,02 -“-	0,05 ± 0,03 -“-	0,02 ± 0,05 -“-	0,09 ± 0,03 -“-
ЛИИ	6,0 ± 1,0 -“-	8,7* ± 2,6 -“-	6,1 ± 1,4 -“-	5,3 ± 0,8 -“-	6,2 ± 3,4 -“-	7,0 ± 2,2 -“-	3,8* ± 0,9 -“-
$CD3^+ \cdot 10^9$/л	0,33 ± 0,12 (10)	0,23 ± 0,05 (11)	0,27 ± 0,06 (8)	0,31 ± 0,08 (10)	0,29 ± 0,05 (10)	0,24 ± 0,05 (10)	0,31 ± 0,06 (11)
$CD4^+ \cdot 10^9$/л	0,22 ± 0,06 -“-	0,20 ± 0,04 (12)	0,23 ± 0,05 (9)	0,14# ± 0,02 -“-	0,27# ± 0,04 -“-	0,18 ± 0,03 -“-	0,28 ± 0,06 -“-
$CD8^+ \cdot 10^9$/л	0,30 ± 0,13 -“-	0,21 ± 0,06 -“-	0,24 ± 0,08 -“-	0,18 ± 0,09 -“-	0,29 ± 0,05 -“-	0,22 ± 0,07 -“-	0,27 ± 0,07 -“-
$CD4^+$/ $CD8^+ \cdot 10^9$/л	1,0 ± 0,12 -“-	1,23 ± 0,26 -“-	1,09 ± 0,09 -“-	1,15 ± 0,13 -“-	0,93 ± 0,10 -“-	1,03 ± 0,11 (10)	1,18 ± 0,11 -“-
$CD16^+ \cdot 10^9$/л	0,25 ± 0,11 -“-	0,21 ± 0,05 -“-	0,22 ± 0,04 -“-	0,20 ± 0,08 -“-	0,20 ± 0,03 -“-	0,18 ± 0,06 (10)	0,22 ± 0,03 -“-
$CD20^+ \cdot 10^9$/л	0,16 ± 0,03 -“-	0,16 ± 0,04 (11)	0,22 ± 0,06 (9)	0,12 ± 0,03 -“-	0,22# ± 0,03 (10)	0,12 ± 0,03 (10)	0,19 ± 0,04 (11)
$CD25^+ \cdot 10^9$/л	0,08 ± 0,02 (9)	0,12 ± 0,04 (11)	0,18 ± 0,08 (8)	0,10 ± 0,03 (9)	0,12 ± 0,02 (9)	0,08 ± 0,03 (9)	0,13 ± 0,02 (11)
Ig A, г/л	1,8 ± 0,1 -“-	1,6 ± 0,3 (9)	1,7 ± 0,3 (9)	1,8 ± 0,3 -“-	1,7 ± 0,2 (9)	1,8 ± 0,3 -“-	1,9 ± 0,3 (9)
Ig M, г/л	1,6 ± 0,4 -“-	1,8 ± 0,4 -“-	2,2 ± 0,5 -“-	1,7 ± 0,4 -“-	2,1 ± 0,5 -“-	1,6 ± 0,4 -“-	1,4 ± 0,3 -“-
Ig G, г/л	9,3 ± 0,8 -“-	9,4 ± 1,0 -“-	11,0 ± 1,3 -“-	9,3 ± 1,0 -“-	9,2 ± 1,1 -“-	9,5 ± 1,0 -“-	8,9 ± 0,8 -“-
СМЛ, ед. микр.	41 ± 15 -“-	57 ± 17 (13)	130 ± 40 -“-	45 ± 18 -“-	69 ± 19 (10)	31 ± 16 -“-	71 ± 23 (13)
РТМЛ, %	19 ± 8 -“-	35 ± 10 -“-	50 ± 11 -“-	22 ± 9 -“-	45 ± 10 -“-	17 ± 8 -“-	26 ± 7 -“-
ЦИК, усл.ед.опт.пл.	0,03 ± 0,01 -“-	0,05** ± 0,02* (9)	0,05 ± 0,03 -“-	0,05 ± 0,03 -“-	0,18** ± 0,06 -“-	0,05# ± 0,02 -“-	0,23* ± 0,08 (11)
Люминометрия, мВ:							
– пик спонтанный,	1,7 ± 0,04 -“-	1,1 ± 0,2 (13)	1,3 ± 0,3 (9)	1,7 ± 0,4 -“-	1,6 ± 0,3 -“-	1,2 ± 0,3 -“-	1,1 ± 0,2 (13)
– пик индуцированный	1,9 ± 0,4 -“-	2,1 ± 0,4 -“-	2,0 ± 0,4 -“-	2,0 ± 0,6 -“-	4,0 ± 1,1 -“-	2,2 ± 0,7 -“-	1,7 ± 0,3 -“-
– сумма спонтанная	6,0 ± 1,0 -“-	5,3 ± 0,7 -“-	6,1 ± 0,8 -“-	6,2 ± 1,0 -“-	6,6 ± 1,1 -“-	6,1 ± 0,9 -“-	5,1 ± 0,9 -“-
– сумма индуцированная	8,3 ± 1,3 -“-	8,1 ± 1,5 -“-	8,8 ± 1,5 -“-	8,8 ± 1,5 -“-	16,7 ± 5,1 -“-	10,1 ± 2,7 -“-	7,8 ± 1,5 -“-

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
ЛКТ, %	1,8 ± 0,9 -“-	1,4* ± 0,6 (12)	3,4 ± 1,7 (9)	1,5 ± 0,8 -“-	1,9 ± 0,9 (9)	1,4# ± 0,6 -“-	3,5#* ± 0,7 -“-
Фагоцитарный индекс 30,%	52 ± 9 -“-	70 ± 6 -“-	65 ± 8 (8)	56 ± 7 -“-	67 ± 7 (10)	70 ± 6 -“-	73 ± 6 (13)
Фагоцитарное число 30	5,0 ± 0,6 -“-	5,7 ± 0,5 -“-	5,6 ± 0,7 -“-	5,2 ± 0,06 -“-	4,7 ± 0,6 -“-	6,0 ± 0,5 -“-	5,1 ± 0,4 -“-
Фагоцитарный индекс 60,%	55 ± 8 -“-	71 ± 6 -“-	65 ± 7 -“-	58 ± 8 -“-	70 ± 7 -“-	71 ± 6 -“-	72 ± 6 -“-
Фагоцитарное число 60	4,6 ± 0,6 -“-	5,8 ± 0,5 -“-	5,7 ± 0,6 -“-	4,9 ± 1,2 -“-	5,1 ± 0,7 -“-	6,0 ± 0,4 -“-	5,4 ± 0,4 -“-

Примечания:
* $p < 0,05$ методом парных сравнений;
** – $p < 0,05$ по методу критерия знаков;
*** – $p < 0,05$ по методу критерия знаков;
# – $p < 0,05$ по Т-критерию Стьюдента, в скобках – количество измерений;
-“- – количество измерений идентично вышеуказанному в колонке.

Анализируя данные табл. 2, можно выявить широкий спектр иммунорегуляторного действия дерината. Через 5–7 дней после введения препарата отмечалось двукратное уменьшение количества лейкоцитов крови за счет гранулоцитного звена (в основном за счет пула сегментоядерных нейтрофилов). В отношении лимфоцитов наблюдалась противоположная тенденция. На 3–4 сутки после введения дерината отмечен рост числа лимфоцитов крови на 43% от исходного уровня.

Выявленная перестройка иммунных сил наиболее четко отразилась в динамике ЛИИ. Более чем двукратное уменьшение этого показателя на 5–7 сутки по сравнению с исходным уровнем свидетельствовала о перераспределении иммунного ответа организма в сторону агранулоцитного (конкретно – лимфоидного ростка) звена лейкоцитов.

Уменьшение общего числа лейкоцитов в процессе лечения больных деринатом сопровождалось повышением их микробоцидной активности. На 5–7 сутки после введения дерината отмечалась 2,5-кратная активация системы катионных белков при оценке по данным ЛКТ. Достигнутый уровень активации достоверно различался как по сравнению с исходными показателями в опытной группе, так и с показателями этого срока наблюдения в контрольной группе.

Введение дерината способствовало стимуляции антигенсвязывающей активности иммунной системы. Отмечалось более чем трехкратное повышение уровня ЦИК, начиная с 3–4 дня после введения препарата. Следует обратить внимание на факт отсутствия повышения уровня ЦИК на следующие сутки после введения препарата, что позволило отвергнуть предположение о возможности дерината исходно выступать в качестве антигена, способного блокировать детоксикационный потенциал иммунной системы.

Стимулирующий эффект дерината появляется и по отношению к В-звену лимфоцитов. На 3–4 сутки после введения препарата отмечался рост числа В-лимфоцитов на 38% по сравнению с исходным уровнем. В контрольной группе к этому сроку наблюдения отмечалось снижение количества В-лимфоцитов на 25% по сравнению с исходным уровнем. Количественная разница В-лимфоцитов в двух группах на 3–4 день наблюдения была статистически достоверна.

В отношении зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$) и Т-цитотоксических клеток ($CD8^+$) отмечено прогредиентное увеличение их количества в опытной группе, не достигающее, однако, достоверных различий по сравнению с исходными уровнями клеток. При анализе этих показателей с данными контрольной группы был выявлен активирующий Т-хелперы эффект дерината на 3–4 день наблюдения, когда увеличение их количества в опытной группе (на 35% по сравнению с исходным уровнем) достигало достоверных различий по сравнению с уменьшением их числа к этому сроку (на 36% по сравнению с исходным уровнем) в контрольной группе.

При изучении уровня бактерицидной активности фагоцитов, оцениваемой по степени люминометрической активности крови, а также их миграционной и фагоцитарной активности существенных изменений этих показателей в течение недели после введения препарата выявить не удалось. Уровни иммуноглобулинов крови также не претерпевали существенных изменений.

Оценка результатов лечения больных деринатом проводилась посредством использования формулы индивидуального прогнозирования (±ИП). Сравнительные данные прогностических и реальных результатов длительности пребывания больных в хирургической реанимации представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнение прогностических и реальных исходов больных сепсисом в контрольной (1) и опытной (2) группах с помощью шкалы индивидуального прогнозирования ИП

Группа 1				Группа 2			
Больной	Исход		Улучшение исхода (+), ухудшение исхода (–)	Больной	Исход		Улучшение исхода(+),* ухудшение исхода (–)*
	прогностический	реальный			прогностический	реальный	
1	55	–24	–	2	8	70	–
3	–11	–14	+	4	6	3	+
5	4	3	+	6	22	4	+
7	–56	33	+	8	1	–42	–
9	14	10	+	10	–52	18	+
11	3	7	–	12	–5	10	+
13	–6	–9	+	14	–27	3	+
15	–10	–7	–	16	–13	30	+
17	7	5	+	18	–11	–17	+
19	–8	–7	–	20	11	–18	–
21	6	3	+	22	–5	–5	+–
23	–20	–11	–	24	10	7	+
25	–5	–3	–	26	–4	–12	+
27	2	5	–	28	14	2	+
29	–10	–14	+	30	12	11	+

Примечание. * – в группе 2 результат улучшения исхода (+) статистически достоверно ($p < 0,05$) превосходил результат ухудшения исхода (–) при оценке по методу критерия знаков.

В группе 1 со стандартным лечением сепсиса отклонение реального результата лечения от прогностического в сторону улучшения (8 пациентов) и ухудшения (7 пациентов) оказались равновероятными. Это означает, что прогностическая формула выдает адекватный результат. По прогнозу летальный исход предполагался у 8 пациентов. В реальности умерло также 8 пациентов. По данным всей группы 1, из 15 человек точность прогнозирования формулы ИП по критерию «выживет-умрет» (знаку «+» или «–»)составила 87% (1 ложноположительный и 1 ложноотрицательный прогнозы), что является высоким показателем, подтверждающим пригодность данной формулы для групповой оценки исхода лечения этих больных. Сравнение индивидуальной длительности пребывания каждого больного в реанимации (количество дней со знаком «+» или «–») – прогностической и реальной – выявило высокую степень корреляции между этими показателями ($R_{мн} = 0,82$). Это подтверждает пригодность формулы ИП для индивидуального прогнозирования длительности пребывания больных тяжелым сепсисом в отделении хирургической реанимации. И, следовательно, для оценки эффективности новых лечебных технологий посредством обнаружения статистически закономерных отклонений достигнутого реального исхода по сравнению с прогностическим.

В группе 2 больных с дополнительным применением дерината улучшение результатов лечения отмечено у 12 из 15 пациентов (статистически достоверно по методу критерия знаков). Летальный исход по данным прогноза предполагался у 7 пациентов. В реальности умерло 5 больных. В итоге достигнутый уровень летальности (33%) оказался ниже прогностически неблагоприятного для жизни уровня (44%) на 11%.

Результаты лечения больных в общепринятом виде представлены в табл. 4. В группе 2 с деринатом отмеченный уровень летальности (33,3%) оказался на 20% меньше, чем в контрольной группе (53,3%), однако достигнутое различие в уровне летальности не является статистически значимым для исследованного количества больных.

Подводя итог изучению влияния дерината на течение септического процесса, можно заключить, что деринат обладает многокомпонентным действием на организм септического больного. Его дезинтоксикационное действие проявляется в уменьшении признаков энцефалопатии, снижении уровня мочевины и средних молекул крови, уменьшении суммарной оценки тяжести состояния больных по шкале SAPS. Примечательным эффектом дерината является стимуляция эритропоэза. Данный факт по-

зволяет рассматривать деринат в качестве одного из средств для коррекции анемии, часто сопутствующей больным с признаками тяжелой интоксикации.

Таблица 4

Традиционное сравнение результатов лечения больных сепсисом в контрольной (1) и опытной (2) группах

Группа	Исходная тяжесть, баллы SAPS M ± m	Количество больных			Летальность, %
		умерло	выжило	всего	
2, с дератом	7,0 ± 1,2	5	10	15	33,3*
1, контрольная	7,5 ± 0,6	8	7	15	53,3*

Примечание. * – $p > 0,05$ ($\lambda^2 = 1,2$).

Положительным результатом применения дерината у больных хирургическим сепсисом является:

1. Укорочение срока пребывания в реанимации для выживших пациентов и удлинение срока пребывания в реанимации для погибших, а также снижение вероятности летального исхода больных.

2. Иммуномодулирующее действие препарата направлено на перестройку иммунного ответа, заключающегося в снижении количества гранулоцитов и увеличении числа лимфоцитов. Среди популяций лимфоцитов количественный прирост отмечен для В-лимфоцитов и Т-хелперов.

3. В функциональном отношении деринат стимулирует бактерицидную активность системы катионных белков фагоцитов и антиген-связывающую активность иммунной системы.

Выводы

1. Деринат оказывает благоприятное иммуноактивирующее и гемопоэтическое воздействие на хирургических пациентов, находящихся в состоянии тяжелого сепсиса.

2. Использование дерината в качестве дополнительного иммуномодулирующего и активирующего репарацию компонента терапии улучшает результаты лечения больных с тяжелым сепсисом.

3. Использование индивидуального прогнозирования (например, прогностической формулы ±ИП) путем сравнения расчетной и реальной длительности пребывания больного в реанимации позволяет объективно оценивать действенность новых методов лечения в условиях ограниченного количества больных.

Список литературы

1. Белоус А.М., Годин В.П., Панков Е.Я. Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы. – М.: Медицина, 1974. – 200 с.

2. Громов М.И. Реаниматологические проблемы хирургического сепсиса (оценка тяжести, прогнозирование исхода, иммунотерапия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1998. – 46 с.

3. Громов М.И., Широков Д.М. Математическое моделирование – объективная оценка новых лекарственных препаратов и лечебных технологий // Вестн. хир. – 2002. – Т.161, №5. – С. 66–70.

4. Мисюк Н.С., Мастыркин А.С., Кузнецов Г.П. Корреляционно-регрессионный анализ в клинической медицине. – М.: Медицина, 1975. – 192 с.

5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – Vol.20, №6. – P. 864–874.

6. Dellinger R.Ph., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008. Crit. Care Med. – 2008. – Vol.36, №1. – P. 296–327.

7. Le Gall J.R., Loirat Ph., Alperovich A. et al. A simplified acute physiology score for ISU patients // Crit. Care Med. – 1984. – Vol. 12, №11. – P. 975–977.

References

1. Belous A.M., Godin V.P., Pankov E.Ya. Ekzogennyenykleinovyekisloty ivosstanovitelynye protsessi [Exogenous nucleic processes]. Moscow, Meditsina, 1974. 200 p.

2. Gromov M.I. *Reanimatologicheskie problemy xirurgicheskogo sepsisa (otsenka tyazhesti, prognozirovanie icxoda, immunoterapiya*) (Reanimation problems of surgical sepsis (severe score, outcome prediction, immunotherapy) Abstract |of dissertation to doctor of medicine. Saint-Petersburg, 1998. 46 p.

3. Gromov M.I., Shirokov D.M. *Matematicheskoe modelirovanie – obyektivnaya ottsenka novyx lekarstvennyx preparatov i lechebnyx texnologiy* (Mathematic modeling – an objective assessment new drugs and technologies of treatment) .*Vestn. Chir*, 2002, Vol.161, no 5, pp. 66–70.

4. Misyuk N.S., Mastyrkin A.S., Kuznetsov G.P. *Korrelyatsionno-pegressionniy analiz v klinicheskoy meditsine* (Correlated regression analysis in clinical medicine). Moscow, Meditsina, 1975. 192 p.

5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med*, 1992, Vol.20, no. 6, pp. 864–874.

6. Dellinger R.Ph., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008, Vol.36, no.1, pp. 296–327.

7. Le Gall J.-R., Loirat Ph., Alperovich A. et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit. Care Med,* 1984, Vol. 12, no. 11, pp. 975–977.

Рецензенты:

Ульянов Ю.Н., д.м.н., профессор кафедры хирургии им. А.А. Русанова Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Санкт-Петербург;

Синенченко Г.И., д.м.н., профессор, заведующий 2 кафедрой (хирургии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 01.06.2012.

УДК 159.922.7/8

ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ МУЖЧИН СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С РАЗНЫМИ ТЕМПАМИ СТАРЕНИЯ

[1]Дёмин А.В., [2]Кривецкий В.В., [2]Фесенко В.В.

[1]Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова, Архангельск, e-mail: adi81@yandex.ru;

[2]ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: fesenko@bsu.edu.ru

Обеспечение должного уровня качества жизни пожилого человека на фоне увеличения продолжительности жизни является одной из важных задач, стоящей перед современным обществом. Решение этой задачи возможно только с позиции концепции биологического возраста. В результате последних исследований было выявлено, что среди мужчин старших возрастных групп, проживающих на Европейском Севере России, происходит преобладание лиц с ускоренным темпом старения. В статье представлены данные исследования особенности качества жизни у мужчин старших возрастных групп различного биологического возраста. Установлено, что ускоренный темп старения у мужчин старших возрастных групп приводит к ухудшению возрастной самооценки и к снижению качества их жизни. Показано, что у мужчины пожилого и старческого возраста с ускоренным темпом старения выше риск развития постуральной нестабильности, нежели у лиц того же возраста с умеренным темпом старения.

Ключевые слова: биологический возраст, темп старения, качество жизни, мужчины пожилого и старческого возраста, постуральная нестабильность

THE SPECIFITY OT QUALITY OF LIFY OF OLD MAN WITH DIFFIRENT TEMPS OF AGEING

[1]Demin A.V., [2]Krivetski V.V., [2]Fesenko V.V.

[1]North (Arctic) Federal University n.a. M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, e-mail: adi81@yandex.ru;

[2]Belgorod National Research University, Belgorod, e-mail: fesenko@bsu.edu.ru

Ensuring adequate levels of quality of life of an elderly man, with increased life expectancy is one of the important problems facing modern society. The solution to this problem is possible only from the standpoint of the concept of biological age. As a result, recent studies have shown that among men of older age groups living in the European North of Russia, there is a predominance of individuals with an accelerated rate of aging. The paper presents studies of the quality of life in older age groups of men of different biological age. Found that the accelerated pace of aging in men of older age groups may result in poor self-esteem and age to reduce their quality of life. It is shown that the male elderly with the accelerated pace of aging higher risk of postural instability, rather than in individuals of the same age with a moderate rate of aging.

Keywords: biological age, the rate of aging, quality of life, men are elderly, postural instability

Обеспечение высокого уровня здоровья пожилых людей, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества – актуальные задачи, стоящие перед современным российским обществом [10].

С точки зрения геронтологии и гериатрии, успешное решение этих задач возможно с позиций концепции биологического возраста (БВ), который успешно используются при оценке скорости старения [3, 4, 8]. В исследованиях последнего времени показано, что в мужской популяции старших возрастных групп, проживающих на Европейском Севере России, преобладают лица с ускоренным темпом старения [3]. Ускоренный темп старения (ТС) человека, несомненно, оказывает значимое влияние на качество жизни (КЖ), под которым понимают степень удовлетворенности человеком своим физическим и психическим состоянием, а также социальным функционированием [4]. КЖ у людей пожилого и старческого возраста основано на субъективном восприятии, оно зависит, в первую очередь, от состояния здоровья и является интегральным показателем функциональных возможностей организма [4, 13, 15].

Цель данной работы заключалась в сравнительной оценке особенностей КЖ у мужчин старших возрастных групп с различными показателями БВ.

Материалы и методы исследования

Из общего количества обследованных мужчин 65–86 лет (358 человек) было сформировано две группы лиц с разными показателями БВ. Для вычисления БВ и ТС были использованы формулы В.П. Войтенко [9].

В исследования не были включены лица, испытавшие хотя бы одно падение в течение 12 месяцев, находящиеся на учете в психоневрологических диспансерах, имеющие в анамнезе инсульты, черепно-мозговые травмы, деменцию и сахарный диабет, а также лица, постоянно проживающие в домах престарелых, поскольку все эти факторы оказывают мощное независимое влияние на КЖ в старости.

В группу исследования (ГИ) были включены мужчины в возрасте 65–86 лет (68 человек), у ко-

торых показатели БВ были выше календарного возраста (КВ).

Во вторую – группу сравнения (ГС) – вошли мужчины 65–86 лет (68 человек), у которых показатели БВ были ниже КВ.

БВ каждого испытуемого был соотнесен с субъективно-переживаемым возрастом (СПВ), который определялся путем опроса респондентов, на сколько лет они себя сами чувствуют [6]. Данный показатель зависит от напряженности, событийной наполненности и удовлетворенности жизнью, переживаний и воспринимаемой степени самореализации стареющего человека и его социально-экономического статуса [15].

Для оценки КЖ использовался опросник SF-36, разработанный в Центре изучения медицинских результатов в США в 1992 году J.E. Ware и C.D. Sherbourne, который предназначен для изучения всех компонентов качества жизни, в том числе связанных со здоровьем и не являющихся специфичными для возрастных групп, определенных заболеваний или программ лечения [7, 14, 17].

Для оценки риска падений использовали опросник Falls Risk Status (FRS), составленный на базе анализа литературы и предназначенный для выявления среди населения 65 лет и старше со средним и высоким риском падений [11].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSS 14 [1]. В связи с тем, что при анализе количественных показателей во всех группах обнаружено нормальное распределение данных, то для сравнения двух групп использовался критерий Стьюдента для непарных выборок. Параметры по группам были представлены в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что показатели БВ в ГС были на 10,5 лет меньше (таблица), чем у мужчин того же возраста ГИ ($p < 0,001$).

Сравнительная оценка возрастных особенностей у мужчин старших возрастных групп показала, что в ГС показатели ТС были меньше, чем у мужчин ГИ ($p < 0,001$) (см. таблицу).

Возрастные особенности и показатели качества жизни у мужчин пожилого и старческого возраста

Показатели	Группа исследования M ± SD $n = 68$	Группа сравнения M ± SD $n = 68$	p
КВ, лет	76,4 ± 5,4	76,4 ± 5,3	$p = 0,96$
БВ, лет	83,6 ± 5,3	73,1 ± 5,3	$p < 0,001$
БВ-КВ, лет	7,2 ± 4,3	-3,4 ± 3,5	$p < 0,001$
ТС	16,2 ± 3,9	5,7 ± 3,4	$p < 0,001$
СПВ, лет	74,5 ± 7,5	71,4 ± 6,6	$p = 0,002$
ФКЗКЖ, баллы	70 ± 15,6	82,8 ± 8,9	$p < 0,001$
ПКЗКЖ, баллы	62,3 ± 10,7	70,4 ± 7,4	$p < 0,001$
ОПКЖ, баллы	66,2 ± 12,7	76,6 ± 7,7	$p < 0,001$
FRS, баллы	6,8 ± 1	5,5 ± 0,9	$p = 0,001$

Во всех группах обследованных мужчин показатели СПВ были ниже КВ. При этом у лиц ГИ показатели СПВ были больше на 3,1 года, чем у лиц ГС.

Таким образом, установлено, что у мужчин ГИ наблюдается снижение уровня возрастной самооценки.

Оценка особенностей КЖ у мужчин старших возрастных групп показала, что у лиц ГИ показатели ФККЖ, ПККЖ и ОПКЖ были ниже на 12,2, 8,1, 10,4 баллов соответственно ($p < 0,001$), чем у мужчин ГС.

Полученные результаты указывают на снижение показателей КЖ у мужчин ГИ.

Исходя из анализа категорий риска падений при помощи анкеты FRS [11] выявлено, что для всех обследованных мужчин характерен низкий риск развития постуральной нестабильности (до 11 баллов), однако показатели FRS в ГИ были больше, чем в ГС ($p = 0,001$).

Сегодня известно, что определение БВ является ключом для изучения влияний времени на изменения, происходящие в организме человека, и представляет большую практическую ценность, позволяя внести количественные критерии в профилактическую и клиническую медицину [4, 5, 8, 9].

По мнению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения, определение БВ является возможным диагностическим приемом, применение которого позволяет дать оценку степени постарения индивида, в частности, в зависимости от образа жизни. Необходимо подчеркнуть, что БВ является важной интегральной характеристикой уровня функциональных и адаптационных возможностей человека [3, 4, 8].

Известно, что СПВ является не только отражением возрастной самооценки пожилого человека и его удовлетворенности жизнью, но и коррелятом всего КЖ [6]. В нашей работе установлено, что у мужчин с ускоренным ТС происходит ухудшение возрастной самооценки. Можно предположить, что СПВ также отражает ощущение

физиологического старения. Выявлено также, что у мужчин старших возрастных групп с ускоренным ТС происходит снижение всех компонентов КЖ, особенно ФККЖ.

Сравнительная оценка показателей FRS позволила выявить, что мужчины с ускоренным ТС в большей степени подвержены риску развития постуральной нестабильности, чем мужчины того же возраста, с умеренным ТС. Отличительной особенностью ускоренного старения является более значительное ограничение приспособительных возможностей организма и его функциональных систем [4, 5, 8, 11]. На основании проведенного исследования установлено, что снижение функциональных и адаптационных возможностей систем организма у мужчин старших возрастных групп приводит к ухудшению их возрастной самооценки и снижению КЖ. Это еще раз доказывает, что оценка КЖ у пожилых мужчин является важным критерием прогнозирования продолжительности их жизни и эффективности оказываемой им медицинской и социальной помощи [2, 12].

Заключение

Нами выявлено, что мужчины старших возрастных групп и с ускоренными ТС имеют худшие показатели КЖ, а также большую степень постуральной нестабильности по сравнению с нормальным БВ. Это еще раз показывает важность профилактики ускоренного старения у людей пожилого и старческого возраста, которая, на наш взгляд, должна стать неотъемлемой частью геронтогигиены. От решения данной проблемы зависит здоровье пожилых мужчин, а также продолжительность и качество их жизни.

Список литературы

1. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: пер с нем / А. Бююль, П. Цёфель. – СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2005. – 608 с.

2. Гараев Р.В. Научное обоснование организации медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста в сельской местности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2006. – 24 с.

3. Голубева Е.Ю. Характеристика темпов старения у лиц пожилого возраста на Европейском Севере / Е.Ю. Голубева, Р.И. Данилова // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25, № 1. – С. 45–48.

4. Гузова А.В. Особенности качества жизни и биологического возраста пожилых лиц с алкогольной зависимостью в условиях Европейского Севера / А.В. Гузова, Е.Ю. Голубева, А.Г. Соловьёв // Успехи геронтологии. – 2010. – № 1. – С. 110–114.

5. Деев А.И. Проблема определения темпа старения человека / А.И. Деев, Е.В. Бухарова // Проблемы старения и долголетия. – 2009. – Т. 18, № 1. – С. 8–19.

6. Дёмин А.В. Функциональные особенности постурального контроля у мужчин пожилого и старческого возраста в зависимости от возрастной самооценки // Врач-аспирант. – 2011. – № 2.1(45). – С. 172–179.

7. Дёмин А.В. Особенности качества жизни у мужчин 65–89 лет в зависимости от постуральной стабильности и нестабильности // Молодой ученый. – 2011. – № 9. – С. 241–244.

8. К вопросу об анализе качества жизни и биологического возраста у людей пожилого возраста / Н.М. Куницына, К.В. Перелыгин, К.И. Жиглатова, Г.И. Гурко // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 89–93.

9. Маркин Л.Д. Определение биологического возраста методом по В.П. Войтенко: учебно-методическое пособие для студентов медиков и психологов. – Владивосток, 2001. – 29 с.

10. О стратегии развития России до 2020 года. Выступление Президента В.В. Путина на расширенном заседании Государственного совета «О стратегии развития России до 2020 года» 8 февраля 2008 года. – М.: Изд-во «Европа», 2008. – 28 с.

11. A 4-item falls-risk screening tool for sub-acute and residential care: The first step in falls prevention / C. Stapleton, P. Hough, K. Bull, K. Hill, et al. // Australasian Journal on Ageing. – 2009. – Vol. 28, № 3. – P. 139–143.

12. Adaptive physical activity improves mobility function and quality of life in chronic hemiparesis / R.F. Macko, F. Benvenuti, S. Stanhope, V. Macellari, A. Taviani, B. Nesi, M. Weinrich, M. Stuart // Journal of Rehabilitation Research & Development. – 2008. – Vol. 45, № 2. – P. 323–328.

13. Influence of visual function on quality of life in patients with glaucoma / C. Carrasco-Font, S. Lorenzo-Martínez, P. Gili-Manzanaro, et. al. // Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. – 2008. – Vol. 83, №4. – P. 249–255.

14. Ware J.E., The MOS 36-Item short-form health survey / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // Medical care. – 1992. – Vol. 30, № 6. – P. 473–483.

15.Westerhof G.J. Age identity and subjective well-being: a comparison of the United States and Germany / G.J. Westerhof, A.E. Barrett // The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences. – 2005. – Vol. 60B, № 3. – P. 129–136.

References

1. Bjujul’ A. SPSS: iskusstvo obrabotki informacii. Analiz statisticheskih dannyh i vosstanovlenie skrytyh zakonomernostej: «Per s nem». / A. Bjujul’, P. Cjofel’. Spb.: OOO «DiaSoftJuP», 2005. 608 p.

2. Garaev R.V. Nauchnoe obosnovanie organizacii medikosocial’noj pomowi licam pozhilogo i starcheskogo vozrasta v sel’skoj mestnosti: avtoref. dis. kand. med. nauk. / R.V. Garaev. Krasnojarsk, 2006. 24 p.

3. Golubeva E.Ju. Harakteristika tempov starenija u lic pozhilogo vozrasta na Evropejskom Severe / E.Ju. Golubeva, R.I. Danilova // Uspehi gerontologii. 2012. T. 25. no. 1. pp. 45–48.

4. Guzova A.V. Osobennosti kachestva zhizni i biologicheskogo vozrasta pozhilyh lic s alkogol’noj zavisimost’ju v uslovijah evropejskogo Severa / A.V. Guzova, E.Ju. Golubeva, A.G. Solov’jov // Uspehi gerontologii. 2010. no. 1. pp. 110–114.

5. Deev A.I. Problema opredelenija tempa starenija cheloveka / A.I. Deev, E.V. Buharova // Problemy starenija i dolgoletija. 2009. Tom 18, no. 1. pp. 8–19.

6. Demin A.V. Funkcional’nye osobennosti postural’nogo kontrolja u muzhchin pozhilogo i starcheskogo vozrasta v zavisimosti ot vozrastnoj samoocenki // Vrach-aspirant. 2011. no. 2.1(45). P. 172–179.

7. Demin A.V. Osobennosti kachestva zhizni u muzhchin 65–89 let v zavisimosti ot postural’noj stabil’nosti i nestabil’nosti / A.V. Djomin // Molodoj uchenyj. 2011. no. 9. pp. 241–244.

8. K voprosu ob analize kachestva zhizni i biologicheskogo vozrasta u ljudej pozhilogo vozrasta / N.M. Kunicyna,

K.V. Perelygin, K.I. Zhiglatova, G.I. Gurko // Fundamental'nye issledovanija. 2011. no. 6. pp. 89–93.

9. Markin L.D. Opredelenie biologicheskogo vozrasta metodom po V.P. Vojtenko. Uchebno-metodicheskoe posobie dlja studentov medikov i psihologov. / L.D. Markin. Vladivostok, 2001. 29 p.

10. O strategii razvitija Rossii do 2020 goda. Vystuplenie Prezidenta V.V. Putina na rasshirennom zasedanii Gosudarstvennogo soveta «O strategii razvitija Rossii do 2020 goda» 8 fevralja 2008 goda. M.: Izdatel'stvo «Evropa», 2008. 28 p.

11. A 4-item falls-risk screening tool for sub-acute and residential care: The first step in falls prevention / C. Stapleton, P. Hough, K. Bull, K. Hill, et al. // Australasian Journal on Ageing.2009. Vol. 28, no. 3. pp. 139–143.

12. Adaptive physical activity improves mobility function and quality of life in chronic hemiparesis / Macko R.F., Benvenuti F., Stanhope S., Macellari V., Taviani A., Nesi B., Weinrich M., Stuart M. // Journal of Rehabilitation Research & Development. 2008. Vol. 45, no. 2. pp. 323–328.

13. Influence of visual function on quality of life in patients with glaucoma / C. Carrasco-Font, S. Lorenzo-Martínez, P. Gili-Manzanaro, et. al. // Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2008. Vol. 83, no. 4. pp. 249–255.

14. Ware J.E., The MOS 36-Item short-form health survey / J.E. Ware, C.D.Sherbourne // Medical care. 1992. Vol. 30, no. 6. pp. 473–483.

15. Westerhof G.J. Age identity and subjective well-being: a comparison of the United States and Germany / G.J. Westerhof, A.E. Barrett // The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences. 2005. Vol. 60V, no. 3. pp. 129–S136.

Рецензенты:

Ильницкий А.Н., д.м.н., первый заместитель директора Автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва;

Прощаев К.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 2 ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 18.06.2012.

УДК 576.851.214

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ СТРЕПТОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Диц Е.В.

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», Тюмень, e-mail: kozlov@tyumsma.ru

При изучении антибиотикограмм сопутствующей микрофлоры стрептококковых инфекций выявлен антибиотик, обладающий бактерицидным действием на сопутствующую микрофлору, но не снижающий репродуктивную активность стрептококков. На основании проведенных исследований предложен способ получения изолированных колоний стрептококков, заключающийся в следующем: для выделения аэробных стрептококков проводят посев исследуемого материала на 5% кровяной МПА, а затем на поверхность питательной среды с посевом наносят диски с гентамицином в количестве 8–9 штук. Через 18–20 часов роста бактерий при температуре 37 °С на поверхности плотной питательной среды вокруг дисков с гентамицином наблюдается рост изолированных колоний стрептококков. Для выделения стрептококков, обладающих анаэробными свойствами, предварительно делали посев исследуемого материала на печеночный бульон Китта-Тароцци, а затем через 18–20 часов проводили пересев на 5% кровяной МПА для получения изолированных колоний стрептококков. Предложенный способ позволяет повысить процент выделения стрептококков из исследуемого материала, сократить время проведения микробиологических исследований по выделению изолированных колоний стрептококков.

Ключевые слова: стрептококки, диагностика, изолированные колонии

SOME ASPECTS OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF STREPTOCOCCAL INFECTIONS

Dic E.V.

The Tyumen state medical academy, Tyumen, e-mail: kozlov@tyumsma.ru

When studying the antibiotikogramm accompanying microflora streptokokkovyh infections identified antibiotic, possessing bactericidal at accompanying microflora, but not reducing the reproductive activity of Streptococcus. On the basis of studies proposed by way of getting isolated colonies of Streptococcus: Streptococcus are to aerobic culture of material at 5% blood MPA, and then on the surface of breeding with seeding without disks and gentamycin in the number 8–9 PCs. Through 18–20 hours of growth of bacteria at a temperature of 37 °C c at the surface of dense growth around disks and gentamycin nablûdetsâ growth isolated colonies of Streptococcus. To distinguish Streptococcus with anaerobic properties previously done seeding this material with liver broth Kitta-Tarocci, then after 18–20 hours had Pérez at 5% blood MPA to obtain isolated colonies of Streptococcus. The suggested method allows to increase the percentage allocation of Streptococcus from a researched material, reduce the microbiological research to provide isolated colonies of Streptococcus

Keywords: streptococcus, diagnostics, isolated colonies

Стрептококковые инфекции продолжают оставаться в числе наиболее острых проблем здравоохранения во всех странах мира. Бактерии рода Streptococcus классифицируют по антигенным свойствам (на основании имеющихся полисахаридов), выделяя серогруппы, изучают биохимические и гемолитические свойства. Наиболее патогенным для человека является Streptococcus pyogenes группы А, вызывающий у человека гнойно-воспалительные и инфекционно-аллергические заболевания. Диагностика стрептококковых инфекций включает использование бактериоскопического метода, определение стрептококковых антигенов в патологическом материале с помощью ИФА или латекс-агглютинации, бактериологического метода идентификации возбудителей инфекции и серологического метода по определению антител к стрептококкам группы А. В последнее время широко распространен метод ПЦР, позволяющий установить диагноз заболевания в 3 раза чаще по сравнению с классическими бактериологическими методами исследований [1, 2, 4]. Эти данные свидетельствуют о необходимости совершенствования микробиологической диагностики стрептококковых инфекций. Стрептококки колонизируют кожные покровы, слизистые оболочки, носоглотку, желудочно-кишечный тракт и влагалище [5]. Для возбудителей инфекции характерна множественность механизмов и факторов передачи, но наиболее характерен воздушно-капельный механизм передачи. У школьников в холодный сезон года носительство стрептококков в носоглотке достигает 25% [6].

В большинстве случаев возникновение стрептококковых инфекций связано с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Причинами роста заболеваемости гнойно-воспалительными стрептококковыми инфекциями являются селекция и формирование госпитальных штаммов, обладающих высокой вирулентностью и множественной лекарственной устойчивостью, что требует совершенствования систем надзора и контроля за ИСМП [7].

Описан общепринятый способ получения чистой культуры стрептококков [6], который имеет следующие недостатки: изолированные колонии можно получить только на 3-й день микробиологического исследования, в процессе культивирования бактерий не удаляется посторонняя сопутствующая микрофлора слизистых оболочек зева и миндалин, на 2-й день пересева материала на кровяной мясопептонный агар (МПА) не всегда удается определить микробы, подозрительные на стрептококк, и поэтому приходится делать пересев на кровяной МПА бактерий, не относящихся к стрептококкам, что требует большего расхода питательных сред для выделения изолированной колонии стрептококков. Известно также, что гемолитические свойства стрептококков не являются диагностическим тестом для выявления патогенных стрептококков. Патогенные стрептококки под влиянием антибиотиков и факторов внешней среды могут утратить гемолитическую активность, что существенно затрудняет выделение стрептококков из исследуемого материала.

Согласно Приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 г. №535 «Об унификации микробиологических методов исследований, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» изолированные колонии стрептококков получают по результатам посева исследуемого материала со слизистых оболочек носоглотки методом штриха с использованием тампона на чашки Петри с 5% кровяным МПА. Через 20 часов роста в условиях термостата при 37 °С проводят учет выросших бактерий. Затем бактериологической петлей из разных точек питательной среды с ростом бактерий берут материал из колоний и делают пересев бактерий на сектора чашек Петри с 5% кровяным МПА методом штриха, а затем через 20 часов определяют наличие колоний стрептококка по культуральным свойствам. Основные недостатки предложенного способа: большой расход питательных сред, малая вероятность выделения стрептококков, что не позволяет установить роль стрептококков в возникновении внутрибольничной инфекции.

А.С. Лабинская [3] предложила способ получения изолированных колоний стрептококков по результатам выделения возбудителя со слизистых оболочек носоглотки при посеве на чашки Петри с 3% кровяным МПА с последующим изучением культуральных свойств и морфологических признаков стрептококков. Исследуемый материал вносили на чашки Петри с 3% кровяным МПА методом отпечатков, а затем шпателем распределяли микробные клетки по всей поверхности питательной среды. Через 18–20 часов роста в условиях термостата при температуре 37 °С учитывали рост колоний. Идентифицировали штаммы стрептококков серологической группы А, образующие колонии трех видов: мукоидные, шероховатые и гладкие. Предложенный способ не обеспечивает 100% выделение стрептококков из исследуемого материала, так как методом отпечатков тампоном удается произвести посев лишь небольшого количества бактерий, находящихся на поверхности слизистых оболочек носоглотки; не удаляется выделенная со слизистых оболочках носоглотки сопутствующая микрофлора, обладающая антагонистическими свойствами, а также удается идентифицировать только штаммы стрептококков серологической группы А, а патогенные для человека штаммы стрептококков серогруппы С и G не определяются. Использование предложенных питательных сред и культивирование в аэробных условиях не позволяет выделять стрептококки с анаэробным типом дыхания.

Итак, сложность лабораторной диагностики и эпидемиологические предпосылки циркуляции стрептококков в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) дают основания для совершенствования методов лабораторной диагностики стрептококковых инфекций.

Цель исследования – повышение эффективности выделения возбудителей стрептококковых инфекций из исследуемого материала при возникновении ИСМП.

Задача исследования. На основании изучения антибиотикограмм сопутствующей микрофлоры стрептококковым инфекциям выявить антибиотик, обладающий бактерицидным действием на сопутствующую микрофлору, но не влияющим на снижение репродуктивной активности стрептококков. Добавление данного антибиотика в питательную среду для роста стрептококков позволит разработать способ получения изолированных колоний стрептококков.

Материал и методы исследования

В период с 1997 по 2011 г. обследовано 5300 больных. В содержимом из зева выделена сопутствующая микрофлора стрептококковой инфекции. Для определения чувствительности выделенной сопутствующей микрофлоры к антибиотикам использовали диско-диффузионный метод. В опытах использовано 16–20 часовых культур бактерий. Концентрацию бактерий доводили по стандарту мутности до 0,5 ед. по McFarland на физиологическом растворе хлорида натрия (pH 7,2–7,4). Приготовленную взвесь вносили на чашки Петри с 5% кровяным МПА в количестве 0,2 мл и равномерно распределяли на поверхности питательной среды. Через 15 минут на поверхность питательной среды наносили диски с антибиотиками.

Посевы инкубировали при 37 °С в течение 24 часов с последующим определением задержки роста бактерий вокруг дисков с антибиотиками. Использовали следующие диски с антибиотиками: стрептомицин, эритромицин, гентамицин, амикацин, линкомицин, бензилпенициллин, олеандомицин, цефаклор, цефуроксим, цефатоксим, цефалексин.

Для выделения стрептококков, обладающих анаэробными свойствами, проводили посев исследуемого материала на печеночный бульон Китта-Тароцци. Через 18–20 часов роста бактерий при 37 °С проводили пересев взвеси бактерий со среды Китта-Тароцци на 5% кровяной МПА. На поверхность кровяного МПА вносили 0,1 мл взвеси бактерий и шпателем равномерно распределяли их по поверхности плотной питательной среды. На поверхность посевов помещали диски с гентамицином в количестве 8–9 штук на чашку Петри и распределяли их на равном расстоянии друг от друга. Через 18–20 часов роста бактерий при температуре 37 °С вокруг дисков с гентамицином отмечался рост изолированных колоний стрептококков, обладающих анаэробными свойствами.

Предложенный способ получения изолированных колоний стрептококков поясняется графическим материалом. На рисунке представлена схема получения изолированных колоний стрептококков.

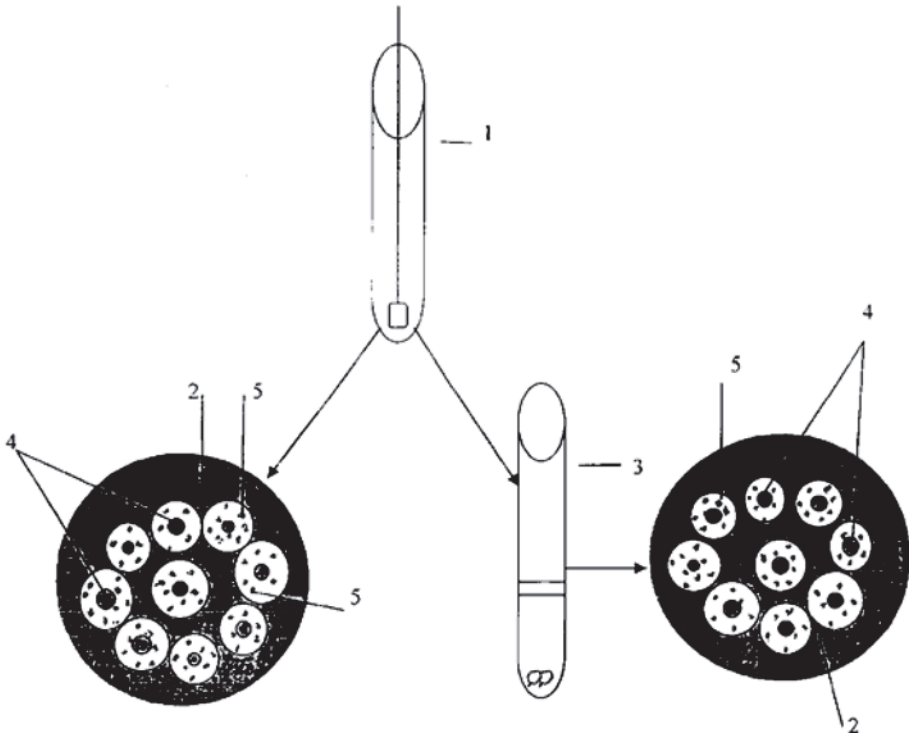


Схема получения изолированных колоний стрептококков. Обозначения:
1 – сбор исследуемого материала от больного (слизь из зева и с миндалин), 2–5% кровяной МПА,
3 – среда Кита-Тароцци для выращивания бактерий с анаэробным типом дыхания,
4 – диски с гентамицином, 5 – выросшие изолированные колонии стрептококков на кровяном МПА, обладающих аэробными и анаэробными свойствами

Способ выделения изолированных колоний стрептококков апробирован на базе бактериологической лаборатории Тюменского филиала ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по железнодорожному транспорту». Выделены госпитальные штаммы стрептококков серогруппы А (тип 8, 10, 13) и серогруппы С (тип 20, 21).

По материалам проведенных исследований оформлена заявка на изобретение №2012100122 от 10.01.2012 г. «Способ получения изолированных колоний стрептококков». В настоящее время заявка рассматривается на стадии экспертизы по существу.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследований показали, что в мазках из зева сопутствующая микрофлора была чувствительна к гентамицину в 90–96% случаев, а выделенные культуры стрептококков были резистентны к гентамицину. На основании результатов анализа антибиотикограмм сопутствующей микрофлоры стрептококковой инфекции предложен способ выделения изолированных колоний стрептококков из смешанных микробных популяций. Способ заключается в следующем: с помощью тампона берут налет, слизь с миндалин и слизистых оболочек зева, затем методом штриха проводят посев исследуемого материала на 5% кровяной МПА, равномерно распределяя бактерии по поверхности питательной среды. На поверхность кровяного МПА с посевом исследуемого материала наносили диски с гентамицином в количестве 8–9 штук,

равномерно распределяя их на поверхности питательной среды. Через 18–20 часов роста бактерий при температуре 37 °С на поверхности кровяного МПА вокруг дисков с гентамицином наблюдался рост изолированных колоний стрептококков. Для выделения стрептококков, обладающих анаэробными свойствами, предварительно делали посев исследуемого материала на печеночный бульон Китта-Тароцци, а затем через 18–20 часов роста бактерий при 37 °С проводили пересев взвеси бактерий со среды Китта-Тароцци на 3% кровяной МПА. На поверхность кровяного МПА вносили 0,1 мл взвеси бактерий, равномерно распределяя их на поверхности плотной питательной среды. На посевы с микробной взвесью помещали диски с гентамицином в количестве 8–9 штук. Через 18–20 часов роста бактерий при температуре 37 °С вокруг дисков с гентамицином отмечался рост изолированных колоний стрептококков, обладающих анаэробными свойствами. С помощью предложенного метода выделено 34 культуры стрептококков.

По сравнению с традиционными методами микробиологической диагностики стрептококковых инфекций предложенный способ позволяет уменьшить расход питательных сред, повысить процент выделения стрептококков из исследуемого материала, что позволяет своевременно и в более полном объеме проводить противоэпидемическое расследование и осуществлять мероприятия, направленные на предупреждение возникновения ИСМП стрептококковой этиологии.

Следует отметить, что сложность и низкая эффективность выделения стрептококков из исследуемого материала при диагностике инфекционных заболеваний связана с тем, что сопутствующая микрофлора по сравнению со стрептококками более устойчива во внешней среде, неприхотлива к питательным средам, как правило, обладает антагонистическими свойствами и поэтому при инфекционных заболеваниях выделенную микрофлору от больных часто выделяют и идентифицируют преимущественно из группы условно-патогенной сопутствующей микрофлоры. При обследовании ожоговых больных в популяциях сопутствующей микрофлоры наиболее часто определялся эпидермальный стафилококк.

Заключение

Итак, стрептококки, в отличие от условно-патогенной микрофлоры и стафилококков, менее устойчивы во внешней среде, часто обладали анаэробными свойствами и медленнее размножались на питательных средах. Поэтому не всегда удается выделять чистую культуру стрептококков традиционными микробиологическими методами.

Предложенный способ позволил повысить процент выделения стрептококков из исследуемого материала, сократить время проведения микробиологических исследований по выделению изолированных колоний стрептококков, уменьшить количество ложноотрицательных результатов исследований и снизить расход питательных сред в процессе лабораторной диагностики стрептококковых инфекций. Сокращение сроков проведения лабораторных исследований позволяет в ранние сроки и в более полном объеме проводить противоэпидемические мероприятия при возникновении ИСМП, вызываемых стрептококками.

Список литературы

1. Алешукина А.В. Медицинская микробиология. – Ростов н/Д.: Феникс, 2003. – 480 с.

2. Клиническая лабораторная аналитика. Т. IV. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 691 с.

3. Лабинская А.С.. Микробиология с техникой микробиологических исследований. – М.: Медицина, 1978. – 394 с.

4. Медицинская микробиология / под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 1200 с.

5. Медицинская микробиология / под ред. В.И. Покровского. – М.: ГЭОТАР-мед, 2001. – 768 с.

6. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / под ред. А.А. Воробьева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 691 с.

7. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. – М.: Минздрав России, 2011. – 22 с.

References

1. Aleshukina A.V. Medicinskaya mikrobiologiya. Rostov n/D: Feniks, 2003. 480 p.

2. Klinicheskaya laboratornaya analitika. T. IV. Chastnye analiticheskie tehnologii v klinicheskoj laboratorii / Pod red. V.V. Men'shikova. M.: Medicinskoe informatsionnoe agenstvo, 2004. 691 p.

3. Labinskaya A.S.. Mikrobiologiya s tehnikoy mikrobiologicheskih issledovaniy. M., Meditsina, 1978, 394 p.

4. Medicinskaya mikrobiologiya/ red. V.I. Pokrovskiy, O.K. Pozdeev. M.: GJEOTAR MEDICINA. 1999. 1200 p.

5. Medicinskaya mikrobiologiya/ Pod red. V.I. Pokrowskogo. M.: GJEOTAR-med, 2001. 768 p.

6. Medicinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. Pod red. A.A. Vorob'eva. M.: Medicinskoe informatsionnoe agenstvo, 2004. 691 p.

7. Nacional'naja koncepcija profilaktiki infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomowi. M.: Minzdrav Rossii, 2011. 22 p.

Рецензенты:

Шаповалов П.Я., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены с основами экологии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», г. Тюмень;

Мефодьев В.В., д.м.н., профессор кафедры медико-профилактического дела ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 06.06.2012.

УДК 616.005.8

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ИНФАРКТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА В БАССЕЙНЕ АРТЕРИЙ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Евдокименко А.Н., Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С.

ФГБУ «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук, Москва, e-mail: pavel1970@list.ru

С целью уточнения данных о морфологии и патогенезе инфарктов головного мозга в бассейне артерий вертебробазилярной системы (ВБС) при атеросклерозе проведено макро- и микроскопическое исследование головного мозга и его артериальной системы в 69 секционных случаях ишемического инсульта. Установлено разнообразие величины, локализации и причин возникновения 206 инфарктов. В затылочных и височных долях полушарий мозга и полушариях мозжечка с наибольшей частотой обнаружены малые поверхностные инфаркты (МПИ) и средние инфаркты, в стволе мозга – преимущественно обширные, большие и малые глубинные инфаркты (МГИ). Причинами МПИ и МГИ явились тандемный атеростеноз и обтурирующий атеротромбоз артерий ВБС при наличии тяжелых атеросклеротических изменений интракраниальных артерий. Средние инфаркты чаще всего также обусловливались тандемным стенозом и тромбозом, однако в некоторых случаях они возникли в результате кардиогенной и артерио-артериальной эмболии. Обширные и большие инфаркты были обусловлены тромбозом и крайне редко – кардиогенной эмболией. Отличительной особенностью инфарктов в бассейне ВБС явилась их множественность, определяемая, главным образом, сочетанием МПИ, МГИ, средних инфарктов, обусловленных тандемным атеростенозом, и сочетанием инфарктов от малого до обширного, возникших в результате обтурирующего атеротромбоза.

Ключевые слова: инфаркт головного мозга, атеросклероз, артерии вертебробазилярной системы

PATHOMORPHOLOGY OF ATHEROSCLEROTIC BRAIN INFARCTIONS LOCATED IN POSTERIOR CIRCULATION

Evdokimenko A.N., Anufriev P.L., Gulevskaya T.S.

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, e-mail: pavel1970@list.ru

Gross and microscopic examination of the brain and its vascular system were conducted in 69 cases of ischemic stroke in order to specify data for morphology and pathogenesis of brain infarctions located in posterior circulation. It has been demonstrated the diversity of size, location и cause of 206 infarctions. In occipital and temporal lobes were found to prevail small superficial and medium infarctions, in brain stem – extensive, large and small deep infarctions. Occurrence of small superficial and small deep infarctions was charged to vertebrobasilar tandem atherostenosis and obliterant atherothrombosis in severe atherosclerosis of intracranial arteries. Medium infarctions were caused predominantly by tandem atherostenosis and atherotrombosis as well, but in some cases – by cardiogenic or arterioarterial embolism. Extensive and large infarctions occurred because of thrombosis and extremely rarely – in consequence of cardiogenic embolism. Outstanding feature of infarctions located in the bed of vertebrobasilar arteries was its numerosity, mainly determined by combination of small superficial, small deep and medium infarctions, pathogenetically related to tandem atherostenosis, with atherotrombotic infarctions sized from small to extensive.

Keywords: brain infarction, atherosclerosis, vertebrobasilar arteries

Ишемические инсульты занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах. В 30% случаев инсульты возникают в бассейне артерий вертебробазилярной системы (ВБС) и характеризуются особенно тяжелым течением и наиболее высоким уровнем летальных исходов среди всех ишемических инсультов [1]. Анатомическая и ангиоархитектоническая сложность области головного мозга, кровоснабжаемой артериями ВБС, во многом затрудняет исследования патоморфологии инфарктов при атеросклерозе этих артерий, которые имеют важное значение для правильной трактовки клинической симптоматики и данных ангио- и нейровизуализации. Вопросам морфологии и патогенеза инфарктов мозга в бассейне артерий ВБС посвящены единичные морфологические и немногочисленные клинические исследования, а полученные данные весьма противоречивы.

Цель исследования – уточнение данных о морфологии и патогенезе инфарктов головного мозга в бассейне артерий ВБС при атеросклерозе.

Материал и методы исследования

Проведено макро- и микроскопическое исследование головного мозга и его артериальной системы в 69 секционных случаях с инфарктами в бассейне артерий ВБС. Артериальную систему мозга в каждом случае исследовали на всем протяжении, включая магистральные артерии головы – внутренние сонные и позвоночные артерии, экстрацеребральные артерии – артерии артериального (виллизиева) круга мозга, средние, передние и задние мозговые артерии и их ветви, а также интрацеребральные артерии и сосуды микроциркуляторного русла мозга. Кроме того, проводилась оценка атеросклеротических изменений аорты и ее ветвей, коронарных артерий и обусловленных ими изменений сердца. Полушария мозга,

его ствол и мозжечок после фиксации в растворе формалина разрезались на фронтальные блоки, в которых определялись количество и вид инфарктов, их величина, локализация, выраженность процессов организации. Для микроскопического исследования из участков мозга, вырезанных из области инфарктов, приготавливались парафинированные срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином, по методам ван Гизона и Вейгерта. Для оценки изменений нейронов и миелиновых волокон применялись методы окраски крезиловым фиолетовым и лаксолевым голубым прочным. На основании полученных данных о характере атеросклеротических изменений церебральных артерий, изменениях сердца, а также результатов макро- и микроскопического исследования мозга устанавливалась причина возникновения каждого инфаркта в бассейне артерий ВБС. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 6.0». Для выявления различий показателей использовался критерий Манна–Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что атеросклеротические изменения в наибольшей степени выражены в интракраниальных артериях. Как следует из табл. 1, атеросклеротические бляшки в интракраниальной части позвоночной артерии (ПА), базилярной артерии (БА) и задней мозговой артерии (ЗМА) обнаружены соответственно в 84, 96 и 83 % случаев, причем почти в половине из них бляшки суживали просвет артерий более чем на 50 %. Атеросклероз устья ПА выявлялся примерно в 2 раза реже, однако степень стеноза этой артерии в большинстве случаев превышала 50 %. Такая степень стеноза считается гемодинамически значимой, определяющей неустойчивость потока крови с ее турбулентным движением в области атеростеноза. Гемодинамически значимый атеростеноз является также патогенетически значимым, так как он обусловливает адаптивные изменения ветвей стенозированной артерии, возникающие в результате редуцированного кровотока [2].

В подавляющем большинстве случаев имелся тандемный атеросклеротический стеноз (атеростеноз) артерий ВБС, при котором атеросклеротические бляшки располагались или только в интракраниальных артериях – интракраниальной части ПА, БА, ЗМА и мозжечковых артериях (59 % случаев), или в устье ПА и в одной или нескольких интракраниальных артериях (35 %). Примерно в трети всех случаев на поверхности бляшек обнаружены тромбы, полностью закрывающие просвет артерий – обтурирующий атеротромбоз. Он в основном выявлялся в интракраниальной части ПА или БА и только в единичных случаях – в ЗМА или задней нижней мозжечковой артерии (см. табл. 1). В отдельных случаях установлена тромбоэмболия артерий ВБС из сердца (кардиогенная эмболия) или из проксимально расположенных артерий, включая дугу аорты (артерио-артериальная эмболия).

Таблица 1

Локализация и степень выраженности атеросклеротических изменений артерий вертебробазилярной системы

Локализация атеросклеротических бляшек и тромбов	Частота обнаружения атеросклеротических изменений (%)		
	атеростеноз < 50 %	атеростеноз ≥ 50 %	обтурирующий атеротромбоз
Устье позвоночной артерии	9	35	-
Интракраниальная часть позвоночной артерии	43	41	22
Базилярная артерия	54	42	14
Задняя мозговая артерия	48	35	4

Следует отметить, что тандемный атеростеноз артерий ВБС в 25 % случаев (17 из 69) сочетался с распространенным атеросклерозом артерий каротидной системы, при котором стенозирующие бляшки выявлялись в основном в разных частях внутренней сонной артерии или во внутренней сонной артерии и ее ветвях. В 57 % случаев установлено также сочетание церебрального атеросклероза с атеросклеротическими изменениями коронарных артерий, обусловивших возникновение инфарктов миокарда различной локализации и величины. Кроме того, в 80 % случаев выявлены макро- и микроскопические признаки артериальной гипертонии.

В результате проведенного исследования выявлено 206 инфарктов мозга в бассейне артерий ВБС, которые в 67 случаях (из 69) были белыми и только в 2 случаях обнаружены инфаркты с геморрагическим компонентом, обусловленные обтурирующим атеротромбозом и кардиогенной эмболией интракраниальных артерий. В 54 %

случаев инфаркты в бассейне артерий ВБС сочетались с инфарктами в бассейне артерий каротидной системы и/или зонах смежного кровоснабжения артерий обеих систем. В соответствии с классификацией, принятой в Научном центре неврологии РАМН [2], среди инфарктов, выявленных в бассейне артерий ВБС, выделяются обширные, большие, средние, малые глубинные инфаркты (МГИ) и малые поверхностные инфаркты (МПИ). К обширным относятся инфаркты, локализующиеся в бассейне одной или обеих ПА и БА; к большим – инфаркты, занимающие весь бассейн ЗМА, БА или ПА, а также бассейн нескольких ветвей мозжечковых артерий; к средним – инфаркты, возникшие в пределах бассейна отдельных ветвей ЗМА, БА или мозжечковых артерий. МГИ имеют величину от нескольких миллиметров до 1,5 см и локализуются в таламусах, белом веществе полушарий мозга и мозжечка, а также в стволе мозга. МПИ имеют такую же величину, как МГИ, но располагаются в коре полушарий мозга или мозжечка. Как следует из табл. 2, среди 206 выявленных инфарктов примерно 8% составили обширные и большие инфаркты, 31% – средние, 14 и 46% – МПИ и МГИ соответственно. Обширные и большие инфаркты были свежими, средние инфаркты, МПИ и МГИ – организующимися и организованными.

Таблица 2

Локализация инфарктов головного мозга в бассейне артерий вертебробазилярной системы (n = 206)

Величина инфаркта	Частота обнаружения инфаркта, %		
	ствол мозга	полушарие мозжечка	полушарие мозга
Обширный	3	-	-
Большой	3	0,5	1
Средний	5	12	14
МПИ	-	7	7
МГИ	35	4	7

Примечания:
МГИ – малый глубинный инфаркт;
МПИ – малый поверхностный инфаркт.

Обширные инфаркты локализовались в стволе мозга, захватывая мост мозга, средний и продолговатый мозг (см. табл. 2). Большие инфаркты располагались, главным образом, в мосту мозга, редко – в полушарии мозжечка и затылочной доле полушария мозга. Как следует из табл. 3, основной причиной обширных и больших инфарктов явился обтурирующий атеротромбоз интракраниальной части ПА, БА или ЗМА. Один большой инфаркт возник в стволе мозга в результате кардиогенной эмболии интракраниальной части ПА и БА.

Таблица 3

Причины возникновения инфарктов головного мозга в бассейне артерий вертебробазилярной системы (n = 206)

Величина инфаркта	Причина возникновения инфаркта (%)			
	тандемный атеростеноз	атеротромбоз	кардиогенная эмболия	артерио-артериальная эмболия
Обширный	-	3	-	-
Большой	-	4	0,5	-
Средний	14	11	4	1
МПИ	12	2	-	-
МГИ	33	14	-	-

Примечания:
МГИ – малый глубинный инфаркт;
МПИ – малый поверхностный инфаркт.

Средние инфаркты чаще всего локализовались в пределах отдельных долек полушария мозжечка или извилин затылочной и височной долей полушария мозга, реже – в стволе мозга на ограниченных участках (см. табл. 2). В отличие от обширных и больших инфарктов основной причиной возникновения средних инфарктов явился не только обтурирующий атеротромбоз интракраниальных артерий, но и тандемный атеростеноз артерий ВБС (см. табл. 3). Отдельные средние инфаркты возникли в результате кардиогенной эмболии и артерио-артериальной эмболии мозжечковых артерий и ветвей ЗМА. Установлено различие причин возникновения средних инфарктов, расположенных в стволе мозга, полушариях мозжечка и полушариях мозга. Так, инфаркты в стволе мозга обусловливались в основном обтурирующим атеротромбозом интракраниальной части ПА или БА и значительно реже – тандемным атеростенозом этих артерий, тогда как инфаркты в мозжечке примерно с одинаковой частотой возни-

кали при тандемном атеростенозе ПА, БА, мозжечковых артерий и обтурирующем атеротромбозе интракраниальной части ПА и БА. Кардиогенная и артерио-артериальная эмболия мозжечковых артерий явились редкой причиной средних инфарктов в стволе мозга и мозжечке. Что касается средних инфарктов в бассейне ЗМА, локализующихся в затылочной доле и медио-базальном отделе височной доли полушария мозга, то они, в отличие от таких инфарктов в мозжечке и стволе мозга, чаще всего возникали при тандемном атеростенозе ПА, БА и ЗМА и в результате кардиогенной эмболии ветвей ЗМА; обтурирующий атеротромбоз ПА или БА служил редкой причиной средних инфарктов в полушарии мозга.

Как видно из табл. 2, основную часть инфарктов, выявленных в бассейне артерий ВБС, составили МГИ и МПИ. МГИ локализовались в стволе мозга и значительно реже – в глубоких отделах полушарий мозга и мозжечка. МПИ с одинаковой частотой выявлялись в коре полушария мозга и мозжечка. МГИ и МПИ возникали, главным образом, при тандемном атеростенозе артерий ВБС, реже – вследствие обтурирующего атеротромбоза интракраниальной части ПА или БА (см. табл. 3).

Важной особенностью инфарктов в бассейне артерий ВБС явился их преимущественно множественный характер, установленный в 61% случаев (от 2 до 15 инфарктов в каждом случае). При этом чаще всего обнаруживались организующиеся или организованные МПИ, МГИ и средние инфаркты, обусловленные тандемным атеростенозом артерий ВБС (26% случаев), а также свежие или организующиеся инфаркты от малого до обширного, возникшие в результате обтурирующего атеротромбоза (17%). Кроме того, установлено сочетание организованных МПИ, МГИ и средних инфарктов, обусловленных тандемным атеростенозом артерий ВБС, со свежим обширным или большим инфарктом, возникшим вследствие обтурирующего атеротромбоза одной из стенозированных артерий (13% случаев). В отдельных случаях (5%) выявлено по 2 средних организующихся инфаркта, причинами которых служили кардиогенная эмболия и артерио-артериальная эмболия.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что наиболее выраженные атеросклеротические изменения характерны для интракраниальных артерий (интракраниальная часть ПА, БА и ЗМА), в связи с чем у больных с инфарктами головного мозга в бассейне артерий ВБС весьма актуальным является визуализация интракраниальных артерий, способствующая установлению причины инфаркта мозга и соответственно выбору патогенетически обоснованной тактики лечения. Полученные нами данные не совпадают с результатами исследований других авторов, которые указывают на более тяжелые атеросклеротические изменения экстракраниальных артерий, в особенности устья ПА, по сравнению с интракраниальными [1, 8]. Расхождение результатов данного исследования и исследований других авторов может быть связано с наличием в подавляющем большинстве наших случаев артериальной гипертонии, которая способствует не только прогрессированию атеросклероза экстракраниальных артерий, но и его распространению в дистальные отделы артериальной системы головного мозга.

Инфаркты, обусловленные атеросклеротическими изменениями артерий ВБС, имели различную величину и чаще всего обнаруживались в стволе мозга (47%), реже – в мозжечке и полушариях мозга (24 и 29% соответственно). Инфаркты чаще всего развивались по механизму сосудистой мозговой недостаточности, возникающей на фоне постоянной недостаточности кровоснабжения мозга, обусловленной тандемным атеростенозом артерий ВБС, и при дополнительном уменьшении притока крови к мозгу под влиянием такого экстрацеребрального фактора, как ишемическая болезнь сердца, которая имелась в большинстве случаев. К основным причинам возникновения инфарктов в данном артериальном бассейне головного мозга относится также обтурирующий атеротромбоз артерий ВБС, при этом тромбы локализовались, главным образом, в области бляшек, суживающих просвет артерий на 50% и более. Полученные результаты полностью согласуются с данными ряда авторов о величине, локализации и основных причинах возникновения инфарктов в бассейне артерий ВБС [1, 4, 9, 14].

Редкими причинами инфарктов в бассейне артерий ВБС служили кардиогенная эмболия и артерио-артериальная эмболия. Эмболические инфаркты, как правило, локализовались в затылочной и височной долях полушария мозга, то есть в бассейне ЗМА, и характеризовались отсутствием значимых атеростенозов артерий мозга. Многие авторы указывают на то, что инфаркты в бассейне ЗМА преимущественно связаны с тромбоэмболией данной артерии из сердца [3, 5–7, 10–13, 15]. В проведенном нами исследовании, напротив, кардиогенная эмболия редко обусловливала возникновение инфарктов в бассейне ЗМА (8 инфарктов данной локализации из 60), а основной при-

чиной таких инфарктов явился тандемный атеростеноз артерий ВБС (43 инфаркта). Высокую долю инфарктов, возникших при тандемном атеростенозе, можно объяснить тем, что стенозирующие атеросклеротические бляшки выявлялись в ЗМА и ее ветвях очень часто. При этом, наряду с тандемным атеростенозом артерий ВБС, нередко обнаруживался тандемный атеростеноз артерий каротидной системы, что резко снижало возможности компенсации недостаточного притока крови к мозгу за счет коллатерального кровообращения из каротидного бассейна через задние соединительные артерии.

Обратило на себя внимание преобладание множественных инфарктов в бассейне артерий ВБС. Такая же закономерность была отмечена и в ранее проводившихся исследованиях, выполненных на секционном материале [1, 2], в которых указывается на то, что при распространенном атеростенозе или обтурирующем тромбозе артерий ВБС множественные очаги некроза преобладали над очагами, встречающимися только в каком-либо одном отделе ствола мозга. Авторы обозначили такие изменения термином «пятнистая ишемия ствола мозга». При этом множественные инфаркты в различных отделах ствола мозга часто сочетались с инфарктами в мозжечке и затылочных долях полушарий мозга, что также подтверждено в нашем исследовании. Особо следует отметить случаи сочетания обширного или большого атеротромботического инфаркта с организованными МПИ, МГИ и средними инфарктами, возникшими при тандемном атеростенозе артерий ВБС. В этих случаях обтурирующие тромбы чаще всего располагались на стенозирующих атеросклеротических бляшках, а небольшие организованные инфаркты, обусловленные множественным характером бляшек, нередко определялись в пределах крупных свежих атеротромботических инфарктов. Таким образом, малые и средние инфаркты, возникшие при тандемном атеростенозе артерий ВБС, можно рассматривать в качестве предикторов тяжелого атеротромботического инсульта.

Заключение

В результате морфологического исследования секционных случаев с инфарктами, обусловленными атеросклерозом артерий ВБС, установлено разнообразие их величины, локализации и причин возникновения. В затылочных и височных долях полушарий мозга и полушариях мозжечка с наибольшей частотой обнаруживались МПИ и средние инфаркты, в стволе головного мозга – преимущественно обширные и большие инфаркты, а также МГИ. Причинами возникновения МПИ и МГИ являлись тандемный атеростеноз и обтурирующий атеротромбоз артерий ВБС при наличии тяжелых атеросклеротических изменений преимущественно интракраниальных артерий. Средние инфаркты чаще всего также обусловливались тандемным атеростенозом и обтурирующим атеротромбозом, однако в некоторых случаях они возникали в результате кардиогенной и артерио-артериальной эмболии. Обширные и большие инфаркты были обусловлены обтурирующим атеротромбозом и крайне редко – кардиогенной эмболией.

Отличительной особенностью инфарктов в бассейне ВБС явилась их множественность, определяемая, главным образом, сочетанием МПИ, МГИ, средних инфарктов, обусловленных тандемным атеростенозом, и сочетанием инфарктов от малого до обширного, возникших в результате обтурирующего атеротромбоза. Также установлено сочетание свежего обширного или большого атеротромботического инфаркта с организованными МПИ, МГИ и средними инфарктами, обусловленными тандемным атеростенозом артерий ВБС, что позволяет расценивать небольшие инфаркты как предикторы тяжелого ишемического инсульта.

Список литературы

1. Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. – М.: Медицина, 1980. – 312 с.

2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. – М.: Медицина, 1997. – С. 34–128.

3. Barth A., Bogousslavsky J., Regli F. The clinical and topographic spectrum of cerebellar infarcts: a clinical-magnetic resonance imaging correlation study // Ann. Neurol. – 1993. – Vol. 33, № 5. – P. 451–456.

4. Bassetti C., Bogousslavsky J., Barth A., Regli F. Isolated infarcts of the pons // Neurology. – 1996. – Vol. 46, № 1. – P. 165–175.

5. Bogousslavsky J., Regli F., Maeder P. et. al. The etiology of posterior circulation infarcts: a prospective study using magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiograpy // Neurology. – 1993. – Vol. 43, № 8. – P. 1528–1533.

6. Cals N., Devuyst G., Afsar N. et. al. Pure superficial posterior cerebral artery territory infarction in the Lausanne Stroke Registry // J. Neurol. – 2002. – Vol. 249, № 7. – P. 855–861.

7. Castaigne P., Lhermitte F., Gautier J. et al. Arterial occlusion in the vertebro-basilar system: A study of 44 patients with post-mortem data // Brain. – 1973. – Vol. 96, № 1. – P. 133–154.

8. Komotar R., Wilson D., Mocco J. et al. Natural history of intracranial atherosclerosis: a critical review // Neurosurgery. – 2006. – Vol. 58, №4. – P. 595–601.

9. Lee J., Han S., Yun Y. et al. Posterior circulation ischemic stroke in Korean population // Eur. J. Neurol. – 2006. – Vol. 13, №7. – P. 742–748.

10. Maulaz A., Bezerra D., Bogousslavsky J. Posterior Cerebral Artery Infarction From Middle Cerebral Artery Infarction // Arch. Neurol. – 2005. – Vol. 62, №6. – P. 938–941.

11. Paciaroni M., Silvestrelli G., Caso V. et al. Neurovascular territory involved in different etiological subtypes of ischemic stroke in the Perugia Stroke Registry // Eur. J. Neurol. – 2003. – Vol. 10, №4. – P. 361–365.

12. Pessin M., Lathi E., Cohen M. et al. Clinical features and mechanism of occipital infarction // Ann. Neurol. – 1987. – Vol. 21, №3. – P. 290–299.

13. Steinke W., Mangold J., Schwartz A., Hennerici M. Mechanisms of infarction in the superficial posterior cerebral artery territory // J. Neurol. – 1997. – Vol. 244, №9. – P. 571–587.

14. Vuilleumier P., Bogousslavsky J., Regli F. Infarction of the lower brainstem. Clinical, aetiological and MRI-topographical correlations // Brain. – 1995. – Vol. 118, №4. – P. 1013–1025.

15. Yamamoto Y., Georgiadis A., Chang H., Caplan L. Posterior cerebral artery territory infarcts in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry // Arch. Neurol. – 1999. – Vol. 56, №7. – P. 824–832.

References

1. Vereshhagin N.V. Patologija vertebral'no-baziljarnojj sistemy i narushenija mozgovogo krovoobrashhenija. M.: Medicina, 1980. 312 p.

2. Vereshhagin N.V., Morgunov V. A., Gulevskaja T. S. Patologija golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'nojj gipertonii. – M.: Medicina, 1997. – P. 34-128.

4. Bassetti C., Bogousslavsky J., Barth A., Regli F. Isolated infarcts of the pons // Neurology. – 1996. Vol. 46, no. 1. pp. 165–175.

5. Bogousslavsky J., Regli F., Maeder P. et. al. The etiology of posterior circulation infarcts: a prospective study using magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography // Neurology. 1993. Vol. 43, no. 8. pp. 1528–1533.

6. Cals N., Devuyst G., Afsar N. et. al. Pure superficial posterior cerebral artery territory infarction in the Lausanne Stroke Registry // J. Neurol. 2002. Vol. 249, no. 7. pp. 855–861.

7. Castaigne P., Lhermitte F., Gautier J. et al. Arterial occlusion in the vertebro-basilar system: A study of 44 patients with post-mortem data // Brain. 1973. Vol. 96, no. 1. pp. 133–154.

8. Komotar R., Wilson D., Mocco J. et al. Natural history of intracranial atherosclerosis: a critical review // Neurosurgery. 2006. Vol. 58, no. 4. pp. 595–601.

9. Lee J., Han S., Yun Y. et al. Posterior circulation ischemic stroke in Korean population // Eur. J. Neurol. 2006. Vol. 13, no. 7. pp. 742–748.

10. Maulaz A., Bezerra D., Bogousslavsky J. Posterior Cerebral Artery Infarction From Middle Cerebral Artery Infarction // Arch. Neurol. 2005. Vol. 62, no. 6. pp. 938–941.

11. Paciaroni M., Silvestrelli G., Caso V. et al. Neurovascular territory involved in different etiological subtypes of ischemic stroke in the Perugia Stroke Registry // Eur. J. Neurol. 2003. Vol. 10, no. 4. pp. 361–365.

12. Pessin M., Lathi E., Cohen M. et al. Clinical features and mechanism of occipital infarction // Ann. Neurol. – 1987. Vol. 21, no. 3. pp. 290–299.

13. Steinke W., Mangold J., Schwartz A., Hennerici M. Mechanisms of infarction in the superficial posterior cerebral artery territory // J. Neurol. 1997. Vol. 244, no. 9. pp. 571–587.

14. Vuilleumier P., Bogousslavsky J., Regli F. Infarction of the lower brainstem. Clinical, aetiological and MRI-topographical correlations // Brain. 1995. Vol. 118, no. 4. pp. 1013–1025.

15. Yamamoto Y., Georgiadis A., Chang H., Caplan L. Posterior cerebral artery territory infarcts in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry // Arch. Neurol. – 1999. Vol. 56, no. 7. pp. 824–832.

Рецензенты:

Максимова М.Ю., д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук, г. Москва;

Калашникова Л.А., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 25.06.2012.

УДК 618.14-006.363.03.-006.5:616.155.1.-007.1-0.55.2-0.53.81/.84-071-092

ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ В ОЦЕНКЕ АКТИВНОСТИ ЭРИТРОПОЭЗА И ФЕРРОКИНЕТИКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ И АДЕНОМИОЗОМ

Ендина А.В., Гладилин Г.П.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail:endinaalina@rambler.ru

К числу наиболее распространенных заболеваний матки относят лейомиому матки и аденомиоз, причем многие авторы отмечают высокую частоту (до 85%) сочетания этих болезней. При миоме матки и аденомиозе часто наблюдаются одинаковые симптомы (боль, кровотечение, увеличение размеров матки). В условиях продолжающихся меноррагий при отсутствии компенсации потерь железа и по мере истощения его запасов у женщин развивается дефицит железа с последующим формированием клинико-гематологического синдрома ЖДА. Нами было проведено исследование показателей гемограммы и феррокинетики у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки и у женщин с сочетанием аденомиоза и лейомиомы, осложненные кровотечением. Обнаружено, что у женщин с лейомиомой матки и аденомиозом выявлены признаки латентного дефицита железа. У пациенток с лейомиомой матки выявлены признаки предлатентного дефицита железа. Сравнивая показатели гемограмм и феррокинетики у этих групп больных между собой, был сделан вывод о более глубоком процессе нарушения обмена железа у женщин при сочетании лейомиомы матки и аденомиоза, что объясняется более обильными кровотечениями у данной категории больных, которые связаны не только с увеличением менструирующей поверхностью в результате наличия миоматозных узлов, но и с поражением миометрия, характерного для аденомиоза.

Ключевые слова: лейомиома матки, аденомиоз, обмен железа, анемия

CLINICAL SIGNIFICANCE OF LABORATORY TESTS TO EVALUATE ACTIVITY ERYTHROPOIESIS AND FERROKINETIKI IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH UTERINE LEIMYOMA AND ADENOMYOSIS

Endina A.V., Gladilin G.P.

Saratov State medical university of V.I. Razumovsky of the Ministry of Public Health and Social Development of Russia», Saratov, e-mail:endinaalina@rambler.ru

Among the most common diseases include uterine leiomyomas of the uterus and adenomyosis, and many authors have noted a high frequency (85%) a combination of these diseases. In uterine myoma and adenomyosis are often observed the same symptoms (pain, bleeding, enlargement of the uterus). In terms of ongoing menorrhagia in the absence of compensation for loss of iron and depletion of its reserves as women develop iron deficiency with the subsequent formation of the clinical and hematological syndrome IDA. We undertook a study of hemogram indicators and ferrokinetiki in women of reproductive age with uterine leiomyoma in women with adenomyosis and leiomyoma combination, complicated by bleeding. It was found that in women with uterine leiomyoma and adenomyosis showed signs of latent iron deficiency. In patients with uterine leiomyomas identified predlatentnogo signs of iron deficiency. Comparing the figures, and hemogram ferrokinetiki in these patient groups together, it was concluded the process of deeper disorders of iron metabolism in women with a combination of uterine leiomyoma and adenomyosis, due to more abundant bleeding in these patients, are associated not only with an increase in the surface of a menstruating result of the presence of myomatous nodes, but with the defeat of the myometrium, typical of adenomyosis.

Keywords: leiomyomas uterus, adenomyosis, iron exchange, anemia

К числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний относятся миома матки и аденомиоз, причем многие авторы отмечают высокую частоту (до 85%) сочетания этих болезней [2].

Миома матки одно – из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний невоспалительной этиологии, которое диагностируется у 20–30% женщин репродуктивного возраста [1]. Согласно современным представлениям, миома матки – это не истинная опухоль. По мнению Сидоровой И.С. и соав. (2004), миому рассматривают как доброкачественную, гормонально контролируемую гиперплазию мышечных элементов мезенхимального происхождения [3].

Эндометриоз является одной из актуальных проблем современной медицины, оставаясь в ряду самых загадочных и труднообъяснимых заболеваний, приносящих значительный ущерб здоровью женщин. Частота эндометриоза, по данным разных исследователей, варьируется от 12 до 50% у женщин репродуктивного возраста.

В структуре генитального эндометриоза наиболее часто встречается эндометриоидное поражение тела матки (аденомиоз) [5].

Согласно общепризнанному определению большинства зарубежных и отечественных ученых эндометриоз – патологический процесс, характеризующийся ростом и развитием ткани, подобной по

структуре и функциям с эндометрием, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки [7].

При миоме матки и аденомиозе часто наблюдаются одинаковые симптомы (боль, кровотечение, увеличение размеров матки) [2]. Генез патологической кровопотери при миоме матки связан, прежде всего, с ростом и локализацией миоматозных узлов, увеличением менструирующей поверхности. Причины возникновения патологической менструальной потери при аденомиозе определяются, в первую очередь, поражением мышечного слоя матки [6]. В условиях продолжающихся меноррагий при отсутствии компенсации потерь железа и по мере истощения его запасов у женщин развивается дефицит железа с последующим формированием клинико-гематологического синдрома ЖДА [4].

Учитывая, что развитие анемии при миоме матки и аденомиозе встречается у 50% женщин, страдающих этой патологией, целью нашего исследования явилось изучение показателей красной крови и феррокинетики у больных с миомой матки и аденономиозом, осложненные кровотечением.

Материалы и методы исследования.

Под нашим наблюдением находилось 28 пациенток в возрасте от 30 до 45 лет с лейомиомой матки, осложненной кровотечением, поступивших в гинекологическое отделение стационара, со средней продолжительностью заболевания 3 года. Из них 14 пациенток – это женщины с лейомиомой матки без сопутствующей гинекологической патологии, средний возраст которых составил 42 ± 4 года, и 14 человек – пациентки с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом, средний возраст которых 40,1 ± 4 лет. Критериями включения в группу явились: возраст пациенток от 30 до 45 лет; наличие диагноза лейомиома матки; наличие информированного согласия обследуемых женщин. Критериями исключения явились лица с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, с обострением сопутствующей соматической патологии, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, тяжелыми иммунодефицитами. Контрольную группу составили 14 практически здоровых женщин аналогичного возраста, при обследовании которых не было выявлено патологии органов малого таза и без выраженной сопутствующей патологии.

Диагноз был верифицирован с учетом клинической картины, результатов ультразвукового исследования органов малого таза, данных постоперационного цитологического исследования. Для оценки феррокинетики у женщин были выполнены общий анализ крови, микроскопическое исследование мазков крови, исследование общего железа сыворотки и общей железосвязывающей способности сыворотки крови, определение ферритина. Определение С-реактивного белка для исключения воспалительного процесса.

Общий анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе KX- 21N (SYSMEX, Япония) с определением гемоглобина (HGB), эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC) и эритроцитарных индексов: среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW). На биохимическом полуавтоматическом анализаторе CLIMA MC-15 (PAL, Испания) определяли уровень сывороточного железа (ЖС) и общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) колориметрическим методом (без депротеинизации) с использованием наборов FS «ДДС» (Германия), содержание С – реактивного белка (СРБ) иммунотурбодиметрическим методом. Уровень сывороточного ферритина определялся на автоматическом ИФА-анализаторе Alisei Q. S. (SEAC, Италия) методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя стандартизированные наборы производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» и ООО «Компания Алкор Био».

Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с использованием программы Statistika 6.0. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента, при этом достоверной считалась разница при $p < 0,001$.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные показатели гемограммы (эритроциты, гемоглобин, эритроцитарные индексы), феррокинетики (железо сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин сыворотки), показатели воспаления (С-рективный белок) у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки и аденомиозом, осложненные кровотечением, представлены в таблице.

При анализе полученных результатов исследования гемограммы и показателей феррокинетики были выявлены следующие изменения: у женщин I и II групп отмечается снижение концентрации гемоглобина до 116,29 и 114,1 г/л соответственно по сравнению с контрольной группой, где содержание гемоглобина составило 130 г/л.

Изменений со стороны других показателей эритроидного ростка в периферической крови (количество эритроцитов – RBC, их средний объем – MCV, среднее содержание гемоглобина в эритроците – MCH и средняя концентрация гемоглобина в эритроците – MCHC, величина анизоцитоза эритроцитов – RDW) в сопоставлении с контрольной группой и между собой у женщин I и II группы не выявлено.

Уровень сывороточного железа у женщин с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом находится в пределах нижней границы нормы – 15,24 ± 3,13 мкм/л, но, тем не менее, отмечается снижение уровня железа у этой категории больных в сравнении со здоровыми (23,09 ± 2,67 мкм/л) и женщинами I группы (21 ± 2,92 мкм/л), являющееся достоверно значимым ($p < 0,001$).

Показатели гемограммы и феррокинетики у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки и аденомиозом, осложненные кровотечением

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа (n = 14)	I группа Больные с лейомиомой матки (n = 14)	II группа Больные с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом (n = 14)
HGB, г/л	130 ± 5,98	116,29 ± 7,76*	114,1 ± 15,5*
RBC,	4,48 ± 0,33	4,08 ± 0,27	4,18 ± 0,42
MCV, fl	88,8 ± 4,27	89,72 ± 5,89	85,27 ± 7,12
MCH, pg	29,85 ± 1,52	28,54 ± 2,49	27,35 ± 3,09
MCHC, pg	333,96 ± 7,76	318 ± 13,47	319,6 ± 18,7
RDW,%	12,17 ± 0,99	14,67 ± 1,19	14,47 ± 1,65
ЖС, мкм/л	23,09 ± 2,67	21 ± 2,92*	15,24 ± 3,13*
ОЖСС, мкм/л	65,52 ± 7,07	70,66 ± 7,33*	78,49 ± 4,03*
Ферритин, нг/мл	86,81 ± 5,05	66,3 ± 8,3*	21,7 ± 3,97*
СРБ	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
Морфология эритроцитов	Норма	Норма	Умеренная гипохромия

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой и между I и II группой (p < 0,001).

Общая железосвязывающая способность сыворотки у женщин II группы увеличена до 78,49 ± 4,03 мкм/л, что выше чем у женщин с лейомиомой матки (ОЖСС 70,66 ± 7,33) и у женщин контрольной группы (65,52 ± 7,07 мкм/л).

Сравнивая уровни ферритина сыворотки, было установлено, что женщин с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом выявляются значительно более низкие показатели ферритина (21,7 ± 3,97 нг/мл), чем пациентки с лейомиомой матки (66,3 ± 8,3 нг/мл) и женщины контрольной группы (86,81 ± 5,05 нг/мл) (p < 0,001). Уровень ферритина у женщин с лейомиомой матки (66,3 ± 8,3 нг/мл) также достоверно снижен (p < 0,001) по сравнению с контрольной группой (86,81 ± 5,05 нг/мл).

При микроскопическом исследовании мазков крови у 9 (64,2%) женщин с сочетанием лейомиомы матки с аденомиозом выявлена умеренная гипохромия.

Анализ полученных результатов выявил следующее.

Женщины репродуктивного возраста с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом имеют выраженные изменения в гемограмме – снижение абсолютной величины концентрации гемоглобина (114,1 ± 15,5 г/л) по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста (130 ± 5,98 г/л). Отмечается также снижение уровня сывороточного железа у данной категории больных (15,24 ± 3,13 мкм/л) и повышение общей железосвязывающей способности сыворотки до 78,49 ± 4,03 относительно контрольной группы (23,09 ± 2,67 мкм/л и 65,52 ± 7,07 мкм/л соответственно). При микроскопическом исследовании мазков крови у 64,2% данной категории больных выявлена умеренная гипохромия. Полученные нами изменения позволяют нам предположить наличие у этих женщин латентного дефицита железа.

У пациенток с лейомиомой матки также выявлено снижение абсолютной величины концентрации гемоглобина (116,29 ± 7,76 г/л) по сравнению с контрольной группой. Уровень сывороточного железа у этих женщин находится в пределах нормы (21 ± 2,92 мкм/л). Показатели ферритина у данной категории больных достоверно снижены (66,3 ± 8,3 нг/мл) по сравнению с уровнем ферритина у здоровых женщин (86,81 ± 5,05 нг/мл). Данные изменения характерны для предлатентной стадии железодефицитной анемии.

При сравнении показателей гемограммы и феррокинетики у женщин I и II группы, средний возраст которых составил 42 ± 4 и 40,1 ± 4 года соответственно, со средней продолжительностью заболевания 3 года, было выявлено, что у пациенток с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом имеется более выраженное снижение уровня ферритина (21 ± 2,92 мкм/л) по сравнению с женщинами с лейомиомой матки (66,3 ± 8,3 нг/мл), а также повышение общей жезезосвязывающей способности сыворотки (70,66 ± 7,33 мкм/л и 78,49 ± 4,03 мкм/л соответственно). Уровень железа сыворотки у женщин II группы хотя и находится в пределах нормального значения, тем не менее, прослеживается его достоверно значимое снижение (15,24 ± 3,13 мкм/л) в сравнении с I группой (21 ± 2,92 мкм/л). Данные изменения свидетельствуют о более глубоком процес-

се нарушения обмена железа у женщин при сочетании лейомиомы матки и аденомиоза, что объясняется более обильными кровотечениями у данной категории больных, которые связаны не только с увеличением менструирующей поверхностью в результате наличия миоматозных узлов, но и с поражением миометрия, характерного для аденомиоза.

Заключение

Таким образом, использованные нами клинико-лабораторные тесты могут служить для прогнозирования возможного развития анемии у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки и аденомиозом.

Список литературы

1. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Современные возможности патогенетического лечения железодефицитной анемии у больных с миомой матки // Русский медицинский журнал. – 2004. – №1. – С. 20–23.

2. Гуриев Т.Д. Сочетание миомы матки и аденомиоза: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 18 с.

3. Дивакова Т.С., Ивкова Н.С., Медведская С.Е. Миома матки: этиология, патогенез, ультраосонографическая диагностика // Охрана материнства и детства. – 2005. – №16. – С. 40–49.

4. Коноводова Е.Н., Докуева Р.С-Э., Якунина Н.А. // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19., №20. – С. 28–32.

5. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Дифференцированный подход к лечению аденомиоза // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 2. – С. 16–20.

6. Тихомирова А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Железодефицитные состояния в гинекологической и акушерской практике // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 16. – С. 12–16.

7. Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщины // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – № 3. – С. 6–11.

8. Montgomery B.E., Damm G.S., Dunton C.J. et al. Endometrial hyperplasia: a review., Obstetrical and Gynecologocal Survey., 2004, no 5, pp. 368–378.

References

1. Burlev V.A., Konovodova E.N. Russkij medicinskij zhurnal, 2004, no.1, pp 20–23.

2. Guriev T.D. Sochetanme miomy matki i adenomioza: novye aspekty patogeneza, diagnostiki i lechenija: Avtoref. dis. dok. med. nauk. – Moskva, 2005. 18 p.

3. Divakova T.S., Ivkova N.S., Medvedskaja S.E. Ohrana materinstva i detstva, 2005, no.16, pp. 40–49.

4. Konovodova E.N., Dokueva R.S-Je., Jakunina N.A. Russkij medicinskij zhurnal, 2011, T. 19, no. 20, pp. 28–32

5. Sidorova I.S., Unanjan A.L. Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija, 2011, no. 2, pp. 16–20.

6. Tihomirova A.L., Sarsanija S.I., Nochevkin E.V. Russkij medicinskij zhurnal, 2003, no. 16, pp. 12–16.

7. Unanjan A.L. Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija, 2010, no. 3, pp. 6–11.

8. Montgomery B.E., Damm G.S., Dunton C.J. et al. Endometrial hyperplasia: a review., Obstetrical and Gynecologocal Survey., 2004, no 5, pp. 368–378.

Рецензенты:

Луцевич И.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены медико-профилактического факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов;

Бородулин В.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ, г. Саратова.

Работа поступила в редакцию 28.06.2012.

УДК 613.816: 612.112.94

ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ КОРТЕКСИНА В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭТАНОЛА НА МОДЕЛИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Жернова Е.В., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Иванова С.А.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail: ElenaZhernova@sibmail.com

Проведено изучение влияния метаболического протектора «Кортексин» на морфологические изменения и уровень белков апоптоза (антиапоптотического белка Bcl-2 и проапоптотического белка caspase-3) в лимфоцитах периферической крови здоровых доноров, культивированных с индуктором окислительного стресса (гидропероксидом третичного бутила) и под влиянием этанола. Показано, что инкубация с гидроперекисью и этанолом приводила к нарушению баланса про- и антиапоптотических белков и увеличению доли клеток с гранулированным хроматином ядра. Выявлено, что гидропероксид третичного бутила вызывал более сильный токсический эффект, чем этанол на процессы запрограммированной клеточной гибели лимфоцитов. Исследуемый препарат оказывал выраженное антиапоптотическое действие на лимфоциты периферической крови здоровых людей защищая их от пагубного воздействия этанола и активных форм кислорода.

Ключевые слова: кортексин, индуцированный апоптоз, лимфоцит, этанол

PROTECTIVE EFFECT OF CORTEXIN IN INDUCED OXIDATIVE STRESS AND UNDER INFLUENCE OF ETHANOL ON THE MODEL OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF HEALTHY PERSONS

Zhernova E.V., Losenkov I.S., Vyalova N.M., Ivanova S.A.

Mental Health Research Institute SB RAMSci, Tomsk, e-mail: ElenaZhernova@sibmail.com

Study of influence of metabolic protector «Cortexin» on morphologic changes and level of proteins of apoptosis (Bcl-2 and caspase-3) and peripheral blood lymphocytes cultivated with inducer of oxidative stress (tertiary butyl hydroperoxide) and under influence of ethanol has been carried out. It has been shown that incubation with hydroperoxide and ethanol led to disturbance of balance of pro- и antiapoptotic proteins and increase of part of cells with granulated chromatin of the nucleus. It has been revealed that tertiary butyl hydroperoxide has caused a stronger toxic effect than ethanol on processes of apoptosis of lymphocytes. Investigated preparation exerted substantial antiapoptotic action on lymphocytes of peripheral blood of healthy people protecting them from detrimental impact of ethanol and active forms of oxygen.

Keywords: cortexin, induced apoptosis, lymphocyte, ethanol

Систематическое употребление этанола, даже в малых дозах, является предпосылкой возникновения и прогрессирования заболеваний многих внутренних органов. Многочисленными исследованиями показаны метаболические, гормональные, нейромедиаторные и иммунные нарушения под влиянием хронической алкогольной интоксикации [1, 7, 15]. В условиях длительной алкоголизации этанол может повреждать любые органы и ткани из-за его мембранотропности и способности изменять ключевые звенья клеточного метаболизма, что приводит к повышенной гибели различных клеток [11, 12]. Кроме того, на всех этапах метаболизма этанола образуются активные формы кислорода (АФК), избыточное накопление которых может быть причиной повреждения и гибели клетки [11].

Убедительные данные о том, что хроническое поступление алкоголя в организм приводит к состоянию окислительного стресса и клеточной гибели во многих органах и системах, позволяют сделать заключение, что использование биорегулирующих средств в комплексных программах терапии больных алкоголизмом является перспективным. Наиболее подходящими в данном направлении могут быть биорегулирующие низкомолекулярные соединения, способные понижать уровень радикалов и проникающие через гематоэнцефалический барьер. Нейрометаболический протектор кортексин относится к классу цитомединов и представляет собой комплекс L-аминокислот и полипептидов. Препарат обладает тканеспецифическим действием на кору головного мозга, оказывает ноотропное и противосудорожное действие, улучшает процессы обучения и памяти, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, стимулирует репаративные функции и ускоряет восстановление головного мозга после стрессорных воздействий, регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления в коре головного мозга, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов [6, 10]. В последние годы препарат успешно применяется в терапии аддиктивных расстройств и приводит к снижению уровня

невротизации и тревоги, улучшению клинической симптоматики пациентов, снижению уровня окислительного стресса у больных алкоголизмом [2, 4]. В то же время остаются недостаточно изучены механизмы действия препарата и его протективное влияние на клетки в условиях окислительного стресса и экспериментального воздействия этанола. Изучение запрограммированной клеточной гибели в культуре клеток несет важную биологическую информацию и является целесообразным для патогенетического обоснования применения препарата в терапии аддиктивных расстройств.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния препарата кортексин на процессы апоптоза лимфоцитов периферической крови здоровых доноров, культивированных in vitro в условиях индуцированного окислительного стресса и под влиянием этанола.

Материалы и методы исследования

В качестве экспериментального материала использованы лимфоциты периферической крови 6 психически и соматически здоровых лиц. Отбор здоровых лиц проводили, используя углубленный опрос с помощью специальной анкеты, разработанной в лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований НИИПЗ СО РАМН. Вопросы, приведенные в анкете, позволяют при формировании группы контроля исключить лица с возможными нарушениями соматического или психического здоровья. Исследование проводилось в строгом соответствии с биоэтическими нормами. Протокол исследования, информация для обследуемых лиц и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом.

Забор венозной крови у здоровых доноров проводили утром, натощак. Лимфоциты выделяли из гепаринизированной крови общепринятым методом на градиенте плотности Ficoll-Paque («Pharmacia», Швеция). Далее клетки культивировали с тремя тестируемыми веществами: раствором Хенкса (контроль), 140 мкМ гидроперекиси третичного бутила (моделируя ситуацию окислительного стресса) и 0,5 % этанолом. Указанные концентрации исследуемых веществ были подобраны исходя из литературных данных [3, 9]. Для изучения эффекта метаболического протектора «Кортексин» (ООО «Герофарм») лимфоциты предварительно инкубировали с 20 мкл препарата в концентрациях 0,1; 1, 10 мкг/мл в течение 18 часов, а затем добавляли исследуемые индукторы.

Концентрацию белков апоптоза Bcl-2 (антиапоптотического) и caspase-3 (проапоптотического) определяли в лизате клеток методом иммуноферментного анализа с использованием наборов human Caspase-3 instant ELISA и human Bcl-2 ELISA (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) на спектрофотометрическом анализаторе Epoch (США). Морфологические изменения лимфоцитов, характерные для апоптоза, оценивали методом световой микроскопии мазков крови. Мазки фиксировали 5 мин в азур-эозине метиленовом синем по Май-Грюнвальду и окрашивали 40 мин по Романовскому-Гимза.

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета STATISTICA, версия 6.0 для Windows. Производили расчеты средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (σ), ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни и Краскела–Уолиса. Различия оценивали как достоверные при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выяснения механизмов действия препарата кортексин на процессы запрограммированной клеточной гибели важным представляется исследование концентрации про- и антиапоптотических белков, поскольку именно относительный уровень протеаз определяет судьбу клетки. Белок Bcl-2 (антиапоптотический) – один из основных регуляторов апоптоза, в случае избыточного присутствия данного белка в клетке, формируются факторы, ингибирующие апоптоз.

Уровень Bcl-2 в лимфоцитах периферической крови здоровых доноров составил 12,2 ± 0,9 нг/мл. В культурах, подвергшихся действию окислительного стресса, индуцированного 4-часовой инкубацией с гидропероксидом третичного бутила, наблюдалось достоверное снижение уровня антиапоптотического белка (5,5 ± 0,8 нг/мл). Выявленные эффекты хорошо согласуются с данными других авторов о нарушениях процессов апоптоза различных типов клеток в условиях окислительного стресса [8]. Так, Tejedo J. с соавторами [14] доказали, что при действии оксида азота на клетку значимо понижается уровень внутриклеточного Bcl-2 белка. Добавление в культуральную среду 0,5 % этанола не приводило к статистически значимым изменениям содержания Bcl-2 (рис. 1).

Предварительное культивирование клеток с кортексином приводило к нормализации количества антиапоптотического белка в лимфоцитах. Согласно полученным результатам, максимальный эффект оказывала концентрация препарата 1 мкг/мл, уровень белка составил 21,4 ± 0,8 нг/мл (12,2 ± 0,9 – в контроле) (рис. 2).

Активация каспаз является ключевым моментом в промежуточных и терминальных стадиях апоптоза. Количество caspase-3 в лимфоцитах здоровых доноров составило 3,8 ± 1,1 мкг/мл. Инкубация клеток с гидроперекисью приводила к увеличению уровня проапоптотического белка (4,8 ± 1,7 мкг/мл). Выявленные нами данные свидетельствуют о том, что в условиях окислительного стресса наблюдается индукция апоптоза лимфоцитов, что выражается в значительном увеличении уровня проапоптотического белка caspase-3. Инкубация клеток с этанолом не вызывала изменений концентрации caspase-3 (3,6 ± 0,5 мкг/мл, в контроле – 3,8 ± 1,1 нг/мл) (табл. 1).

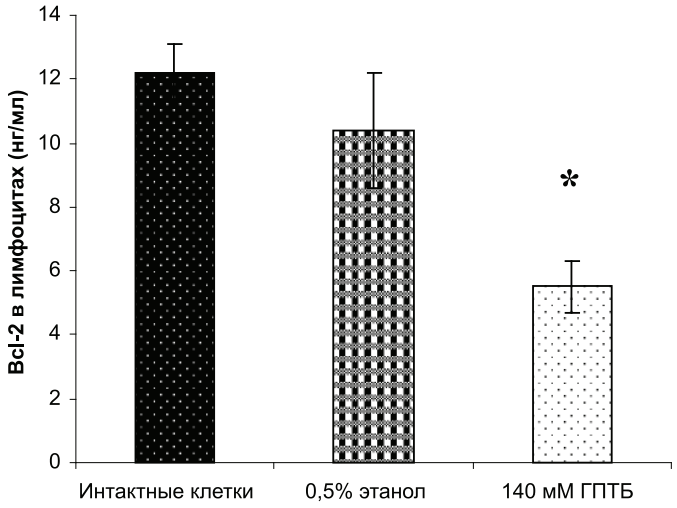


Рис. 1. Уровень Bcl-2 в лимфоцитах при инкубации с ГПТБ и 0,5% этанолом.
*Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем*

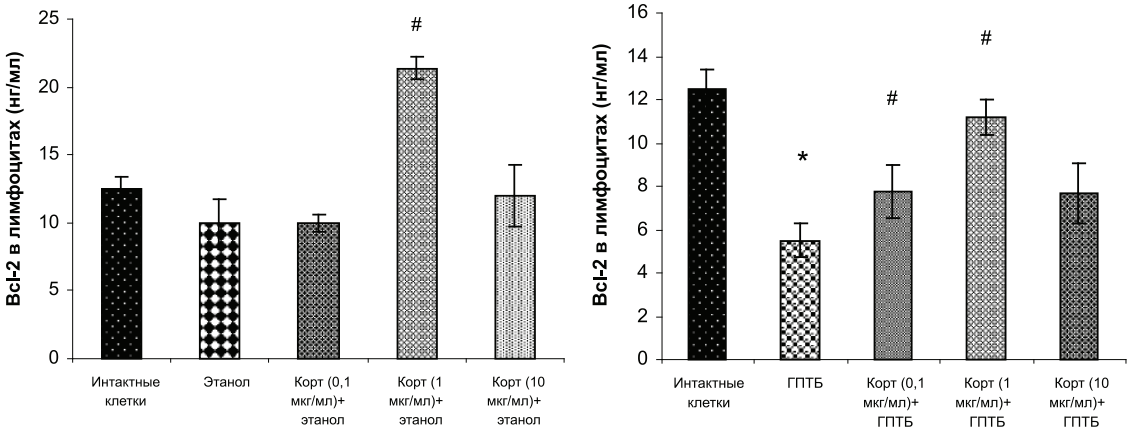


Рис. 2. Влияние кортексина на уровень Bcl-2 в лимфоцитах периферической крови человека под действием этанола (а), в условиях окислительного стресса (б).
*Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем;*
 # – $p < 0,05$ по сравнению с инкубацией в тех же условиях без протектора

Таблица 1

Эффекты кортексина на уровень caspase-3 в лимфоцитах здоровых лиц

	Интактные клетки	Интактные клетки + 140 мкМ ГПТБ	Интактные клетки + 0,5%-й этанол
Уровень caspase-3 (мкг/мл)	3,8 ± 0,6	6,3 ± 0,2*	3,9 ± 0,5
Уровень caspase-3 при инкубации с кортексином (0,1 мкг/мл)	1,7 ± 0,5*	3,8 ± 1,1	2,7 ± 0,9
Уровень caspase-3 при инкубации с кортексином (1 мкг/мл)	2,3 ± 0,4	1,9 ± 0,5#	2,3 ± 0,7
Уровень caspase-3 при инкубации с кортексином (10 мкг/мл)	1,9 ± 0,4*	1,6 ± 0,2*#	2,8 ± 0,1

Примечание:
* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем;
# – $p < 0,05$ по сравнению с инкубацией в тех же условиях без кортексина.

Все три концентрации кортексина оказывали протекторный эффект в отношении клеточной гибели лимфоцитов: уровень caspase-3 значительно снижается при добавлении в культуральную среду препарата по сравнению с интактными клетками.

Цитологический анализ мазков крови показал, что инкубация образцов с гидроперекисью третичного бутила приводила к снижению жизнестойкости мононуклеаров, наблюдалась тенденция к увеличению количества апоптотических клеток в популяции лимфоцитов по сравнению с контролем (8,2 ± 2,2 и 6,8 ± 0,6 % соответственно). Число лимфоцитов, подвергшихся апоптозу под действием 0,5 %-го этанола, составило 7,8 ± 2,1, что соответствует показателю в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2

Доля лимфоцитов с фрагментированным ядром, %, при культивировании in vitro

	Интактные клетки	Интактные клетки + 140 мкМ ГПТБ	Интактные клетки + 0,5 % этанол
Без инкубации	6,8 ± 0,6	8,2 ± 2,2	7,8 ± 2,1
Инкубация с кортексином (0,1 мкг/мл)	1,5 ± 0,8*	2,4 ± 1,1*	3,7 ± 1,2
Инкубация с кортексином (1 мкг/мл)	5,9 ± 1,5	1,6 ± 0,8#*	5,5 ± 1,6
Инкубация с кортексином (10 мкг/мл)	1,9 ± 0,8*	3,5 ± 0,7*	2,7 ± 1,2*

Примечания:
* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем;
# – $p < 0,05$ по сравнению с инкубацией в тех же условиях без кортексина.

При долгосрочной прединкубации иммунокомпетентных клеток с кортексином (в 3 концентрациях) доля клеток с гранулированным хроматином ядра уменьшалась по сравнению с контрольным значением, что показывает антиапоптотическое действие исследуемого препарата. Максимальный эффект наблюдался при добавлении кортексина в концентрации 0,1 мкг/мл (1,5 ± 0,8 %, в контроле – 6,8 ± 0,6 %, $p < 0,05$) и добавлении кортексина в концентрации 10 мкг/мл (1,9 ± 0,8 %, в контроле 6,8 ± 0,6, $p < 0,05$), в то же время концентрация 1 мкг/мл оказывает протективный эффект в условиях окислительного стресса, не влияя на интактные клетки и клетки, инкубированные с этанолом (см. табл. 2).

Заключение

В результате проведенного исследования было показано токсическое влияние гидропероксида третичного бутила на процессы апоптоза лимфоцитов, в то время как инкубация клеток с этанолом не приводила к статистически значимым изменениям исследуемых параметров. Полученный результат подтверждает гипотезу о том, что в организме в условиях хронической алкоголизации на клетки может оказывать негативное действие не столько сам этанол, а продукты его метаболизма, в частности активные формы кислорода.

Кортексин снижает интенсивность свободнорадикального окисления, проявляет антиоксидантное действие, обладает нейропротекторным и антиапоптозным действием, воздействует на все этапы патологической цепи молекулярных событий, приводящих к гибели нейронов. Установлено, что кортексин снижает уровень апоптоза нейронов, вызванного избыточным накоплением глутамата в синаптической щели [13]. Микроэлементы (цинк, марганец, селен, медь и др.), содержащиеся в препарате, участвуют в поддержании активности более 1000 внутриклеточных белков и ферментов, регулирующих процессы клеточной динамики и апоптоза. В последние годы показано наличие у кортексина множественных эффектов, затрагивающих каскадную регуляцию апоптоза, экспрессию нейротрофических факторов, энергетическое обеспечение нервной клетки и митохондриальный потенциал, функционирование рецепторов глутамата и регулирование концентрации кальция в клетке, что выражается в нейропротекторном и нейротрофическом действии препарата [5]. Представленные выше собственные экспериментальные данные согласуются с литературными и свидетельствуют о том, что кортексин in vitro оказывает выраженный антиапоптотический эффект на лимфоциты периферической крови здоровых людей, защищая их от пагубного воздействия активных форм кислорода и этанола. Возможным механизмом реализации протекторного эффекта исследуемого препарата в отношении процессов апоптоза лимфоцитов является восстановление нарушенного баланса про- и антиапоптотических белков.

Список литературы

1. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Дробышева В.Я. Основные достижения в области наркологии, токсикомании, алкоголизма // Вестник РАМН – 1998. – Т.7. – С. 29–37.

2. Бохан Н.А., Иванова С.А. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболический коррекции на этапе формирования ремиссии // Наркология. – 2010. – №10. – С. 46–49.

3. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д. Молекулярные механизмы влияния этанола и его метаболитов на эритроциты in vitro и in vivo. – Томск, 2004. – 166 с.

4. Кортексин в комплексном лечении постабстинентного синдрома у больных алкоголизмом / В.В. Востриков, Н.В. Бушкова, В.П. Павленко, П.Д. Шабанов // Наркология – 2005. – №12. – С. 40–43.

5. Кортексин (нейропротекция на молекулярном уровне) / О.К. Гранстрем, Е.Г. Сорокина, М.А. Салыкина, Т.П. Сторожевых, А.М. Сурин, Г.В. Штучная, В.П. Реутов, Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Пинелис В.Г., М.М. Дьяконов // Нейроиммунология. – 2010. – Т. VIII, № 1–2. – С. 34–40.

6. Дьяконов М.М., Шабанов П.Д. К вопросу о нейропротекторном действии пептидных препаратов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – №1 (33). – С. 255–258.

7. Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Бохан Н.А., Эпштейн О.И. Иммунобиология аддиктивных расстройств: механизмы психонейроиммуномодуляции // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2002. – № 1. – С. 52.

8. Лущак В.И. Свободнорадикальное окисление белков и его связь с функциональным состоянием организма // Биохимия. – 2007. – Т. 72, № 8. – С. 995–1017.

9. Смирнова Л.П. Роль антиоксидантных ферментов в регуляции пролиферации опухолевых клеток: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2003 – 22 с.

10. Пептидные биорегуляторы и их применение: от неонаталогии до геронтологии / В.М. Студеникин, Л.А. Пак, С.Ш. Турсунхужаева, В.И. Шелковский, С.В. Балканская // Лечащий врач: Клиническая фармакология. – 2010 – №6. – С. 72–75.

11. Chu J., Tong M., S. M. de la Monte Chronic ethanol exposure causes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in immature central nervous system neurons // Acta Neuropathol. –2007. –№ 113. – P. 659–673.

12. Ivanova S.A., Vyalova N.M., Zhernova E.V., Bokhan N.A. Spontaneous and in vitro induced apoptosis of lymphocytes and neutrophils in patients with alcohol dependence//Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2010. – T. 149, № 2. – C. 246–249.

13. Neuroprotective effects of cortagen, cortexin and semax on glutamate neurotoxicity / V.G. Pinelis, T.P. Storozhevykh, A.M. Surin, Ya.E. Senilova, N.F. Persiyantzeva, G.R. Tukhmatova, L.A. Andreeva, N.F. Myasoedov, O. Granstrem // J. Peptide Science. – 2008. – №14 (8). – P. 159–160.

14. Tejedo J, Bernabé J.C, Ramírez R, Sobrino F, Bedoya F.J. NO induces a cGMP-independent release of cytochrome c from mitochondria which precedes caspase 3 activation in insulin producing RINm5F cells // FEBS Letters. – 1999. – Vol. 459. – P. 238–243.

15. Ward R.J., Lallemand F., Ph. de Witte Biochemical and Neurotransmitter Changes Implicated in Alcohol-Induced Brain Damage in Chronic or ‘Binge Drinking’ Alcohol Abuse // Alcohol & Alcoholism. – 2009. – Vol. 44. – №2. – P. 128–135.

References

1. Anohina I.P., Ivanec N.N., Drobysheva V.Ja. Osnovnye dostizhenija v oblasti narkologii, toksikomanii, alkogolizma, Vestnik RAMN, 1998, T.7, pp. 29–37.

2. Bokhan N.A., Ivanova S.A. Okislitel’nyj stress pri alkogolizme: vozmozhnosti metabolicheskij korrekcii na jetape formirovanija remissii, Narkologija, 2010, no. 10, pp. 46–49.

3. Bokhan N.A., Prokop’eva V.D. Molekuljarnye mehanizmy vlijanija jetanola i ego metabolitov na jeritrocity in vitro i in vivo, Tomsk, 2004, 166 p.

4. Vostrikov V.V., Bushkova N.V., Pavlenko V.P., Shabanov P.D. Korteksin v kompleksnom lechenii postabstinentnogo sindroma u bol’nyh alkogolizmom, Narkologija, 2005, no. 12, pp. 40–43.

5. Granstrem O.K., Sorokina E.G., Salykina M.A. Storozhevyh T.P., Surin A.M., G.V. Shtuchnaja G.V., Reutov V.P., Krushinskij A.L., Kuzenkov V.S., Pinelis V.G., D’jakonov M.M. Korteksin (nejroprotekcija na molekuljarnom urovne), Nejroimmunologija, T. VIII, no. 1–2, 2010, pp. 34–40.

6. D’jakonov M.M., Shabanov P.D. K voprosu o nejroprotektornom dejstvii peptidnyh preparatov, Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii, 2011, no. 1 (33), pp. 255–258.

7. Ivanova S.A., Vetlugina T.P., Bokhan N.A., Jepshtejn O.I. Immunobiologija addiktivnyh rasstrojstv: mehanizmy psihonejroimmunomoduljacii // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii, 2002, no. 1, p. 52.

8. Luwak V.I. Svobodnoradikal’noe okislenie belkov i ego svjaz’ s funkcional’nym sostojaniem organizma, Biohimija, 2007, T. 72, no. 8, pp. 995–1017.

9. Smirnova L.P. Rol’ antioksidantnyh fermentov v reguljacii proliferacii opuholevyh kletok: Avtoref. dis. kand. med. Nauk, Tomsk, 2003, 22 p.

10. Studenikin V.M., Pak L.A., Tursunhuzhaeva S.Sh., Shelkovskij V.I., Balkanskaja S.V. Peptidnye bioreguljatory i ih primenenie: ot neonatalogii do gerontologii//Lechawij vrach: Klinicheskaja farmakologija, 2010, no. 6, pp. 72–75.

11. Chu J., Tong M., S.M. de la Monte Chronic ethanol exposure causes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in immature central nervous system neurons, Acta Neuropathol, 2007, 113, pp. 659–673.

12. Ivanova S.A., Vyalova N.M., Zhernova E.V., Bokhan N.A. Spontaneous and in vitro induced apoptosis of lymphocytes and neutrophils in patients with alcohol dependence,Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2010, T. 149, no. 2, pp. 246–249.

13. Pinelis V.G., Storozhevykh T.P., Surin A.M., Senilova Ya.E., Persiyantzeva N.F., Tukhmatova G.R., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Granstrem O. Neuroprotective effects of cortagen, cortexin and semax on glutamate neurotoxicity., J. Peptide Science 2008, no. 14(8), pp. 159–160.

14. Tejedo J., Bernabé J.C., Ramírez R., Sobrino F., Bedoya F.J. NO induces a cGMP-independent release of cytochrome c from mitochondria which precedes caspase 3 activation in insulin producing RINm5F cells , FEBS Letters, 1999, Vol. 459, pp. 238–243.

15. Ward R.J., Lallemand F., Ph. de Witte Biochemical and Neurotransmitter Changes Implicated in Alcohol-Induced Brain Damage in Chronic or ‘Binge Drinking’ Alcohol Abuse, Alcohol & Alcoholism, 2009, Vol. 44, no. 2, pp. 128–135.

Рецензенты:

Чурин А.А., д.м.н., руководитель отдела лекарственной токсикологии ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, г. Томск;

Невидимова Т.И., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 30.05.2012.

УДК 616.611-002-053.2-036

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХРОНИЗАЦИИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Жизневская И.И., Хмелевская И.Г.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Курск, e-mail: irbryanceva@yandex.ru.

В статье приводятся и обсуждаются результаты длительного наблюдения 139 детей, госпитализированных по поводу дебюта гломерулонефрита. Проанализированы особенности клинической картины, современного течения заболевания, динамика основных клинико-лабораторных симптомов. Возрастная структура обследованных пациентов свидетельствует о высокой распространенности гломерулопатий среди детей школьного и пубертатного возраста. У исследуемых детей через 5 лет полная ремиссия диагностирована в 103 случаях, тогда как у 36 пациентов процесс протекал как хронический. Тщательное изучение анамнеза и комплексное обследование пациентов позволяют не только верифицировать диагноз, но и выявить факторы риска неблагоприятного течения гломерулопатий. К прогностическим критериям неблагоприятного исхода гломерулопатий можно отнести: наличие очагов хронической инфекции, отягощенную по почечной патологии и артериальной гипертензии наследственность, непостоянные изменения в анализах мочи до развития гломерулонефрита, малосимтомное течение дебюта, возраст старше 12 лет, сохраняющуюся протеинурию после 6 месяцев, гематурию после 12 месяцев, отсутствие полной ремиссии в течение 3 месяцев от момента манифестации заболевания.

Ключевые слова: гломерулонефрит, факторы риска, дети, прогноз

PROGNOSTIC CRITERIA OF CHRONIC GLOMERULOPATHY IN CHILDHOOD

Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G.

Kursk state Medical University, Kursk, e-mail: irbryanceva@yandex.ru.

The results of long lasting observation of 139 children hospitalized due to manifestation of glomerulonephritis were followed. Peculiarities of clinical picture, course of the disease, and dynamics of the main clinical symptoms were studied. The aged-depended structure of patients with glomerulonephritis was shown high rate of the disease in adolescent period. Remission in 5 years after onset of the disease was verified in 103 cases whereas in 36 cases the process was diagnosed as chronic one. Careful studying of anamnesis and complex investigation of patients were allowed to put the diagnosis and reveal risk factors of poor prognosis. The following criteria appeared marked poor prognosis of outcome of glomerulonephritis: untreated chronic infections, positive on renal pathology and arterial hypertension family history, changes in urine analysis prior glomerulonephritis manifestation, age of patients more than 12 years, persistent proteinuria longer than 6 months after manifestation, hematuria longer than 12 months after manifestation, absence of complete remission during first 3 months of the manifest disease.

Keywords: glomerulonephritis, children, risk factors, prognosis

Гломерулопатии являются актуальной проблемой современной детской нефрологии, что обусловлено тяжестью течения гломерулярной патологии, прогноз которой до настоящего времени сомнителен; требуют интенсивной и своевременной терапии; сопровождаются тяжелыми осложнениями, прогрессированием этих состояний [1, 3]. В связи с увеличением частоты хронического гломерулонефрита у детей и необходимостью предотвращения развития хронической почечной недостаточности оценка характера течения и прогноза гломерулонефрита (ГН) приобрела особую актуальность [1, 3, 4, 5].

Цель исследования – анализ эволюции хронических гломерулопатий, дебют которых произошел в детском и подростковом возрасте, с последующим выделением наиболее информативных факторов риска хронизации и критериев прогнозирования характера течения ГН на раннем этапе его развития.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 139 детей с впервые обнаруженный проявлениями гломерулопатий в возрасте 7–16 лет (75 мальчиков и 64 девочки). Критериями включения были: все пациенты с ГН, обратившиеся в стационар Областной детской клинической больницы г. Курска с 1999 по 2010 год, без сопутствующей соматической патологии, затрудняющей или делающей невозможной постановку диагноза и интерпретацию лабораторных показателей; информированное согласие больных или родственников на участие в исследовании. Разрешение этического комитета на проведение исследования получено. Исключались пациенты с отсутствием катамнестических сведений, при наличии сопутствующих хромосомных аномалий, острых инфекционных процессов, системных заболеваний.

В качестве контрольной группы обследованы 70 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Здоровыми считали детей без каких-либо признаков патологии внутренних органов, не имеющих хронических очагов инфекции, не болевших вирусными или острыми бактериальными инфекциями в течение последнего месяца, с нормальными анализами крови и мочи.

Все дети с ГН были госпитализированы в первые 4–10 дней от момента начала заболевания. Оценку клинического статуса и лабораторных параметров проводили при включении пациентов в исследование и в динамике каждые три месяца в течение года наблюдения, а затем ежегодно в течение пяти лет.

Пациентам проводилось комплексное общеклиническое обследование (оценка соматического статуса, общие анализы крови и мочи, проба Нечипоренко, Зимницкого, оценка суточной протеинурии). При этом гематурию дифференцировали по степени выраженности: минимальная – содержание эритроцитов не превышало $10 \cdot 10^6$/л, умеренная – количество эритроцитов составляло от $10 \cdot 10^6$/л до $60 \cdot 10^6$/л, и выраженная – более $60 \cdot 10^6$/л. Протеинурию также различали по степени выраженности: минимальная – суточные потери белка до 1,0 г, умеренная от 1,0 до 3,0 г и выраженная – более 3,0 г [6].

При изучении биохимического анализа крови исследовали уровень общего белка, холестерина, креатинина, мочевины, С – реактивного белка, сиаловых кислот, фибриногена, серомукоида, соотношения белковых фракций в сыворотке крови [2, 6].

Функциональное состояние почек оценивали по содержанию мочевины и креатинина крови, клиренсу эндогенного креатинина, клубочковой фильтрации и реабсорбции в пробе Реберга, концентрационной способности почек.

Для оценки морфологических изменений всем детям проводили ультразвуковое исследование органов мочевой системы.

Критериями постановки диагноза служили: отсутствие указания на предшествующее поражение почек, связь со стрептококковой инфекцией, повышение уровня антистрептолизина – О (АСЛ-О), наличие нефритического синдрома, высокая плотность мочи даже при уменьшении клубочковой фильтрации, отсутствие или регрессирующий характер гипертонической ангиопатии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления абсолютных и относительных величин, средней арифметической (M) и среднего квадратичного отклонения (σ) с помощью программных комплексов «STATISTICA 6.0». Достоверность различий сравниваемых показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки зависимости между изучаемыми параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления факторов, влияющих на хронизацию гломерулонефрита, ретроспективно пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 103 (74,1%) ребенка без признаков хронизации гломерулонефрита в течение срока наблюдения, во вторую группу было включено 36 (25,9%) детей, у которых в последующем сформировался хронический гломерулонефрит.

Средний возраст на момент дебюта заболевания составил 11,56 ± 0,07 лет. В первой группе пациентов ГН развился в возрасте 9,1 ± 0,19 лет, в то время как во второй группе заболевание начиналось в возрасте 12,2 ± 0,56 лет. Половая структура обеих групп оказалась одинаковой.

При анализе анамнестических данных было выявлено, что развитию гломерулопатий в катамнезе у детей с переходом в хроническое течение в роли хронического очага инфекции в 2,1 раза чаще являлся множественный кариес; в 2,9 раза чаще отмечалось сочетание нескольких хронических очагов инфекции по сравнению с пациентами без признаков хронизации ГН. У детей второй группы в 2,0 раза чаще выявлялась высокая отягощенность наследственного анамнеза по патологии почек (30,5 и 15,5% соответственно) и в 1,4 раза чаще по артериальной гипертензии (АГ) у родителей (69,4, и 50,5% соответственно).

Кроме того, в течение последнего месяца до начала заболевания у большинства детей (69,4%) с последующей хронизацией ГН наблюдались изменения в анализах мочи в виде оксалурии (28,8%), микрогематурии (19,4%), микропротеинурии (13,9%), уратурии (8,3%); 8 (22,2%) пациентов наблюдались по поводу «инфекции мочевыводящих путей».

Анализ клинических проявлений дебюта заболевания показал, что у 96,1% больных первой группы ГН протекал типично, с острым развитием нефритического синдрома (ОНС) (рис. 1). Критериями ОНС являлось острое начало заболевания с развитием отечного синдрома, наличие артериальной гипертензии и изменений в анализах мочи (в виде протеинурии, микро- или макрогематурии). В то же время у большинства пациентов второй группы (91,6%) клиническая картина была малосимптомной, в основном представлена изолированным мочевым синдромом.

При сравнительном анализе в группе детей с последующим выздоровлением в 7,1 раза чаще регистрировались отеки, в то время как у детей с последующей хронизацией ГН в 13,9% наблюдений отмечалась лишь пастозность мягких тканей. Периферические отеки сохранялись в течение 12,0 ± 1,44 дней и исчезали в результате лечения у всех больных.

При сравнении между группами оказалось, что у пациентов первой группы в 14,6 раза чаще регистрировалось повышение АД по сравнению с группой детей с последующей хронизацией ГН (78,6 и 5,6% соответственно).

При анализе особенностей мочевого синдрома было выявлено, что в группе детей с последующим клиническим выздоровлением гематурия выявлялась в 1,3 раза чаще по сравнению со второй группой пациентов. Протеинурия была достоверно выше у детей с последующей хронизацией ГН, однако, отмечалась в 1,2 раза чаще в первой группе пациентов.

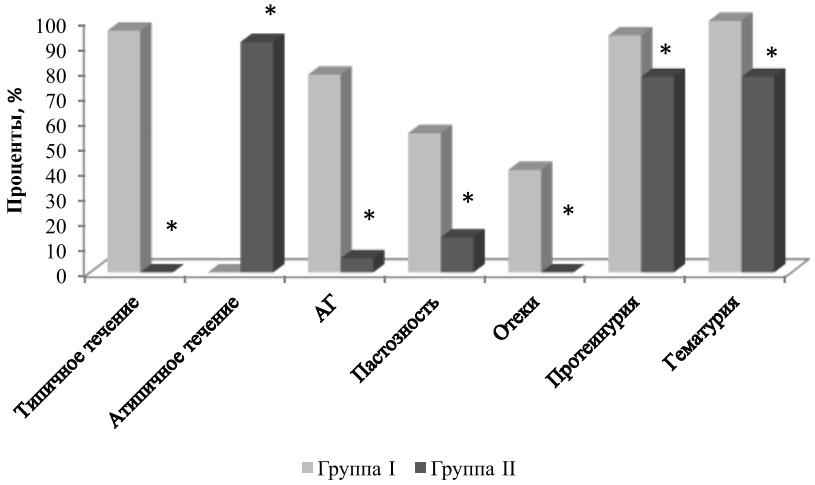


Рис. 1. Клинические особенности манифестации острого и хронического гломерулонефрита у детей. Примечание: «» обозначает достоверность различий показателей первой группы по отношению ко второй ($p < 0,05$)*

При сравнительном анализе лабораторных данных признаки активности воспалительного процесса оказались более выраженными в группе детей без признаков хронизации ГН и регистрировались в 2,4 раза чаще, чем у пациентов с последующей хронизацией процесса (рис. 2).

В частности, лейкоцитоз в 2,0 раза чаще выявлялся у детей с последующим клиническим выздоровлением. Его длительность оказалась достоверно выше в 1,3 раза у детей с хронизацией процесса, чем у пациентов с клиническим выздоровлением, что составило 15,0 ± 1,50 дней, против 12,0 ± 1,80 дней, ($p < 0,001$).

Нейтрофилез выявлялся в 1,5 раза чаще у детей первой группы, чем у пациентов второй группы (8,7 и 5,6% соответственно). Повышение уровня АСЛ-О регистрировалось в 1,4 раза чаще у детей с последующей хронизацией, чем у пациентов с клиническим выздоровлением ($p < 0,05$).

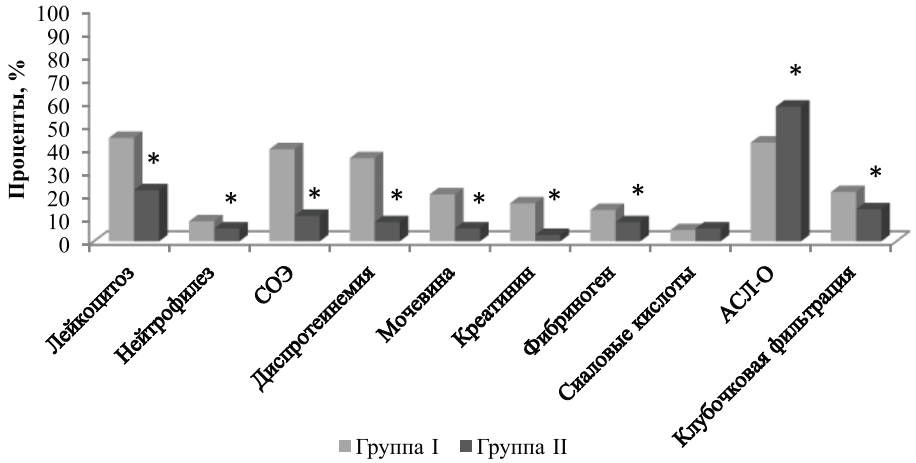


Рис. 2. Лабораторная характеристика дебюта острого и хронического гломерулонефрита. Примечание: «» обозначает достоверность различий показателей первой группы по отношению ко второй ($p < 0,05$)*

В протеинограмме диспротеинемия по типу острого воспаления встречалась в 4,3 раза чаще у детей с клиническим выздоровлением, главным образом, в виде незначительного снижения альбуминов и повышения β_2-глобулинов.

В течение первых двух недель от начала дебюта ГН у пациентов с последующим

клиническим выздоровлением в 3,6 раза чаще регистрировалось транзиторное (в течение 1–2 недель) повышение в крови уровня мочевины и в 5,9 раза чаще повышение креатинина по сравнению с пациентами второй группы. Достоверно оказались длительно сохраняющиеся повышенные показатели креатинина (15,0 ± 2,25 дней, против 12,0 ± 1,44 дней), сиаловых кислот (11,0 ± 1,32 дней, против 8,0 ± 0,96 дней), АСЛ-О (17,0 ± 2,38 дней, против 11,0 ± 1,54 дней), чем в группе с клиническим выздоровлением ($p < 0,001$).

Лечение больных обеих групп в дебюте ГН осуществлялось с учетом существующих рекомендаций и включало базисную терапию (режим, диету, антибиотики), патогенетическую (антикоагулянты, дезагреганты) и симптоматические средства (мочегонные, гипотензивные).

Оценку результатов лечения проводили перед выпиской из клиники (к 4–6-й неделе от момента госпитализации), в последующем у 139 детей через 1 год, отдаленный исход заболевания у 36 детей был изучен через 5 лет от дебюта ГН путем определения функционального состояния почек, степени выраженности протеинурии и эритроцитурии. Непосредственная эффективность лечения оценивалась как хорошая – отсутствие протеинурии при нормальной или минимальной эритроцитурии; удовлетворительная – отсутствие протеинурии при умеренной эритроцитурии или минимальная протеинурия при нормальной, минимальной, умеренной эритроцитурии; низкая – минимальная протеинурия при выраженной эритроцитурии или наличие умеренной протеинурии.

Верификация эффективности комплексной терапии спустя 12–14 месяцев после окончания лечебных мероприятий показала, что нормализация анализов мочи зарегистрирована у 103 (74,1%) пациентов. Из них у 81 (78,6%) ребенка удалось добиться полной клинико-лабораторной ремиссии через 4–5 недель от начала лечения, у 8 (7,8%) детей несколько позднее – через 10–12 недель, у 11 (10,6%) пациентов через 18 недель, у 3 (2,9%) детей – изолированные изменения в моче выявлялись до 1 года, что в целом является характерным для типичной формы острого гломерулонефрита. Через 5 лет наблюдения в этой группе констатировано клиническое выздоровление.

В то же время у 36 (25,9%) детей регресса симптомов получить не удалось, в результате чего, в последующем сформировался хронический гломерулонефрит. У 33,3% больных фиксировались рецидивы мочевого синдрома после нормализации состояния в первые 3 месяца. В 66,7% случаев изменения в моче в виде протеинурии и (или) гематурии персистировали более 12 месяцев. В дальнейшем мочевой синдром сохранялся к концу 2 года болезни у 20,9% детей, к концу 3-го года у 5,1% пациентов. Через 5 лет от начала заболевания никто из пациентов второй группы не выздоравливал.

Заключение

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверную прямую связь между наличием очагов хронической инфекции ($r = 0,48$, $p < 0,05$), отягощенной наследственностью по почечной патологии и артериальной гипертензии ($r = 0,52$, $p < 0,05$), непостоянными изменениями в анализах мочи до развития ГН ($r = 0,56$, $p < 0,05$), малосимтомным течением дебюта ($r = 0,48$, $p < 0,05$), возрастом старше 12 лет ($r = 0,52$, $p < 0,05$), сохраняющейся протеинурией после 6 месяцев ($r = 0,48$, $p < 0,05$), гематурией после 12 месяцев ($r = 0,46$, $p < 0,05$), отсутствием полной ремиссии в течение 3 месяцев от момента манифестации заболевания ($r = 0,54$, $p < 0,05$) и формированием хронического течения гломерулопатий. Кроме того, была установлена достоверная обратная связь между артериальной гипертензией ($r = –0,64$, $p < 0,05$), макрогематурией ($r = –0,67$, $p < 0,05$), лейкоцитозом ($r = –0,42$, $p < 0,05$), признаками активности воспалительного процесса ($r = –0,49$, $p < 0,05$), повышением мочевины и креатинина ($r = –0,58$, $p < 0,05$) и хронизацией патологического процесса.

Исходя из вышеизложенного, данные показатели можно считать факторами риска, позволяющими прогнозировать хронизацию гломерулопатий. При наличии указанных факторов необходимо проведение интенсивного лечения уже с момента дебюта заболевания для улучшения прогноза гломерулонефрита.

Список литературы

1. Игнатова М.С. Актуальные проблемы в нефрологии детского возраста в начале XXI века // Педиатрия. – 2007. – №6. – С. 6–13.

2. Поволяева Ю.А., Хмелевская И.Г. Клинико-иммунологические особенности сахарного диабета I типа у детей, проживающих в Курской области в зависимости от давности заболевания // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – №4. – С. 84–89.

3. Игнатова М.С. Проблема прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции: научное издание // Нефрология и диализ. – 2005. – Т.7, № 4. – С. 428–434.

4. Лоскутова С.А., Чупрова А.В. Эпидемиология, особенности течения, исходы и прогноз при остром постинфек-

ционном гломерулонефрите у детей // Российский педиатрический журнал. – 2007. – №4. – С. 31–33.

5. Макарова Ю.А., Шишкин А.Н., Эрман М.В. Ретроспективная оценка течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте // Нефрология. – 2006. – №3. – С. 38–42.

6. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2006. – 544 с.

7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.

References

1. Ignatova M.S. Pediatriya, 2007, no. 6, pp. 6–13.

2. Povolyaeva Yu.A., Khmelevskaya I.G. Kurskiy nauchnoprakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e», 2010, no. 4, pp. 84–89.

3. Ignatova M.S. Nefrologiya i dializ, 2005, no. 4, pp. 428–434.

4. Loskutova S.A., Chuprova A.V. Rossijskiy pediatricheskiy zhurnal, 2007, no. 4, pp. 31–33.

5. Makarova Yu.A., Shishkin A.N., Jerman M.V. Nefrologiya, 2006, no. 3, pp. 38–42.

6. Nazarenko G.I., Kishkun A.A. [Klinicheskaya ocenka rezultatov laboratornyh issledovaniy]. M., Medicina, 2006. 544 p.

7. Rebrova O.Yu. [Statisticheskiy analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTIKA]. M., Media Sfera, 2003. 312p.

Рецензенты:

Конопля Е.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Курск;

Бровкина И.Л., д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 25.06.2012.

УДК 616.345-06:616.72-002.77]-074-035(045)

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Жмылева О.С., Козлова И.В., Мялина Ю.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: myalina_yn@mail.ru

Проведен анализ клинико-морфологического и иммунологического значений патологии толстой кишки при ревматоидном артрите (РА). В исследование включены 110 пациентов с РА. Пациенты были распределены с учетом индекса DAS 28. Все получали базисную противовоспалительную терапию. Учитывались симптомы кишечной дисфункции, наличие дисбиотических расстройств, нейроэндокринного дисбаланса, изучались эндоскопические и морфологические особенности колонобиоптатов у пациентов с РА. РА ассоциирован с функциональными и структурными изменениями слизистой оболочки кишечника. Выраженные нарушения микроэкологии кишечника регистрируются при высокой степени активности РА. Кишечная дисфункция при РА с индексом DAS 28 > 5,1 сопряжена со значительными изменениями тучных клеток и апудоцитов, продуцирующих субстанцию Р и вазоинтестинальный пептид.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кишечник, дисбактериоз, диффузная эндокринная система (ДЭС)

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHANGES IN COLON IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Zhmyleva O.S., Kozlova I.V., Myalina J.N.

SaratovStateMedicalUniversity n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: myalina_yn@mail.ru

We have done the analysis of clinical and morphological and immunological values of colon pathology in rheumatoid arthritis (RA). 110 patients with RA were included. Patients were assigned an index based DAS 28. All received basic antiinflammatory therapy. We took into account the symptoms of intestinal dysfunction, the presence of dysbiotic disorders, neuroendocrine disbalance, have been studied endoscopic and morphological features colonobioptats in patients with RA. RA is associated with functional and structural changes in the intestinal mucosa. Severe disturbances in the microecology of the intestine registered a high degree of activity of RA. Intestinal dysfunction in RA with an index of DAS 28 > 5,1 is associated with significant changes in mast cells and apudocells producing substance P and vasoactive intestinal peptide.

Keywords: rheumatoid arthritis, intestines, dysbiosis, diffuse endocrine system (DES)

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита с возможным развитием полиорганного поражения и тяжелых осложнений. Развитие множественных системных проявлений определяет тяжесть и неблагоприятный прогноз заболевания [3].

Патология органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявляется у 13–62 % страдающих РА больных [12] и занимает важное место среди внесуставных проявлений этого заболевания [3]. Изучению поражений гастродуоденальной зоны при РА посвящены многие работы [1, 2, 11].

Патология кишечника при РА рассматривается в литературе с точки зрения побочных эффектов базисной терапии [5, 8]. Менее изученными остаются функциональные и структурные особенности при разной активности заболевания, не установлена их роль в поддержании аутоиммунного системного воспаления. Широко обсуждается роль биогенных аминов и пептидных гормонов, вырабатываемых диффузной эндокринной системой (ДЭС) в регуляции моторики, всасывания в ЖКТ, ноцицепции, трофики тканей и индукции воспалительного процесса. Изучению концентрации нейропептидов при РА в синовиальной оболочке и плазме крови посвящены некоторые работы [7, 10], количественная плотность компонентов ДЭС слизистой оболочки кишечника при РА и взаимосвязь с активностью аутоиммунного процесса не исследовалась.

Не изученной остается роль патологии кишечника при РА. Изменения в кишечнике могут быть следствием в развитии и проявлении иммунного воспаления и могут быть индуктором патологического процесса, в ходе которого организм сенсибилизируется к компонентам аутофлоры. Микроэкология кишечника оказывает существенное влияние на гомеостаз, принимая непосредственное участие в формировании иммунного ответа. Опубликованы данные, что у пациентов с РА имеются дефектные циркулирующие Т-клетки (Treg) [13], наблюдается повышенный титр Th17-клеток в плазме и синовиальной жидкости [9, 14], роль и значение которых изучается. Не исключено, что дисрегуляторные и дисбиотические расстройства кишечника могут привести к нарушению иммунной толерантности, являясь одним из пусковых механизмов системного ответа.

Цель исследования: провести анализ клинико-морфологического и иммунологического значений патологии толстой кишки при ревматоидном артрите.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 110 пациентов с РА. Средний возраст обследованных – 51,4 ± 16,5 лет, средняя длительность заболевания – 6,9 ± 6,7 мес. Женщины составили 84 % наблюдавшихся. Контрольная группа – 25 практически здоровых лиц в возрасте 38,5 ± 4,3 лет (женщины – 60 %, мужчины – 40 %).

Критерии включения пациентов в исследование: лица обоего пола в возрасте 18–60 лет, страдающие РА в стадии прогрессирования; информированное согласие пациента на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии.

Критерии исключения из исследования: тяжелая сопутствующая патология внутренних органов с функциональной недостаточностью, наличие которых может повлиять на результаты исследования (высокий риск кардиологических осложнений – ИБС (> III ФК), сердечная недостаточность (> 2 ст.), инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе в течение предыдущего года жизни, сахарный диабет, опухоли любой локализации); наличие воспалительных заболеваний кишечника, дивертикулярной болезни; паразитарные инвазии и инфекции желудочно-кишечного тракта; проведение антицитокиновой терапии в анамнезе; факт приема антибиотиков и антицитокининовых препаратов в течение ближайших 3 месяцев; отказ больного от обследования.

Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010) [6]. Общая активность РА и функциональный класс (ФК) регистрировались в соответствии с классификацией РА, принятой на пленуме Ассоциации ревматологов России в 2007 г. Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score).

В работе использованы методы диагностики дисбактериоза кишечника согласно Отраслевому Стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003, утвержден Приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003). Вывод о наличии истинного дисбактериоза делали на основании 2-х повторных исследований, проведенных с интервалом 2–5 дней. Идентификацию ЦМВ в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки проводили методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием тест-систем (Dako).

Материал для гистологического исследования забирали при колоноскопии прицельно из слизистой оболочки ректосигмоидного отдела кишечника. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилин-эозином. При определении активности воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника использовали критерии, предложенные А.М. Ногаллером. Для идентификации колоноцитов, иммунопозитивных к субстации Р и ВИП, применяли иммуногистохимический и морфометрический методы.

Статистическую обработку результатов производили в пакете компьютерных программ «Excel» и «Statistica» 7.0.

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ.

Результаты исследования и их обсуждение

Группы больных разделили с учетом индекса активности DAS 28. Группы пациентов не различались по полу, возрасту, длительности заболевания, наличию ревматоидного фактора, антицитруллиновых антител. Большинство больных были серопозитивны по РФ (> 70 %), с IV стадией РА (по Steinbroker) и умеренной активностью заболевания по DAS 28 (45 %).

Давность заболевания РА колебалась в пределах от 1 года до 40 лет, в среднем – 8,83 ± 0,75 года. Длительность заболевания до 5 лет имела место у 38 (34,5 %) больных; 26 (23,7 %) пациентов страдали РА от 6 до 10 лет; 46 (41,8 %) пациентов – 11 лет и более, из них 13 (11,8 %) – более 20 лет.

У значительной части обследуемых (53,6 %) отмечалось непрерывно рецидивирующее течение болезни в течение года – два, три и более, чаще в осенне-зимний период. У 37,3 % больных РА рецидивы заболевания фиксировали 1 раз в год; более редкие обострения (1 раз в 2–3 года) регистрировали у 9,1 % пациентов. В момент настоящего обострения длительность рецидива составила у 70 пациентов (63,6 %) до 2-х месяцев, у 40 пациентов (36,4 %) – более 2-х месяцев.

Все пациенты с РА получали базисные противоспалительные препараты (БПВП) (сульфасалазин, метотрексат); для коррекции обострения нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК).

У большинства пациентов с РА выявлена соматическая патология. Среди сопутствующих преобладала патология сердечно-сосудистой системы (40,9 % случаев), реже – заболевания мочеполовой (10 %), дыхательной (3,6 %) и нервной систем (7,3 %). Для выявления патологии толстой кишки предложена разработанная нами анкета.

Наиболее частыми симптомами кишечной дисфункции у больных РА были абдоминальная боль в околопупочной или левой подвздошной областях (52,1 и 80,6 % пациентов), нарушения функции кишечника в виде диареи (45,8–71 % пациентов), реже – запоров (27,1–29 % пациентов). Обращала на себя внимание значительная частота не только субъективно ощущаемой боли по ходу кишечника, но и болезненность, выявляемая при пальпации в левой подвздошной и параумбиликальной областях (табл. 1).

Для больных с системными проявлениями РА типичными были симптомы интоксикации: анорексия – у 16,7–37,1 %, слабость – у 33,3–64,5 %, тошнота – у 31,3–61,3 %.

Таблица 1

Симптомы кишечной дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от величины индекса DAS 28

Признак	Группы пациентов с РА		
	значения DAS28 2,6–3,2, n = 38	значения DAS28 3,2–5,1, n = 50	значения DAS28 > 5,1, n = 22
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
Признаки кишечной дисфункции, всего	28 (73,7)	47 (94,0)*	22 (100,0)*
Боль в животе	22 (57,9)	36 (72,0)*	17 (77,3)*
Нарушения стула: – запоры – поносы	 11 (28,9) 15 (39,5)	 15 (30,0) 34 (68,0)*	 5 (22,7) 17 (77,3)*
Частота стула: – до 5 раз – более 5 раз	 17 (44,7) 0	 18 (36,0) 10 (28,0)	 14 (63,6)* # 7 (31,8)
Патологические примеси в кале	6 (15,8)	15 (30,0)	17 (77,3)* #
Тошнота	11 (28,9)	26 (52,0)*	16 (72,7)* #
Метеоризм	10 (26,3)	23 (46,0)*	17 (77,3)* #
Анорексия	5 (13,2)	14 (28,0)	12 (54,5)* #
Непереносимость лактозы	18 (47,4)	23 (46,0)	15 (68,2)* #
Болезненность – при пальпации по ходу толстой кишки – в левой подвздошной области	 7 (18,4) 10 (26,3)	 12 (24,0) 27 (54,0)*	 6 (27,3) 18 (81,8)* #
Слабость	10 (26,3)	26 (52,0)*	20 (90,9)* #

Примечания:

* – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с DAS28 2,6–3,2 ($p < 0,05$);

– показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с DAS28 3,2–5,1 ($p < 0,05$).

Исследование кала на дисбактериоз при РА позволило выявить изменение кишечного биоценоза у 75% пациентов и у 96,8% – при DAS 28 > 5,1; что существенно чаще, чем у практически здоровых лиц и больных с DAS 28 2,6–3,2 РА ($p < 0,05$). 1-я степень дисбактериоза обнаружена у 37,5–19,4%, 2-й степень – у 27,1–59,7%, 3-я степень – у 10,4–17,7% пациентов с DAS 28 3,2–5,1 и DAS 28 > 5,1 соответственно.

Результаты количественного анализа кишечной микрофлоры свидетельствуют, что частота выявления кокковых форм, маркеров цитомегаловирусов (ЦМВ), грибов рода Candida была выше, а содержание бифидобактерий и лактобактерий – ниже по сравнению с аналогичными показателями при РА с DAS 28 2,6–3,2. Другие условно-патогенные представители микробиоценоза (золотистые стафилококки, условно-патогенные энтеробактерии) имели некоторую тенденцию к повышению частоты встречаемости, однако различия их с показателями здоровых лиц были недостоверными. Следовательно, для пациентов с системными проявлениями РА характерным является наличие кишечного дисбактериоза с формированием вирусно-бактериально-грибковых ассоциаций.

Наиболее тяжелые нарушения микробиоценоза толстой кишки наблюдали у пациентов с РА при DAS 28 > 5,1, длительности заболевания более 5 лет. Полученные данные позволяют рассматривать нарушения кишечного микробиоценоза в качестве значимого фактора риска развития висцеропатий, в частности, колонопатий, при РА (табл. 2).

На основании результатов эндоскопии и морфологического исследования у 27,1% больных с DAS 28 2,6–3,2 диагностирован синдром раздраженного кишечника. У подавляющего большинства пациентов с РА эндоскопически и морфологически определялись хронический неязвенный колит и (или) эрозивный проктосигмоидит, что диагностировано у 72,9% больных с DAS 28 3,2–5,1 и у всех пациентов с DAS 28 > 5,1.

Наиболее характерные колоноскопические признаки при РА – гиперемия, сглаженность сосудистого рисунка, ее зернистость, подслизистые кровоизлияния, эрозии. Достоверно чаще регистрировалась 2-я степень активности воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки у 58,3–72,6% пациентов с РА DAS 28 > 3,2. Эрозивный колит чаще встречался в группе пациентов с DAS 28 > 5,1 (у 45,5%).

Таблица 2

Частота нарушений биоценоза толстой кишки у пациентов с РА в зависимости от величины индекса DAS28

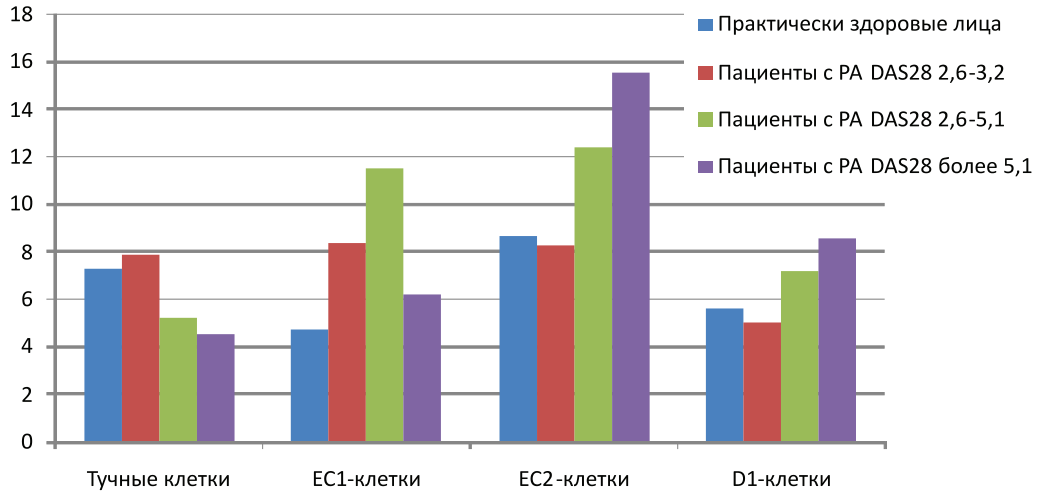
Биоценоз кишечника	Практически здоровые лица, $n = 30$	Пациенты с РА		
		значения DAS28 2,6-3,2, $n = 38$	значения DAS28 3,2–5,1, $n = 50$	значения DAS28 > 5,1, $n = 22$
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
Степень дисбиоза: – 1-я – 2-я – 3-я	 3 (10,0) 0 -	 15 (39,5)* 13 (34,2) 2 (5,3)	 10 (20,0) 27 (54,0)# 7 (14,0)	 5 (22,7) 10 (45,5)# 7 (31,8)#
Нормальный биоценоз	27 (90,0)	8 (21,0)*	6 (12,0)*	0

Примечания:
* – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц;
# – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с DAS28 2,6–3,2 ($p < 0,05$).

У пациентов с DAS 28 в пределах 3,2–5,1 1-я степень морфологической активности воспаления обнаружена у 58,3 %, 2-я – у 14,6 % пациентов. При DAS 28 > 5,1 РА активность хронического воспаления в толстой кишке была более значительной: 1-я степень активности воспаления выявлена у 59,7 % пациентов, 2-я достоверно чаще, чем в группах сравнения, – у 32,3 % пациентов ($p < 0,05$). Активность воспаления в слизистой оболочке кишечника нарастала соответственно распространенности и степени тяжести ревматического процесса (по значению индекса DAS 28 > 5,1 ($r = +0,633$) и коррелировала со степенью кишечного дисбактериоза ($r = +0,590$).

При морфологическом исследовании колонобиоптатов наблюдали дистрофические изменения эпителия, значительное уменьшение и деформацию желез, формирование крипт-абсцессов, неравномерную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию собственного слоя слизистой оболочки.

Проведенные морфометрические исследования позволили обнаружить, что для пациентов с DAS 28 2,6–3,2 характерно повышение количественной плотности EC1-клеток сигмовидной кишки, иммунопозитивных к мелатонину, при отсутствии изменений количественной плотности тучных клеток, EC2-клеток, иммунопозитивных к субстанции Р, и D1-клеток, иммунопозитивных к ВИП (рисунок).



Количественная плотность эндокринных и тучных клеток слизистой оболочки сигмовидной кишки у пациентов с ревматоидным артритом: результаты приведены на 1 мм^2 слизистой оболочки сигмовидной кишки

Кишечная дисфункция при РА с системными проявлениями прогрессирующего течения ассоциирована с гиперплазией клеток сигмовидной кишки, иммунопозитивных к мелатонину, субстанции Р и ВИП. Наиболее выраженные изменения со стороны клеток, продуцирующих субстанцию Р и ВИП, при отсутствии реакции со стороны клеток,

продуцирующих мелатонин, обнаруживаются при DAS 28 > 5,1 (см. рисунок). При РА с системными проявлениями наблюдается гипоплазия и снижение оптической плотности тучных клеток в слизистой оболочке сигмовидной кишки, что свидетельствует о функциональном истощении популяции мастоцитов.

Уменьшение количества и дегрануляция тучных клеток слизистой оболочки сигмовидной кишки при рецидиве РА могут быть связаны с выбросом большого количества гистамина и других биологических аминов, участвующим в иммунных реакциях.

Подобные изменения компонентов ДЭС кишечника с гиперплазией клеток, продуцирующих ВИП и мелатонин, характерны и для неспецифического язвенного колита (НЯК) [4], что может объяснять ряд общих клинико-морфологических проявлений ревматической колонопатии и НЯК и коморбидность РА с НЯК.

Нами установлено, что количественная плотность колоноцитов, иммунопозитивных к субстанции Р и ВИП, нарастает соответственно увеличению значения индекса DAS 28 (r = +0,665 и +0,618) и не зависит от длительности анамнеза заболевания и характера течения обострения. К настоящему времени считается установленной роль нейрогенного компонента в развитии РА. Под действием избыточных концентраций субстанции Р и ВИП в коже инициируются иммунновоспалительные процессы. Можно предположить, что изменение количественной плотности клеток, продуцирующих ВИП и субстанцию Р, имеет генерализованный характер, что определяет развитие системных поражений при РА. Полученные нами результаты позволяют отнести увеличение количества колоноцитов сигмовидной кишки, иммунопозитивных к субстанции Р и ВИП, и гипоплазию мелатонин-продуцирующих клеток к факторам риска воспалительных изменений в кишечнике и развития системных проявлений РА (см. рисунок).

В настоящее время трудно сказать, что является первичным – РА или изменения кишечника. Очевидно, имеет место сочетание нарушения структурно-функциональных характеристик суставов и кишечника на фоне системного дисбаланса компонентов ДЭС. На фоне дисбаланса гормонов и нейромедиаторов развиваются воспалительно-дистрофические слизистой оболочки, которые облегчают проникновение антител.

Микробные и вирусные антигены кишечной экосистемы, в свою очередь, вызывают эндогенную интоксикацию, инициируют иммунное воспаление и усугубляют течение РА.

Выводы

1. Ревматоидный артрит ассоциирован с функциональными и структурными изменениями слизистой оболочки кишечника. Выраженность симптомов кишечной дисфункции и активность воспаления в слизистой оболочке кишечника тесно связаны с распространенностью, тяжестью течения и наличием системных проявлений ревматоидного артрита. Наиболее значимые изменения кишечника регистрируются при значениях индекса DAS 28 > 5,1.

2. Ревматоидный артрит ассоциирован с дисбактериозом кишечника: максимальные нарушения кишечного микробиоценоза наблюдаются у 75% пациентов с DAS 28 3,2–5,1 и у 96,8% – с DAS 28 > 5,1, менее значительные дисбиотические сдвиги выявляются у 46,7% больных с DAS 28 2,6–3,2; тяжесть нарушений кишечного биоценоза коррелирует с увеличением индекса DAS 28 более 5,1; длительностью заболевания свыше 5 лет.

3. Функциональные и структурные изменения кишечника при ревматоидном артрите связаны с изменениями количественной плотности компонентов диффузной эндокринной системы и тучных клеток подвздошной кишки. Кишечная дисфункция при ревматоидном артрите с индексом DAS 28 > 5,1 сопряжена со значительными изменениями тучных клеток и апудоцитов, продуцирующих субстанцию Р и вазоинтестинальный пептид.

Список литературы

1. Гульнева М.Ю. Микробиоценоз кишечника при ревматоидном артрите в пожилом возрасте // Клиническая геронтология. – 2011. – № 3–4. – С. 8–12.

2. Вязникова О.А. Синдром диспепсии и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2008. – 28 с.

3. Клинические рекомендации: ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 752 с.

4. Козлова И.В. Апудоциты и тучные клетки при хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки: клинико-морфологические сопоставления // Терапевтический архив. – 2000. – Т. 72, № 2. – С. 32–35.

5. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammaory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? // Postgrad. Med. J. – 2006. – Vol. 82. – P. 186–91.

6. Aletaha D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 1580–8.

7. Hernanz A. Effect of calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y, substance P, and vasoactive intestinal peptide on interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alphaproduction by peripheral whole blood мcells from rheumatoid arthritis and osteoarthritispatients // Regul. Pept. – 2003. – Vol. 15, № 1. – P. 19–24.

8. Lanas A. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 7. – P. 1633–41.

9. Lubberts E. Th17 cytokines and arthritis // Semin. Immunopathol. – 2010. – Vol. 32, № 1. – P. 43–53.

10. Paul G. Green Gastrin-releasing peptide, substance P and cytokines in rheumatoid arthritis // Arthritis Res. Ther. – 2005. – Vol. 7, № 3. – P. 111–113.

11. Sartor R.B. Role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11, Suppl. 3. – P. 17–22.

12. Turesson C. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 1543–4.

13. Zanin-Zhorov A. Protein kinase C-θ mediates negative feedback on regulatory T cell function // Science. – 2010. – Vol. 328. – P. 372–376.

14. Zhang L. Elevated Th22 cells correlated with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis // J. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 606–14.

References

1. Gul'neva M.Ju. Mikrobiocenoz kishechnika pri revmatoidnom artrite v pozhilom vozraste // Klinicheskaja gerontologija. 2011. no. 3–4. pp. 8–12.

2. Vjaznikova O.A. Sindrom dispepsii i patologija verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nyh revmatoidnym artritom: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Nizhnij Novgorod, 2008. 28 p.

3. Klinicheskie rekomendacii: revmatologija / Pod red. E.L. Nasonova. M.: GJeOTAR–Media, 2010. 752 p.

4. Kozlova I.V. Apudocity i tuchnye kletki pri hronicheskih vospalitel'nyh zabolevanijah tolstoj kishki: kliniko-morfologicheskie sopostavlenija // Terapevticheskij arhiv. 2000. T. 72, no. 2. pp. 32–35.

5. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammaory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? // Postgrad. Med. J. 2006. Vol. 82. pp. 186–91.

6. Aletaha D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. pp. 1580–8.

7. Hernanz A. Effect of calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y, substance P, and vasoactive intestinal peptide on interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alphaproduction by peripheral whole blood mcells from rheumatoid arthritis and osteoarthritispatients // Regul. Pept. 2003. Vol. 15, no. 1. pp. 19–24.

8. Lanas A. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104, no. 7. pp. 1633–41.

9. Lubberts E. Th17 cytokines and arthritis // Semin. Immunopathol. 2010. Vol. 32, no. 1. pp. 43–53.

10. Paul G. Green Gastrin-releasing peptide, substance P and cytokines in rheumatoid arthritis // Arthritis Res. Ther. 2005. Vol. 7, no. 3. pp. 111–113.

11. Sartor R.B. Role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis // Aliment. Pharmacol. Ther. 1997. Vol. 11, Suppl. 3. pp. 17–22.

12. Turesson C. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66. pp. 1543–4.

13. Zanin-Zhorov A. Protein kinase C-θ mediates negative feedback on regulatory T cell function // Science. 2010. Vol. 328. pp. 372–376.

14. Zhang L. Elevated Th22 cells correlated with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis // J. Clin. Immunol. 2011. Vol. 31, no. 4. pp. 606–14.

Рецензенты:

Лямина Надежда Павловна, д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГБУ Саратовского НИИ кардиологии Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов;

Трубецков Алексей Дмитриевич, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФБУН «Саратовский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 03.07.2012.

УДК 616 – 053.2

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА МАЛЬНУТРИЦИИ СРЕДИ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

[1]Ильницкий А.Н., [1]Прощаев К.И., [2]Кривецкий В.В., [2]Варавина Л.Ю., [2]Фесенко В.В., [2]Журавлева Я.В.

[1]АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, e-mail: a-ilnitski@yandex.ru;

[2]ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: fesenko@bsu.edu.ru

В настоящее время у пожилых людей имеется множество синдромов, которые присоединяясь к сопутствующей патологии, приводят к так называемому «старческому одряхлению». Одним из таких синдромов является синдром мальнутриции или недостаточности питания, имеющий по данным ряда зарубежных авторов высокую степень распространенности. Опасность синдрома мальнутриции заключается в том, что он ускоряет наступление «старческого одряхления», тем самым многократно увеличивая зависимость пожилого человека от постоянной посторонней помощи, а также способствует присоединению других гериатрических синдромов. В проведенном исследовании выявлено, что у пожилого городского населения синдром мальнутриции ассоциирован со злокачественными новообразованиями, тревожно-депрессивным синдромом, нарушением поведения со стойким снижением аппетита, ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью, гипертиреозом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. При другой соматической патологии имеется высокий риск развития синдрома мальнутриции в связи с социально обусловленным неполноценным питанием.

Ключевые слова: мальнутриция, пожилой возраст, «старческое одряхление»

THE PREVALENCE OF THE SYNDROME OF MALNUTRITION AMONG ELDERS

[1]Ilnitski A.N., [1,2]Praschayeu K.I., [2]Krivetski V.V., [2]Varavina L.Y., [2]Fesenko V.V., [2]Zhuravleva Y.V.

[1]ANO «Research Medical Center, «Gerontology», Moscow, e-mail: a-ilnitski@yandex.ru;

[2]Belgorod National Research University, Belgorod, e-mail: fesenko@bsu.edu.ru

Currently, the elderly, there are many syndromes that are joining the comorbidity lead to the so-called «senile decrepitude». One such syndrome is a syndrome of malnutrition or malnutrition, which has according to the number of foreign authors a high degree of prevalence. Risk of malnutrition syndrome is that it speeds up the onset of «senile decrepitude», thereby increasing the dependence of multiple older person from the constant assistance, and also contributes to the accession of other geriatric syndromes. The study revealed that an elderly urban population malnutrition syndrome associated with malignancies, anxious-depressive syndrome, disturbance of conduct with persistent loss of appetite, coronary heart disease and congestive heart failure, gipertirozom, duodenal ulcer disease. At the other somatic diseases are at high risk of developing malnutrition syndrome due to malnutrition caused by the social.

Keywords: malnutrition, elder age, «senile decrepitude»

Современная гериатрия ориентирована на оказание медицинской и социальной помощи людям пожилого и старческого возраста, имеющим не только хронические заболевания, но и так называемые общегериатрические синдромы, которые присоединяются по мере старения и развития инволютивных изменений и закономерно приводят к так называемому «старческому одряхлению» [3, 7, 9]. Таких синдромов в гериатрической практике насчитывается не менее 65, основными из них являются синдром падений, недержание мочи и кала, снижение слуха и зрения, тревожно-депрессивный синдром, а также синдром мальнутриции или недостаточности питания [1]. По данным зарубежных исследований, синдром мальнутриции характеризуется высокой степенью распространенности. Так, сниженный статус питания выявляется у 80% людей пожилого и старческого возраста, госпитализируемых в связи с разными заболеваниями, причем не менее чем у 3–4% пациентов именно мальнутриция приводит к смертельному исходу [5]. Синдром мальнутриции распространен также и среди клиентов социальных учреждений стационарного типа, распространенность которого составляет не менее 40–50% [12]. Опасность синдрома мальнутриции заключается в том, что он ускоряет наступление «старческого одряхления», при котором многократно увеличивается зависимость пожилого человека от постоянной посторонней помощи, а также способствует присоединению других гериатрических синдромов, прежде всего падений, нарушений походки, гипомобильности [11]. При высокой степени актуальности раннего выявления и коррекции синдрома мальнутриции, эти организационные вопросы в отечественных амбулаторно-по-

ликлинических учреждениях не отработаны [1]. Фактически отсутствуют данные о распространенности синдрома мальнутриции среди неорганизованного городского пожилого населения [2].

В этой связи нами было проведено исследование с **целью** выявить распространенность синдрома мальнутриции среди людей пожилого возраста, проживающих в городских условиях.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 127 пациентов пожилого возраста (средний возраст составлял 69,3 ± 1,2 года), которые проживали в районе обслуживания поликлиники № 1 города Белгорода. При включении в исследование был применен метод направленного отбора, критерием включения было наличие хронических заболеваний, которые являлись поводом для обращения в амбулаторно-поликлиническое учреждение, по данным медицинской карты амбулаторного больного, с частотой, не меньшей 7–8 обращений на протяжении одного года (среднее количество обращений составляло 7,6 ± 0,5). Включенные в исследование пациенты имели характерные для пожилого возраста заболевания, которые протекали сочетанно, индекс полиморбидности составлял 2,3 ± 0,2 (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов, включенных в исследование, по имеющимся заболеваниям

Заболевание/группа заболеваний	Число пациентов	
	Абс.	%
Злокачественные новообразования	4	3,1
Тревожно-депрессивный синдром	12	9,4
Гипертиреоз	3	2,4
ИБС с хронической сердечной недостаточностью	24	18,9
Цирроз печени	15	11,8
Нарушения поведения	10	7,9
Артериальная гипертензия	54	42,5
Остеоартроз суставов	72	56,7
Дисциркуляторная энцефалопатия	69	54,3
Сахарный диабет	21	16,5
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	17	13,4

Состояние нутритивного статуса было оценено при помощи опросника Mini nutritional assessment (MNA), который состоит из двух частей.

Первая часть позволяет получить информацию о физикальных данных, изменяющихся при синдроме мальнутриции или ему сопутствующим заболеваниям: чувство аппетита на протяжении последних трех месяцев; снижение массы тела на протяжении месяца, предшествующему опросу; состояние мобильности; наличие психологических стрессов на протяжении последних трех месяцев; наличие нейропсихических проблем (деменции); индекс массы тела (ИМТ).

Вторая часть позволяет дать оценку регулярности и качеству питания, факторам, которые могут влиять на пищевое поведение, в частности: условия проживания; употребление медикаментов и их количество; количество блюд, употребляемых ежедневно; ориентировочное количество белковой пищи в рационе; употребление овощей, зелени, жидкости; степень самостоятельности при приеме пищи; объем живота и голени.

Каждой позиции опросника присваивается от 0 до 2 баллов, при суммировании которых было определено наличие синдрома мальнутриции (меньше 17 баллов) и риск развития этого синдрома (17–23,5 баллов).

При применении опросника были выявлен общий уровень распространенности синдрома мальнутриции и его риска, а также те заболевания, наличие которых достоверно ассоциировано с изучаемым синдромом.

Для статистической обработки результатов исследования был использован метод оценки значимости различий двух совокупностей путем применения критерия t-Стьюдента. Все данные были внесены в электронные таблицы «Excel», математико-статистическая обработка выполнена с использованием программы «Statgraphics plus for Windows», версия 7.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Выявлено, что синдром мальнутриции встречается в 54,1 % случаев и достоверно ассоциирован с такими заболеваниями, как злокачественные новообразования, тревожно-депрессивный синдром, нарушения поведения со стойким снижением аппетита, ИБС с развитием хронической сердечной недостаточности, гипертиреоз, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, $p < 0,05$ (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность синдрома мальнутриции

Заболевание/группа заболеваний	Число пациентов	
	Абс.	%
Злокачественные новообразования	4	100
Тревожно-депрессивный синдром	10	85,0
Гипертиреоз	3	100
ИБС с хронической сердечной недостаточностью	22	90,0
Нарушения поведения	8	80,0
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	10	60,0

При анализе результатов первой части опросника Mini nutritional assessment выявлено, что при заболеваниях, которые сопровождаются синдромом мальнутриции, имеют место следующие изменения: значительное снижение аппетита на протяжении последних трех месяцев – 75,4 ± 1,1 % (при заболеваниях без синдрома мальнутриции – 28,1 ± 1,2 %); снижение массы тела в последнем месяце более 3 кг – 81,4 ± 1,2 %

(без мальнутриции – 21,1 ± 1,3 %); при синдроме мальнутриции 92,1 ± 1,3 % пациентов были прикованы к постели, без него – 12,1 ± 1,2 %; средние значения индекса массы тела при синдроме мальнутриции составляли 18,1 ± 0,1 кг/м^2; без синдрома мальнутриции были 21,1 ± 0,1 кг/м^2, $p < 0,05$. Отсутствие достоверных различий было выявлено по позициям: мощный психологический стресс в последние три месяца – соответственно 85,4 ± 5,7 и 82,3 ± 5,4 %, а также наличие легкой степени когнитивных нарушений было выявлено при синдроме мальнутриции в 78,2 ± 1,5 % случаев, без синдрома мальнутриции – 77,4 ± 1,3 %, $p > 0,05$.

По данным второй части опросника достоверные отличия при синдроме мальнутриции и без него отмечены в следующих случаях: к самостоятельному приему пищи были способны 8,4 ± 1,2 % пациентов с синдромом мальнутриции и 85,3 ± 1,1 % пациентов с нормальным нутритивным статусом; снижение степени активности отметили соответственно 87,2 ± 1,2 % и 21,1 ± 1,1 % пациентов; ухудшение состояния здоровья констатировали 78,3 ± 1,1 % и 17,9 ± 1,4 % опрошенных, $p < 0,05$. Надо отметить выявленное наличие достоверных различий в антропометрических данных: при синдроме мальнутриции и без него окружность бедра составляла соответственно 20,1 ± 0,5 и 22,3 ± 0,3 см, окружность талии – 30,0 ± 0,2 и 33,1 ± 0,1 см, $p < 0,05$.

Вне зависимости от наличия/отсутствия синдрома мальнутриции для пожилых людей были характерны признаки, увеличивающие вероятность развития синдрома мальнутриции, относящиеся к режиму питания: в обеих группах полноценное питание имело место дважды в день – 96,4 ± 1,2 и 95,8 ± 1,3 % случаев, низкое потребление белковой пищи в виде мяса, рыбы и молочных продуктов отмечено соответственно в 97,3 ± 1,5 и 97,2 ± 1,3 % случаев, отсутствие или крайне низкое употребление овощей и фруктов имело место в 87,3 ± 1,6 и 88,4 ± 1,9 % случаев, $p > 0,05$.

Анализ нутритивного статуса позволил выявить высокий риск развития синдрома мальнутриции у 98,4 ± 0,6 % пожилых людей с хронической соматической патологией.

Надо отметить, что полученные нами данные свидетельствуют о высоком риске развития синдрома мальнутриции в неорганизованной популяции городского пожилого населения. Это обусловлено физиологическими особенностями пожилого возраста, когда нарастают явления серотонинергического дефицита в головном мозге, нарушается гипоталамический контроль чувства насыщения, наблюдается дефицит орексигенных гормонов [4]. При этом при присоединении ряда соматических заболеваний указанные возрастные изменения усугубляются провоспалительной гиперцитокинемией, которая способствует депрессии аппетита, вызывает нарушения межмолекулярной сигнализации, обеспечивающей моторно-секреторную деятельность желудочно-кишечного тракта [6, 8, 10]. Физиологические причины синдрома мальнутриции дополняются также социальными факторами, характеризующимися неполноценным несбалансированным питанием.

Выводы

1. Синдром мальнутриции распространен в 54,1 % случаев и ассоциирован со злокачественными новообразованиями, тревожно-депрессивным синдромом, нарушением поведения со стойким снижением аппетита, ИБС с хронической сердечной недостаточностью, гипертиреозом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

2. При отсутствии заболеваний, приводящих к прямому снижению массы тела, у 98,4 ± 0,6 % пожилых людей с хронической соматической патологией выявлен высокий риск развития синдрома мальнутриции главным образом за счет неполноценного, несбалансированного питания.

3. Высокая распространенность риска развития синдрома мальнутриции и самого синдрома является свидетельством важности оценки нутритивного статуса гериатрического контингента пациентов с целью разработки адекватных мер медицинской и социальной поддержки.

Список литературы

1. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии. – СПб.: Эскулап, 1999. – 130 с.

2. Методологические основы и механизмы обеспечения качества медицинской помощи / О.П. Щепин, В.И. Стародубов, А.Л. Линденбратен, Г.И. Галанова.– М.: Медицина, 2002. – 176 с.

3. Ільніцкі А.М., Прашчаеў К.І. Заўчаснае старэнне як грамадская праблема // Вестник Полоцкого государственного университета. – 2005. – № 11. – С. 98–101.

4. Basta L.L. Ethical issues in the management of geriatric cardiac patients // Am. J. Geriatr. Cardiol. – 2005. – № 14(6). – P. 331–332.

5. Biein B. An older person as a subject of comprehensive geriatric approach // Rocz. Akad. Med. Bialymst. – 2005. – № 50. – P. 189–192.

6. Duursma S.A., Overstall P. W. Geriatric medicine in the European Union: future scenarios // Z. Gerontol. Geriatr. – 2003. – № 36(3). – P. 204–215.

7. Lesauskaite V., Macijauskiene J., Rader E. Challenges and opportunities of health care for the aging community in Lithuania // Gerontology. – 2006. – № 52(1). – P. 40–44.

8.Lovell M. Caring for the elderly: changing perceptions and attitudes // J. Vasc. Nurs. – 2006. – № 24 (1). – P. 22–26.

9. Mjelde-Mossey L.A. Social work's partnership in community-based stroke prevention for older adults: a

collaborative model // Soc. Work Health Care. – 2005. – № 42(2). – P. 57–71.

10. Nagappan R., Parkin G. Geriatric critical care // Crit. Care Clin. – 2003. – № 19(2). – P. 253–270.

11. Rosin A.J., van Dijk Y. Subtle ethical dilemmas in geriatric management and clinical research // J. Med. Ethics. – 2005. – № 31(6). – P. 355–359.

12. Tomasovic N. Geriatric-palliative care units model for improvement of elderly care // Coll. Antropol. – 2004. – № 29 (1). – P. 277–282.

References

1. Anisimov V.N., Solov'ev M.V. Jevoljucija koncepcij v gerontologii. SPb: Jeskulap, 1999. 130 p.

2.Metodologicheskie osnovy i mehanizmy obespechenija kachestva medicinskoj pomowi / O.P.Wepin, V.I.Starodubov, A.L.Lindenbraten, G.I.Galanova.– M.: Medicina, 2002. 176 p.

3. Il'nicki A.M., Prashchaeў K.I. Zaўchasnae starjenne jak gramadskaja prablema // Vestnik Polockogo gosudarstvennogo universiteta. 2005. no. 11. pp. 98–101.

4. Basta L.L. Ethical issues in the management of geriatric cardiac patients // Am. J. Geriatr. Cardiol. 2005. no. 14(6). pp. 331–332.

5. Biein B. An older person as a subject of comprehensive geriatric approach // Rocz. Akad. Med. Bialymst. 2005. no. 50. pp. 189–192.

6. Duursma S.A., Overstall P. W. Geriatric medicine in the European Union: future scenarios // Z. Gerontol. Geriatr. 2003. no. 36(3). pp. 204–215.

7. Lesauskaite V., Macijauskiene J., Rader E. Challenges and opportunities of health care for the aging community in Lithuania // Gerontology. 2006. no. 52(1). pp. 40–44.

8. Lovell M. Caring for the elderly: shanging perceptions and attitudes // J. Vasc. Nurs. 2006. no. 24 (1). pp. 22–26.

9. Mjelde-Mossey L.A. Social work's partnership in community-based stroke prevention for older adults: a collaborative model // Soc. Work Health Care. 2005. no. 42(2). pp. 57–71.

10. Nagappan R., Parkin G. Geriatric critical care // Crit. Care Clin. 2003. no. 19(2). pp. 253–270.

11. Rosin A.J., van Dijk Y. Subtle ethical dilemmas in geriatric management and clinical research // J. Med. Ethics. 2005. no. 31(6). pp. 355–359.

12. Tomasovic N. Geriatric-palliative care units model for improvement of elderly care // Coll. Antropol. 2004. no. 29 (1). pp. 277–282.

Рецензенты:

Полякова В.О., д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург;

Павлова Т.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 18.06.2012.

УДК 577.115.3:618.36:616.523-036.65

ЖИРНО-КИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЕ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ишутина Н.А.

ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения РАМН, Благовещенск e-mail: ishutina-na@mail.ru

Изучен состав жирных кислот липидов тканей плаценты у женщин с высокоактивной герпес-вирусной инфекцией (титр антител IgG к вирусу простого герпеса-1 1:12800) в период беременности. Выявленная динамика липидного метаболизма свидетельствует об изменениях в жирно-кислотном составе плаценты у женщин с герпес-вирусной инфекцией (увеличение встраивания в мембрану насыщенных кислот, снижение концентрации незаменимых соединений ω-3 семейства, повышение провоспалительных ω-6 кислот), затрудняет функционирование липидного слоя плаценты и способствует нарушению транспорта высокоэнергетических продуктов в кровь плода. Выявленные изменения в химическом составе плазматических мембран плаценты рожениц с герпесной патологией свидетельствуют о необходимости проведения им терапии в виде препаратов, содержащих ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты, что будет способствовать снижению продукции провоспалительных эйкозаноидов, образующихся из арахидоновой кислоты, нормализации деятельности фетоплацентарного комплекса в целом и адекватной поставке незаменимых кислот развивающемуся плоду, тем самым предотвращая различного рода осложнения у новорожденного ребенка.

Ключевые слова: жирные кислоты, плацента, герпес-вирусная инфекция

FAT-ACID COMPOSITION OF LIPIDS OF THE PLACENTA AT THE WOMEN WHO HAVE TRANSFERRED DURING PREGNANCY THE EXACERBATION OF THE HERPES-VIRUS INFECTION CONTAMINATION

Ishutina N.A.

Far Eastern Research Center for Physiology and Respiratory Pathology of SB RAMS, Blagoveshchensk, e-mail: ishutina-na@mail.ru

The structure of fat acids lipids fabrics of placenta at women with highly active herpes – virus infection (credit of antibodies IgG to virus of simple herpes-1 1:12800) is investigated during pregnancy. Revealed dynamics lipids metabolism testifies about changes in fat-acid structure of placenta at women with herpes-virus infection (increase in embedding in membrane of the sated acids, decrease of concentration of irreplaceable connections ω-3 families, increase proinflammatory ω-6 acids), complicate functioning lipids layer of a placenta and promotes infringement of transport of high-energy products in blood of fruit. The revealed changes in chemical compound of plasmatic membranes of placenta of lying-in women with herpes pathology testifies to necessity of carrying out by therapies as the preparations containing ω-3 polynonsaturated fat acids that will promote decrease of production proinflammatory eicosanoic, formed of arachidonic acids, normalization of activity fetoplacental complex as whole and adequate delivery of irreplaceable acids to developing fruit, thus preventing various sort of complications at the newborn child.

Keywords: fat acids, placenta, herpes – virus infection

На протяжении всего внутриутробного периода плацента является органом, обеспечивающим сопряжение плода с материнским организмом, играющим ключевую роль в процессе питания плода до момента рождения [10]. Как известно, жирные кислоты (ЖК) являются важнейшими питательными веществами в жизнедеятельности плода, необходимыми как для депонирования в тканях, так и в качестве субстрата для окислительных процессов [14]. Все ЖК могут действовать как источники энергии, но структурные и метаболические функции выполняют длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Печень плода синтезирует ЖК, но все же большую часть липидов плод получает из организма матери, поэтому полностью зависит от запаса ЖК плаценты и материнского кровотока [13].

При активации герпес-вирусной инфекции (ГВИ) в период беременности в тканях плаценты происходят различного рода изменения от компенсаторно-приспособительских реакций (усиление васкуляризации ворсин, образование синтициальных узелков, пролиферация резорбционных ворсин с увеличением объема и массы плаценты), до деструктивных процессов: поражение плацентарных оболочек [6], набухание и разрушение крист митохондрий, увеличение числа ядер в симпласте в состоянии апоптоза [4], подавление выработки белка теплового шока [5]. Эти изменения оказывают существенное влияние на снижение функции плаценты, обеспечивающей развитие и жизнеспособность плода.

В доступной литературе мы не нашли данных, касающихся изучения жирно-кислотного состава тканей плаценты при

поражении организма беременной ГВИ. Поэтому цель настоящей работы состояла в изучении жирно-кислотного метаболизма гомогенатов плаценты женщин, перенесших во время гестации обострение ГВИ.

Материал и методы исследования

Проведено исследование жирно-кислотного состава 20 плацент, взятых на сроке 36–40 недель от рожениц, перенесших обострение ГВИ до и во время гестации (титр антител IgG к вирусу простого герпеса-1 (ВПГ-1) 1:12800). В группу контроля вошли 20 плацент от практически здоровых женщин.

Для получения гомогената плодовую часть плаценты (ворсинчатый хорион) отмывали физиологическим раствором от клеток крови, перемешивая на магнитной мешалке в течение 15 мин, и подсушивали на фильтровальной бумаге. Затем ткань растирали и гомогенизировали до однородной массы. К полученному гомогенату добавляли физраствор в объеме, равном изначальному весу ткани (на 1 г – 1 мл физраствора). Гомогенаты замораживали при –20 °С в течение суток. Затем размораживали и центрифугировали при 4000 об/мин при температуре +4 °С в течение 15 мин. Надосадочную жидкость использовали для дальнейшего анализа. Экстракцию мембранных липидов проводили по Фолчу [12]. ЖК, входящие в состав липидов, после их метилирования [9], определяли методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000 м» (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Обсчет и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса Хроматэк Аналитик 2,5 по временам удерживания с использованием стандартов фирмы «Supelco» (USA). Количественный расчет хроматограмм проводили методом внутренней нормализации путем определения площадей пиков анализируемых компонентов и их доли (в относительных %) в общей сумме площадей пиков метилированых продуктов высших ЖК.

Титр антител к ВПГ-1 определяли по динамике антител IgG с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на микропланшетном ридере «Stat-Fax 2100» (USA). Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 226. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении ЖК состава липидов плацентарных мембран были получены данные, представленные в таблице.

Состав ЖК липидов (в % от общей суммы) гомогенатов плаценты у женщин с физиологической беременностью и осложненной ГВИ (M ± m)

Жирная кислота	Контрольная группа	Основная группа
Миристиновая	0,82 ± 0,06	1,36 ± 0,05*
Пентадекановая	0,53 ± 0,04	0,71 ± 0,06*
Пальмитиновая	30,1 ± 2,2	32,3 ± 1,80
Пальмолеиновая	2,58 ± 0,12	1,93 ± 0,10*
Маргариновая	1,43 ± 0,09	1,81 ± 0,10*
Стеариновая	12,1 ± 0,96	16,2 ± 0,83*
Олеиновая	10,3 ± 0,87	13,9 ± 0,80*
Линолевая	3,82 ± 0,41	2,21 ± 0,37*
Линоленовая	0,28 ± 0,06	0,16 ± 0,04
Арахиновая	0,36 ± 0,08	0,51 ± 0,07
Эйкозамоноеновая	0,10 ± 0,04	0,18 ± 0,03
Эйкозадиеновая	0,16 ± 0,05	0,27 ± 0,04
Эйкозатриеновая	0,69 ± 0,08	0,82 ± 0,07
Арахидоновая	4,66 ± 0,30	5,96 ± 0,42*
Эйкозапентаеновая	1,63 ± 0,09	1,31 ± 0,08*
Докозагексаеновая	6,44 ± 0,82	4,20 ± 0,63*
Насыщенные кислоты	45,34	52,89
Ненасыщенные кислоты	30,66	29,14
Коэффициент насыщенности	1,48	1,82

Примечание: * – различия статистически значимы при $p(t) < 0,05$, $p(F) < 0,05$.

В наших исследованиях количество идентифицированных ЖК в гомогенатах плаценты здоровых женщин составляло 76%, из них насыщенных (НЖК) – 45,34% и ненасыщенных (ННЖК) – 30,66%. Доминирующими кислотами липидов мембран гомогенатов плаценты во всех исследуемых случаях явились пальмитиновая, стеариновая и олеино-

вая ЖК, которые обычно преобладают и во всех других тканях человека. Исключение составлял уровень арахидоновой кислоты (АК), содержание последней превышало показатели линолевой кислоты, которая в липидах других тканей обычно представлена в большем количестве, чем АК. Также в тканях плаценты выявлялось довольно значительное количество докозагексаеновой кислоты (ДГК). Наличие более высокого уровня ПНЖК: АК и ДГК, играющих важную роль в функционировании плаценты, относительно других ЖК, является, очевидно, особенностью плазматических мембран этого органа.

Сопоставление результатов исследования жирно-кислотного спектра липидов гомогенатов плаценты в группах здоровых женщин и рожениц с герпесной патологией показало наличие изменений в количественном составе наиболее значимых для липидной структуры соединений (см. таблицу).

При обострении ГВИ в период беременности (титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800) в липидах гомогенатов плацент увеличивалось общее содержание НЖК в среднем на 17%. Так, содержание миристиновой, пентадекановой, пальмитиновой, маргариновой НЖК в гомогенате плаценты рожениц с ГВИ повышалось на 66, 34, 7, 34% соответственно, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (см. таблицу). Коэффициент насыщенности (отношение суммарного количества НЖК к ННЖК) в плаценте женщин с ГВИ составил 1,82, против 1,48 в норме. Для большинства клеток НЖК являются энергетическими субстратами: их β-окисление приводит к образованию АТФ. Остатки (фрагменты) ЖК, образующихся в процессе переокисления, включаются в конечном итоге в цикл Кребса и «сгорают» до углекислого газа и воды.

Таким образом, их количество напрямую зависит от функционирования гликолиза, цикла Кребса, окислительно-восстановительной цепи [1]. Помимо этого НЖК формируют в мембране локальные домены и неспецифические каналы, через которые начинается пассивная диффузия одно- и двухвалентных катионов по градиенту концентрации: в клетку избыточно поступает натрий и кальций, а из клетки оттекают калий и магний. В ответ компенсаторно возрастает активность Na-, K-АТФазы, Ca-АТФазы и синтез в клетках холестерина [7]. Возникающий вследствие избыточного встраивания в мембрану НЖК дисбаланс катионов приводит к набуханию клеток, увеличению объема, высокой осмолярности цитозоля и, тем самым, задержки воды в клетках, что может негативно сказываться на функциональном состоянии клетки в целом.

При этом содержание ННЖК липидов гомогенатов плаценты у рожениц с ГВИ снижалось, преимущественно за счет низкой концентрации пальмолеиновой, линолевой и линоленовой ЖК (см. таблицу). Дефицит линолевой кислоты может привести к задержке роста, нарушениям обмена веществ, проблемам в репродуктивной сфере. Недостаток линоленовой кислоты может стать причиной неврологических нарушений, зрительных функций, повреждения кожных покровов [2, 3].

Содержание мононенасыщенной олеиновой кислоты в липидах гомогенатов плаценты женщин с ГВИ наоборот достоверно увеличивалось на 35% по сравнению с показателями группы контроля (см. таблицу). Возможно, увеличение концентрации олеиновой кислоты в гомогенатах плацент – результат селективного транспорта данных соединений жирно-кислотно-связывающим белком, который в первую очередь переносит ДКГ, затем АК, после линолевую и линоленовую ЖК. Олеиновая кислота является помощником селективного поглощения ПНЖК в смеси ЖК, поступающих на синцитиотрофобласт [11, 13].

При изучении эйкозеновых кислот ряда C_{20} в липидах гомогенатов плацент рожениц с ГВИ была выявлена тенденция к увеличения содержания арахиновой, эйкозамоноеновой, эйкозадиеновой, эйкозатриеновой ЖК, тогда как содержание АК увеличивалось достоверно на 28%, по сравнению с аналогичным показателем группы контроля (см. таблицу). По-видимому, в условиях герпесной интоксикации не происходит блокировка образования АК из линолевой в связи с низким содержанием последней в липидах гомогенатов плацент. С другой стороны, возможно, здесь срабатывает механизм компенсации, так как АК субстрат синтеза циркулирующих вазоактивных факторов: простагландина и тромбоксана A_2, которые модулируют сосудистый тонус и активацию тромбоцитов, вовлекаются в механизм инициирования сокращения миометрия во время родов [11].

Наряду с этим при обострении ГВИ в липидах гомогенатов плацент концентрация ЭПК и ДГК снижалась относительно физиологических значений на 20 и 35% соответственно. ПНЖК ω-3 и ω-6 семейств метаболически и функционально отличны и имеют антагонистические физиологические функции; их баланс важен для гомеостаза и нормального развития. Производные ω-6 ПНЖК проявляют провоспалительное действие, вызывают агрегацию тромбоцитов, тромбообразование, сужение сосудов, боль, отек. ω-3 ПНЖК – ЭПК и ДГК формируют адекват-

ную ответную реакцию клеток организма на действие внешних патогенных факторов, регулируют липидный обмен, предупреждают развитие воспаления, образования тромбов, нарушения сердечного ритма. Свободные ЭПК и ДГК являются важными структурными компонентами клеточных мембран; они модифицируют – ингибируют функции трансмембранных ионных каналов всех органов и тканей. ЭПК усиливает эффективность антиоксидантных систем организма, нормализует процессы транспорта липидов в кровяном русле, репарацию клеточных мембран, активацию иммунокомпетентных клеток, способствует улучшению всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте [8]. Биологические эффекты, оказываемые ω-3 ПНЖК, реализуются на клеточном и органном уровнях. Являясь структурными компонентами биологических мембран клеток ω-3 ПНЖК оказывают непосредственное влияние на текучесть липидного бислоя, проницаемость мембран; мембранно-связанную ферментативную активность; функционирование мембранных рецепторов и распознавание антигенов; электрофизиологические свойства мембран [1, 14]. При дефиците в клетках ω-3 ПНЖК меняются синтез и биологическая активность эйкозаноидов, которые изменяют секрецию одновалентных катионов в канальцах почек, активируют агрегацию тромбоцитов и воспаление [7].

Таким образом, выявленная динамика жирно-кислотного спектра (увеличение встраивания в мембрану НЖК, снижение концентрации незаменимых ЖК ω-3 семейства, и возникающий вследствие этого дисбаланс катионов) затрудняет функционирование липидного слоя плаценты и может закончиться плацентарной дисфункцией, тем самым вызывая гестационные осложнения.

Заключение

При обострении ГВИ в период гестации в мембранах плацент рожениц происходят деструктивные изменения в жирно-кислотном составе липидов, что проявляется в увеличении насыщенности и снижением ненасыщенности липидных структур, способствующие нарушению транспорта высокоэнергетических продуктов в пуповинную кровь плода. Выявленные изменения в химическом составе плазматических мембран плаценты рожениц с герпесной патологией свидетельствуют о необходимости проведения им мембранно-протекторной терапии для нормализации деятельности фетоплацентарного комплекса в целом, адекватной поставки незаменимых ЖК развивающемуся плоду и предотвращения различного рода осложнений у новорожденного ребенка.

Список литературы

1. Березов Т.Т., Коровин Б.В. Биологическая химия. – М.: Медицина, 2004. – С. 387–392.

2. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. – СПб.: Фолиант, 1998. – С. 78–81.

3. Захарова И.Н., Суркова Е.Н. Роль полиненасыщенных жирных кислот в формировании здоровья детей // Педиатрия. – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 84–91.

4. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Состояние фетоплацентарного барьера при герпес-вирусной инфекции у беременных // Бюлл. СО РАМН. – 2010. – № 5. – С. 142–148.

5. Луценко М.Т., Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А. Морфофункциональная характеристика синцитиотрофобласта и содержание в нем белка теплового шока-70 при обострении во время беременности герпес-вирусной инфекции // Клет. технол. в биол. и мед. – 2010. – № 3. – С. 165–169.

6. Пустотина О.А., Бубнова Н.И Диагностика внутриутробной инфекции (компоненты последа и амниотической жидкости) // Акуш. и гин. – 1999. – № 4. – С. 3–5.

7. Титов В.Н. Нарушение транспорта в клетки насыщенных жирных кислот в патогенезе эссенциальной гипертонии (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 2. – С. 3–9.

8. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот // Вопр. дет. диетологии. – 2004. – Т. 2, № 6. – С. 25–30.

9. Carren J.P., Dubacy J.P-J. Adaptation of a micro-seale metod to the micro-seale for fatty acid methyl trausestenif: cation of biological lipid extracts // Chromatography. – 1978. – № 151. – P. 384–390.

10. Cetin I., Alvino G., Radaelli T. Fetal nutrition: a review // Acta Pediatric. – 2005. – № 94. – P. 7–13.

11. Dutta-Roy A.K. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acid in the human placenta // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71, № 1. – P. 315–322.

12. Folch J., Lees M., Sloane G.H. A simple metod for the isolation and purification of total lipids from animals tissues // J. Biol. Chem. – 1957. – № 226. – P. 497–509.

13. Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 58. P.1559-1570.

14. Springer M., Dordrecht L. Fatty acid-binding protein: fuel metabolism // Molec. and cell. bioch. – 2007. – Vol. 299, № 1-2. – P. 75–84.

References

1. Berezov T.T., Korovin B.V. *Biologicheskaya himiya* [Biological chemistry]. Moscow, Medicine, 2004. pp. 387–392.

2. Voronthov I.M., Fateeva E.M. Estestvennoe vskarmlivanie detey, ego znachenie b podderzhka [Natural feeding of children, his value and support]. Spb.: Foliant, 1998. pp. 78–81.

3. Zakharova I.N., Surkova E.N. Pediatric, 2009, no.8 (6), pp. 84–91.

4. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. Bul. SO RAMN, 2010, no. 5, pp. 142–148.

5. Lutsenko M.T., Dorofienko N.B., Andrievskaya I.A. Cell. Technol. in Biol. and Medicine, 2010, no. 3, pp. 165–169.

6. Pustotina O.A., Bubnova N.I. Obstet. and Gyn.., 1999, no. 4, pp. 3–5.

7. Titov V.N. Clin. Lab. Diagnostics, 1999, no. 2, pp. 3–9.

8. Shilina N.M., Kon' I.Ya. Quest. of chil. dietology, 2004, no. 2 (6), pp. 25–30.

9. Carren J.P., Dubacy J.P-J. Chromatography. 1978, no.151, pp. 384–390.

10. Cetin I., Alvino G., Radaelli T. Acta Pediatric, 2005, no. 94, pp. 7–13.

11. Dutta-Roy A.K. Am. J. Clin. Nutr. 2000, no.71 (1). pp. 315–322.

12. Folch J., Lees M. J. Biol. Chem. 1957, no. 226. pp. 497–509.

13. Haggarty P. Am. J. Clin. Nutr. 2004, no. 58. pp. 1559–1570.

14. Springer M., Dordrecht L. Molec. and cell. bioch. 2007, no. 299 (1–2). pp. 75–84.

Рецензенты:

Соловьева А.С., д.м.н., зам. директора по научной работе Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН-НИИ охраны материнства и детства, г. Хабаровск;

Быстрицкая Т.С. д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, АГМА Росздрава, г. Благовещенск.

Работа получена редакцией 16.06.2012.

УДК 616.12-008.331.1:616-056.52:616.12-008.34

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА И РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Князева Л.И., Шишова А.С., Степченко М.А.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Курск, e-mail: kafedra_n1@ bk.ru

В данной статье представлены результаты исследования содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, рИЛ-6р, ИЛ-1β, ФНО-α), лептина, вч С-реактивного белка, параметров ригидности сосудистого русла у 98 больных артериальной гипертензией (АГ 2 ст.) в сочетании с ожирением и у 30 больных АГ с ИМТ < 25 кг/мг^2. Установлено, что более выраженные изменения изучаемых показателей иммунного статуса и структурно-функциональных свойств артериального русла имеют место у больных АГ с сопутствующим ожирением. Проведенная оценка влияния противовоспалительной терапии телмисартаном на показатели иммунного статуса и структурно-функциональные свойства артериального русла у обследованных больных выявила, что, наряду с антигипертензивной активностью, телмисартан обладает корригирующим влиянием на показатели иммунного статуса и жесткости сосудистого русла у больных АГ с ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, провоспалительные цитокины, вчС-реактивный белок, лептин, упруго-эластические свойства сосудов, телмисартан

DYNAMICS OF INDICATORS OF THE IMMUNE STATUS AND RIGIDITY OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION WITH OBESITY

Knyaseva L.I., Shishova A.S., Stepchenko M.A.

[1]Kursk state medical university, Kursk, e-mail: kafedra_n1@bk.ru

98 patients with arterial hypertension and obisity were determined serum levels of proinflammatory cytokines (interleukin-6 (IL-6), soluble receptor of IL-6 (sIL-6r), interleukin-1β, factor necrosis tumor α, C-reactive protein, leptin, parameters of rigidity and elasticity of vessel wall and structure-functional characteristics of common carotid arteries walls. In the patient with the combination of arterial hypertension and obisity the changes of vessel wall were more severe, than in the patients with arterial hypertension. It was found out, that expect antihypertensive and antiinflammatory activity, “Telmisartan” also has vasoprotective activiry.

Keywords: arterial hypertension, obisity, proinflammatory cytokines, C-reactive protein, leptin, rigity of vessel wall «Telmisartan»

Установлено, что в мире примерно миллиард людей имеют избыточную массу тела (индекс массы тела – ИМТ = 25,0–29,9 кг/м^2) и около 300 миллионов страдают ожирением (ИМТ ≥ 30,0 кг/м^2) [16]. По данным проспективных исследований, ожирение является независимым фактором сердечно-сосудистого риска [15]. У лиц с ожирением вероятность развития артериальной гипертензии (АГ) на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела [10]. При этом АГ является одним из проявлений совокупности метаболических отклонений, которые включают абдоминальное ожирение, дислипидемию, нарушенную толерантность к глюкозе, а также инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, лежащих в основе метаболического синдрома (МС). Известно, что при МС, даже без АГ, отмечается субклиническое поражение органов-мишеней (сердца, сосудов, почек). Присоединение АГ потенцирует развитие органных нарушений, приводя к гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных волокон сосудов, активации синтеза коллагена, что способствует прогрессированию атеросклероза, делает сосуды более жесткими и менее податливыми [6, 7]. Надо отметить, что в последние годы подчеркивается значение иммунного воспаления в развитии атеросклероза [2, 12]. Увеличение сывороточного уровня СРБ при кардиальной патологии связывают с неблагоприятным прогнозом. В качестве одного из независимых факторов кардиоваскулярного риска, ухудшающих прогноз и усугубляющих тяжесть течения заболевания, рассматривается жесткость артериального русла [4, 5]. Это обусловливает важность изучения механизмов повышения жесткости артериального русла, определение взаимосвязи между различными факторами, обусловливающими ее прогрессирование при сочетании АГ и ожирении, что будет способствовать оптимизации назначаемой терапии, оцениваемой в основном по симптоматическому антигипертензивному действию, без учета влияния антигипертензивных препаратов на жесткость артериального русла и механизмы ее формирования.

Поэтому **целью работы** явилось изучение динамики показателей активности иммунного воспаления и упруго-эластических

свойств сосудистого русла у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением на фоне терапии телмисартаном.

Материалы и методы исследования

Обследовано 98 больных АГ 2 ст. с МС в возрасте 35–55 лет, 58 женщин и 40 мужчин. Артериальную гипертензию определяли по классификации ВНОК (2010 г.), ожирение по критериям ВОЗ. Критерии включения в исследование: АГ 2 ст., ИМТ ≥ 30 кг/м^2, информированное согласие пациентов. Больные исключались из исследования при наличии вторичной артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых событий в анамнезе, аритмий, сахарного диабета.

Группу контроля составили 20 клинически здоровых лиц, группу сравнения 30 больных АГ без ожирения, сопоставимых по полу, возрасту, тяжести АГ с пациентами основной группы. Уровень лептина исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа тест системы – DRV (Германия). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (вчСРБ) оценивали высокочувствительным иммуноферментным методом «F.Hoffman-La-Roche» (Австрия). Содержание ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом («Протеиновый контур, г. Санкт-Петербург). Уровень растворимых рецепторов к ИЛ-6 (рИЛ-6р) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (ОМБ, г. Москва).

Упруго-эластические свойства сосудистой стенки оценивали с помощью суточного монитора артериального давления (АД) компании «Петр Телегин» (Россия) и программного комплекса BPLab. Определялись следующие параметры:

PTT – время распространения пульсовой волны, мс; ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации, %; SAI – систолический индекс площади, %; СРПВ, см/с – скорость распространения пульсовой волны, вычислялась по формуле

$$\text{СРПВ} = \frac{l_{Ao} + l_{\text{ср}}(ASc + AA + 1/3AB)}{\text{PTT}},$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; $l_{\text{ср}}(ASc + AA + 1/3AB)$ – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Определение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в В-режиме на аппарате «Acuson» (США).

Клиническое обследование больных включает измерение офисных значений АД и ЧСС; антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии, окружность бедер) проводилось по общепринятым методикам.

Всем больным АГ с МС на фоне гипохолестериновой диеты, приеме симвастатина 20 мг/сутки, был назначен телмисартан 80 мг (1 таблетка) в сутки.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 6,0 for Windows. Применялись параметрические и непараметрические методы описательной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование уровня провоспалительных цитокинов показало достоверное повышение концентрации ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, рИЛ-6 в сыворотке крови больных АГ в сравнении с группой контроля (таблица).

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных АГ с ожирением

№ п/п	Группы обследованных	ИЛ-6, пг/мл	рИЛ-6р, пг/мл	ИЛ-1b	ФНО-α
1.	Группа контроля (n = 20)	13,6 ± 1,2	1004,2 ± 9,8	36,4 ± 5,2*[1]	31,8 ± 5,0*[1]
2.	Больные АГ (n = 30)	122,4 ± 1,2*[1]	1266,2 ± 12,4*[1]	92,8 ± 4,2*[1]	222,6 ± 12,4*[1]
3.	Больные АГ с ожирением (n = 98)	158,4 ± 5,2*[1,2]	1529,0 ± 11,4*[1,2]	136,4 ± 9,8*[1,2]	286,4 ± 14,4*[1,2]

Примечание: * – отмечены достоверные различия средних арифметических ($p < 0,05$).

В ряде исследований показана прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-6 и утренним подъемом АД при АГ [11]. Артериальная гипертензия, в свою очередь, выполняет функцию запускающего и модулирующего механизма по отношению к целому ряду патологических изменений системы кровообращения, определяющих сроки жизни пациентов: атеросклероз, ишемия и склеротические изменения в органах, развитие цереброваскулярной и сердечной недостаточности [4].

При этом выявлены достоверные различия в содержании ИЛ-6 в сравниваемых группах больных АГ с ожирением и больных АГ без ожирения. Наибольший уровень ИЛ-6, составивший 158,4 ± 5,2 пг/мл ($p < 0,05$), имел место у больных АГ с ИМТ ≥ 30 кг/м^2.

Учитывая, что полноценный иммунный ответ на действие ИЛ-6 возможен только при соответствующим увеличении числа рецепторов к этому медиатору воспаления, важным представляется оценка содержания рИЛ-6р в сыворотке крови обследованных больных. Результаты исследований установили повышение концентрации рИЛ-6р в большей степени при сочетании АГ и ожирения. Уровень рИЛ-6р у больных этой группы составил (1529 ± 11,4 мг/л), что в 1,5 ± 0,2 раза было выше контроля и в 1,2 ± 0,4 раза – показателя у больных АГ без ожирения.

Также определено высокое содержание в сыворотке крови больных АГ ФНО-α в 6,9 ± 1,4 раза ($p < 0,05$), превышавшее контроль. При АГ при наличии у боль-

ных ожирения концентрация ФНО-α была выше контроля в 9,1 ± 2,1 раза ($p < 0,05$) и на 13,1 ± 1,2% ($p < 0,05$) – показателя у больных АГ без ожирения. Сывороточная концентрация ИЛ-1β у больных АГ с ожирением превосходила показатели групп контроля и больных АГ соответственно в 2,9 ± 1,4 раза ($p < 0,05$) и 4,1 ± 1,8 раза ($p < 0,05$).

Одним из основных маркеров активности воспаления является вчСРБ. Несмотря на достаточное количество установленных фактов ассоциативной связи вчС-реактивного белка с риском кардиоваскулярной патологии, до сих пор остается невыясненным детальный путь реализации подобного влияния [13, 15]. В связи с чем проведено определение вчСРБ в сыворотке крови больных АГ с ожирением. Выявлено, что у больных АГ с ожирением концентрация вчСРБ составила – 11,8 ± 0,4 мг/л, что в 1,6 ± 0,2 ($p < 0,05$) раза было выше его уровня у больных АГ, и в 7,8 ± 0,3 ($p < 0,05$) – величины контрольной группы.

Определена прямая корреляционная связь между содержанием вчСРБ и уровнем ИЛ-6, рИЛ-6р ($r = 0,72$, $p < 0,05$; $r = 0,64$, $p < 0,05$ соответственно), что подтверждает инициирующую роль ИЛ-6 в синтезе СРБ гепатоцитами.

Следует отметить весомый вклад в развитие АГ при ожирении и гиперлептинемии. Адипоциты висцерального жира синтезируют гормоны и биологически активные вещества, повышающие артериальное давление, такие как лептин, ангиотензиноген и т.д. Лептин обладает свойством потенцировать активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, имеющих патогенетическое значение в прогрессировании АГ [6, 10]. Изучение уровня лептина в сыворотке крови больных АГ показало, что у больных АГ сывороточная концентрация лептина составила 12,4 ± 0,4 нг/мл и была достоверно выше контроля (4,9 ± 0,5 нг/мл). При наличии ожирения у больных АГ уровень лептина в среднем в 4,6 ± 0,2 раза превышал значения контроль и в 1,8 ± 0,2 раза ($p < 0,05$) – показатель у больных АГ без ожирения.

Корреляционный анализ установил наличие прямой корреляционной связи между уровнем лептина и вчСРБ ($r = 0,58$, $p < 0,01$) у больных АГ с ожирением.

Известно, что лептин обладает плейотропными эффектами, действуя через семейство I класса цитокиновых рецепторов, включающих рецептор для ИЛ-6 и по структуре гомологичен с ФНО-α и ИЛ-6 и другими семействами цитокинов, вследствие чего считается цитокиноподобной субстанцией [9]. Коэффициенты корреляции между сывороточным содержанием лептина и уровнем ФНО-α и ИЛ-6 у больных АГ с ожирением соответственно составили $r = 0,48$ ($p < 0,05$), $r = 0,52$ ($p < 0,05$).

Исследования последних лет свидетельствуют о тесной зависимости между частотой возникновения седечно-сосудистых осложнений и состоянием магистральных сосудов, определяемым упруго-эластическими свойствами васкулярного русла у больных с кардиальной патологией [4, 5]. Сравнительная оценка параметров жесткости артериального русла у обследуемых больных показала достоверное снижение времени распространения пульсовой волны (PTT) на 30,5 ± 0,4% ($p < 0,05$) у больных АГ в сочетании с МС в сравнении с контролем (164,8 ± 4,8 м/с) и на – 16,7 ± 0,4% ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами АГ без ожирения. Максимальная скорость нарастания АД (dP/dt)max была снижена в 2,1 ± 0,2 раза ($p < 0,05$) у больных АГ с ожирением по сравнению с контролем и в – 1,3 ± 0,1 ($p < 0,05$) в сравнении с показателем у больных АГ.

Индекс ригидности (ASI) при сочетании АГ и ожирения на 28,2 ± 0,6% ($p < 0,05$) превышал контрольные значения и на 13,4 ± 0,2% ($p < 0,05$) – показатель у больных АГ; индекс аугментации (Alx) у пациентов АГ и ожирением был выше контроля в 3,4 ± 0,4 ($p < 0,05$) раза и в 1,6 ± 0,2 ($p < 0,05$) раза – показателя в группе сравнения. Известно, что скорость пульсовой волны характеризует жесткость артериального русла, являющегося одним из факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у больных при сочетании АГ и ожирения показало превышение контроля (137,8 ± 2,3 м/с) на 25,3 ± 0,6% ($p < 0,05$), и на 12,2 ± 1,2% ($p < 0,05$) – показателя группы сравнения (у больных АГ без ожирения).

Для оценки процессов ремоделирования сосудистого русла проведено изучение структурно-функциональных свойств общих сонных артерий (ОСА) у больных АГ с ожирением.

Анализ полученных данных показал, что толщина КИМ у больных АГ превышала показатель в контрольной группе в (0,75 ± 0,1 мм) 1,2 ± 0,2 ($p < 0,05$) раза, но при этом была в 1,3 ± 0,1 ($p < 0,05$) раза меньше данной величины у больных АГ в сочетании с ожирением (1,2 ± 0,2 мм).

Проведенный многофакторный корреляционный анализ установил наличие прямых связей между СРПВ и уровнем

лептина ($r = 0,56$, $p < 0,05$); между сывороточной концентрацией ИЛ-6, рИЛ-6р, ИЛ-1β, ФНО-α, вчСРБ и СРПВ ($r = 0,61$, $p < 0,05$; $r = 0,53$, $p < 0,05$; $r = 0,53$, $p < 0,05$; $r = 0,49$, $p < 0,05$; $r = 0,52$, $p < 0,05$ соответственно). Обратные зависимости определены между РТТ, уровнем лептина ($r = –0,48$, $p < 0,05$) и вчСРБ ($r = –0,56$, $p < 0,05$).

Достоверные положительные взаимосвязи выявлены между уровнем лептина и индексом ASI ($r = 0,52$, $p < 0,05$). Установлены прямые взаимосвязи между ИЛ-6 и индексами AIx и ASI ($r = 0,52$, $p < 0,05$; $r = 0,49$, $p < 0,05$ соответственно); рИЛ-6р и индексом ASI (($r = 0,47$, $p < 0,05$); рИЛ-6р и индексом аугментации ($r = 0,46$, $p < 0,05$), а также между диаметром ОСА и СРПВ, индексами ASI и AIx ($r = 0,52$, $p < 0,05$; $r = 0,54$, $p < 0,05$; $r = 0,56$, $p < 0,05$ соответственно), толщиной КИМ и СРПВ, AIx и ASI ($r = 0,62$, $p < 0,05$; $r = 0,65$, $p < 0,05$; $r = 0,59$, $p < 0,05$ соответственно).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ выявил наличие достоверных взаимосвязей между показателями иммунного статуса и жесткостью артериального русла, что свидетельствует о патогенетической роли активности иммунного воспаления в прогрессировании нарушений упруго-эластических свойств сосудистого русла у больных АГ с ожирением.

Известно, что цитокины являются медиаторами иммунного воспаления, могут продуцироваться измененными эндотелиальными клетками сосудистого русла, модулировать функции сосудистой стенки [1, 9]. ФНО-α активирует лейкоциты, участвующие в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки [3]. Данный цитокин является мощным фактором активации перекисного окисления липидов, активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстриктивную активность эндотелия, снижает синтез NO, активирует ренин ангиотензин альдостероновую систему и потенцирует повышение жесткости артериального русла [9]. ИЛ-1β оказывает провоспалительное действие на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, атерогенез. ИЛ-6 действует через ФНО-α и ИЛ-1β, вызывает дисфункцию эндотелия, потенциально являясь триггером острых коронарных событий [3].

Кроме того, ИЛ-6 является основным цитокином, стимулирующим выработку в гепатоцитах вторичных участников воспаления – белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), амилоида А, аполипопротеина-α, фибриногена, компонентов комплемента. Указанные факторы запускают каскад локальных и системных воспалительных реакций в эндотелии сосудов. Увеличение содержания ИЛ-6 в стенках артерии коррелирует с маркерами эндотелиальной дисфункции и признаками инсулинорезистентности, что ассоциируется с повышенным риском поражения сосудистого русла, прогрессированием атеросклероза. Важное свойство ИЛ-6 – влияние на прокоагулянтную активность крови [8], что способствует развитию кардиоваскулярных осложнений у больных АГ с МС. Поэтому данный цитокин рассматривается многими авторами как фактор повреждения эндотелия сосудов, функциональные нарушения которого лежат в основе повышения жесткости сосудов [2, 3, 12].

Другим маркером риска сердечно-сосудистых осложнений является высокий уровень СРБ. Воспаление, степень которого отражает повышение концентрации вч СРБ, способствует развитию атеросклероза сосудов. Кроме того, в экспериментальных условиях выявлено, что СРБ увеличивает экспрессию рецепторов АГ II 1 типа на гладкомышечных клетках сосудов [8].

Что касается лептина, известно, что он является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с артериальной гипертензией [12]. Наряду с влиянием на метаболизм липидов в сосудистой стенке, окислительной модификацией липопротеинов плазмы крови, снижением параоксоназной активности и холестерина ЛПВП лептин оказывает и другие проатерогенные эффекты, участвуя в процессах гемостаза, активации функции тромбоцитов, воспалении, эндотелиальной дисфункции, гипертрофии гладкомышечных клеток. Помимо прямого влияния на пролиферацию гладкомышечных клеток, лептин может стимулировать ремоделирование сосудов, способствуя образованию пролиферативных и профиброзных цитокинов [13, 14]. Указанные механизмы лежат в основе прогрессирования структурно-функциональных нарушений артериального русла у больных АГ с ожирением.

Результаты исследований показали, что на фоне проводимой терапии телмисартаном в дозе 80 мг/сут достигнут положительный клинический эффект: у 83,7% больных АГ с ожирением достигнута нормализация уровня АД, у 16,3% – снижение АД не менее чем на 15% от исходного уровня.

Оценка показателей иммунного статуса после 6 месяцев терапии телмисартаном выявила снижение уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-1β – в 1,4 ± 0,2 раза, ФНО-α – в 1,2 ± 0,2 раза ($p < 0,05$) у больных АГ с ожирением. Содержание ИЛ-6 снизилось в 1,6 ± 0,2 раза ($p < 0,05$), рИЛ-6р в 1,4 ± 0,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем. Терапия телмисартаном приводила к снижению содержания вч СРБ на 22,5 ± 1,8% ($p < 0,05$) у больных АГ с ожирением. Установлено уменьшение в 1,3 ± 0,2 раза ($p < 0,05$) уровня лептина в сыворотке крови больных АГ с ожирением.

Изучение параметров жесткости сосудистой стенки после лечения показало достоверное увеличение PTT на 10,2 ± 0,2%; уменьшение индекса аугментации в 1,2 ± 0,2 раза ($p < 0,05$), индекса ригидности на 15,2 ± 0,4% ($p < 0,05$); снижение СРПВ на 8,2 ± 1,2% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными величинами, что свидетельствует об улучшении структурно-функциональных свойств сосудистого русла и уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Определение структурно-функциональных показателей ОСА у больных АГ с ожирением после лечения телмисартаном выявило снижение диаметра ОСА на 8,8 ± 0,2% ($p < 0,05$) и толщины КИМ на 11,7 ± 0,2% ($p < 0,05$).

Гиперлептинемия, вчСРБ и провоспалительные цитокины инициируют процессы воспаления в сосудистой стенке, что усугубляет повреждение эндотелия, потенцирует гиперпродукцию эндотелина-1, ангиотензина, способствует повышению АД и ремоделированию сосудистого русла [11, 12, 13]. Поэтому снижение активности воспаления вносит значимый вклад в профилактику поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний у больных АГ с ожирением.

Полученные данные показали, что, наряду с клинической эффективностью, телмисартан обладает противовоспалительным (уменьшение уровня ИЛ-6, рИЛ-6р, ИЛ-1β, ФНО-α, вчСРБ, лептина) действием, одним из основных механизмов реализации которого является снижение продукции ангиотензина II, обладающего свойством индуцировать экспрессию провоспалительных цитокинов, молекул адгезии клетками эндотелия, увеличивать продукцию эндотелина-1, препятствовать созреванию преадипоцитов. Блокатор рецепторов ангиотензина II – телмисартан, действуя через блокаду активности ангиотензина II, устраняет патологическую вазоконстрикцию, подавляя клеточный рост и пролиферацию миокарда и гладкомышечных клеток сосудов, ослабляя симпатическую активацию. Кроме того, активация PPAR-γ рецепторов под влиянием препарата способствует снижению инсулинрезистентности, оказывает положительное влияние на углеводный, липидный обмен, функцию эндотелия [7, 8]. Данные механизмы лежат в основе достижения противовоспалительного, вазопротективного эффектов у больных АГ с ожирением на фоне терапии телмисартаном.

Выводы

1. Наличие у больных артериальной гипертензией ожирения способствует прогрессированию жесткости и снижению эластичности сосудистого русла.

2. Нарушения упруго-эластических свойств артериального русла у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением коррелирует с увеличением в сыворотке крови цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, р ИЛ-6), вчСРБ и гиперлептинемией.

3. Применение телмисартана, наряду с активным антигипертензивным действием, оказывает корригирующее влияние на показатели иммунного статуса и параметры ремоделирования сосудистого русла у больных АГ с ожирением.

Список литературы

1. Безгин А.В. Динамика содержания цитокинов провоспалительного действия в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом / А.В. Безгин, О.В. Гришина, Н.А. Михайлова, А.Н. Тимонова, Л.А. Князева // Курский научно-практич. вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – №1. – С. 38–42.

2. Кремнева, Л.В. Интерлейкин-6 и молекулы межклеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – №5. – С. 78–81.

3. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб., 2008. – 552 с.

4. Лопатин, Ю.М. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии / Ю.М. Лопатин, О.В. Илюхин, М.В.Илюхина // Журн. сердеч. недостаточность. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 130–131.

5. Лукьянов, М.М., Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце. – 2010. – Т. 9, №3 (53). – С. 156–160.

6. Мычка, В.Б. Значение эффективной блокады ренинангиотензин-альдостероновой системы с помощью прямого ингибирования ренина у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела / В.Б. Мычка, М.Ю. Кириллова, Ю.В. Жернакова, Я.Р. Богачев, И.Е. Чазова // Consilium medicum. – Т. 12, №1. – С. 28–33.

7. Олейников, В.Э. Влияние ингибитора АПФ спираприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертонии / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Ю.А. Томашевская, А.С. Герасимова // Рос. кард. журнал. – 2006. – №2 (58). – С. 17–27.

8. Плейотропные эффекты блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана у больных артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением / Е.А. Баженова, А.В. Березина, Т.Л. Каронова и др. // Акт. вопр. болезней сердца и сосудов. – 2010. – №4. – С. 50–64.

9. Серебренников, С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе / С. Н. Серебренников, И.Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №8. – С. 5–9.

10. Чубенко, Е.А. Значение лептина в формировании метаболического синдрома / Е.А. Чубенко, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, Е.И. Баранова // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, №1. – С. 45–60.

11. Association of carotid intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all cause mortality. The cardiovascular heart study / J.J. Cao, A.M. Arnold, T.A. Manolio et all // Circulation. – 2007. – № 116. – С. 32–38.

12. Increased expression of C-reactive protein and tissue factor in acute coronary syndrome lesions: correlation with serum C-reactive protein, angioscopic findings, and modification by statins / R.P. Andriea, G. Bauriedelad, P. Braunb et al. // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 202. – P. 135–143.

13. Interaction between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction / A.M. Jhogersen, S. Soderberg, J.H. Jansson et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Reabil. – 2004. – №1. – P. 33–40.

14. Leptin induce vascular smouth muscle cell hypertrophy through angiotensin II and endothelin-1 dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy. / A. Zeidan, D.M. Pordham, V. Rajapurohitam et al. // J. Pharmacol. Exp. Jher. – 2005. – № 317. – P. 1075–1084.

15. Nagaya, T. Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-50 years / T. Nagaya, H. Yoshida, H. Jakahashi, M. Kawai // Int. Arch. Occup. Environ. Hith. – 2002. – №75. – P. 562–568.

16. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) / A.M. Wailace, A.D. Mc Mahon, C.J. Packard et al. // Circulation. – 2011. – №104. – P. 3052–3060.

References

1. Bezgin, A.V. Dinamika soderzhanija citokinov provospalitel'nogo dejjstvija v syvorotke krovi u bol'nykh revmatoidnym artritom na fone lechenija rituksimabom / A.V. Bezgin, O.V. Grishina, N.A. Mikhajjlova, A.N. Timonova, L.A. Knjazeva // Kurskijj nauchno-praktich. vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2012. no. 1. pp. 38–42.

2. Kremneva, L.V. Interlejjkin-6 i molekuly mezhkletochnojj adgezii: svjaz' s faktorami riska i prognozom ishemicheskojj bolezni serdca / L.V. Kremneva, S.V. Shalaev // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2004. no. 5. pp. 78–81.

3. Ketlinskijj, S.A. Citokiny / S.A. Ketlinskijj, A.S. Simbircev // Spb, 2008. – 552 p.

4. Lopatin, Ju.M. Ehlastichnost' arterijj i skorost' pul'sovojj volny u bol'nykh s khronicheskojj serdechnojj nedostatochnost'ju razlichnojj ehtiologii /Ju.M. Lopatin, O.V. Iljukhin, M.V.Iljukhina // Zhurn. serdech. nedostatochnost'. 2004. T. 5, no. 4. pp. 130–131.

5. Luk'janov, M.M., Zhestkost' arterial'nojj stenki kak faktor serdechno-sosudistogo riska / M.M. Luk'janov, S.A. Bojjcov // Serdce. t. 9. no. (53). 2010. pp. 156–160.

6. Mychka, V.B. Znachenie ehffektivnojj blokady renin-angiotenzin-al'dosteronovojj sistemy s pomoshh'ju prjamogo ingibirovanija renina u pacientov s arterial'nojj gipertoniejj i izbytochnojj massojj tela / V.B. Mychka, M.Ju. Kirillova, Ju.V. Zhernakova, Ja.R. Bogachev, I.E. Chazova // Consilium medicum. T. 12, no. 1. pp. 28–33.

7. Olejjnikov, V.Eh. Vlijanie ingibitora APF spiraprila na strukturno-funkcional'nye svojjstva sosudistojj stenki pri metabolicheskom sindrome i ehssencial'nojj gipertonii / V.Eh. Olejjnikov, I.B. Matrosova, Ju.A. Tomashevskaja, A.S. Gerasimova // Ros. kard. zhurnal. 2006. no. 2 (58). pp. 17–27.

8. Plejjotropnye ehffekty blokatora receptorov angiotenzina II telmisartana u bol'nykh arterial'nojj gipertenziejj i abdominal'nym ozhireniem / E.A. Bazhenova, A.V. Berezina, T.L. Karonova i dr. // Akt. vopr. Boleznejj serdca i sosudov. 2010. no. 4. pp. 50–64.

9. Serebrennikov, S.N. Rol' citokinov v vospalitel'nom processe / S. N. Serebrennikov, I.Zh. Seminskijj //Sibirskijj medicinskijj zhurnal. 2008. no. 8. pp. 5–9.

10. Chubenko, E.A. Znachenie leptina v formirovanii metabolicheskogo sindroma / E.A. Chubenko, O.D. Beljaeva, O.A. Berkovich, E.I. Baranova // Problemy zhenskogo zdorov'ja. 2010. T. 5, no. 1. pp. 45–60.

11. Association of carotid intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all cause mortality. The cardiovascular heart study / J.J. Cao, A.M. Arnold, T.A. Manolio et all //Circulation. 2007. no. 116. pp. 32–38.

12. Increased expression of C-reactive protein and tissue factor in acute coronary syndrome lesions: correlation with serum C-reactive protein, angioscopic findings, and modification by statins / R.P.Andriea, G.Bauriedelad, P. Braunb et al. // Atherosclerosis. 2009. Vol. 202. pp. 135–143.

13. Interaction between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction / A.M. Jhogersen, S. Soderberg, J.H. Jansson et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Reabil. 2004. no. 1. pp. 33–40.

14. Leptin induce vascular smouth muscle cell hypertrophy through angiotensin II and endothelin-1 dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy. / A. Zeidan, D.M. Pordham, V. Rajapurohitam et al. // J. Pharmacol. Exp. Jher. 2005. no. 317. pp. 1075–1084.

15. Nagaya, T. Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-50 years / T. Nagaya, H. Yoshida, H. Jakahashi, M. Kawai // Int. Arch. Occup. Environ. Hith. 2002. no. 75. pp. 562–568.

16. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) / A.M. Wailace, A.D. Mc Mahon, C.J. Packard et al. // Circulation. 2011. no. 104. pp. 3052–3060.

Рецензенты:

Якунченко Т.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Белгородского государственного университета, г. Белгород;

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел.

Работа получена редакцией 30.05.2012.

УДК 615.81:616.8-009.12

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ

Королев А.А., Суслова Г.А.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, e-mail: koroland.dok@mail.ru

Острые нарушения мозгового кровообращения остаются важнейшей медико-социальной проблемой во всех экономически развитых странах мира, несмотря на значительные успехи фундаментальных и прикладных исследований в области цереброваскулярной патологии. Среди факторов, обусловливающих инвалидизацию постинсультных больных, наибольшее значение имеют двигательные нарушения, основным клиническим проявлением которых является центральный спастический парез. Однажды развившись, спастический парез, как правило, сохраняется в течение всей жизни больного. При этом если спастичность сохраняется в течение длительного времени, в отсутствие лечения, развиваются вторичные изменения в мышцах, сухожилиях и суставах. В связи с этим становятся важными вопросы клиники, патогенеза и коррекции нарушения мышечного тонуса. В данном обзоре отображены современные возможности восстановительного лечения при постинсультной спастичности.

Ключевые слова: нейрореабилитация, инсульт, спастичность

NEUROREHABILITATION: THE MODERN TECHNOLOGY TREATMENT OF POST-STROKE SPASTICITY

Korolev A.A., Suslova G.A.

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg, e-mail: koroland.dok@mail.ru

Acute cerebral blood flow are important medical and social problem in all industrialized countries, despite significant progress in basic and applied research in the field of cerebrovascular disease. Among the factors contributing to disability post-stroke patients are the most important motor disorders, the main clinical manifestation of which is the central spastic paresis. Once developed, spastic paresis, usually persists throughout a patient's life. Moreover, if spasticity persists for a long time, if left untreated, develop secondary changes in the muscles, tendons and joints. In this regard, are becoming important issues of the clinic, pathogenesis and correction of disorders of muscle tone. In this review, modern features are displayed in post-stroke rehabilitation treatment of spasticity.

Keywords: neurorehabilitation, stroke, spasticity

При обсуждении подходов к лечению спастических парезов следует учитывать, что это весьма динамичный феномен. В связи с этим терапия подобных больных должна быть не только индивидуальной и тщательно спланированной, но и постоянно мониторируемой. Лечение, как правило, комплексное. В его реализации принимают участие специалисты как медицинского профиля, так и социальные работники и родственники пациента [1, 9].

Среди физиотерапевтических методик для снижения спастического мышечного гипертонуса заслуживает внимания применение холодовых агентов. Данная методика позволяет снизить скорость проведения импульсов по нервным волокнам и уменьшить чувствительность мышечных веретен. Была отмечена временная эффективность применения льда, особенно для мышц задней поверхности бедра и икроножных мышц [2].

Лечение теплом для снижения мышечного гипертонуса используется практически у всех больных с постинсультными спастическими парезами. Положительное влияние на спастический гипертонус отмечается при использовании грязе- и парафино-озокеритолечения. Применяются как грязевые аппликации (на воротниковую, поясничнокрестцовую зоны, конечности), так и парафино-озокеритовые процедуры. В данной методике благоприятное воздействие на мышечный тонус связано с глубоким прогреванием тканей. Недостаток метода заключается в ограничении длительности клинического эффекта указанных процедур от нескольких часов до нескольких суток [11].

В настоящее время широкое распространение получила криоконтрастная методика коррекции мышечного гипертонуса. Сочетанное попеременное воздействие, оказываемое холодовыми и тепловыми агентами на спастичные мышцы, позволяет изменять уровень их метаболизма, что способствует формированию функциональной перестройки в различных отделах двигательного анализатора. В результате тонус спастичных мышц снижается [25].

Нервно-мышечная стимуляция при спастических парезах используется с целью усиления или поддержания объема мышечной массы, облегчения произвольного мышечного сокращения, увеличения или поддержания объема движений в су-

ставах, уменьшения спастичности и обеспечения функционального движения. При спастических парезах любой этиологии в основном используют размещение стимулирующих электродов на антагонистах спастичных мышц. Как показали проведенные исследования, включение такой методики электростимуляции в комплексное лечение больных с постинсультной спастичностью способствует усилению мышечной силы в них и снижению мышечного тонуса в спастичных антагонистах по данным электромиографических исследований [7].

Важнейшая роль в подавлении тонических мышечных рефлексов и овладении правильными движениями принадлежит кинезиотерапии. В настоящее время существует около 25 методик лечебной физкультуры, которые применимы для коррекции мышечного гипертонуса у постинсультных больных со спастическими парезами. Основными требованиями всех методик является их непрерывное выполнение в течение всей жизни больного [17].

У больных с центральными парезами тонус мышц повышен не во всех мышцах, а только в определенных (как правило, в так называемых антигравитационных). Это мышцы позотонические, обеспечивающие вертикальное положение тела, большая грудная, двуглавая плеча, сгибатели кисти и пальцев, длинная приводящая мышца бедра и трехглавая мышца голени. Тонус антагонистов этих мышц (дельтовидной, трехглавой мышцы плеча, разгибателей кисти и пальцев, задней бедренной группы, передней большеберцовой и длинной малоберцовой) обычно не повышен, но парез выражен в значительно большей степени. Одна из основных задач лечебной физкультуры при центральном спастическом парезе заключается в уменьшении чрезмерного потока афферентации со спастических мышц и увеличении сенсорных сигналов от их антагонистов [22].

По мнению некоторых авторов, лечебная физкультура в бассейне является уникальным методом восстановительного лечения больных с постинсультными спастическим парезами. Погружение больного в бассейн, приводя к значительному уменьшению силы притяжения, обеспечивает максимальную свободу движения и позволяет отрабатывать упражнения, направленные на мышечное растяжение, уменьшение контрактур, обучение двигательному паттерну, балансу и реакциям на равновесие, ходьбе [24].

Проведение массажа при спастическом парезе требует определенной осторожности и умения, поскольку неадекватная стимуляция спастических мышц может привести к резкому повышению тонуса определенных мышечных групп. Данные специальных исследований и клинических наблюдений однозначно показали уменьшение тонуса в спастических группах мышц под влиянием процедуры точечного массажа. При этом выявлено, что точечный массаж наиболее эффективен при использовании точек, расположенных в области мышц-антагонистов спастических мышечных групп. Точечный массаж способствует выравниванию возбудительного и тормозного процессов, нормализации реципрокных взаимоотношений антагонистических мышц. Тормозный метод точечного массажа осуществляется путем постепенного наращивания интенсивности давления кончиком пальца на избирательную точку, задержкой его на оптимальной глубине с последующим постепенным снижением и прекращением давления [5].

С целью снижения спастичности применяется также сегментарный массаж по методике Gloser O., Dalicho A., при котором воздействие осуществляется в основном на под- и надлопаточную области, паравертебральные точки и межреберные промежутки. При этом используют поглаживание, растирание, разминание и вибрацию [10].

Определенные положительные результаты достигнуты при применении метода программной биоэлектрической стимуляции, при которой с помощью аппаратного воздействия навязывается необходимый двигательный стереотип. Однако большего успеха можно добиться, применяя данный метод только в процессе выработки правильной ходьбы у пациентов [12].

У больных со спастическими парезами для повышения произвольной мышечной активности в паретичных мышцах и выработки активных движений может быть использован тренинг с помощью биологической обратной связи по электромиограмме, для осуществления которой поверхностные электроды накладываются на тренируемые мышцы, чаще всего на разгибатели кисти и пальцев или перонеальную мышечную группу. ЭМГ-активность, возникающая в тренируемой мышце при произвольной активности, передается через интерфейс на экран монитора [14].

Биоуправление по электромиограмме при спастических парезах может использоваться также для снижения спастичности и уменьшения боли. В этих случаях регистрирующие электроды накладывают на лобные мышцы и больному предлагают словесные инструкции, способствующие обучению больного методике общей мышечной

релаксации. Кроме того, тренинг по электромиограмме может быть использован для подавления патологических синкинезий [15].

Помимо биоуправления по электромиограмме при лечении больных со спастическим парезами может быть использован тренинг с помощью биологической обратной связи по стабилограмме. Так, известно, что у больных с постинсультными спастическими гемипарезами часто отмечается асимметрия вертикальной позы, вызванная смещением центра давления в сторону здоровой ноги, которая приводит к неустойчивости больных как при стоянии, так и при ходьбе, повышает опасность падения, снижает качество походки и скорость перемещения. Поэтому очень важно уже на первых этапах восстановления после инсульта научить больного правильно стоять, равномерно распределяя вес тела между здоровой и паретичной ногами. Исследования показывают, что представление больным дополнительной информации на мониторе о степени нагрузки на здоровую и паретичную ногу с помощью компьютерно-стабилографического комплекса позволяет уже в первые дни и недели после инсульта скорректировать асимметрию позы и обучить больных при вставании равномерно распределять вес тела на здоровую и паретичную ноги [13].

Большую перспективу в лечении постинсультной спастичности открывает разработка метода динамической проприоцептивной коррекции. Лежащие в основе метода занятия в лечебных костюмах позволяют уменьшить интенсивность некоторых основных патологических мышечных синергий, выработать стереотип локомоторного акта максимально приближенного к физиологическому [16].

Консервативные ортопедические методики применяются с целью коррекции патологических установок конечностей и пассивного растяжения спастичных мышц. Ранее применялся метод этапных гипсовых повязок для устранения спастических контрактур динамического характера [18].

Boyd R. [17] производил пассивные растяжения спастичных мышц с помощью различных приспособлений. При этом, по его мнению, происходит подавление высокой рефлекторной активности мотонейронов, иннервирующих эти мышцы.

В ряде случаев используют компрессионно-дистракционные аппараты в основном при исправлении контрактур голеностопного сустава и боковых деформаций стоп, что позволяет добиться не только отсрочки оперативного лечения, но и получить устойчивый отдаленный результат без дополнительных хирургических вмешательств. Рецидив отмечен в большом количестве случаев наблюдения. Е.А. Абальмасова свидетельствует, что больные этот метод переносят плохо, ведут себя беспокойно, а в мышцах при их растяжении повышается тоническое напряжение. Натяжение сухожилия сопровождается увеличением проприоцептивной импульсации, идущей от натянутой мышцы к спинальным мотонейронам и обратно, что обусловливает усиление болей в мышцах во время дистракции. Поэтому устранение суставных контрактур и стопных деформаций этим методом при церебральном спастическом параличе в настоящее время считается не показанным [2].

Основное лечение спастической мышечной гипертонии – медикаментозное. При этом миорелаксанты могут использоваться в качестве монотерапии, так и в составе общих реабилитационных мероприятий. Эти препараты обеспечивают полезный базовый эффект, который позволяет, например, укладывание парализованной конечности в наиболее удобное положение или адекватное использование ортеза. Иногда, особенно при мягкой спастичности, применение миорелаксантов может быть эффективно в качестве монотерапии. Вместе с тем антиспастические средства обладают и побочными эффектами – непереносимость и усиление общей слабости. Спастичность нередко является локальной проблемой, в то время как миорелаксанты дают системный эффект. В этой ситуации паретичные мышцы могут чрезмерно расслабиться и общий функциональный эффект может усилить двигательный неврологический дефицит. Таким образом, миорелаксанты иногда способны уменьшить некоторые из положительных эффектов спастического пареза, но в то же время усугубить и отдельные негативные признаки [3, 4].

Более избирательное действие оказывает интратекальное введение баклофена через имплантированный электромеханический насос. Для этого насос имплантируют субарахноидально. Метод широко используется за рубежом, причем в некоторых центрах как дополнение к локальным технологиям. Этот лечебный подход не опасен, хотя возможны нежелательные эффекты, связанные с несостоятельностью насоса или нарушением в системе катетера. Основным ограничением этой технологии, в том числе и в России, является высокая стоимость имплантируемой системы [23].

В клинической практике нередко наблюдаются больные со спастическими парезами, у которых изменения мышечного тонуса выражены преимущественно в одной или

нескольких группах мышц. В этой ситуации системный эффект пероральных миорелаксантов нежелателен, поэтому предпочитают локальные методы воздействия на спастичность. Несколько лет назад в мире большое внимание уделялось таким локальным технологиям, как фенольная и алкогольная блокада периферических нервов.

Блокады периферических нервов инъекциями этилового спирта оказывают благоприятный клинический эффект, который выражается развитием чувства онемения в мышцах-мишенях, пальпаторно определяемым уменьшением твердости этих мышц и прекращением сокращений при растяжении. Действие блокады продолжается от 2 до 8 часов, поэтому в лечебных целях ее применение целесообразно лишь в отдельных случаях, например, перед устранением патологических установок конечностей методом этапного гипсования. Другим недостатком спиртовых и феноловых блокад является развитие тяжелых дизестезий, вследствие того, что наряду с моторными волокнами блокируются также и сенсорные [25].

Инъекция фенола в спастическую мышцу дает быстрый и длительный эффект в виде снижения повышенного мышечного тонуса. Это сравнительно дешевый метод лечения. Однако инъекция болезненна, после нее возникают необратимые повреждения мышечной ткани, часто наблюдаются побочные эффекты: хроническая болевая дизестезия, местные изменения мышцы и сосудистые реакции [21].

В настоящее время в качестве лечебных блокад стал использоваться ботулинический токсин типа А. Метод лечения постинсультной спастичности локальными инъекциями ботулотоксина А сочетает в себе все достоинства вышеуказанных методов и лишен их основных недостатков. Данный метод лечения предложен для освоения практикующим врачам сравнительно недавно, несмотря на то, что первое научное сообщение о применении блокад ботулотоксина А в лечении страбизма появилось в печати более 20 лет назад [6].

Ботулинический нейротоксин является тяжелым протеином по своей химической структуре (молекулярная масса около 150 кДА). Он состоит из тяжелой и легкой цепей, связанных между собой посредством одной дисульфидной связи. В основе механизма действия ботулотоксина А лежит блокада выделения ацетилхолина из пресинаптической терминали α-мотонейрона, вследствие расщепления легкой цепью синаптосомального протеина SNAP-25 цитоплазматического транспортного белка. Таким образом, ботулотоксин А препятствует слиянию везикул, содержащих ацетилхолин, с пресинаптической мембраной и делает невозможным транспорт ацетилхолина в синаптическую щель, что приводит впоследствии к развитию хеморденервации мышцы. Помимо терминалей α-мотонейрона, существуют и другие области, подтвержденные влиянию ботулотоксина А. Исследования показали, что препарат может воздействовать на нервно-мышечные веретена жевательных мышц у крыс. Таким образом, введение ботулотоксина может производить действие как на α-мотонейроны, так и на γ-мотонейроны, и, следовательно, изменять афферентный поток в спинной мозг и ЦНС [19].

Отмечены значительная продолжительность и стойкость лечебного эффекта, а также хорошая сочетаемость данного метода с кинезио- и физиотерапевтическими процедурами. Однако длительность действия ботулотоксина А ограничивается 4–6 месяцами, в связи с прорастанием аксонов и последующей реализацией механизма синаптической пластичности [20].

А.Т. Качан [5] исследовал особенность влияния рефлексотерапии и точечного массажа методом глобальной и стимуляционной электромиографии на различные стороны двигательного акта. Исследование показало, что иглоукалывание в точки акупунктуры, расположенные на стороне спастического пареза, оказывает более отчетливое влияние на те группы мышц, куда производится воздействие. При этом на парез больший эффект сказывался на первых процедурах: длительное проведение иглорефлексотерапии в точки пораженных конечностей влияло преимущественно на тонус и это влияние было тем больше и стабильнее, чем длительнее курс. Следует отметить, что снижение тонуса имело место главным образом в мышцах верхней конечности. При симметричном воздействии в точки общего действия, расположенные преимущественно в области мышц-антагонистов спастических мышечных групп, иглорефлексотерапия влияла преимущественно на тонические нарушения и больше на пораженную нижнюю конечность.

Заслуживает внимания тот факт, что иглоукалывание в точки общего действия приводит у всех без исключения больных с двигательными нарушениями к улучшению самочувствия, повышению психоэмоционального тонуса, улучшению сна, нормализации артериального давления, наблюдались тенденции к нормализации биохимических показателей [8].

Таким образом, проведенный анализ отечественной и зарубежной современной литературы показывает, что проблема коррекции постинсультного спастического мышечного гипертонуса в течение многих лет занимает одно из важных мест в практической неврологии и нейрореабилитации. Многообразие клинических проявлений спастичности, недостаточная эффективность применяемых в настоящее время методов лечения обязывают к совершенствованию предлагавшихся ранее и поиску новых методов восстановительного лечения данной патологии.

Список литературы

1. Белова Н.А. Нейрореабилитация. Руководство для врачей. – М.: Антидор, 2002. – 736 с.

2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Реабилитация в неврологии // Кремлевская медицина. – 2001. – №5. – С. 29–32.

3. Иващук А.С., Орлова О.Р. Мемантин в лечении когнитивных расстройств и спастичности у больных с центральными парезами // Лечение нервных болезней. – 2005. – Т. 6, №1. – С. 30–33.

4. Кадыков А.С., Шахпаранова Н.В. Медикаментозная реабилитация больных со спастическими парезами / В кн.: «Синдром верхнего мотонейрона»; под ред. И.А. Завалишина, А.И. Осадчих, Я.В. Власова. – Самара: Самарское отд. Литфонда, 2005. – С. 304–315.

5. Качан А.Т. Иглотерапия и «точечный» массаж при спастических геми- и парапарезах // Метадическое руководство. – СПб.: Изд-во СПбМАПО. – 2010. – 24 с.

6. Орлова О.Р. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей; под ред. О.Р. Орловой, Н.Н. Яхно. – М.: Каталог, 2001 – 208 с.

7. Нервно-мышечная электростимуляция в острейший период ишемического инсульта / Р.М. Умаров, Л.А. Черникова, М.М. Танашян, М.В. Кротенкова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2005. – №4. – С. 6–8.

8. Цогоев А.С., Качан А.Т. Акупунктура расстройств мочеиспускания и двигательных нарушений. – СПб.: СПбМАПО., 1996. – 19 с.

9. Черникова Л.А. Реабилитация больных после инсульта: роль физиотерапии // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2005. – №2. – С. 3–9.

10. Черникова Л.А. Нейрореабилитация: современное состояние и перспективы развития // РМЖ. – 2005. – №22. – С. 1453–1456.

11. Черникова Л.А. Физиотерапия больных с центральными парезами // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2003. – №2. – С. 42–48.

12. Черникова Л.А., Кашина Е.М. Клинические, физиологические и нейропсихологические аспекты баланс-биотренинга у больных с последствиями инсульта // Биоуправление – 3. Теория и практика; под ред. М.Б. Штарк. – Новосибирск. 1998. – С. 80–87.

13. Черникова Л.А., Майорникова С.А., Козырева О.В. Роль метода биоуправления по стабилограмме в восстановлении функции ходьбы у больных с постинсультными гемипарезами // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2006. – №6. – С. 17–19.

14. Биоуправление по стабилограмме в клинике нервных болезней / Л.А. Черникова, К.И. Устинова, М.Е. Иоффе и др. // Бюлл. СО РАМН, 2004. – С. 85–91.

15. Обучение произвольному контролю ЭМГ со зрительной обратной связью в норме и у больных с постинсультными гемипарезами: роль зрительной и проприоцептивной афферентации / М.В. Шестакова, Л.Д. Ланская, А.Е. Билименко и др. // Механизмы адаптивного поведения. Тезисы международного симпозиума, посвященного 80-летию организации Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. – СПб., 2005. – С. 6.

16. Юнусов Ф.А., Гайгер Г., Микус Э. Организация медико-социальной реабилитации за рубежом. – М., 2004. – 126 с.

17. Boyd R. Physiotherapy management of spasticity // In: Upper motor neuron syndrome and spasticity. – Cambridge University Press. – 2001. – P. 96–121.

18. Charlton P., Ferguson D. Orthoses, splinting and casting in spasticity // In: Upper motor neuron syndrome and spasticity. – Cambridge University Press. – 2001. – P. 142–165.

19. Childers M. The use of botulinum toxin type a in pain management. 2nd ed. Academic Information Systems. – 2008. – 133 p.

20. Graboski C., Gray D., Burnham R. Botulinum toxin a versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome // Pain. – 2005. – Vol. 118. – P. 70–75.

21. Halpem D., Meelhuysen F. Phenol motor point block in the management of muscular hypertonia // Arch. Phys. Med. Rehab. – 2007. – Vol. 47. – P. 659–664.

22. Katz R., Rymer Z. Spastic hypertonia: mechanisms and measurement // Arch. Phys. Med. Rehab. – 1999. – Vol. 70. – P. 144–155.

23. Rushton D. Intrathecal baclofen for control of spinal and supraspinal spasticity In: Upper motor neuron syndrome and spasticity. – Cambridge University Press. – 2001. – P. 12–78.

24. Taylor E., Morris D., Shaddeu S. Effect of water walking on hemiplegic gait. Aquatic physical therapy // J. Aquatic Sect Am. Phys. Ther. Assoc. – 1993. – Vol. 1. – P. 10–13.

25. Ward A. A summury of spasticity management – a treatment algorithm // Eur. J. Neurol. – 2002. – Vol. 9. – P. 48–52.

References

1. Belova N.A. Nejjroreabilitacija. Rukovodstvo dlja vrachejj. M.: Antidor, 2002. 736 p.

2. Gusev E.I., Konovalov A.N., Gekht A.B. Reabilitacija v nevrologii // Kremlevskaja medicina. 2001. no. 5. pp. 29–32.

3. Ivashhuk A.S., Orlova O.R. Memantin v lechenii kognitivnykh rasstrojjstv i spastichnosti u bol'nykh s central'nymi parezami // Lechenie nervnykh boleznejj. 2005. T. 6. no. 1. pp. 30–33.

4. Kadykov A.S., Shakhparanova N.V. Medikamentoznaja reabilitacija bol'nykh so spasticheskimi parezami / V kn.: «Sindrom verkhnego motonejjrona». Pod red. I.A.Zavalishina, A.I.Osadchikh, Ja.V.Vlasova. – Samara: Samarskoe otd. Litfonda, 2005. pp. 304–315.

5. Kachan A.T. Igloterapija i «tochechnyjj» massazh pri spasticheskikh gemi- i paraparezakh // Metadicheskoe rukovodstvo. – SPb.: izdatel'stvo SPbMAPO. 2010. 24 p.

6. Orlova O.R. Primenenie botoksa (toksina botulizma tipa A) v klinicheskojj praktike: rukovodstvo dlja vrachejj. Pod red. O.R. Orlovojj, N.N. Jakhno. M.: Katalog, 2001 208 p.

7. Umarov R.M., Chernikova L.A., Tanashjan M.M., Krotenkova M.V. Nervno-myshechnaja ehlektrostimuljacija v ostrejjshijj period ishemicheskogo insul'ta // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnojj fizicheskojj kul'tury. 2005. no. 4. pp. 6–8.

8. Cogoev A.S., Kachan A.T. Akupunktura rasstrojjstv mocheispuskanija i dvigatel'nykh narushenijj. SPb.: SPbMAPO., 1996. 19 p.

9. Chernikova L.A. Reabilitacija bol'nykh posle insul'ta: rol' fizioterapii // Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija. 2005. no. 2. pp. 3–9.

10. Chernikova L.A. Nejjroreabilitacija: sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitija // RMZh. 2005. no. 22. pp. 1453–1456.

11. Chernikova L.A. Fizioterapija bol'nykh s central'nymi parezami // Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija. 2003. no. 2. pp. 42–48.

12. Chernikova L.A., Kashina E.M. Klinicheskie, fiziologicheskie i nejjropsikhologicheskie aspekty balans-biotreninga u bol'nykh s posledstvijami insul'ta // V kn.: Bioupravlenie – 3. Teorija i praktika.: Pod red. M.B. Shtark. Novosibirsk. 1998. pp. 80–87.

13. Chernikova L.A., Majjornikova S.A., Kozyreva O.V. Rol' metoda bioupravlenija po stabilogramme v vosstanovlenii funkcii khod'by u bol'nykh s postinsul'tnymi gemiparezami // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnojj fizicheskojj kul'tury. 2006. no. 6. pp. 17–19.

14. Chernikova L.A., Ustinova K.I., Ioffe M.E. i dr. Bioupravlenie po stabilogramme v klinike nervnykh boleznejj // Bjull. SO RAMN, 2004. pp. 85–91.

15. Shestakova M.V., Lanskaja L.D., Bilimenko A.E. i dr. Obuchenie proizvol'nomu kontrolju EhMG so zritel'nojj obratnojj svjaz'ju v norme i u bol'nykh s postinsul'tnymi gemiparezami: rol' zritel'nojj i proprioceptivnojj afferentacii / V kn.: «Mekhanizmy adaptivnogo povedenija. Tezisy mezhdunarodnogo simpoziuma, posveshhennogo 80-letiju organizacii Instituta fiziologii im. I.P.Pavlova RAN». SPb., 2005. pp. 6.

16. Junusov F.A., Gajjger G., Mikus Eh. Organizacija mediko-social'nojj reabilitacii za rubezhom. Moskva. 2004. 126 p.

17. Boyd R. Physiotherapy management of spasticity // In: Upper motor neuron syndrome and spasticity. – Cambridge University Press. 2001. pp. 96–121.

18. Charlton P., Ferguson D. Orthoses, splinting and casting in spasticity // In: Upper motor neuron syndrome and spasticity. – Cambridge University Press. 2001. pp. 142–165.

19. Childers M. The use of botulinum toxin type a in pain management. 2nd ed. Academic Information Systems. 2008. 133 p.

20. Graboski C., Gray D., Burnham R. Botulinum toxin a versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome // Pain. 2005. Vol. 118. pp. 70–75.

21. Halpem D., Meelhuysen F. Phenol motor point block in the management of muscular hypertonia // Arch. Phys. Med. Rehab. 2007. Vol. 47. pp. 659–664.

22. Katz R., Rymer Z. Spastic hypertonia: mechanisms and measurement // Arch. Phys. Med. Rehab. 1999. Vol. 70. pp. 144–155.

23. Rushton D. Intrathecal baclofen for control of spinal and supraspinal spasticity In: Upper motor neuron syndrome and spasticity. – Cambridge University Press. 2001. pp. 12–78.

24. Taylor E., Morris D., Shaddeu S. Effect of water walking on hemiplegic gait. Aquatic physical therapy // J. Aquatic Sect Am. Phys. Ther. Assoc. 1993. Vol. 1. pp. 10–13.

25. Ward A. A summury of spasticity management – a treatment algorithm // Eur. J. Neurol. 2002. Vol. 9. pp. 48–52.

Рецензенты:

Рыбников В.Ю., д.м.н., доктор психологических наук, профессор, заместитель директора по научной и учебной работе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России;

Александрович Ю.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России.

Работа получена редакцией 07.06.2012.

УДК 159.922.8

СИНДРОМ ВЫГОРАНИЯ МОЛОДОГО ПОКОЛЕНИЯ

[1]Котова Г.Н., [2]Савельев С.И., [3]Зайцев В.М.

[1]Санкт-Петербургский акушерский колледж, Санкт-Перетбург, e-mail: galinakotova12@mail.ru;
[2]Управление Роспотребнадзора по Липецкой области, Липецк, e-mail: saneps@lipets.ru;
[3]ГОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения России, Сант-Петербург, e-mail: rectorat@spbmapo.ru

Статья посвящена актуальной проблеме – распространению синдрома выгорания, как следствие чрезмерной психосоциальной напряженности в жизнедеятельности современного молодого поколения в Российской Федерации. Авторами изучена и представлена динамика показателей суммарных стрессовых нагрузок в молодежной среде за последние десять лет, подробно описаны факторы генеза выгорания и наиболее вероятные версии повышения распространенности этого синдрома. В работе сделан акцент на распространенность чрезмерных стрессовых нагрузок в молодежной среде, приводящих к развитию синдрома выгорания молодого поколения. Важным в статье является рассмотрение авторами причин возникновения эмоционального выгорания молодого человека. Использование многомерного, медико-социального подхода при изучении синдрома выгорания среди молодого поколения представляется весьма актуальным, поскольку рассмотренные в статье особенности молодежи делает ее группой повышенного риска выгорания, со всеми вытекающими социальными последствиями. В том числе в виде формирования равнодушного, циничного отношения к людям, негативных установок к окружающей социальной среде, которые со временем могут прорываться наружу и приводить к социальным конфликтам.

Ключевые слова: синдром выгорания, молодежная среда, психосоциальный стресс, хроническая усталость, торможение, возбуждение

THE BURNOUT SYNDROME OF YOUNG GENERATION

[1]Kotova G.N., [2]Savelev S.I., [3]Zajcev V.M.

[1]Saint-Petersburg midwifery college, St.-Petersburg, e-mail: galinakotova12@mail.ru;
[2]Federal service on supervision in sphere of protection of the rights of consumers and well-being of the person on Lipetsk area, Lipetsk, e-mail: saneps@lipets.ru;
[3]Northwest State medical university it. I.I. Mechnikova of Ministry of Health of Russia, St-Petersburg, e-mail: rectorat@spbmapo.ru

Clause is devoted to an actual problem – to distribution of a syndrome of burning out, as consequence of excessive psychosocial intensity in ability to live of modern young generation in the Russian Federation. Authors study and present dynamics of parameters of total stressful loadings in the youth environment for last ten years, factors geneza burning out and the most probable versions of increase of prevalence of this syndrome are in detail described. In job it is emphasized on prevalence of excessive stressful loadings in the youth environment, leading development of a syndrome of burning out of young generation. In clause consideration by authors of the reasons of occurrence of emotional burning out of the young man is important. Use of the multivariate, medical-social approach at studying a syndrome of burning out among young generation is represented rather actual as the features of youth considered in clause does by its group of the raised risk of burning out, with all following social consequences. Including in the form of formation of the indifferent, cynical attitude to people, negative installations to the surrounding social environment which in due course can break outside and lead to social conflicts.

Keywords: burnout syndrome; youth medium; psychosocial stress; factors of stress; chronic weariness; inhibition; excitement

Одним из самых существенных последствий чрезмерного уровня стрессовых нагрузок является синдром выгорания. Его можно рассматривать как один из болезненных (при самом расширенном понимании термина «болезнь») вариантов защиты, путем блокировки внешних раздражителей, т.е. «отключения» личности от окружающей действительности.

Считается, что патогенетической основой выгорания является истощение защитных сил. Несмотря на явную причинно-следственную зависимость от уровня психосоциальных перегрузок, выгорание не является строго функциональным и единственным следствием запредельного для личности давления социально-психологических нагрузок. Как правило, здесь имеет место результат взаимодействия многих, пока еще до конца не изученных причин, в том числе лежащих и вне социальной среды (например, генетических).

Динамика высшей нервной деятельности человека сложна и до конца еще не изучена. Однако у специалистов, занимающихся высшей нервной деятельностью человека, в настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что перегрузка ЦНС в принципе может проявляться не только в виде тормозных процессов, но и в виде лавинообразного нарастания процессов возбуждения. И вариантом социального проявления такого возбуждения, особенно в сочетании с искусственно создаваемыми

факторами «разогрева толпы», могут быть массовые беспорядки, возникающие вроде бы спонтанно, на фоне относительного социального благополучия.

Независимо от вариантности проявления, процесс выгорания, по аналогии с выгоранием материальных объектов, является деструктивным процессом. Как следствие, человек оказывается неспособным реализоваться в конструктивных действиях, резко повышается вероятность проявления различных форм девиантного поведения, появляются или усугубляются существовавшие ранее болезни, психосоматические расстройства, быстро развивается зависимость от алкоголя и различных психоактивных веществ, с помощью которых люди пытаются корректировать неадекватность своих реакций.

Первые научные работы по данной проблеме появились в 70-е годы в Соединенных Штатах Америки. В 1974 году американским психологом H. Frendenberger впервые был описан феномен (истощение, потеря мотиваций и ответственности в процессе профессиональной деятельности), который он наблюдал у себя и своих коллег и назвал его – «burnout» (выгорание). В Международной классификации болезней (МКБ-10) синдром эмоционального выгорания отнесен к рубрике Z 73.0. – «Стресс, связанный с трудностями поддержания нормального образа жизни».

Большинство российских и зарубежных ученых синдром выгорания (далее «выгорание») рассматривают, как последствие, стрессовых перегрузок в процессе трудовой деятельности человека.

Цель исследования: изучение распространенности показателей суммарных стрессовых нагрузок в молодежной среде в динамике 10 лет и разработка методических подходов к изучению различных вариантов развития и проявления синдрома выгорания.

Материал и методы исследования

Проведено медико-социальное исследование среди 1500 лиц женского и мужского пола в возрасте 16–29 лет, обучающихся в различных типах образовательных учреждений Липецкой области. Обследование проводилось методом анонимного анкетирования в 2000 и 2010 годах.

Результаты исследования и их обсуждение

Как свидетельствовали результаты наблюдения за период 2000 и 2010 гг., среди учащейся молодежи при рассмотрении частоты и интенсивности жалоб на стрессовые нагрузки без учета «источников» их возникновений, показатели распространенности таких стрессов (далее суммарных стрессов) существенным образом не изменялись ($\chi^2 = 6,6$ при $P = 0,09$ и $C_{норм} = 0,08$). Высокие уровни суммарных стрессовых нагрузок в 2000 году отмечались в 1,9 ± 0,6% случаев, в 2010 году – в 4,1 ± 0,7%. Соответственно умеренные нагрузки – в 25,7 ± 1,8 и 23,4 ± 1,6% случаев, низкие – в 42,8 ± 2,1 и 40,4 ± 1,8% случаев. Отсутствие суммарных стрессов отметили соответственно 29,5 ± 1,9 и 32,1 ± 1,8% респондентов.

При ранжировании интенсивности стрессовых нагрузок указанные выше группы распределились следующим образом: подгруппа лиц с признаками выгорания составила, по данным исследования 2000 года, – 9,6 ± 1,1%, по данным 2010 года – 8,1 ± 1,1% от числа обследованных молодых людей в каждом году. Подгруппа лиц в стадии компенсации составила 11,4 ± 1,2 и 17,7 ± 1,4% соответственно. Результаты анализа показали, что группа респондентов с признаками низких психосоциальных нагрузок в 2000 году составляла 79,0 ± 1,5%, в 2010 году – 74,3 ± 1,6%. Таким образом, за период с 2000 по 2010 г. в распределении этих показателей среди учащейся молодежи существенных различий выявлено не было.

Следует отметить, что к числу признаков синдрома выгорания относятся и специфические изменения психосоциального статуса молодых людей. Так, результаты проведенного наблюдения показали, что среди обследованных лиц, отнесенных в группу выгорания, были удовлетворены взаимоотношениями в коллективе 31,3 ± 4,1% респондентов, в группе лиц с компенсированным уровнем нагрузок – 36,6 ± 3,3%, в группе низких психосоциальных нагрузок – 62,2 ± 1,5% ($\chi^2 = 91,6$ при $P >> 0,001$ и $C_{норм} = 0,30$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в семьях учащейся молодежи: среди молодых людей, отнесенных в группу выгорания, считали, что семейная обстановка не способствует хорошему отдыху 23,9 ± 3,7% респондентов, в группе с компенсированным уровнем нагрузок – 16,7 ± 2,5%, в группе низких психосоциальных нагрузок –7,8 ± 0,8% ($\chi^2 = 56,1$ при $P >> 0,001$ и $C_{норм} = 0,23$).

«Семейные» конфликты из-за переутомления отмечали 49,6 ± 4,4% молодых людей из группы выгорания, 32,1 ± 3,2% – из группы компенсированных нагрузок и только 14,8 ± 1,1% – из группы низких психосоциальных нагрузок.

Результаты проведенного нами обследования свидетельствуют, что синдром выгорания у молодежи может возникать и не будучи однозначно детерминированным

профессиональной деятельностью (учебой). Связано это с тем, что учеба и другие стороны жизнедеятельности молодого человека очень тесно взаимосвязаны, теснее, чем у взрослого, который в свободное время, как правило, «отключается» (пусть даже частично) от проблем работы. Способность «отключаться» от производственных проблем рассматривается современными медиками, как один из факторов противостояния производственным стрессам, хотя определенная связь психосоциальных аспектов трудовой и бытовой жизнедеятельности всегда сохраняется, даже если и не афишируется. Неслучайно, при анализе причин домашних конфликтов подростков, обычно дается объяснение: «...это школа». В школе: «... это домашняя обстановка». «На улице» недобрым словом сразу вспоминают и школу, и домашнюю обстановку.

В настоящее время специалисты выделяют множество факторов профессионального выгорания и многие из них имеют свои прямые аналоги, характерные для повседневной жизнедеятельности современных молодых людей. В основе генеза синдрома выгорания у молодых людей всегда лежит целый комплекс психосоциальных факторов, в том числе и не связанные с учебной деятельностью такие стрессовые факторы, как отсутствие или недостаток поддержки со стороны товарищей и близких людей; невозможность молодому человеку существенно влиять на принятие жизненно важных решений, из-за отсутствия навыков таких решений; возросшая ответственность за свои поступки; больно бьющие по самолюбию молодого человека неудачи; боязнь будущей профессиональной «неуспешности». Бесперспективная, в том числе и кажущаяся бесперспективной, обязательная образовательная и бытовая деятельность; проблемы социализации, самоутверждения в социальной среде, агрессивное влияние средств массовой информации, нехватка времени и условий для самовыражения личности и т.п. К ним присоединяются появившиеся в России в последние два десятилетия неопределенность получения работы по специальности и (или) образованию, раннее пресыщение навязываемой со стороны средствами массовой информации развлекательной стороной жизни.

Пропагандируемый в современном обществе потребительский подход, навязывание жизненных достижений путем участия в развлекательных шоу и аналогичных мероприятиях на «поле внепроизводственной деятельности», а также путем различных силовых акций и девиантного поведения вызывают у молодых людей формирование жизненных притязаний, несоответствующих получаемому по образованию профессиональному статусу. Сюда же добавляются и ограничения (в том числе и кажущиеся) свободы поведения, необходимость перераспределения времени, которое должно использоваться иначе, чем в детстве и подростковом периоде, появление определенных проблем в ходе не всегда безболезненной перестройки семейной жизни, неразвитость у молодых людей способности не допускать перенесения кризисов из одной сферы жизнедеятельности в другую.

Все эти и тому подобные многочисленные факторы в процессе жизнедеятельности молодого человека могут усугубляться обостренными в этот период жизни объективными психометрическими особенностями личности (экстернализм, интернализм и т.п.).

Теоретически, учитывая известные алгоритмы взаимодействия сложных психосоциальных реакций, выгорание можно рассматривать как многомерную систему, в которой взаимоувязаны несколько вариантов развития и проявления синдрома. С нашей точки зрения, наряду с общепринятым в настоящее время «тормозным» вариантом выгорания, необходимо иметь в виду и возможность существования выгорания в варианте «Перевозбуждение». Понятно, что варианты «Перевозбуждение» или «Торможение» требуют своей доказательной базы и, в первую очередь, понимания общих принципов их сосуществования (рисунок).

В то же время при рассмотрении «тормозного варианта» развития синдрома выгорания следует дифференцировать этот синдром от хронической усталости, которая, кстати, довольно часто сопутствует выгоранию. При синдроме хронической усталости пациентов беспокоит прогрессирующая усталость, снижение работоспособности; плохая переносимость ранее привычных нагрузок; мышечная слабость; боль в мышцах; расстройства сна; головные боли; забывчивость; раздражительность; снижение мыслительной активности и способности к концентрации внимания, может регистрироваться длительный субфебрилитет, боли в горле и др. При выгорании эта симптоматика, в целом, сохраняется, но становится более интенсивной. И главное, – появляются вполне сформировавшиеся патологические состояния и болезни. Статистически это можно наблюдать в виде увеличения числа пограничных между болезнью и здоровьем острых состояний и реакций с последующим преобладанием хронических болезней. При этом количество патологических состояний и их тяжесть возрастает по «принципу ускорения», когда уже развив-

шаяся стресс-реакция приводит к новым стрессам и соответствующим последствиям по «принципу заразительности». Рассмотрение стойких патологических поражений, как дифференциального признака выгорания, обусловлено тем, что синдром выгорания – один из вариантов стадии истощения (по Г. Селье – третьей стадии стресса), которая проявляется в появлении стойких патологических состояний.

Различные версии выгорания в виде вариантов «Торможения» и «Перевозбуждения»

Первая версия вариантов выгорания, представленная на рисунке, отражает концепцию независимого существования выгорания в виде разнонаправленных систем перевозбуждения или торможения. Эта версия соответствует теории удовлетворенности трудом Ф. Херцбергера, считавшего, что у человека существует *не одна система* потребностей (и соответственно последствий неудовлетворенных потребностей в виде дистресса), а две качественно различные и независимые системы (Арон Р., 1992). Обе эти системы являются разнонаправленными и прямо несвязанными плоскостями человеческого поведения. Соответственно состав факторов дистресса может быть разным в разнонаправленных системах.

Вторая версия, – в представленной схеме соответствует общепринятым в физиологии человека взглядам на последовательное единство процессов развития возбуждения и запредельного торможения.

Третья версия является компромиссной, поскольку отражает возможное параллельное развитие тормозного выгорания и выгорания по типу перевозбуждения с конечным «выходом» на один какой-либо суммарный итог.

Следует отметить, что признание второй или третьей версии развития процессов выгорания позволяет говорить о том, что увеличение группы выгорания в тормозном варианте развития этого процесса свидетельствует о параллельном, пусть даже до поры до времени скрытом, увеличении группы «перевозбуждения».

Выводы

Таким образом, на сегодняшний день использование многомерного, медико-социального подхода при изучении синдрома выгорания среди молодого поколения представляется весьма актуальным, поскольку перечисленные особенности молодежи делают ее группой повышенного риска выгорания со всеми вытекающими социальными последствиями. В том числе в виде формирования равнодушного, циничного отношения к людям, негативных установок к окружающей социальной среде, которые со временем могут прорываться наружу и приводить к социальным конфликтам.

Список литературы

1. Арон Р. Этапы развития социологической мысли. – М.: Издательская группа «Прогресс-Политика», 1992. – 608 с.

2. Бойко В.В. Синдром «эмоционального выгорания» в профессиональном общении. – СПб.: Питер, 1999. – 105 с.

3. Оценка восприятия молодежью рисков утраты здоровья как методологическая проблема профилактики / В.М. Зайцев, Г.Н. Котова, Т.С. Савельева, Н.В. Заикина // Здоровье нации – основа процветания России: материалы III Всероссийского Форума / под ред. акад. РАМН, проф. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С. 203–204.

4. Психосоциальный стресс и показатели состояния здоровья учащихся / Г.Н. Котова, В.М. Зайцев Е.А., Савельева И.В. , Семушина, Н.В. Заикина // Госсанэпидслужбе России 80 лет: реальность и перспективы: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию создания госсанэпидслужбы России / под ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко и А.И. Потапова. – Ч.2. – М., 2002. – С. 227–231.

5. Орел В.Е. Синдром психического выгорания личности. – М.: Ин-т психологии РАН, 2005. – 329 с.

6. Savelyev S.I., Kotova G.N., Zaitsev V.M. Hygienic anxiety as health loss risk estimation criterion. //European journal of natural history. – 2007. – № 3.– P. 85–87.

References

1. Aron R. Jetapy razvitija sociologicheskoj mysli. – M., Izdatel'skaja gruppa «Progress-Politika», 1992. 608 p.

2. Bojko V.V. Sindrom «jemocional'nogo vygoranija» v professional'nom obwenii. SPb.: Piter, 1999. 105 p.

3. Zajcev V.M., Kotova G.N., Savel'eva T.S., Zaikina N.V. Ocenka vosprijatija molodezh'ju riskov utraty zdorov'ja kak metodologicheskaja problema profilaktiki.//Zdorov'e nacii – osnova procvetanija Rossii: Materialy III Vserossijskogo Foruma/ Pod red. akad. RAMN, prof. G.G. Oniwenko, A.I. Potapova. Moskva, 2007. pp. 203–204.

4. Kotova G.N., Zajcev V.M., Savel'eva E.A., Semushina I.V., Zaikina N.V. Psihosocial'nyj stress i pokazateli sostojanija zdorov'ja uchawihsja // Gossanjepidsluzhbe Rossii 80 let: real'nost' i perspektivy: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii, posvjawennoj 80-letiju sozdanija gossanjepidsluzhby Rossii /Pod red. akad. RAMN G.G. Oniwenko i A.I. Potapova. Ch.2. M., 2002. pp. 227–231.

5. Orel V.E. Sindrom psihicheskogo vygoranija lichnosti. M.: In-t psihologii RAN, 2005. 329 p.

6. Savelyev S.I., Kotova G.N., Zaitsev V.M. Hygienic anxiety as health loss risk estimation criterion. //European journal of natural history. 2007. no. 3. pp. 85–87.

Рецензенты:

Мурузов В.Х., д.м.н., заместитель председателя областного Совета депутатов Липецкой области, г. Липецк;

Шуршуков Ю.Ю., д.м.н., заместитель начальника Управления здравоохранения администрации Липецкой области, г. Липецк.

Работа получена редакцией 28.06.2012.

УДК 616.314.17-008.1:612.017.1]:615.37

РОНКОЛЕЙКИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Кравченко Е.В., Кравченко Д.С.

ГБОУВПО«Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Краснодар, e-mail: KravchenkoStom@mail.ru

В статье приводится оценка результатов комплексного лечения пародонтита разработанным нами методом с применением иммуностимулятора ронколейкина. Ронколейкин обладает иммуномодулирующим действием, направленным на усиление противовоспалительного и регенерирующего действия, и является рациональным медикаментозным средством при лечении генерализованного пародонтита. Целью исследования было определение влияния ронколейкина на уровень прововоспалительных цитокинов: интерлейкина-1(ИЛ-1α), гамма-интерферона (γИФ), фактора некроза опухоли (ФНОα) в сыворотке крови и смывах пародонтальных карманов при лечении пародонтита. Проведены клинические, рентгенологические и иммунологические исследования. Установлена эффективность лечения пародонтита при использовании в комплексном лечении рекомбинантного ИЛ-2-ронколейкина. Предлагаемый способ отличается простотой, сокращённым сроком комплексного лечения и длительной ремиссией. Данное исследование относится как к стоматологии, так и к клинической иммунологии.

Ключевые слова: пародонтит, иммунология, цитокины, ронколейкин

RONKOLEIKIN IN COMPLEX TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE

Kravchenko E.V., Kravchenko D.S.

State budget educational institution of higher professional education 'Kuban State Medical University', Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: KravchenkoStom@mail.ru

The article contains the assessment of the results of complex treatment of periodontal disease by means of our newly invented method applying an immunoamplifier Ronkoleirin. Ronkoleirin possesses immune stimulative properties, intended to reinforce anti-inflammatory and reactivating effect. Therefore, it comprises a sustainable medicated means of treatment of generalized periodontics. The aim of the research was to indentify the influence of Ronkoleirin on the level of inflammatory cytokines: interleukine-1 (IL-1α), gamma interferon (INF-γ), tumor necrosis factor (TNF-α) in blood serum and gingival pocket lavage during periodontitis treatment. Clinical, radiological and immunological research have been carried out. The effectiveness of treatment of periodontites applying recombinant IL-2-Ronkoleikin in complex treatment has been proved positive. The suggested method is distinguished by its simplicity, reduced treatment period and prolonged remission. This research is applicable to both dentistry and immunology.

Keywords: periodontitis, immunology, cytokines, ronkoleikin

В настоящее время благодаря быстрому развитию клинической иммунологии исследователей привлекли иммунологические аспекты болезней пародонта [2, 3, 4, 5, 6]. Иммунологические показатели больных с заболеванием пародонта позволяют рассматривать данное заболевание как иммунодефицитное состояние, требующее иммунокорригирующей терапии [1, 7, 8]. Это привело к поиску новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний пародонта, обладающих выраженной способностью стимулировать многокомпонентные защитные реакции организма. Одним из таких препаратов является ронколейкин, представляющий собой новое поколение иммуномодуляторов. Действующим началом ронколейкина является интерлейкин-2 (ИЛ-2), относящийся к классу цитокинов. Ронколейкин – лекарственная форма рекомбинантного (полученного методами генной инженерии) дрожжевого интерлейкина-2 человека, который проявляет множественное иммуностимулирующее действие. Основанием для выбора лечения пародонтита иммунорегулятора ронколейкина послужили сведения о его широкой фармакотерапевтической активности – иммунорегулирующей, противовоспалительной и регенерирующей. В связи с тем, что цитокинотерапия не нашла должного применения в лечении воспалительных заболеваний пародонта, представляется актуальным вопрос об эффективности применения рекомбинантного ИЛ-2- ронколейкина в комплексном лечении пародонтита.

Цель исследования: изучить результаты применения ронколейкина в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 68 человек в возрасте от 30 до 50 лет. Из 53 пациентов, взятых на лечение, у 25 – был диагностирован генерализованный пародонтит лёгкой степени, у 28 – средней степени тяжести. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц. В исследование не включались пациенты с выраженными дефектами зубных рядов и соматическими заболеваниями.

В зависимости от проводимого метода лечения пациенты были распределены на группы: основную, включающую три подгруппы, и контрольную.

Предлагаемый способ комбинированного лечения осуществляли следующим образом: снимали зубные отложения, устраняли травматическую окклюзию и проводили кюретаж по показаниям, обрабатывали раневую поверхность раствором ронколейкина. Раствор ронколейкина готовили в соответствии с инструкцией. Ежедневно вводили ронколейкин с турундами в пародонтальные карманы, накладывали местно-защитную повязку («Vocopac») (первая подгруппа больных), или путём электрофореза на слизистую оболочку альвеолярной части десны (вторая подгруппа больных). Курс лечения с ронколейкином составлял 5 дней. Параллельно больному назначали витамины А, В2, аскорутин в общепринятых дозах. В третьей подгруппе больных проведено комплексное лечение по общепринятой схеме без добавления ронколейкина.

Для оценки эффективности действия ронколейкина были изучены уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-2α, γИФ и ФНОα в сыворотке крови и смывах пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени до лечения, через 1 месяц после его окончания, через 6 месяцев и у здоровых лиц.

Для изучения уровня цитокинов в сыворотке осуществляли забор крови из локтевой вены в количестве 5 ml. Смывы пародонтальных карманов получали после их двукратного промывания 9%-м раствором хлорида натрия в количестве 5 ml. Забор материала (кровь и смывы пародонтальных карманов) проводили при идентичных условиях в утренние часы натощак.

Уровень провоспалительных цитокинов определяли двухфазным иммуноферментным сэндвич-методом, используя наборы реактивов фирмы «BeringerManngeim» (Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

Лечение пациентов с пародонтитом было начато с контроля гигиены полости рта. Проводили комплексное лечение пародонтита по традиционной схеме, с дополнением ронколейкина в течение 5 дней.

Основные клинические эффекты непосредственно в процессе лечения заключались в быстром купировании воспаления (на 2–3 день), ускорении эпитализации пародонтальных карманов (3–4 день), сокращении сроков лечения (в 2 раза).

Динамика параметров провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и смывах пародонтальных карманов до начала лечения и через 1 месяц после его окончания у больных хроническим генерализованным пародонтитом свидетельствует о том, что применённые нами методики изменяют уровни цитокинов в различной степени. Цитокиновый профиль больных пародонтитом лёгкой и средней степени тяжести представлен в табл. 1–6.

Таблица 1

Показатели провоспалительных цитокинов (ИЛ-1α, ФНОα, γИФ) в сыворотке крови больных генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени до и через 1 месяц после лечения (M ± m)

Сроки наблюдений	ИЛ-1α (пг/**мл**)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	25,14 ± 3,86	25,14 ± 3,86	25,14 ± 3,86	25,14 ± 3,86	25,14 ± 3,86	25,14 ± 3,86
До лечения	37,02 ± 3,53	40,60 ± 5,14	36,64 ± 7,25	40,10 ± 5,11	38,14 ± 8,65	41,40 ± 5,28
После лечения	29,04 ± 4,12	30,54 ± 4,18	26,50 ± 3,32	28,14 ± 3,65	34,02 ± 4,03	36,40 ± 4,38

Таблица 2

Сроки наблюдений	ФНОα (пг/мл)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы
До лечения	66,60 ± 11,55	72,50 ± 6,35	69,41 ± 9,65	73,12 ± 5,66	67,86 ± 10,64	71,61 ± 5,87
После лечения	37,65 ± 4,00	39,25 ± 7,00	28,14 ± 3,65	30,50 ± 3,75	62,84 ± 7,65	68,40 ± 11,25

Таблица 3

Сроки наблюдений	γИФ (пг/мл)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	25,60 ± 3,45	25,60 ± 3,45	25,60 ± 3,45	25,60 ± 3,45	25,60 ± 3,45	25,60 ± 3,45
До лечения	78,65 ± 14,35	92,80 ± 10,50	79,40 ± 13,12	91,90 ± 9,89	76,36 ± 12,19	93,75 ± 10,11
После лечения	35,82 ± 6,41	39,40 ± 5,65	28,08 ± 5,34	29,40 ± 6,82	68,65 ± 7,55	75,14 ± 7,68

Таблица 4

Показатели провоспалительных цитокинов (ИЛ-1α, ФНОα, γИФ**)** в смывах пародонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени до и через 1 месяц после лечения (M ± **m)**

Сроки наблюдений	ИЛ-1α (пг/мл)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	5,86 ± 0,95	5,86 ± 0,95	5,86 ± 0,95	5,86 ± 0,95	5,86 ± 0,95	5,86 ± 0,95
До лечения	18,61 ± 2,10	20,16 ± 3,25	18,85 ± 2,41	19,98 ± 2,75	18,47 ± 1,98	20,47 ± 2,96
После лечения	12,35 ± 1,90	14,30 ± 2,14	6,55 ± 1,84	7,45 ± 2,65	14,30 ± 2,14	18,30 ± 4,28

Таблица 5

Сроки наблюдений	ФНОα (пг/мл)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
До лечения	21,55 ± 2,86	32,44 ± 3,86	22,63 ± 1,96	33,70 ± 2,01	20,16 ± 1,86	31,45 ± 1,55
После лечения	12,20 ± 0,85	16,35 ± 4,65	10,00 ± 2,02	14,24 ± 3,95	18,25 ± 1,50	26,13 ± 3,46

Таблица 6

Сроки наблюдений	γИФ (пг/мл)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	5,42 ± 0,95	5,42 ± 0,95	5,42 ± 0,95	5,42 ± 0,95	5,42 ± 0,95	5,42 ± 0,95
До лечения	18,65 ± 2,28	22,40 ± 5,35	18,80 ± 2,32	22,65 ± 4,65	18,56 ± 2,50	22,18 ± 4,63
После лечения	10,45 ± 1,50	11,88 ± 3,40	6,65 ± 0,85	7,68 ± 1,86	14,30 ± 2,82	18,31 ± 2,16

Как видно из таблиц, при сравнительном изучении показателей ИЛ-1α, ФНОα и γИФ в сыворотке крови и смывах из пародонтальных карманов у больных хроническим генерализованным пародонтитом до лечения, через 1 месяц после его окончания и у лиц контрольной группы выявлены статистически значимые изменения уровней провоспалительных цитокинов. Содержание ИЛ-1α в сыворотке крови у больных генерализованным пародонтитом в 1,5 раза превышало его уровень в контрольной группе (40,60 ± 5,14 пг/мл против 25,14 ± 3,86 пм/мл), ($p < 0,05$). Так, в сыворотке крови контрольной группы ФНОα определялись следовые количества, тогда как у больных пародонтитом показатель его был высокий (74,50 ± 6,35 пг/мл), ($p < 0,05$). Уровень γИФ у больных пародонтитом в четыре раза выше показателей контрольной группы (92,80 ± 10,50 пг/мл против 25,6 ± 3,45 пг/мл), ($p < 0,05$).

В смывах пародонтальных карманов уровень ИЛ-1α у больных генерализованным пародонтитом был в четыре раза выше, чем в контрольной группе (20,16 ± 3,25 пг/мл против 5,86 ± 0,95 пг/мл), ($p < 0,05$). ФНОα у лиц контрольной группы не определялся, у больных пародонтитом был высокий (32,44 ± 3,86 пг/мл), ($p < 0,05$). Содержание γИФ, как и ИЛ-1α, у больных пародонтитом увеличилось в четыре раза по сравнению с контрольной группой (22,40 ± 5,35 пг/мл против 5,42 ± 0,95 пг/мл), ($p < 0,05$).

Из анализа показателей провоспалительных цитокинов следует, что у больных генерализованным пародонтитом по сравнению с контрольной группой происходит увеличение ИЛ-1α, ФНОα и γИФ как в сыворотке крови, так и в смывах пародонтальных карманов. Содержание провоспалительных цитокинов и глубина воспалительного процесса взаимосвязаны. Существует прямая зависимость между уровнем провоспалительных цитокинов и тяжестью заболевания. Полученные результаты достоверно свидетельствуют об участии и роли провоспалительных цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта.

Изменения параметров провоспалительных цитокинов в сыворотке крови до начала лечения и после его окончания у больных генерализованным пародонтитом свидетельствуют о том, что наиболее выражены и статистически достоверны различия в результате лечения больных первой и второй подгрупп лёгкой и средней степени отмече-

ны для ФНОα и γИФ, содержание которых уменьшилось в два раза, но не достигло уровня контрольной группы. Только во второй подгруппе показатели ИЛ-1α соответствовали данным здоровых лиц. У больных пародонтитом третьей подгруппы после лечения уровень цитокинов ИЛ-1α, ФНОα и γИФ был снижен незначительно по сравнению с исходными данными.

Синтез провоспалительных цитокинов в смывах пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени в результате лечения был значительно уменьшен. Так, в первой и второй подгруппах больных после лечения был снижен уровень всех исследуемых цитокинов в два раза по сравнению с исходным, однако, он оставался увеличенным по отношению к контрольной группе. В третьей подгруппе больных восстановление уровня цитокинов было незначительным.

Таким образом, у пациентов, получавших ронколейкин методом электрофореза, отмечалась нормализация продукции ИЛ-1α как в сыворотке крови, так и в смывах пародонтальных карманов, γИФ – в смывах, но продолжалась выработка ФНОα. Содержание цитокинов в подгруппе больных, комбинированное лечение которым проводили с ронколейкином, вводимого на аппликациях или турундах, уменьшилось в 1,5 раза, но превышало показатели контрольной группы. У больных, курс лечения которым проведён по общепринятой схеме без ронколейкина показатели цитокинов мало отличались от исходных.

При диспансерном наблюдении больных через 6 месяцев отмечалась стабилизация процесса. При сравнительном изучении ортопантомограмм до лечения и через 6 месяцев наблюдалось увеличение плотности костной ткани, восстановление структуры костной ткани гребней межальвеолярных перегородок почти на всём протяжении верхней и нижней челюсти.

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что отдалённые результаты лечения хронического генерализованного пародонтита свидетельствовали о превышающей в 2 раза клинической ремиссии больных, лечение которым проводилось по предлагаемой нами методике с цитокинотерапией, по сравнению с пациентами, лечение которым проводилось без ронколейкина.

Ронколейкин безвреден, не имеет противопоказаний, хорошо переносится больными, методика его применения проста и доступна врачу любой квалификации. Результаты лечения хронического генерализованного пародонтита позволяют оценить применяемую методику в комплексном лечении как патогенетическую и достаточно эффективную, позволяющую добиться хороших результатов лечения.

Список литературы

1. Аскерова С.Ш. Лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с применением иммуномодулятора Полиоксидония: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2005. – 25 с.

2. Барер Г.М. Системы локальной доставки лекарств в лечении пародонтита: обзор литературы // Парадонтология. – 2002. – № 3. – С. 23–27.

3. Беляева О.В. Влияние комплексной терапии на показания местного иммунитета больных пародонтитом // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, № 4. – С. 34– 37.

4. Булгакова А.И. Обоснование местного применения иммуномодулирующих препаратов при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2004. – 24 с.

5. Гречишников В.И., Федько М.Ю. Иммунологическая оценка динамики развития гингивита и пародонтита // Новое в стоматологии. – Ставрополь, 2000. – С. 17– 19.

6. Кукушкина Е.А. Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели иммунитета и неспецифической резистентности больных пародонтитом: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Чита, 2004. – 19 с.

7. Маланьин И.В. Современные методы комплексной терапии заболеваний пародонта: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Волгоград, 2005. – 38 с.

8. Федько М.Ю. Лечение воспалительных заболеваний пародонта в комплексе с иммунокоррекцией: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Краснодар, 2000. – 19 с.

References

1. AskerovaS.Sh. *Lechenie hronicheskogo generalizovannogo parodontita srednej stepeni tjazhesti s primeneniemim munomoduljatora Polioksidonija*: *avtoref. dis*. … kand. med. nauk. Moskov, 2005. 25 p.

2. Barer G.M. *Sistemy lokalnoj dostavki lekarstv v lecheniiparodontita: obzorliteratury, Paradontologija*. 2002. no. 3. pp. 23–27.

3. Beljaeva O.V. *Vlijanie kompleksnoj terapii na pokazanija mestnogo immuniteta bolnyh parodontitom, Citokiny i vospalenie*. 2002. T.1, no. 4. pp. 34–37.

4. Bulgakova A.I. *Obosnovanie mestnogo primenenija immunomodulirujuwih preparatov pri kompleksnom lechenii hronicheskogo generalizovannogo parodontita: avtoref. dis*. … d-ra med. nauk. Moskov, 2004. 24 p.

5. Grechishnikov V.I., Fedko M.Ju. *Immunologicheskaja ocenka dinamiki razvitija gingivita i parodontita, Novoe v stomatologii*. Stavropol. 2000. pp. 17–19.

6. Kukushkina E.A. *Vlijanie immunomodulirujuwej terapii na pokazateli immuniteta i nespecificheskoj rezistentnosti bolnyh parodontitom: avtoref. dis*. … kand. med. nauk. Chita, 2004. 19 p.

7. Malanin I.V. *Sovremennye metody kompleksnoj terapii zabolevanij parodonta: avtoref. dis*. … d-ra med. nauk. Volgograd, 2005. 38p.

8. FedkoM.Ju. *Lechenie vospalitelnyh zabolevanij parodonta v komplekse s immunokorrekciej: avtoref. dis*. … kand. med. nauk. Krasnodar, 2000. 19p.

Рецензенты:

Гайворонская Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар;

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа получена редакцией 28.06.2012.

УДК 616-007.41+ 611.663

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

[1]Крюкова Н.И., [2]Кулавский В.А., [2]Крюков А.А.

[1]ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр», научный сотрудник, Уфа, e-mail: somvoz@live.ru;

[2]ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава РФ», Уфа

В результате обследования 59 беременных позднего репродуктивного возраста и 35 женщин в возрасте до 35 лет установлены отличия показателей кровотока в маточных артериях и объемного плацентарного кровообращения в I триместре при физиологическом течении беременности у женщин различных возрастных групп, а также угрозе прерывания беременности. Среднее значение VI и VFI у беременных более молодого возраста составило 6,9 и 2,5 %, у беременных старше 35 лет 5,7 % и VFI – 2,0 соответственно ($p < 0,05$). Наиболее выраженные снижения индексов объемного кровотока (VI – 3,6 %, VFI – 1,1) наблюдались при явлениях угрозы прерывания беременности. Динамика значений PI в маточных артериях с 12 до 14 недель имела тенденцию к повышению у женщин позднего репродуктивного возраста и с явлениями угрозы прерывания с 1,35 до 1,55 и с 1,25 до 1,8 соответственно ($p < 0,05$), что может являться прогностическим признаком патологического течения беременности и формирования первичной фетоплацентарной недостаточности. Таким образом, динамика значений PI в маточных артериях с развитием беременности с 12 до 14 недель у беременных позднего репродуктивного возраста имеет тенденцию к росту, что может быть прогностическим признаком патологического течения беременности и развития первичной фетоплацентарной недостаточности. В I триместре беременности с увеличением объема ткани хориона индексы объемного кровотока у беременных позднего репродуктивного возраста и при развитии угрозы прерывания возрастают постепенно, но значения указанных параметров снижены, что свидетельствует о нарушении формирования фетоплацентарного комплекса.

Ключевые слова: беременность, материнский возраст, объемный кровоток, допплерометрия, фетоплацентарная недостаточность

FEATURES OF FORMATION OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANCY LATE REPRODUCTIVE AGE

[1]Kryukova N.I., [2]Kulavsky V.A., [2]Kryukov A.A.

[1]GBUZ «Republican Perinatal Center», Ufa, e-mail: somvoz@live.ru;

[2]GBOU VPO «Bashkir State Medical University of Russia», Ufa

As a result of survey of 59 pregnant women of late reproductive age and 35 women aged under 35 years of established differences between blood flow in the uterine arteries and placental volume blood flow in the first trimester in physiological pregnancy in women of different age groups, as well as the threat of termination of pregnancy. The mean value of VI and VFI in pregnant women younger was 6,9 % and 2,5 in pregnant women older than 35 years of 5,7 % and VFI – 2,0, respectively ($p < 0,05$). The most pronounced reduction of blood flow volume index (VI – 3,6 %, VFI – 1,1) were observed with symptoms of threatened abortion. The dynamics of PI values from 12 to 14 weeks tended to increase in women of late reproductive age and with the threat of interruption symptoms from 1,35 to 1,55 and from 1,25 to 1,8, respectively ($p < 0,05$), which may be a predictor of the pathologies during the pregnancy and the formation of a primary placental insufficiency. Thus, the dynamics of PI values in uterine arteries with the development of pregnancy from 12 to 14 weeks pregnant late reproductive age tends to increase, which may be predictive of the pathological course of pregnancy and the development of primary placental insufficiency. In the I trimester of pregnancy with an increase in tissue blood flow indices of chorion in pregnant women of reproductive age, and late in the development of threat interrupt increase gradually, but the values of these parameters decreased, indicating that violation of fetoplacental complex formation.

Keywords: pregnancy, maternal age, volumetric blood flow, Doppler, fetoplacental insufficiency

Адекватное формирование системы мать-плацента-плод зависит от имплантации плодного яйца, цитотрофобластической инвазии, а также последующей трансформации спиральных артерий. Результаты исследований, выполненных в последние годы, показали, что формирование внутриутробного страдания закладывается в ранние сроки гестации, когда неблагополучие организма женщины, состояние эндо- и миометрия обусловливают неполноценное формирование эмбриона, плода и внезародышевых образований: околоплодной среды, пуповины, плаценты, плацентарного ложа. В связи с этим важным является неинвазивное исследование эндометрия в период имплантации бластоцисты. Нарушение формирования сосудистой системы слизистой матки сопровождается структурными изменениями последней; условия для имплантации эмбриона значительно снижаются [1]. Метод допплерометрического ис-

следования кровотока в фетоплацентарной системе является безопасным, относительно простым и одновременно высокоинформативным в оценке ее функциональных резервов [1, 3].

С целью изучения клинической значимости трехмерной допплерометрии при физиологически протекающей и осложненной угрозой прерывания в ранние сроки гестации беременности обследовано 89 беременных. У 59 женщин беременность наступила в позднем репродуктивном возрасте (группа А), а 30 женщин составили беременные в возрасте до 35 лет (группа В). Средний возраст группы А составил 37,6 ± 1,9 лет, группы В – 26,3 ± 2,6 года. В течении гестации у 22 беременных старшего репродуктивного возраста и у 13 женщин молодого возраста были выявлены клинические проявления угрозы прерывания беременности (группа С). Ультразвуковым подтверждением указанной патологии явилось наличие ретрохориальной гематомы, гипертонус матки и укорочение длины шейки матки. У остальных 37 и 17 женщин соответственно беременность протекала без осложнений.

Ультразвуковое исследование проводилось в 1 триместре в скрининговые сроки (11–13,6 недель беременности). Помимо рутинного скринингового обследования плода, включающего фетометрию, оценку размеров носовой кости, толщины воротникового пространства, подсчета частоты сердечных сокращений, кровотока в венозном протоке плода, определялась локализация и толщина хориона, расстояние от нижнего края хориона до внутреннего зева. Дополнительно в режиме цветного допплеровского картирования (ЦДК) проводили визуализацию маточных сосудов и с помощью спектрального допплера исследовались показатели гемодинамики в маточных артериях (МА). Определяли следующие уголнезависимые показатели кровотока: пульсационный индекс (PI) в обеих маточных артериях (D – правая, S – левая) и систоло-диастолическое отношение (S/D) в указанных сосудах. Оценку кровотока в маточных сосудах проводилось согласно рекомендациям международного Фонда Медицины Плода (FMF). С использованием специальной трехмерной программы VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided Analysis), проводился подсчет объема хориона, а также оценивалась его сосудистая сеть на основании определения индекса васкуляризации VI (Vascularization Index), индекса кровотока FI (Flow Vascularization Index) и васкуляризационно-поточного индекса VFI (Flow Index).

Изучение полученных результатов показателей маточно–плацентарного кровотока выявило отсутствие достоверных различий в значениях пульсационного индекса и систоло-диастолического соотношения у беременных указанных групп. Однако было отмечено, что динамика значений PI с развитием беременности с 12 до 14 недель в группах А и С имела тенденцию к росту (с 1,35 до 1,55 в группе А и с 1,25 до 1,8 в группе С), что может явиться прогностическим признаком патологического течения беременности и формирования первичной фетоплацентарной недостаточности. Пульсационный индекс маточных артерий отражает степень инвазии трофобласта в спиральные артерии. По мнению Мартин А.М. и соавт., увеличение пульсационного индекса (PI) в маточных артериях с 11 до 14 недель имеет чувствительность 11,7% при рождении плодов массой тела менее 10 процентиль и 27,8% для плодов с задержкой внутриутробного плода (ЗВРП), родоразрешенных в 32 недели беременности [5]. Другие авторы сообщают о чувствительности данного индекса 24 и 16% соответственно [3, 4, 8]. Согласно результатам исследований L. Poon и др. [7], в группе пациенток с ЗВРП в 1 триместре отмечалось достоверное повышение PI в МА до 1,087 МоМ в сравнении с группой контроля.

С развитием беременности от 11 до 13,6 недель наблюдается значительное увеличение объема хориона от 12,3 до 163 см³. В зависимости от срока беременности наиболее значимые изменения наблюдались для значений индексов VI и VFI. Указанные индексы имели различия у беременных позднего и молодого возраста. С целью получения значимых результатов исследования показатели объемного кровотока подверглись дальнейшей математической обработке с вычислением медианы индексов VI, FI и VFI.

Среднее значение VI для беременных старше 35 лет было равно 5,7%, VFI – 2,0, а у беременных более молодого возраста соответственно 6,9% и 2,5, что указывает на снижение объемного кровотока у беременных позднего репродуктивного возраста. При исследовании индексов объемного кровотока при угрозе прерывания беременности в группе С выявлено нарушение кровотока в формирующемся хорионе во всех наблюдениях: VI – 3,6%, VFI – 1,1. Проведенный анализ свидетельствует о достоверных различиях значений индексов объемного кровотока у беременных обследуемых групп. Нарушение формирования сосудистой сети хориона выражалось в достоверно значимом ($p < 0,05$) снижении показателей VI, FI ,VFI в группе А и С.

По мнению В.И. Краснопольского и др., [1] при угрозе прерывания беременности

объемный кровоток в хорионе снижается на 18–78 % от нормы. Снижение данных показателей более чем на 55 % не поддается полноценной медикаментозной коррекции и во всех случаях ведет к патологическому течению беременности в поздние сроки. Исследования, проведенные Mercé LT, Barco MJ и др. [6], в течение первого триместра нормальной беременности установили значительное увеличение плацентарного объема и индексов объемного кровотока. Такие же значения получены Л.М. Титченко и др. [2], которые зарегистрировали постепенное увеличение объема хориальной ткани от 5,5 до 158 см³ к 13 неделе гестации. При исследованиях, проводимых в различных участках хориона: краевых и центральных ими – установлено, что в сроке до 11 недель гетероморфизм кровотока в хорионе не выражен, а после 12 недель отмечалось повышение индекса васкулиризации в центральной зоне плаценты.

Таким образом, динамика значений PI в маточных артериях с развитием беременности с 12 до 14 недель у беременных позднего репродуктивного возраста имеет тенденцию к росту, что может быть прогностическим признаком патологического течения беременности и развития первичной фетоплацентарной недостаточности. В I триместре беременности с увеличением объема ткани хориона индексы объемного кровотока у беременных позднего репродуктивного возраста и при развитии угрозы прерывания возрастают постепенно, но значения указанных параметров снижены, что свидетельствует о нарушении формирования фетоплацентарного комплекса. Трехмерная допплерометрия с вычислением показателей объемного кровотока демонстрирует закономерности формирования сосудистого компонента хориона осложненной и физиологически протекающей беременности, может служить критерием отбора пациенток группы высокого риска с патологическим течением беременности уже в I триместре гестации. Профилактические мероприятия у данного контингента позволят снизить показатели материнской заболеваемости и смертности, улучшить перинатальные исходы и существенно сократить экономические затраты на диагностику, лечение и реабилитацию новорожденных.

Список литературы

1. Краснопольский В.И., Туманова В.А., Титченко Л.И. Возможности прогнозирования осложнений беременности при допплерометрии в 1 триместре гестации // Российский вестник акушера- гинеколога. – 2003. – №3. – С. 5–9.

2. Титченко Л.И., Чечнева М.А., Жукова Н.В. Трехмерная реконструкция в 1 триместре беременности // Российский вестник акушера – гинеколога. – 2003. – №5. – С. 16–20.

3. Gomez O., Martinez J.M., Figueras F., et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of pregnancy to detect hypertensive disorders and related complications inunselected populations // Ultrasound in Obstet. and Gynecol. – 2005. – 26 (5). – P. 490–494.

4. Guiot C., Gaglioti P., Oberto M., et al. This three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the evaluation of placental perfusion in normal and growth restricted pregnancy // Ultrasound in Obstet. and Gynecol. – 2009. – Sep, 31 (2). – P. 171.

5. Martin A.M., Bindra R., Nicolaides K. et al. Doppler at 11-14 weeks diagnosis in obstetrics and gynecology // Ultrasound in Obstet. and Gynecol. – 2008. – Feb, 31 (2). – P. 171–176.

6. Mercé L.T., Barco M.J., Alcázar J.L., et al. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2009. – Mar; 200(3). – P. 315.

7. Poon, L.C.Y., Kametas N., Maiz N, et al. First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy // Hypertension. – 2009. – V.53. – P. 812–818.

8. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME,et al. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein a levels. // J Ultrasound Med. – 2009. – Dec; 28(12). – P. 1615–1622.

References

1. Krasnopolsky V., Tumanov VA, LI Titchenko Features predicting pregnancy complications when Doppler in a trimester // Russian Journal of obstetrician-gynecologist. – 2003. – № 3. – P. 5–9.

2. Titchenko LI, Chechneva MA, Zhukova, NV Three-dimensional reconstruction in a trimester / / Russian Journal of obstetrician – gynecologist. – 2003. – № 5. – P. 16–20.

3. *Gomez O., Martinez J.M., Figueras F., et al*. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of pregnancy to detect hypertensive disorders and related complications inunselected populations // Ultrasound in Obstet. and Gynecol. – 2005. – 26 (5). – P. 490–494.

4. *Guiot C., Gaglioti P., Oberto M., et al.* This three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the evaluation of placental perfusion in normal and growth restricted pregnancy // Ultrasound in Obstet. and Gynecol. – 2009. – Sep, 31 (2). – P. 171.

5. *Martin A.M., Bindra R., Nicolaides K. et al.* Doppler at 11-14 weeks diagnosis in obstetrics and gynecology // Ultrasound in Obstet. and Gynecol. – 2008. – Feb, 31 (2). – P. 171–176.

6. *Mercé L.T., Barco M.J., Alcázar J.L., et al*. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2009. – Mar; 200(3). – P. 315.

7. *Poon, L.C.Y., Kametas N., Maiz N, et al.* First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy // Hypertension. – 2009. – V. 53. – P. 812–818.

8. *Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME,et al*. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein a levels. // J Ultrasound Med. – 2009. – Dec; 28(12). – P. 1615–1622.

Рецензенты:

Сахаутдинова И.В., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №3, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа;

Ящук А.Г., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа.

Работа получена редакцией 28.06.2012.

УДК 612. 66-03.00.13

КОМПЛЕКСНОЕ ФИЗИОЛОГО-АНТРОПОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Лаптева Е.А., Любовцев В.Б.

Московский государственный педагогический университет, Москва, e-mail: sonu@live.ru

Статья посвящена анализу физического развития школьников 10–16 лет, проживающих в условиях современного мегаполиса (г. Москва). В 2011–2012 году проводили исследования антропометрических показателей у учащихся 4–10 классов (192 чел.) школы № 1245 г. Москвы. Установлена рассогласованность антропометрических и функциональных показателей у детей с разной функциональной нагрузкой. Так, несмотря на то, что антропометрические показатели у слаботренированных детей совпадают на 47,4% с нормативами, функциональные возможности сердечно-сосудистой системы исследуемых, чаще всего снижены. Это проявляется в виде гипертензии (у мальчиков – 28,7%, у девочек – 36,8%) и в гипотензии (у мальчиков – 6,9%, у девочек – 11,2%), что может быть предиктором донозологического состояния. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выраженное напряжение ССС и механизмов регуляции в большей степени наблюдается у мальчиков, нежели у девочек. В связи с этим определен критический период функционального состояния ССС, у девочек является возраст 12, 13 и 14 лет, а у мальчиков возраст 13,14 и 15 лет. В этот период необходимо обратить внимание на физическое состояние ребенка, в противном случае нарастающая дисфункция ССС может привести к донозологическому состоянию. Таким образом, проведенное исследование показало, что за последние 10–15 лет имеется отчетливая тенденция ускорения физического развития школьников, сопровождающаяся повышением нагрузки на ССС, что необходимо в настоящее время принимать во внимание при работе с данной категорией лиц.

Ключевые слова: физическое развитие, школьники, антропометрические показатели

INTEGRATED PHYSIOLOGICAL – ANTHROPOMETRIC INVESTIGATION OF CHILDREN AND TEENS'S HEALTH

Lapteva E.A., Lubovtcev V.B.

Moscow State Pedagogical University, Moscow, e-mail: sonu@live.ru

The article is devoted to the analysis of physical development of 10-16 years old school students in the conditions of inhabitancy in the modern megalopolis (Moscow). According to the study of anthropometric indicators for students of 4–10 grades (192 people, school number 1245, Moscow), carried out in 2011–2012, mismatch of anthropometric and functional parameters of children with different functional capacity was established. Thus, despite the fact that the anthropometric figures of poortraned children coincide at 47,4% with the standards, the functionality of the cardiovascular system under study is often reduced. It is manifested in the form of hypertension (boys – 28,7%, girls – 36,8%) of cases and in the form of hypotension (boys – 6,9%, girls – 11,2%), which may be a predictor of prenosological state. It is manifested in the form of hypertension (boys – 28,7%, girls- 36,8% of cases) and in the form of hypotension (boys – 6,9%, girls – 11,2% of cases), which may be a predictor of prenosological state. The results suggest that the pronounced stress and cardiovascular mechanisms of regular modulation to a greater extent in boys than in girls. In this connection, defined the critical period of the functional state of SSA, girls age is 12, 13 and 14 years, and boys-ing age of 13, 14 and 15 years. During this period it is necessary to pay attention to the physical condition of the child, otherwise, the increasing dysfunction of the cardiovascular system, may lead to prenosological state. Thus, this study showed that over the last 10–15 years is a clear trend of acceleration of physical development of students, accompanied by increased load on the cardiovascular system, which must now be taken into account when dealing with this category of persons.

Keywords: physical progress, pupils, anthropometric indicators

Дети наиболее чувствительны к экстремальному воздействию факторов окружающей среды. Особенно уязвимы возрастные группы, когда они проходят фазы критического развития. Одним из таких является период полового созревания. Таким образом, исследования в этом направлении особенно актуальны.

Согласно статистическим данным состояние здоровья современных школьников Российской Федерации имеет устойчивую негативную тенденцию с увеличением распространённости хронической патологии, снижением количества здоровых детей во всех возрастно-половых группах [4]. Общеизвестно, что одним из прямых показателей здоровья, наиболее отражающих равновесие организма с окружающей средой, является физическое развитие. Тесная связь между состоянием здоровья и физическим развитием особенно выражена в школьный период, что определяет актуальность изучения темпов физического развития. При длительном воздействии негативных факторов, таких как неправильное питание, гиподинамия, выраженная интенсификация учебного процесса, которая выражается в увеличении объема и усложнении учебного материала и количества уроков в день, приводит в первую очередь к дисгармоничному физическому развитию, а таким образом к снижению числа абсолютно здоровых детей.

В связи с этим цель данной работы заключалась в изучении антропометри-

ческих показателей тела детей, а также функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы (ССС) детей в возрасте 10–16 лет, проживающих в крупном мегаполисе. Оценка проводилась с помощью центильных таблиц с определением гармоничности физического развития.

Материалы и методы исследования

Исследования были проведены на базе московской школы, в которые были включены 192 учащихся в возрасте 10–16 лет, из них 98 девочек и 94 мальчика. Обследование проводилось в первой половине дня, так как в этот период изучаемые показатели наиболее стабильны в течение суток. На момент исследования дети были практически здоровы. Физическое развитие школьников оценивали по следующим критериям: масса тела, длина тела, обхват грудной клетки (ОГК), артериальное давление (АД) и ЧСС. Далее производили анализ и сопоставление полученных данных с нормативными показателями, которые приведены в центильных шкалах [3, 6]. Измерение тотальных размеров тела проводилось по общепринятой антропометрической методике: массу тела определяли с помощью медицинских весов, для измерения длины тела использовали деревянный ростомер, измерение окружности грудной клетки проводили при помощи сантиметровой ленты. Измерение АД и ЧСС проводили с помощью автоматического тонометра, в покое на правой руке в положении сидя.

Оценку показателей физического развития проводили по центильным шкалам, что в настоящее время считается наиболее оптимальным и общепринятым способом оценки физического развития. Центильные шкалы представляют собой описание частотных долей распределения диапазона варьирования признаков, абсолютно не зависимое от математического распределения. Соответственно эти шкалы более универсальны. Они удобны при массовых профилактических обследованиях детей, для выделения групп с «пограничными» значениями и возможными патологическими отклонениями признаков. Согласно этим шкалам, за норму принимают значения, свойственные половине здоровых детей данного пола и возраста – в интервалах 25–50–75 центиля. К группам внимания, то есть с пограничными состояниями, относят детей, укладывающихся в диапазон 3–10-й центилей и 90–97-й центилей, а в группу, требующую дополнительного обследования, так как это отражение явной патологии – детей с признаками, выходящими за пределы 3-го и 97-го центилей. Для более полной характеристики оценки физического развития используют его интегральную оценку – гармоничность. Заключение о гармоничности развития ребенка дается по результатам антропометрических измерений и соответствующим центильным коридорам в центильных таблицах:

– гармоничный с отставанием от возрастных нормативов, если данные обследуемого ребенка находятся в пределах 3–10 центиля;

– гармоничный и соответствующий возрасту, если все антропометрические показатели находятся в пределах 25–75 центиля;

– гармоничный с опережением возраста, если полученные результаты соответствуют 90–97 центилю.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке антропометрических признаков (масса и длина тела, окружность грудной клетки) по нормативным центильным таблицам, установлено, что большинство значений попало в диапазон средних величин (от 25–75 центиля). При оценке темпа физического развития выявлено следующее распределение:

– 47,4 % – от всех обследованных детей составил стабильный темп физического развития;

– 20,8 % – случаев отстающий темп физического развития;

– 31,8 % – опережающий темп физического развития.

Применение сочетанной оценки двух наиболее важных параметров – массы и длины тела – позволило оценить степень гармоничности развития учащихся школы № 1245 г. Москвы, данные исследования приведены в табл. 1 и 2, где указан возраст группы и центильный коридор.

Таблица 1

Гармоничность развития девочек 10–16 лет (98 чел.) при индивидуальном сочетании массы и длины тела, %

Центили / Возраст	< 3	3–10	10–25	25–75	75–90	90–97	> 97
10 лет (n15)	13,3	2	13,3	46,7	6,7	–	–
11 лет (n14)	–	14,4	21,4	57,1	–	7,1	–
12 лет (n15)	–	13,3	26,7	33,3	13,3	6,7	6,7
13 лет (n14)	–	–	28,6	14,3	42,9	7,1	7,1
14 лет (n15)	–	–	6,7	40	26,7	13,3	13,3
15 лет (n12)	–	8,3	–	75,1	8,3	8,3	–
16 лет (n13)	–	7,7	–	76,9	7,7	7,7	–

Таблица 2

Гармоничность развития мальчиков 10–16 лет (94 чел.) при индивидуальном сочетании массы и длины тела, %

Центили / Возраст	< 3	3–10	10–25	25–75	75–90	90–97	> 97
10 лет (n16)	6,3	6,3	18,7	50	6,3	12,5	–
11 лет (n15)	–	–	–	46,7	26,6	20	6,7
12 лет (n13)	7,7	23,1	15,4	38,5	7,7	7,7	–
13 лет (n12)	–	8,3	16,7	50	16,7	–	8,3
14 лет (14)	–	14,3	–	35,7	14,3	14,3	21,4
15 лет (n12)	–	–	–	58,3	8,3	33,4	–
16 лет (n12)	–	–	–	41,6	25	16,7	16,7

Выявленные различия по полу: девочки по длине тела в 10–11 лет находятся в нормативной границе, далее в 12 лет наблюдается скачок в росте и в массе тела, по ОГК находятся в пределах нормы. По массе тела девочки в 12–13 лет находятся в пограничном состоянии от нормы в сторону увеличения. Это связано преимущественно за счет увеличения массы жировой ткани. ОГК в 10–12 лет находится в норме, а вот с 13 лет опережает развитие, что и наблюдается в 14 и 15 лет. Далее в 16 лет девочки по всем параметрам находятся в диапазоне нормативного варианта роста, массы тела и ОГК. В связи с этим определен критический возраст у девочек для возможного срыва адаптационных механизмов и развития патологии, это 12 и 13 лет.

Результаты наших исследований показали, что длина тела мальчиков 10 лет превышают аналогичные показатели, приведенные в нормативных таблицах. Тогда как в 11 лет эти показатели полностью соответствуют параметрам приведенным в центильной таблице. В 12 и 13 лет происходит скачок в росте, примерно на год позже, чем у девочек. Скорее всего, это связано, с более ранним вступлением девочек в пубертатный период. В 14, 15 и 16 лет длина тела находится в пределах нормативной границы. Наши исследования по массе тела мальчиков показали, что в возрасте 10, 13, 14 и лет они имеют устойчивое увеличение массы, опять же, как и у девочек, это связано преимущественно за счет увеличения массы жировой ткани. Однако у мальчиков это прослеживается в 2 раза чаще, по сравнению с девочками, что также подтверждается предыдущими исследованиями [1]. В 13 лет наблюдается значительный прирост размеров окружности грудной клетки, но все равно вписывается в нормативную границу. Видимо, это связано с вступлением в пубертатный период. Мальчики 10, 11, 12 и 13 лет имеют нормальные показатели размеров ОГК, а в 14 и 16 лет прослеживается тенденция опережения возрастной нормы.

Известно, что интенсивность учебной нагрузки является одним из факторов, определяющих функциональное состояние ССС школьников, которая является универсальным индикатором адаптивных возможностей организма [2]. Проведенный нами сравнительный анализ ЧСС выявил, что у большего числа обследованных средних и старших школьников данный параметр был достоверно выше должного показателя, что отражено в табл. 3. Значительное увеличение ЧСС у девочек наблюдается в 11 лет, в период начала полового созревания. У мальчиков этот показатель достоверно выше нормы отражается в 13, 14 и 15 лет.

Таблица 3

Средние величины ЧСС у детей 10–16 лет школы №1245 г. Москвы и возрастная норма

	Средняя частота сердечных сокращений в 1 мин		
Возраст	Мальчики	Девочки	Норма
10 лет	83,7	84,9	78–85
11 лет	87,9	103,8	78–84
12 лет	87,5	83,7	75–82
13 лет	84,8	96,3	72–80
14 лет	93,6	91,7	75–78
15 лет	77,6	85,8	70–75
16 лет	81,8	74,2	68–72

Исследование показателей АД выявило, что уровень фактически измеренного систолического и диастолического артериального давления достоверно выше должного показателя у большинства возрастных групп. Нормальное АД имели 64,4% мальчиков и 52% девочек. Однако такая тенденция в большей степени прослеживается в период полового созревания. Повышение АД в это время рассматривается как физиологическая реакция, направленная на поддержание кровоснабжения на оптимальном уровне при быстром увеличении роста и массы тела [1, 2]. У девочек наивысший уровень АД, превышающий таковой у юношей, выявляется в 11, 12 и 14 лет. У мальчиков данные значения были выше в 10, 13, 14, 15 и 16 лет. Различия в динамике показателей обусловлены разными сроками начала полового созревания. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выраженное напряжение ССС и механизмов регуляции в большей степени наблюдается у мальчиков, нежели у девочек. В связи с этим определен критический период функционального состояния ССС, у девочек является возраст 12, 13 и 14 лет, а у мальчиков возраст 13,14 и 15 лет. В этот период необходимо обратить внимание на физическое состояние ребенка, в противном случае нарастающая дисфункция ССС может привести к донозологическому состоянию.

Таким образом, проведенное исследование показало, что за последние 10–15 лет имеется отчетливая тенденция ускорения физического развития школьников, сопровождающаяся повышением нагрузки на ССС, что необходимо в настоящее время принимать во внимание при работе с данной категорией лиц.

Список литературы

1. Баранов А.А., Сухарева Л.М. Особенности состояния здоровья современных школьников // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т.5, №5. – С. 5–14.

2. Безруких М.М., Фарбер Д.А. Теоретические аспекты изучения физиологического развития ребёнка // Физиология развития ребёнка: теоретические и прикладные аспекты. – М.: Образование от А до Я, 2000.

3. Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней : учебник для студентов учреждений высш. проф. образования / И.М. Воронцов, А.В. Мазурин. – 3-е изд., доп. и перераб. – СПб.: Фолиант, 2009. – 1008 с.

4. Кучма В.Р., Звездина И.В., Жигарева Н.С. Медико-социальные аспекты формирования здоровья младших школьников // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т.7, №4. – С. 9–12.

5. Псеунок А.А. Адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы детей, обучающихся по новым образовательным программам // Педиатрия. – 2005. – №6. – С. 77–82.

6. Справочник врача-педиатра / под ред. А.Г. Румянцева, А.В. Картелишева, В.М. Чернова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 688 с.

References

1. A. Baranov A.A., Sukharev L.M. Features of the health of up-to-school variables. Issues of modern pediatrics. 2006. Vol.5, № 5. pp. 5–14.

2. Bezrukih M.M., Farber D.A. Theoretical aspects of the study of physio-logical development of the child // physiology of the child's development: theoretical and applied aspects. M.: The formation of AZ, 2000.

3. Vorontsov I.M. Propedeutics childhood diseases: a textbook for stu-dents Higher Institutions. Professor. Education / I.M. Vorontsov, A.V. Mazurin. – 3rd ed., Ext. and rev. St.: Folio, 2009. pp. 1008.

4. Kuchma V.R., Zvezdina I.V., Zhigareva N.S. Medical and social as-pects of the formation of primary school children's health. Problems of the modern pediatrics. 2008. Vol.7, no. 4. pp. 9–12.

5. Pseunok A.A. Adaptability of the cardiovascular sys-tem of children enrolled in the new educational programs. Pediatrics. 2005. no. 6. pp. 77–82.

6. Reference pediatrician / ed. A.G. Rumyantsev, A.V.-Map Lishev, V.M. Chernov. M.: GEOTAR Media, 2010. pp. 688.

Рецензенты:

Ромашин О.В., д.м.н., профессор, начальник учебно-методического отдела ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития России», профессор курса лечебной физкультуры и спортивной медицины ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, г. Москва;

Агасаров Л.Г., д.м.н., профессор, руководитель отделения традиционных методов лечения и физиотерапии ФГБУ «Российский научный центр медициной реабилитации и курортологии Минздравсоцразвития России», г. Москва.

Работа получена редакцией 28.06.2012.

УДК 616.12-009.3-057.3

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ СЛУЖБЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕЖНЕГО МЕСТОЖИТЕЛЬСТВА

[1]Мухаметжанов А.М., [2]Смагулов Н.К., [3]Цой В.А.

[1]Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, e-mail: a.muhamed@bk.ru;

[2]Карагандинский государственный университет им. Е.А. Букетова;

[3] КГП «Поликлиника № 1», Темиртау, Казахстан

В работе дана физиологическая оценка адаптационных процессов у военнослужащих в зависимости от прежнего местожительства. Объект исследования – военнослужащие срочной службы в возрасте 18–22 года, разделенные на 2 группы: ранее проживавшие в городе и в сельской местности. Было выявлено, что служба в вооруженных силах протекает на фоне напряжения различных систем организма и уровень напряжения зависит не только от этапов прохождения служебной деятельности, но и от прежнего местожительства. Военнослужащие, проживающие в сельской местности, более успешно адаптируются к новой среде обитания и к тяготам воинской службы, у них выше уровень общей резистентности. Однако «цена» адаптации у сельских военнослужащих выше за счет активного включения центрального контура управления. Учет особенностей реагирования организма военнослужащих на воздействующие факторы, присущие военно-профессиональной деятельности в зависимости от прежнего места жительства, позволит существенно сократить время адаптации, повысить продуктивность их деятельности и эффективность учебно-воспитательного процесса.

Ключевые слова: военнослужащие, адаптация, напряжение, местожительство

PHYSIOLOGICAL VALUE OF ADAPTATION PROCESS IN MILITARY SERVICEMEN OF EMERGENCY SERVICE IN RELATION TO THE PREVIOUS RESIDENCY

[1]Mukhametzhanov A.M., [2]Smagulov N.K., [3]Choi V.A.

[1]State Medical University, Karaganda, e-mail: a.muhamed@bk.ru;

[2]Karaganda State University named after E.A. Buketov;

[3]KGP «Polyclinic № 1», Temirtau, Kazakhstan

In this work the physiological assessment of adaptation processes in the military, depending on the previous residence. The object of study – military serviceman of active force aged 18–22 years, are divided into 2 groups: first previously lived in the city and second from the rural areas. It was shown that the service in the armed forces takes place on the background of stress of different systems of the body and the level of stress depends not only on the stages of passing through military course, but also from the previous residency. Military personnel living in rural areas are better adapted to their new environment and hardships of military service and high level of general resistance to them. However, the «value» of adaptation in rural soldiers is higher due to the active involvement of the central control of direction. Accounting features of response of the organism of military servicemen against the factors inherent in the military profession in relation to the previous place of residence will significantly reduce the time to adapt, improve their productivity and efficiency of the educational process.

Keywords: military, adaptation, stress, place of residence

На военную службу призываются из различных регионов страны, различных не только по экологии, но и по образу жизни, укладу, степени урбанизации. Это отражается не только на показателях физического развития, но и на адаптивных процессах в новой среде жизнедеятельности. В этих условиях особую актуальность приобретают проблемы адаптации молодых солдат срочной службы. Ведь они перемещаются из одной социальной среды в другую, все это придает адаптации молодых солдат срочной службы особую остроту, а часто и болезненный, конфликтный характер [4].

Большим резервом дальнейшего повышения эффективности процесса является оптимизация адаптации молодых солдат к учебной, служебной и общественной деятельности. Это объясняется тем, что успешность обучения и воспитания молодых солдат, их учебная, служебная и общественная активность, воинская дисциплина, настроение и самочувствие в значительной мере зависят от особенностей протекания их адаптации [7].

Цель: дать физиологическую оценку адаптационным процессам у военнослужащих срочной службы в зависимости от прежнего местожительства.

Материалы и методы исследования

Объект исследования – военнослужащие срочной службы в возрасте 18–22 года, разделенные на 2 группы: ранее проживавшие в городе и в сельской местности. Всего было обследовано 92 юношей. Исследования проводились в начале прохождения воинской службы – на 1-м (первый этап), в середине –

6–7 (второй этап) и в конце с 11–12 месяцах (третий этап) срочной воинской службы.

Исследования включали:

1) измерение основных показателей физического развития военнослужащих (рост, вес, оценку уровня физического состояния по индексу физического состояния – ИФС);

2) измерение показателей сердечно-сосудистой системы – САД и ДАД, ЧП, индекс Руфье, математический анализ ритма сердца [2];

3) измерение показателей функционального состояния ЦНС (таблица Анфимова);

4) оценку нервно-эмоциональной активности (таблицы САН, определение реактивной тревожности по методике Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина);

5) оценка активности нервно-мышечного аппарата с помощью ручной динамометрии и определения мышечной силы и мышечной (статической) выносливости. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 8.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты анализа, у военнослужащих на первых двух этапах службы изменений уровня реактивной тревожности не отмечалось (рис. 1). Достоверное снижение уровня реактивной тревожности отмечалось на третьем (завершающем) этапе воинской службы – у городских – 27,8 ± 1,54 усл. ед. ($p < 0,05$), у сельских – 29,7 ± 0,84 усл. ед. ($p < 0,05$). Более низкие значения реактивной тревожности были у военнослужащих, проживающих в сельской местности.

Оценивая нервно-эмоциональную активность в зависимости от прежнего местожительства, было выявлено, что отмечаемые изменения в показателе обусловлены преимущественно за счет достоверной динамики у военнослужащих, проживающих в городе.

Так, если у сельских юношей средние показатели «самочувствия» в динамике прохождения воинской службы не имели достоверных различий, то у городских в динамике отмечалось постепенное ее увеличение со средних значений 5,91 ± 0,15 усл. ед. в начале, до 6,12 ± 0,15 усл. ед. в середине и 6,41 ± 0,1 усл. ед. в конце ($p < 0,05$).

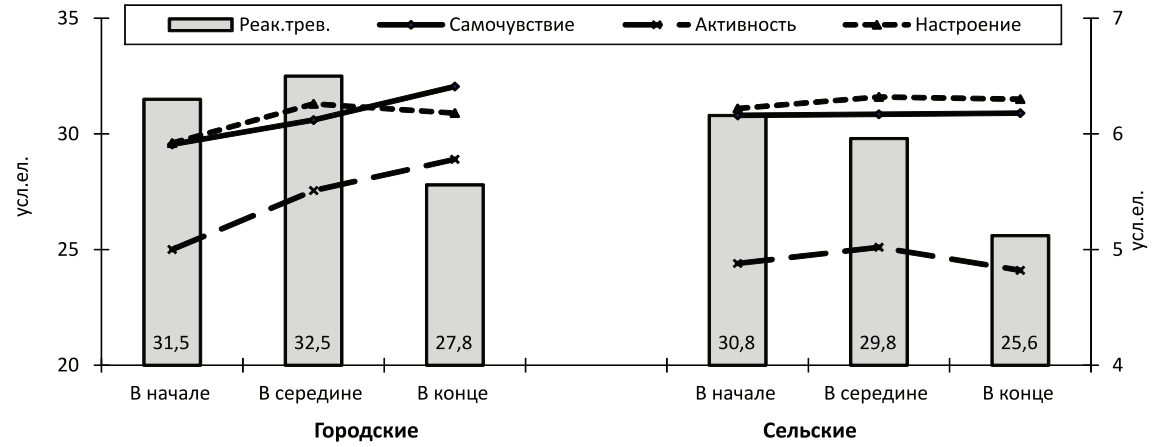


Рис. 1. Значения реактивной тревожности и показателей САН у военнослужащих в зависимости от этапа прохождения воинской службы и прежнего места жительства

Динамика изменений в процессе прохождения службы показателя «настроения» имела несколько другую картину, а именно, наибольшие значения отмечались в середине 6,26 усл. ед., при среднем значении в начале (5,92 ± 0,17 усл. ед., $p < 0,05$) и в конце службы (6,18 ± 0,09 усл. ед.). Показатель «активность» имел достоверные различия, как в середине, так и в конце прохождения службы ($p < 0,05$). Следовательно, адаптивные свойства организма у военнослужащих, проживающих в городе со стороны нервно-эмоциональной активности значительно выше, чем у военнослужащих из сельской местности.

Проведенный анализ выявил существенные различия в показателях, характеризующих активность нервно-мышечного аппарата у военнослужащих, в зависимости от места проживания (рис. 2). Так, если у военнослужащих ранее проживающих в городе, достоверных различий у показателей, характеризующих мышечную силу не отмечалось, то у военнослужащих, проживающих в сельской местности отмечались существенные сдвиги. Если в начальном этапе среднее значение составляло 54,8 ± 2,76 кг, то уже в середине срока прохождения отмечалось значительное увеличение до 60,65 ± 1,96 кг ($p < 0,05$), а в конце срока отмечался дальнейший рост до 64,58 ± 3,21 кг ($p < 0,05$). У показателя, характеризующего статическую выносливость, хотя подобных различий в динамике не отмечалось как у предыдущего показателя, в то же время отмечались существенные

количественные различия в значениях мышечной выносливости между городскими и сельскими военнослужащими. Меньшие количественные значения отмечались у городских военнослужащих. Следовательно, военнослужащие, проживающие в сельской местности лучше адаптируются, возможно, вследствие того, что уклад жизни в сельской местности также характеризуется постоянным присутствием мышечного компонента. У городских военнослужащих в условиях проживания в городе, с развитой инфраструктурой, налаженным снабжением, наличием широкой сети общественного транспорта присутствие мышечного компонента не столь выражено, вследствие чего адаптированность протекает значительно хуже.

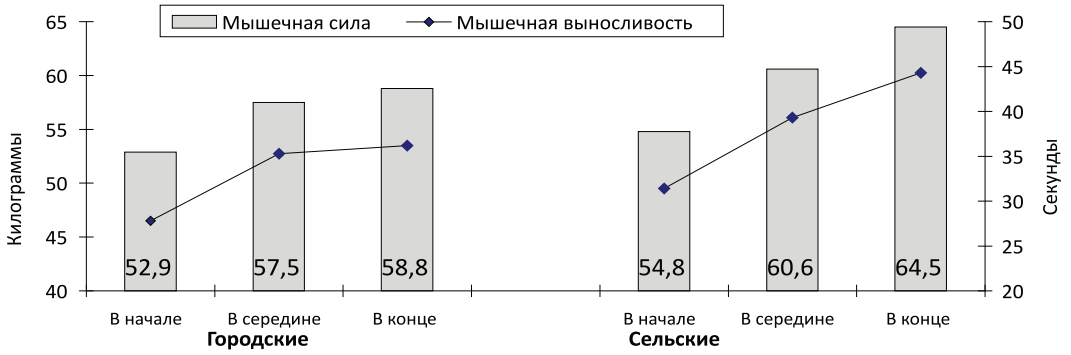


Рис. 2. Динамика показателей нервно-мышечного аппарата военнослужащих в зависимости от этапа прохождения воинской службы и прежнего места жительства

Адаптивные способности военнослужащих тесно связаны с психофизиологическими характеристиками [6]. Оценка показателей, характеризующих умственную работоспособность (корректурные тесты по таблице Анфимова), показали существенные различия у военнослужащих в динамике прохождения воинской службы (табл. 1). Отмечалось увеличение умственной работоспособности по мере прохождения службы, о чем свидетельствует увеличение таких показателей, как количество просмотренных знаков, найденных знаков ($p < 0.05$). Дополнительным критерием, подтверждающим увеличение умственной работоспособности ЦНС, может служить динамика индекса внимания. Здесь также отмечался его достоверный рост в динамике прохождения воинской службы с $21,4 \pm 0,87$ усл. ед. в начале, до $29,9 \pm 1,59$ усл.ед. в конце прохождения ($p < 0,05$).

Возможно, на первом этапе мы наблюдали компенсаторное снижение умственной работоспособности как адекватная приспособительная реакция организма в ответ на воздействие факторов, ранее не известных организму, вследствие чего, организм еще не выработал сценарий адаптационных реакций в ответ на его воздействие и, как следствие, включился механизм торможения, своеобразный ориентировочный этап адаптационного процесса. По мере увеличения адаптированности организма к воздействию факторов, характерных для воинской службы, показатели умственной работоспособности вышли на исходный уровень. В то же время, каким бы ни был заключительный этап прохождения воинской службы, он все еще по своей сути является агрессивным для организма, поскольку не может соответствовать жизнедеятельности организма в условиях гражданской жизни. Об этом свидетельствует такой показатель, как количество допущенных ошибок во время проведения теста – в динамике прохождения службы он увеличивается, в особенности на последнем этапе ($p < 0,05$), т.е. увеличение умственной работоспособности протекает на фоне снижения качества ее выполнения, что не может однозначно трактоваться как положительный критерий.

В то же время вышеописанная трактовка механизма адаптации не может однозначно трактоваться для всего воинского контингента, о чем свидетельствуют результаты анализа в зависимости от места жительства военнослужащих. Все сказанное выше в большей мере относится к военнослужащим, проживающим в городе. Так, если у сельских военнослужащих отсутствует достоверная динамика показателей, характеризующих умственную работоспособность, то у городских военнослужащих эта динамика присутствует и имеет существенные, в плане достоверности, различия, в зависимости от этапа прохождения службы. У данной группы отмечается достоверное увеличение по мере прохождения службы количества просмотренных и найденных знаков, а также индекса вни-

мания. Причем достоверные отличия отмечаются на всех этапах. В то же время ее эффективность значительно ниже общегрупповых значений. Это свидетельствует о высокой лабильности нервной системы у городских военнослужащих, более подверженной изменениям под воздействием факторов военной деятельности, нежели у сельских военнослужащих, которых, несмотря на низкие значения, по сравнению с городскими военнослужащими, отмечается их относительная стабильность. Об этом свидетельствует и количество допущенных ошибок, при проведении тестирования (табл. 1). Здесь и динамика изменений не столь выражена, на первых двух этапах относительно стабильна (у сельских – 0,84–1,0 знаков, у городских – 0,41–0,78 знаков), и среднее значение на последнем этапе воинской службы ниже, чем у городских военнослужащих (2 ± 0,86 и 3,16 ± 1,6 соответственно).

Таблица 1

Динамика показателей умственной работоспособности военнослужащих в зависимости от этапа прохождения воинской службы и прежнего места жительства

	В начале	В середине	В конце
Городские			
Количество просмотренных знаков	342,75 ± 14,05	398,8 ± 18,2*	479,1 ± 25,5*(x)
Количество найденных знаков	39,12 ± 1,58	45 ± 1,65*	54,16 ± 3,35*(x)
Количество ошибок	0,41 ± 0,21	0,78 ± 0,26	3,16 ± 1,3*(x)
Индекс внимания	21,4 ± 0,87	24,9 ± 1,14*	29,9 ± 1,59*(x)
Сельские			
Количество просмотренных знаков	354,68 ± 16,77	350,6 ± 10,96	330 ± 10,55
Количество найденных знаков	39,26 ± 2,11	42,05 ± 1,28	38,2 ± 1,48(x)
Количество ошибок	0,84 ± 0,26	1 ± 0,24	2 ± 0,86
Индекс внимания	22,16 ± 1,04	21,91 ± 0,68	20,62 ± 0,65

Примечания:
* – разница по сравнению с первым этапом достоверна ($p < 0,05$);
x – разница между вторым и третьим этапами достоверна ($p < 0,05$).

Известно, что уровень артериального давления и частота пульса – одни из основных показателей гемодинамических приспособлений к потребностям организма, дающие наиболее общее впечатление о функциональном состоянии системы кровообращения.

Проведенный анализ показал существенные различия в зависимости от места жительства военнослужащих не только в динамике, но и в ее направленности (табл. 2). Так, если у городских юношей по мере прохождения отмечалось достоверное увеличение уровня систолического артериального давления (САД) с 106,22 ± 1,87 до 111 ± 1,68 мм рт.ст. ($p < 0.05$) и частоты пульса (ЧП) с 66,33 ± 2,39 до 77 ± 2,19 уд./мин ($p < 0,05$), при отсутствии достоверной динамики со стороны диастолического артериального давления (ДАД), то у сельских военнослужащих отмечалась прямо противоположная динамика. У военнослужащих, проживающих в сельской местности, отмечалась отрицательная динамика только у показателей артериального давления ($p < 0,05$). Со стороны частоты пульса отмечалась положительная динамика, т.е. с увеличением срока прохождения воинской службы наблюдалось увеличение частоты пульса, достоверных различий не отмечено. Следовательно, адаптация сердечно-сосудистой системы у военнослужащих существенно отличалась в зависимости от места жительства военнослужащих – у городских она протекала по гипертоническому типу, у сельских – гипотоническому типу. Напряженность труда, оцениваемая по частоте пульса, была выше у городских военнослужащих. Все это свидетельствует о том, что сердечно-сосудистая система сельских юношей лучше адаптируется к воинской службе, чем у городских.

Общепризнанным является мнение о том, что наилучшим показателем наступления адаптированности и практически важным результатом этого служит повышение работоспособности [5]. Прямые показатели характеризуют эффективность и надежность выполнения профессиональных задач. Косвенные показатели характеризуют функциональное состояние организма человека [3]. Среди косвенных особое место занимают показатели резервных физиологических возможностей организма. Анализ уровня резервных возможностей сердечно-сосудистой системы по индексу Руфье в зависимости от места жительства показал существенные отличия

(см. табл. 2). Так, большие значения отмечались у военнослужащих, проживающих в городе, и хотя между ними не отмечалась статистическая достоверность, как говорится, факт налицо. Городские более выраженно реагируют на повышенные нагрузки, чем сельские. Это особенно видно на втором этапе воинской службы ($p < 0,05$). Это также подтверждает тот факт, что сельские юноши менее выраженно реагируют на нагрузки и быстрее адаптируются в новой обстановке.

Таблица 2

Динамика показателей сердечно-сосудистой системы военнослужащих в зависимости от этапа прохождения воинской службы и прежнего места жительства

Показатели	В начале	В середине	В конце
Городские			
САД, мм рт. ст.	106,22 ± 1,87	107,35 ± 1,78	111 ± 1,68*
ДАД, мм рт. ст.	66,33 ± 2,4	70,28 ± 1,45	68,83 ± 2,31
ЧП	66,33 ± 2,39	72 ± 1,57*	77 ± 2,19*(x)
Индекс Руфье	6,96 ± 0,33	5,97 ± 0,21*	6,0 ± 0,35*
SI	152,56 ± 25,67	98,96 ± 13,94*	97,72 ± 24,34
IC	1,88 ± 0,21	2,74 ± 0,36*	2,51 ± 0,47
Сельские			
САД, мм рт. ст.	110 ± 1,97	106,15 ± 1,63	103,6 ± 1,75*
ДАД, мм рт. ст.	68,94 ± 1,72	71,95 ± 0,94	63,6 ± 1,85*(x)
ЧП	69,88 ± 2,67	71,4 ± 1,28	73,2 ± 3,2
Индекс Руфье	6,61 ± 0,31	5,38 ± 0,18*	5,92 ± 0,23*(x)
SI	118,31 ± 23,5	98,32 ± 7,55	87,82 ± 19,75
IC	2,07 ± 0,28	1,49 ± 0,17*	3,87 ± 0,57*(x)

Примечания:
* – разница по сравнению с первым этапом достоверна ($p < 0,05$);
x – разница между вторым и третьим этапами достоверна ($p < 0,05$).

В качестве информативных дополнительных критериев была использована методика математического анализа сердечного ритма [1]. Основные достоверные различия отмечались у индекса напряжения (SI) и индекса централизации (IC) (см. табл. 2). Анализ динамики индекса напряжения у военнослужащих в зависимости от места жительства не выявил существенных различий, за исключением количественных значений на начальном этапе воинской службы. Здесь более высокие значения индекса отмечались у военнослужащих, проживающих в городе, что также свидетельствует о том, что у городских военнослужащих уровень напряжения регуляторных механизмов выше, чем у сельских.

Анализ динамики индекса централизации в зависимости от места жительства военнослужащих свидетельствовал об увеличении степени централизации управления сердечным ритмом к концу прохождения воинской службы (см. табл. 2), т.е. для поддержания гомеостаза на должном физиологическом уровне в управление ритмом активно включался центральный контур управления, и, как следствие, высокая «цена» адаптивных процессов в организме военнослужащих. У городских военнослужащих усиление степени централизации отмечалось уже в середине прохождения воинской службы, в то время как у сельских военнослужащих усиление отмечалось в конце службы.

Таким образом, можно констатировать, что служба в вооруженных силах протекает на фоне напряжения различных систем организма, и уровень напряжения зависит не только от этапов прохождения служебной деятельности, но и от прежнего местожительства. Военнослужащие, проживающие в сельской местности, по сравнению с городскими военнослужащими, лучше адаптируются к воинской службе. В то же время у сельских военнослужащих более высокая степень централизации управления сердечным ритмом свидетельствует о высокой «цене», в физиологическом смысле, адаптивных процессов в организме. Создание в ходе обучения молодых солдат необходимых условий с учетом выше перечисленного позволит существенно сократить время адаптации, повысить продуктивность их деятельности и эффективность учебно-воспитательного процесса.

Список литературы

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Введение в донозологическую диагностику. – М.: Фирма «Слово», 2008. – 220 с.

2. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин и др. – М., 2002. – 56 с.

3. Данилова Н.Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний. – М.: МГУ, 1992.

4. Диденко И.В. Психофизиологические и психологические особенности адаптации военнослужащих на различных этапах служебно-боевой деятельности: автореф. дис. ... канд. психол. наук. – Ростов-н/Д., 2007. – 19 с.

5. Медведев В.И. Адаптация человека. – СПб.: Институт мозга человека РАН, 2003. – 584 с.

6. Мосягин И.Г. Взаимосвязь социальных и психофизиологических характеристик военно-морских специалистов в служебной деятельности // Воен.-мед. журн. – 2007. – № 3. – С. 66–67.

7. Нурмагамбетова С.А. Сравнительный анализ механизмов формирования расстройств адаптации у военнослужащих на разных этапах срочной службы // Российский психиатрический журн. – 2002. – №3. – С. 29–33.

References

1. Baevskijj R.M., Berseneva A.P. Vvedenie v donozologicheskuju diagnostiku. M.: Firma «Slovo». 2008. 220 p.

2. Baevskijj R.M., Ivanov G.G., Chirejjkin L.V. i dr. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh ehlektrokardiograficheskikh sistem (metodicheskie rekomendacii). M. 2002. 56p.

3. Danilova N.N. Psikhofiziologicheskaja diagnostika funkcional'nykh sostojanijj. M.: MGU, 1992.

4. Didenko I.V. Psikhofiziologicheskie i psikhologicheskie osobennosti adaptacii voennosluzhashhikh na razlichnykh ehtapakh sluzhebno-boevojj dejatel'nosti: Avtoref. dis. kand. psikhol. nauk. Rostov-n/D., 2007. 19 p.

5. Medvedev V. I. Adaptacija cheloveka / V. I. Medvedev. SPb.: Institut mozga cheloveka RAN, 2003. 584 p.

6. Mosjagin I.G. Vzaimosvjaz' social'nykh i psikhofiziologicheskikh kharakteristik voenno-morskikh specialistov v sluzhebnojj dejatel'nosti // Voen.-med. zhurn. 2007. no. 3. pp. 66-67.

7. Nurmagambetova S.A. Sravnitel'nyjj analiz mekhanizmov formirovanija rasstrojjstv adaptacii u voennosluzhashhikh na raznykh ehtapakh srochnojj sluzhby // Rossijjskijj psikhiatricheskijj zhurn. 2002. no. 3. pp. 29-33.

Рецензенты:

Миндубаева Ф.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда;

Конкабаева А.Е., д.м.н., профессор кафедры физиологии Карагандинского государственного университета имени Е.А. Букетова, Караганда.

Работа получена редакцией 28.06.2012.

УДК 616-003.93 + 578.089.843 + 576.7

МАТРИЧНЫЙ ГИСТОГЕНЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ ПРИ ИХ РЕГЕНЕРАЦИИ НА ИМПЛАНТАТАХ СО СЛОИСТОЙ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ

[1]Никитюк И.Е., [2]Петраш В.В., [3]Кубасов В.А., [4]Захарова Н.Г., [2]Ильина Л.В.

[1]Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера Минздравсоцразвития, Санкт-Петербург, e-mail: turner01@mail.ru;

[2]Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, e-mail:spbism@mail.ru;

[3]Научно-исследовательский институт электрофизической аппаратуры им. Д.В. Ефремова, Санкт-Петербург, e-mail: niiefamit@mail.ru;

[4]Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Санкт Петербург, e-mail: aidscentr@zdrav.spb.ru

Впервые проведено исследование характера регенерации соединительной ткани на имплантированных многослойных твердотельных биоструктурах. Исследование выполнено на кроликах породы шиншилла. В опытной группе (n = 6) для имплантатов были использованы биогенные слоистые периодические структуры (СПС) – чешуи рыбы (сазана) со средним диаметром 25 мм. В контрольной группе (n = 6) для имплантатов использовали монослойные пластины аналогичной формы и размеров из фторопласта. Имплантаты после стерилизации фиксировали лигатурами под кожей на спине животного. Извлечение имплантатов с прилежащими к ним мягкими тканями осуществляли под местным обезболиванием через 2 и 4 недели. Прилежащие к имплантату ткани изучали гистологическим методом. В контрольной группе в области ложа имплантата развились рубцово-спаечные процессы, где сформировалась бугристая, неэластичная рубцовая ткань. В опытной группе наблюдали формирование вокруг имплантата специфической соединительнотканной капсулы, имевшей гладкую поверхность, характеризующуюся прозрачностью и чрезвычайной эластичностью. Гистологическое исследование выявило в ней упорядоченное расположение коллагеновых волокон, однонаправленную ориентацию фибробластов, среди которых наблюдалось наличие вытянутых и ориентированных вдоль поверхности имплантата клеток. Полученные результаты наглядно показывают, что имплантированный материал с СПС обеспечивает матричный эффект, детерминирующий цитоархитектонику вновь образующейся биологической ткани.

Ключевые слова: имплантат, регенерация, гистогенез, матричный механизм, слоистые периодические структуры

THE BIOLOGICAL TISSUES MATRIX HISTOGENESIS WITH THEIR REGENERATION AT THE IMPLANTS WITH LAYERED PERIODIC STRUCTURE

[1]Nikityuk I.E., [2]Petrash V.V., [3]Kubasov V.A., [4]Zakharova N.G., [2]Ilina L.V.

[1]The Turner Research Institute for Children's Orthopedics, St. Petersburg, e-mail: KravchenkoStom@mail.ru;

[2]The Research Institute of Industrial and Marine Medicine, Saint-Petersburg, e-mail: spbism@mail.ru;

[3]The Efremov Research Institute for Electrophysical Apparatus, Saint-Petersburg, e-mail: niiefamit@mail.ru;

[4]The Center on Preventive Measures and Struggle with AIDS and Infectious Diseases of the Committee on Public Health of St. Petersburg, e-mail: aidscentr@zdrav.spb.ru

For the first time, it has been carried out the study of the regeneration of the conjunctive tissue on the implanted multilayered solid bio-structures. This study has been chosen the rabbits of the chinchilla breed. In experimental group (e.g. n = 6) species for implantation the biogenic layered periodical structures (LPS) have been used, namely, the scales of fish (e.g. the European carp), with the average diameter of 25 mm. In the control group (e.g. n = 6) species for implantation the single layer plates of similar shape and size have been used, but made of the fluoroplastic. After sterilization, the implants have been fixed by the ligatures under the skin on the animal's spine. The implants extraction with adjacent soft tissues has been made under the local anesthesia after 2 and 4 weeks (e.g. 14 and 28 days). Adjacent to the implant tissues have been studied by the histological method. In the control group, in the area of the implant bed, the scar-adhesions have been developed processes, which formed the lumpy, inelastic scar tissue. In experimental group, it has been observed the formation around implant the specific connective –tissue capsule, having possessed the smooth surface and featured by the transparency and the extreme elasticity. Histological examination has been revealed in it the ordered arrangement of the collagen fibres and the unidirectional orientation of the fibroblasts, among which the elongated cells oriented along the implant surface have been observed. The results obtained in this study have obviously been shown, that the implanted material with LPS provides the matrix effect development, having determined the cyto –architectonic of the newly formed biological tissue.

Keywords: implant, regeneration, histogenesis, the matrix mechanism, layered periodic structures

Мысль о том, что органы для трансплантации можно выращивать, не нова, однако ее осуществление связано с необходимостью выполнения одного из важных условий – создания объемной матрицы, своего рода каркаса для направленного гистогенеза тканей. Развитие «каркасной» технологии проходит в рамках концепции регенеративной медицины. При использовании пластиковых и иных каркасов из

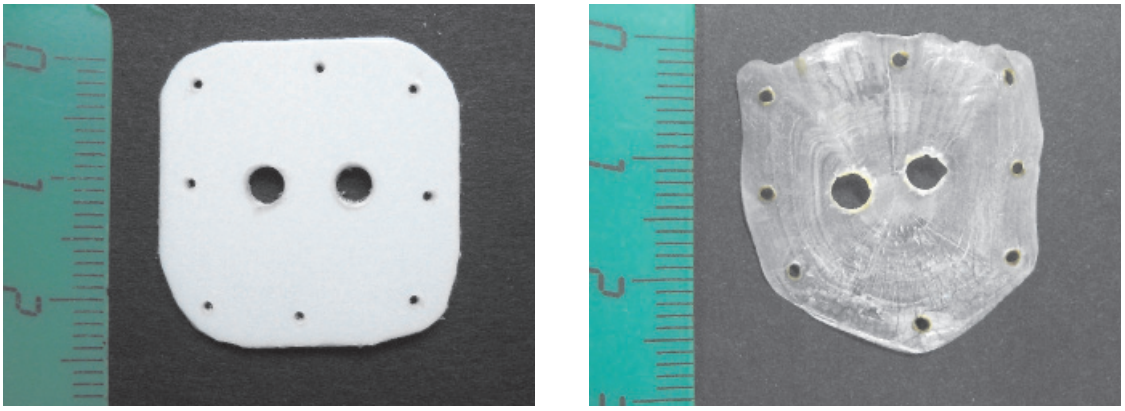
искусственных материалов удается получить регенерацию полых органов: сосудов, мочеточника, пищевода, гортани, мочевого пузыря. Матричную регенерацию на так называемом каркасе можно наблюдать и в естественных условиях. Например, кожа, покрывающая рога – «каркас» у оленей, хорошо регенерирует, полностью восстанавливая после глубоких повреждений как цитоархитектонику слоев, так и волосяной покров с железами [5]. Известно, что многие биополимеры (рога, чешуя), являющиеся производными наружных покровов животных, имеют многослойную периодическую структуру и могут рассматриваться как фотонные кристаллы, способные выполнять функции активной преобразующей среды [1, 2, 8]. Свойства подобных биоматериалов практически не изучены, однако, исходя даже из немногочисленных работ в этом направлении, можно предполагать перспективность их применения для регенеративной медицины [6, 8].

Целью данной экспериментальной работы являлось исследование характера регенерации соединительной ткани на имплантированных многослойных твердотельных биоструктурах.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на 12 разнополых кроликах породы шиншилла в возрасте от 3 до 4 месяцев. Животные были разделены на две группы – опытную ($n = 6$) и контрольную ($n = 6$), при этом для каждой группы предварительно были подготовлены свои имплантаты.

Имплантаты *опытной* группы были представлены природными слоистыми периодическими структурами – высушенными чешуями рыбы (сазана) со средним диаметром 25 мм. Крепление имплантатов лигатурами к тканям обеспечивали с помощью 8 отверстий диаметром 1 мм, выполненных по краям каждой пластины (чешуйки), для дренажа предусматривали 2 отверстия диаметром 3 мм в центральной области пластин (рис. 1б).



а б

Рис. 1. Типы пластинчатых имплантатов:
а – в контрольной группе – из синтетического полимера (фторопласта);
б – в опытной группе – биоматериал со слоистой периодической структурой (чешуя рыбы)

В качестве материала для имплантатов *контрольной* группы был выбран биологически инертный материал – искусственный полимер фторопласт. Из листов фторопласта толщиной 1 мм вырезали квадратные пластинки со стороной 25 мм, которым скругляли края. После этого в полимерных имплантатах проделывали функциональные отверстия, аналогичные по размерам и расположению таковым в опытной группе (рис. 1а), после чего помещали их на хранение в 96%-й раствор этилового спирта.

Непосредственно перед проведением экспериментов вопросы обеспечения стерильности для имплантатов обеих групп решали одинаково: за 2 часа до опытов все имплантаты помещались при комнатной температуре в водный раствор цефтриаксона – антибиотика широкого спектра действия (в концентрации 1 г препарата на 3 мл воды).

У кролика каждой группы на спине, на уровне грудного отдела, выстригали шерсть, обрабатывали антисептиком и в соответствии с Международными требованиями и Европейской Конвенцией по гуманному отношению к экспериментальным животным проводили местную анестезию кожи 0,25%-м раствором новокаина. По средней линии делали продольный разрез кожи длиной 3 см до фасции, с помощью крючков отводили правый край раны и в образовавшийся карман между кожей и грудной клеткой вводили по одному имплантату. Для уменьшения мобильности и предотвращения миграции имплантата в тканях, над имплантатом с помощью 3–4 кетгутовых швов фиксировали внутренние слои кожи к фасциально-мышечному слою грудной клетки. На рану накладывали дополнительные швы. Извлечение имплантатов с прилежащими к ним мягкими тканями осуществляли под местным обезболиванием через 2 и 4 недели в каждой группе. Процессы, происходящие в дермальных тканях, исследовали классическим гистологическим методом, срезы окрашивали гематоксилином – эозином.

Результаты исследования и их обсуждение

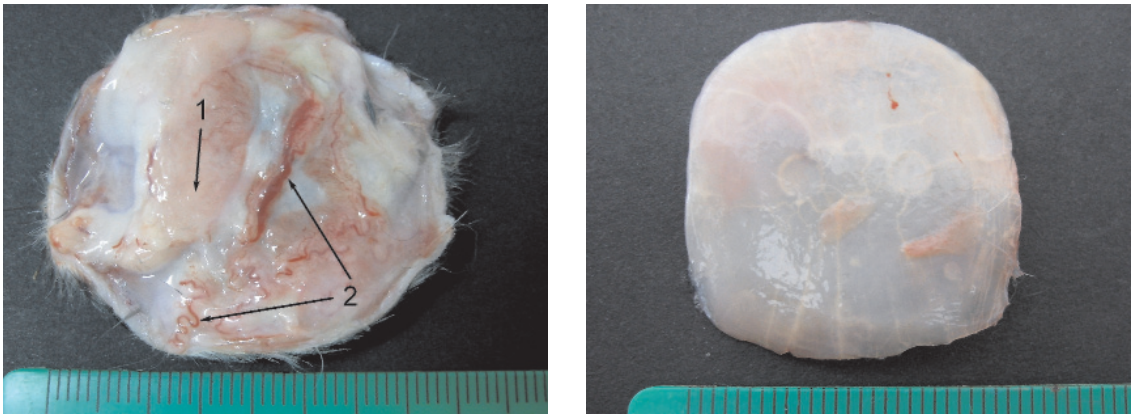
Предварительные гистологические исследования имплантата, изготовленного из чешуи рыбы, показали, что чешуя имеет

слоистое периодическое строение и ее структура состоит из 40–50 тонких параллельных пластин толщиной порядка 5 мкм (рис. 2).

Рис. 2. Поперечный гистологический срез имплантата, изготовленного из чешуи рыбы, на котором отчетливо видна многослойность структуры (СМ-микрофото, окраска гематоксилином и эозином, ув. 100 (объектив – 10, окуляр – 10))

В *контрольной* группе животных при использовании имплантатов из искусственного полимера, несмотря на его биологическую инертность за весь период наблюдения развились рубцово-спаечные процессы в области ложа имплантата. Через 4 недели не произошло нарастания соединительной ткани на имплантат, однако прилежащие мягкие ткани ложа, преимущественно на стороне внутреннего слоя кожных покровов, были представлены бугристой, непрозрачной, неэластичной рубцовой тканью, богато пронизанной кровеносными сосудами (рис. 3а).

Проведенное на 2-й неделе гистологическое исследование показало, что в области ложа имплантата формируется клеточно-волокнистая фиброзная ткань, представленная молодыми соединительнотканными клетками – фибробластами с овальными умеренно базофильными ядрами (рис. 4а). Местами определялись очаги с неравномерно выраженной инфильтрацией лейкоцитов, что не являлось признаком воспаления, то есть гистологическая картина была представлена обычной тканевой реакцией, характерной для образования рубца.

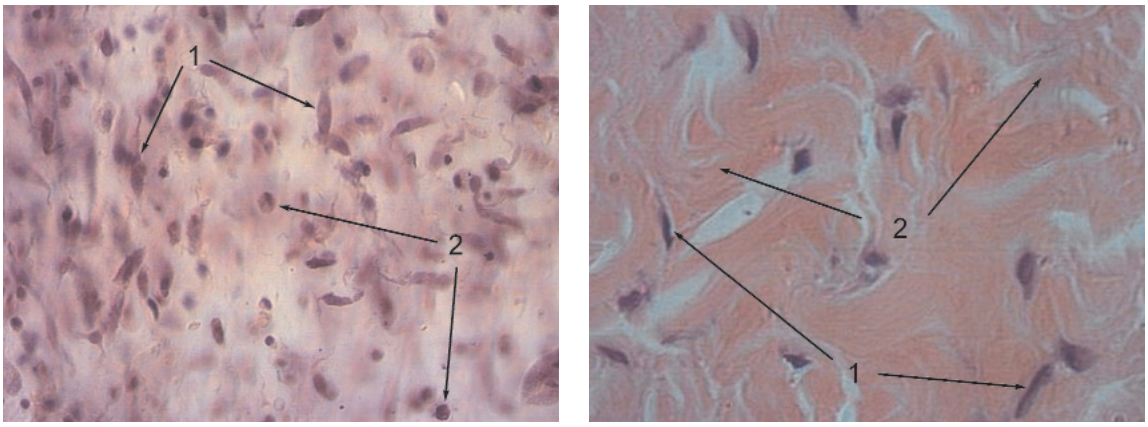


а б

Рис. 3. Макропрепарат мягких тканей, прилежащих к имплантату:
а – однослойный полимерный имплантат в контроле через 4 недели после его удаления:
1 – непрозрачная рубцовая ткань; 2 – кровеносные сосуды;
б – соединительнотканная капсула на многослойном биологическом имплантате в опыте через 4 недели (кровеносные сосуды не выражены, сквозь толщу капсулы просвечивает имплантат)

На 4-й неделе гистологическое исследование формирующегося рубца показало дальнейшее созревание фиброзной соединительной ткани, состоящей главным образом из беспорядочно расположенных коллагеновых волокон. Количество клеточных элементов было значительно меньше, по сравнению с таковым в 2-недельных регенератах, зато сосудистая сеть была более выраженная. В некоторых местах встречались единичные лейкоциты. Таким образом, при гистологическом исследовании тканей ложа, прилежащих к полимерному имплантату, определялась хаотичная, беспорядочная, разнонаправленная ориентация как фиброцитов, так и плотно расположенных пучков коллагеновых волокон, характерная для грубоволокнистой рубцовой ткани (рис. 4б).

Таким образом, при подкожном использовании однослойного имплантата из искусственного полимера создались условия, характерные для течения рубцово-спаечного процесса в прилежащих тканях.

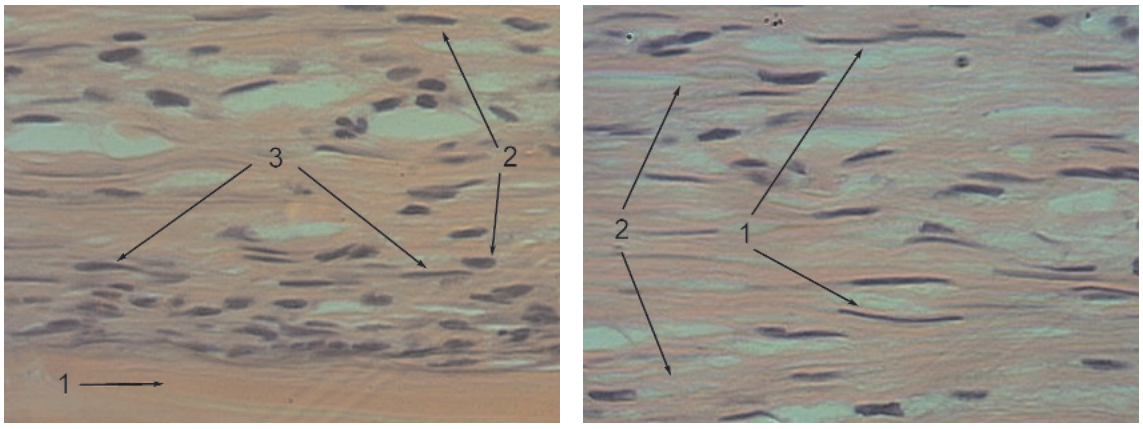


а б

Рис. 4. Гистологический срез рубцовой ткани ложа, прилежащей к однослойному полимерному имплантату в контроле: а – через 2 недели: 1 – фибробласты; 2 – лейкоциты; б – через 4 недели: 1 – хаотично расположенные фиброциты; 2 – массивы разнонаправленных коллагеновых волокон (СМ-микрофото, окраска гематоксилином и эозином, ув. 600 (объектив – 40, окуляр – 15))

У кроликов *опытной* группы отличительной особенностью явилось быстрое формирование вокруг имплантата соединительнотканной капсулы, имеющей специфическое строение. На 2-й неделе капсула плотно прилегала к имплантату, но не была спаяна с ним, имела гладкую поверхность, характеризовалась прозрачностью и чрезвычайной эластичностью. Визуально кровеносные сосуды в капсуле не определялись, даже спустя 4 недели она сохраняла прозрачность, при значительной толщине (рис. 3б). Характерной особенностью являлось формирование капсулы сплошным покрытием, «не замечая» отверстий в пластине чешуи.

Гистологическое исследование соединительнотканной капсулы многослойного имплантата уже на 2-й неделе выявило строго упорядоченную, однонаправленную ориентацию фибробластов, раннее появление слоисто расположенных коллагеновых волокон (рис. 5а). Отличительной особенностью популяции фибробластов является наличие среди основного количества их овальных форм единичных клеток, сильно вытянутых и ориентированных вдоль поверхности имплантата. На 4-й неделе гистологически определялось сохранение упорядоченной, однонаправленной ориентации как коллагеновых волокон, так и фиброцитов, большая часть которых имела вытянутую форму (рис. 5б).



а б

Рис. 5. Гистологический срез соединительнотканной капсулы, покрывающей многослойный биологический имплантат в опыте: а – через 2 недели: 1 – поверхность имплантата; 2 – упорядоченная ориентация фибробластов; 3 – вытянутые фибробласты; б – через 4 недели: 1 – упорядоченная ориентация вытянутых фиброцитов; 2 – упорядоченно расположенные коллагеновые волокна (СМ-микрофото, окраска гематоксилином и эозином, ув. 600 (объектив – 40, окуляр – 15))

Проведенные эксперименты с использованием биогенного имплантата со слоистой периодической структурой продемонстрировали возможность достижения эффекта пространственной упорядоченности регенерирующих клеток. В данном случае биогенный имплантат выполнил роль матричного структуризатора, обеспечивающего наличие управляющего воздействия.

Матричный механизм, когда физические свойства субстрата влияют на ориентацию, гистологию и общее поведение расположенных на нем клеток, присущ биологическим системам в целом [3, 4]. Этот эффект впервые был обнаружен Гаррисоном в 1914 году [7]. Было выявлено, что в культуре формирующейся ткани клетки ориентировались вдоль очень тонких волокон, представленных паутиновыми нитями, которые были предварительно протянуты в питательной среде.

Исходя из известных научных фактов, становится объяснимой возможность формирования биологических тканей с высокой степенью упорядоченности структуры на матрицах, имеющих кристаллическое строение, к которым относятся также фотонные кристаллы, представленные в данной работе чешуей рыбы. Анализ структурного построения чешуй дает все основания предполагать, что в процессе взаимодействий между клетками тканевого ложа и имплантатом-структуризатором в локальной области над поверхностью многослойного имплантата могут возникать электростатические, акустические и резонансные явления или их совокупности, которые определяют высокую упорядоченность ориентации клеток вновь формирующейся ткани.

Таким образом, реально существует ряд физических механизмов и вариантов их совместного действия, способных обеспечить эффект матричного регулирования гистогенеза биологических тканей. Исследования в данном направлении позволят не только выявить новые свойства многослойных периодических структур, углубленно изучить механизмы их воздействия на ткани, но и с новых позиций подойти к разработке методов стимуляции регенерации биологических тканей. Практическая значимость такого подхода будет оценена дальнейшими экспериментальными исследованиями.

Выводы

1. Впервые получен эффект матричного гистогенеза соединительной ткани на автономном биогенном имплантате со слоистой периодической структурой.

2. Упорядоченность ориентации клеток вновь формирующейся ткани определяется физическими свойствами слоистой периодической структуры имплантата.

3. Использование материалов из многослойных периодических структур представляется перспективным для дальнейшей разработки и применения в травматологии, хирургии, трансплантологии и др. для повышения качества регенерации поврежденных тканей.

Список литературы

1. Архипкин В.Г., Гуняков В.А., Мысливец С.А. Одномерные фотонные кристаллы с планарно-ориентированным слоем нематина: температурные и угловые зависимости спектров дефектных мод // Журнал экспериментальной и теоретической физики. – 2008. – Т. 133, Вып. 2. – С. 447–459.

2. Ильинский А.В., Сильва-Андраде Ф., Шадрин Е.Б. и др. Биологические структуры как фотонные объекты // Биофизика. – 2006. – Т.51, Вып. 4. – С. 743–748.

3. Кольцов Н.К. Организация клетки. – М., Л.: «Биомедгиз», 1936. – 652 с.

4. Костецкий Э.Я., Алексанов С.А. О возможности синтеза нуклеопротеидов на матрице апатита // Доклады Академии Наук СССР. – 1981. – Т.260, № 4. – С. 1013–1018.

5. Лиознер Л.Д. Изменение тканей и регенерация органов. – М.: «Знание», 1970. – 48 с.

6. Петраш В.В., Никитюк И.Е., Кубасов В.А. Дистанционное взаимодействие слоистых периодических структур с биологическими объектами // Актуальные проблемы биофизической медицины: материалы VI Междунар. симпоз. – Киев, 2009. – С. 71–72.

7. Поликар А. Поверхность клетки и ее микросреда. – М.: Мир, 1975. – 108 с.

8. Vukusic P., Roy Sambles J. Photonic structures in biology // Nature. – 2003. – Vol.424, №6950. – P. 852–855.

References

1. Arkhipkin V.G., Gunyakov V.A., Myslivets S.A. *Zhurnal jeksperimentalnoy i teoreticheskoy fiziki*, 2008, vol.133, no. 2, pp. 447–459.

2. Ilinskiy A.V., Silva-Andrade F., Shadrin E.B., Samoylov V.O., Orbeli A.L. *Biofizika*, 2006, vol.51, no. 4, pp. 743–748.

3. Koltsov N.K. *Organizatsiya kletki* [Organization of the cell]. Moscow, Leningrad, Biomedgiz Publ., 1936, 652 p.

4. Kostetskiy J.Y., Aleksanov S.A. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 1981, vol.260, no. 4, pp. 1013–1018.

5. Liozner L.D. *Izmenenie tkaney i regeneratsiya organov* [Change of tissues and regeneration of organs]. Moscow, Znanie Publ., 1970, 48 p.

6. Petrash V.V., Nikityuk I.E., Kubasov V.A. *Materialy 6 MezhdunarodnogoSimpoziuma «aktualnyeproblemybiofizicheskoymeditsiny»* (Proc. 6th Int. Symp. «Actual problems of the biophysical medicine»). Kiev, 2009, pp. 71–72.

7. Polikar A. *Poverkhnost kletki i ee mikrosreda* [Surface of the cell and its microenvironment]. Moscow, Mir Publ., 1975, 108 p.

8. Vukusic P., Roy Sambles J. *Nature,* 2003, vol. 424, no. 6950, pp. 852–855.

Рецензенты:

Богданов А.А., д.м.н., профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научной деятельности ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС РФ, г. Санкт-Петербург;

Марусанов В.Г., д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздравсоцразвития РФ, г. Санкт-Петербург.

Работа получена редакцией 25.06.2012.

УДК 616 – 083

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХОСПИСОВ В РОССИИ

Пономарева И.П.

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Медицинский колледж, Белгород, e-mail:ponomareva@bsu.edu.ru

В статье изложены основные исторические предпосылки возникновения хосписов, этапы развития хосписов в России как одной из организационных форм паллиативной помощи больным, имеющим тяжелые неизлечимые заболевания. Улучшение качества жизни пациентов с конечной стадией хронических прогрессирующих заболеваний является одной из важнейших медико-социальных проблем современного здравоохранения, помочь решению которой призвана паллиативная медицина. Развитие хосписного движения и открытие огромного числа этих учреждений в различных городах России постепенно привело к тому, что понятие «хоспис» стало включать в себя не только тип учреждения для неизлечимо больных, но и концепцию ухода за умирающими больными. Научными предпосылками к формированию хосписов современного типа стали достижения в области эффективного лечения хронической боли, создание эффективных психотропных средств**,** а также развитие медицинской психологии. Хоспис в России является сегодня одной из множества организационных структур паллиативной медицины и предназначен для оказания медико-социальной**, п**сихологической и духовной помощи больным и их родственникам.

Ключевые слова: хоспис, дом сестринского ухода, паллиативная помощь, паллиативная медицина

THE HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF HOSPICE IN RUSSIA

Ponomareva I.P.

Belgorod State national research University, College of medicine, Belgorod, e-mail: ponomareva@bsu.edu.ru

This article outlines the basic historical background of hospices, Hospice development in Russia as one of the organizational forms of palliative care for patients with severe incurable disease. Improving the quality of life of patients with chronic progressive disease of ultimate stage is one of the most important medical and social problems of modern health care, to help to solve which aims the palliative medicine. Development of the hospis movement and the opening of a vast number of these establishments in various cities of Russia gradually led to the term «Hospice» to include not only the type of facility to terminally ill, but the concept of caring for dying patients. Academic prerequisites to the formation of modern hospices have advances in effective treatment of chronic pain, the establishment of effective psychotropic substances, as well as the development of medical psychology. Hospice in Russia is today one of the many organizational structures palliative and is designed to provide medical, social, psychological and spiritual support to patients and their relatives.

Keywords: hospice, nursing home care, palliative care, palliative medicine

Улучшение качества жизни пациентов с конечной стадией хронических прогрессирующих заболеваний является одной из важнейших медико-социальных проблем современного здравоохранения, помочь решению которой призвана паллиативная медицина. Традиционно паллиативную помощь связывают с онкологическими больными, но сложившаяся ситуация диктует развитие паллиативной помощи неонкологическим больным, большую долю которых составляют лица пожилого и старческого возраста.

Актуальность и практическая значимость проблемы определили цель исследования – проанализировать исторические предпосылки возникновения хосписов как одного из организационных вариантов паллиативной помощи, а также изучить этапы развития хосписного движения в России, основные концептуальные задачи современного хосписа.

Материал и методы исследования

Использовались общенаучные и исторические методы. На основе системного подхода раскрыта сущность исследуемых вопросов.

Результаты исследования и их обсуждение

Результатами исследования стали выявленные исторические этапы развития в России такой формы организации паллиативной помощи, как хоспис.

Хоспис – сравнительно новое понятие в отечественной системе паллиативной помощи, поэтому в обществе о нем существует смутное и часто превратное представление. Истоки современных хосписов следует искать в первых домах сестринского ухода, а также домах для странников, богадельнях и домах приюта, которые возникали в средневековье при костёлах и монастырях, поскольку во врачебной практике было не принято иметь дело с проблемами умирающих.

Слово «хоспис» имеет латинские корни и буквально означает приют, богадельню. В эпоху крестовых походов на пути следования крестоносцев возникали монастыри, которые давали приют паломникам, путешественникам, среди которых было немало больных, раненых. Это и были первые

хосписы, выполняющие одну из функций средневековых монастырей – давать кров и предоставлять помощь больным, в том числе умирающим.

В России первые упоминания о богадельнях относятся ко времени издания указа 1682 г. царя Фёдора Алексеевича, одной в Знаменском монастыре, в Китай-городе, а другой за Никитскими воротами на Гранатном дворе.

Первой в России общиной сестер милосердия была Петербургская Свято-Троицкая обитель (1844), где наряду с женской больницей, приютом для приходящих детей, отделением сестер милосердия имелась также богадельня на 6 коек для неизлечимо больных [11, 12].

Первый в Москве профильный хоспис для раковых больных был открыт 8 ноября 1903 по инициативе онколога, профессора МГУ Л.Л. Левшина. В 1897 г. Левшин самостоятельно организовал сбор пожертвований у московских благотворителей. 12 февраля 1898 он получил одобрение проекта на правлении МГУ. К этому моменту только купцы Морозовы вложили в раковый фонд 150 000 рублей, поэтому даже в советские годы учреждение носило имя Морозовых. Построенный в 1903 г. Р.И. Клейном 4-этажный корпус на Погодинской улице первоначально вмещал только 65 коек в одноместных и двухместных палатах. По техническому оснащению это было первоклассное для своего времени учреждение. Постепенно раковый институт на Погодинской превратился в полноценную лечебную и исследовательскую клинику, утратив в 1920-е гг. функцию хосписа. Сегодня это Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена [3, 4, 5].

В 1904 году в г. Таганроге Ростовской области открыта больница №3. За свою вековую службу больница неоднократно меняла свой профиль и мощность. От маленькой 25-коечной частной хирургической больницы в 1904 году она выросла до многопрофильной 350-коечной в 1975 году. В 2003 году в связи с реструктуризацией коечного фонда города больница сократилась до 90 бюджетных коек с двумя отделениями – хосписом и отделением сестринского ухода (ОСУ).

Таганрогский хоспис – это отделение муниципального учреждения здравоохранения, не только оказывающее квалифицированную медицинскую помощь при симптоматическом лечении безнадежных онкологических больных, но и помогающее в решении социальных, психологических и духовных проблем, стоящих перед пациентом хосписа и его близкими.

В Санкт-Петербурге первый хоспис появился в 1990 году по инициативе Виктора Зорза – английского журналиста и активного участника хосписного движения. Дочь В. Зорза Джейн в 25 лет заболела раком и через 5 месяцев умерла. Родители Джейн не смогли сами облегчить страдания дочери. Они нашли хоспис, в котором смогли это сделать, поддержали морально, и она умерла спокойной. После ее смерти Розмари и Виктор Зорза написали книгу «Путь к смерти», в которой рассказали, как персонал хосписа помогает безнадежно больному и его семье встретить смерть с наименьшими страданиями.

Главным врачом первого хосписа в Санкт-Петербурге стал Андрей Владимирович Гнездилов. Через некоторое время в Москве создается Российско-Британская Ассоциация хосписов для оказания профессиональной поддержки российским хосписам.

В 1991 году открыт хоспис в Ломинцево (Тульская область), в 1992 г. – в Кемерово, в 1993 г. – в Архангельске, Тюмени и Ярославле, в 1994 г. были открыты хосписы в Димитровграде и Ульяновске. В 1997 году при финансовой и административной поддержке правительства Москвы в центре города, на улице Доватора открывается новое здание для Первого Московского хосписа [5]. Архитектурное решение Первого Московского Хосписа по-своему отражает философию помощи умирающим. Так как двухэтажное здание хосписа находится в плотно застроенном районе Москвы и обнесено довольно высоким каменным забором, архитектор и фитодизайнеры учли необходимость перспективы, которая оставляет у прикованного к постели больного ощущение открытого пространства, чтобы самые последние впечатления человека от этого мира, по возможности, были светлыми во всякое время года. В хосписе предусмотрены только 1-местные и 4-местные палаты, так как, согласно наблюдениям английских врачей, в 2-местной палате пациент нередко слишком тяжело переносит смерть своего соседа (воспринимая ее как репетицию собственной смерти), в 3-местной же палате есть риск, что кто-то окажется «третьим лишним». На первом этаже предусмотрены помещения гостиничного типа для родственников, близких больных. Стационар хосписа рассчитан на 25–30 коек, не считая еще 6 мест в «дневном стационаре», где больные могут находиться только днем или только ночью (когда родственники не в состоянии обеспечить за ними уход). Кроме этого, в хосписе предусмотрена выездная служба, состоящая из 5–6 круглосуточно дежурящих бригад (врач, фельдшер и мед-

сестра), которые оказывают квалифицированную помощь обреченным больным на дому. Весь второй этаж хосписа предназначен для медико-социальных служб, инфраструктуры, обеспечивающей его функционирование. Здесь предусмотрены комнаты морально-психологической разгрузки, реабилитации медиков.

Развитие хосписного движения и открытие огромного числа этих учреждений в различных городах постепенно привело к тому, что понятие «хоспис» стало включать в себя не только тип учреждения для неизлечимо больных, но и концепцию ухода за умирающими больными.

Научными предпосылками к формированию хосписов современного типа стали достижения в области эффективного лечения хронической боли (опыт «клиник боли», которые возникли в конце 40-х годов XX века); создание эффективных психотропных средств (эра современных психотропных средств наступила в начале 50-х годов XX века); противораковой химиотерапии и лучевой терапии и, наконец, – в области медицинской психологии [3, 5, 6].

Хосписы традиционно связывают с онкологическими больными, тогда как современный хоспис предназначен для оказания паллиативной помощи больным, имеющим неизлечимые неонкологические заболевания.

Анализ литературы по изучаемому вопросу позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время хоспис является только одной из множества организационных форм проведения паллиативной помощи. Исторически так сложилось, что развитие хосписной помощи в России началось с крупных регионов (Москва, Санкт-Петербург, Ульяновская, Волгоградская, Пермская области и др.).

Благодаря деятельности хосписов стало общепризнанным фактом, что основная масса врачей недооценивает значение проблемы «чужой боли». И, как следствие, большая часть из них не владеет многими современными достижениями медицины, применение которых в состоянии предупреждать и лечить боль. Распространение информации о том, как можно избавить пациента от боли, уже более 10 лет считается одним из приоритетных направлений деятельности служб здравоохранения.

В хосписе не только создаются условия, ограничивающие страдания больных, позволяющие избежать унижения, связанного с болью, убогостью, но и значительно уменьшаются затраты на их содержание.

Хоспис является государственным учреждением здравоохранения, предназначенным для оказания специализированной медицинской, социальной, психологической, юридической и духовной помощи инкурабельным больным, с целью обеспечения им симптоматического (паллиативного) лечения, подбора необходимой обезболивающей терапии, оказания медико-социальной помощи, ухода, психосоциальной реабилитации, а также психологической и социальной поддержки родственников на период болезни и утраты ими близкого [8].

Обзор литературы показывает также, что в нынешних условиях развитие самостоятельных учреждений-хосписов наиболее реально в региональных центрах и в городах с численностью населения от 500 тыс. и более. Эти хосписы помимо основной функции – оказания паллиативной помощи, выполняют и организационно-методическую роль по организации паллиативной помощи в целом на территории региона во внебольничных и стационарных условиях [10]. Как правило, хосписы рассчитаны лишь на 20–25 коек, имеют минимум медицинского персонала. Здесь отсутствуют специализированные диагностические лаборатории и лечебные отделения с дорогостоящей аппаратурой, однако это не исключает возможности проведения консультаций пациентам хосписа врачами-специалистами (окулистами, невропатологами и др.).

Направления на госпитализацию в хосписы осуществляются участковыми врачами территориальных, цеховых и сельских приписных участков, здравпунктов, врачебных амбулаторий или другими врачами-специалистами, по представлению фельдшеров, работников органов социального обеспечения, общественных и благотворительных организаций.

Концепцию современного хосписа можно изложить в виде нескольких положений:

- формирование новой формы медицинского и социального обслуживания инкурабельных больных – благотворительной медицины; больным терминальной стадии и улучшение им медицинской помощи на дому;
- проведение симптоматического лечения больных в терминальных стадиях, организация им квалифицированного ухода с применением психотерапевтических и традиционных методик;
- подбор и проведение необходимой обезболивающей терапии;
- оказание социально-психологической помощи больным и родственникам, обучение родственников навыкам ухода за тяжелобольными [7].

Таким образом, можно сказать, что хоспис – это больница особого типа, куда пациентов направляют не для выздоров-

ления. Все, кто попадают сюда, обречены, и цель обслуживающего персонала – облегчить пациентам физические и духовные страдания в преддверии ухода в мир иной. Современный хоспис обеспечивает адекватную грамотную медицинскую помощь терминальному больному, смягчает не только физические страдания, но помогает решить его психологические и духовные проблемы, а также оказывает психологическую помощь близким пациента во время его болезни и в период переживания тяжелой утраты.

Список литературы

1. Бялик М.А. Место хосписов в системе паллиативной помощи США // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2009. – №4. – С. 53–57.

2. Дементьева, Н.Ф. Потребности в медико-социальной помощи на дому пожилых людей в терминальной стадии заболевания / Н.Ф. Дементьева, Д.П. Рязанов, Е.Б. Поднебесная // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2004. – №3. – С. 28–31.

3. Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным; под ред. профессора Г.А. Новикова, академика РАМН, профессора В.И. Чиссова, профессора О.П. Модникова. – Том I. – М., 2004. – С. 75–85.

4. Паллиативная помощь больным с тяжелой хронической сердечной недостаточностью / Г.А. Новиков, С.В. Рудой, М.А. Вайсман, В.В. Самойленко, М.А. Ефимов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2008. – №4. – С. 5–10.

5. Современное состояние и перспективы развития паллиативной помощи в Российской Федерации / Г.А. Новиков, С.В. Рудой, М.А. Вайсман, В.В. Самойленко, Б.М. Прохоров, М.А. Ефимов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2008. – №3. – С. 5–11.

6. Стандарты паллиативной помощи: обзор европейских рекомендаций / Г.А. Новиков, В.В. Самойленко, С.В. Рудой, М.А. Вайсман // Паллиативная помощь и реабилитация. – 2010. – №4. – С. 6–10.

7. Об организации домов сестринского ухода, хосписов и отделений сестринского ухода многопрофильных и специализированных больниц: Приказ от 1 февраля 1991 г. №19 / Библиотека нормативно-правовых актов СССР. – 1991. – Режим доступа: http://www.libussr.ru/infdoc9.htm.

8. Об утверждении типового положения о хосписе: Приказ от 20 марта 2002 г. №138/ Медицинский портал. – 2002. – Режим доступа: http://www.pallcare.ru/ru/?p = 1175000330.

9. Сондерс С. Помощь умирающим // Здоровье мира. – 1982. – № 11. – С. 16–19.

10. Усенко, О.И. О необходимости стратегии развития паллиативной помощи в России // Медицинская сестра. – 2011. – №6. – С. 3–10.

11. Хетагурова, А.К. История и современные проблемы паллиативной помощи в России и за рубежом //Сестринское дело. – 2010. – №7. – С. 3–7.

12. Хетагурова А.К. Паллиативная помощь: медико-социальные, организационные и этические принципы: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – С. 20–29.

References

1. Bjalik M.A. Mesto khospisov v sisteme palliativnojj pomoshhi SShA // Palliativnaja medicina i reabilitacija. 2009. no. 4. pp. 53–57.

2. Dement'eva, N.F. Potrebnosti v mediko-social'nojj pomoshhi na domu pozhilykh ljudejj v terminal'nojj stadii zabolevanija / N.F.Dement'eva, D.P.Rjazanov, E.B.Podnebesnaja // Palliativnaja medicina i reabilitacija. 2004. no. 3. pp. 28–31.

3. Kurs lekcijj po palliativnojj pomoshhi onkologicheskim bol'nym. /Pod redakciejj professora G.A. Novikova, akademika RAMN, professora V.I. Chissova, professora O.P. Modnikova. Tom I. M.: 2004. pp.75–85.

4. Novikov G.A., Rudojj S.V., Vajjsman M.A., Samojjlenko V.V., Efimov M.A. Palliativnaja pomoshh' bol'nym s tjazhelojj khronicheskojj serdechnojj nedostatochnost'ju // Palliativnaja medicina i reabilitacija. 2008. no. 4. pp. 5–10.

5. Novikov G.A., Rudojj S.V., Vajjsman M.A., Samojjlenko V.V., Prokhorov B.M., Efimov M.A. Sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitija palliativnojj pomoshhi v Rossijjskojj Federacii // Palliativnaja medicina i reabilitacija. 2008. no. 3. pp. 5–11.

6. Novikov G.A., Samojjlenko V.V., Rudojj S.V., Vajjsman M.A. Standarty palliativnojj pomoshhi: obzor evropejjskikh rekomendacijj //Palliativnaja pomoshh' i reabilitacija. 2010. no. 4. pp. 6–10.

7. Ob organizacii domov sestrinskogo ukhoda, khospisov i otdelenijj sestrinskogo ukhoda mnogoprofil'nykh i specializirovannykh bol'nic: Prikaz ot 1 fevralja 1991 g. N 19 / Biblioteka normativno-pravovykh aktov SSSR. 1991. Rezhim dostupa: http://www.libussr.ru/infdoc9.htm.

8/ Ob utverzhdenii tipovogo polozhenija o khospise: Prikaz ot 20 marta 2002 g. N 138 / Medicinskijj portal. 2002. Rezhim dostupa: http://www.pallcare.ru/ru/?p=1175000330. 9. Sonders S. Pomoshh' umirajushhim //Zdorov'e mira. 1982. no. 11. pp. 16–19.

10. Usenko O.I. O neobkhodimosti strategii razvitija palliativnojj pomoshhi v Rossii /O.I.Usenko // Medicinskaja sestra. 2011. no. 6. pp. 3–10.

11. Khetagurova, A.K. Istorija i sovremennye problemy palliativnojj pomoshhi v Rossii i za rubezhom /A.K.Khetagurova // Sestrinskoe delo. 2010. no. 7. pp. 3–7.

12. Khetagurova, A.K. Palliativnaja pomoshh': mediko-social'nye, organizacionnye i ehticheskie principy: dis. d-ra med. nauk. M., 2004. pp. 20–29.

Рецензенты:

Прощаев К.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород;

Ильницкий А.Н., д.м.н., доцент, первый зам. директора АНО «НИМЦ «Геронтология», г. Москва.

Работа получена редакцией 07.06.2012.

УДК 616.8-009.18

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИНДРОМА НАРУШЕНИЙ ПЕРЕДВИЖЕНИЯ У ЛЮДЕЙ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

[1]Прощаев К.И., [1]Ильницкий А.Н., [2]Паникар В.И., [2]Фесенко В.В., [2]Кривецкий В.В., [2]Варавина Л.Ю., [2]Кривцунов А.Н.

[1]АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, e-mail: a-ilnitski@yandex.ru;

[2]ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: fesenko@bsu.edu.ru

Современная концепция гериатрической службы заключается в организации и проведении комплекса мероприятий, направленных на повышение адаптации людей пожилого и старческого возраста. По мере увеличения продолжительности жизни к возрастным инволютивным изменениям присоединяются различные хронические заболевания, которые в совокупности формируют так называемые гериатрические синдромы. Синдром нарушения передвижения (синдром гипомобильности) является весьма распространенным в возрасте старше 75 лет, так как более 90% опрошенных испытывают затруднения при передвижении, причем они в большей степени характерны для лиц мужского пола. Основными причинами развития синдрома являются когнитивная дисфункция; нарушение тонкой моторики нижних конечностей; последствия перенесенного инсульта; саркопения; тревожно-депрессивный синдром; снижение слуха и зрения; мышечно-костно-суставные боли; одышка; синдром недержания мочи; отсутствие мотивации. Причины развития синдрома также различаются по тендерному признаку. Результаты работы могут быть использованы при составлении программ медико-социальной реабилитации людей старческого возраста.

Ключевые слова: эпидемиология, синдром, нарушения передвижения, старческий возраст

THE CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF A SYNDROME OF INFRINGEMENTS OF MOVEMENT AT PEOPLE OF SENILE AGE

[1]Praschcaeu K.I., [1]Ilnitski A.N., [2]Panikar V.I., [2]Fesenko V.V., [2]Krivetski V.V., [2]Varavina L.Y., [2]Krivtsunov A.N.

[1]ANO «Research Medical Center «Gerontology», Moscow, e-mail: a-ilnitski@yandex.ru;

[2]Belgorod National Research University», Belgorod, e-mail: fesenko@bsu.edu.ru

The modern concept of geriatric services is to organize and conduct a set of measures aimed at improving the adaptation of elderly and senile age. With increasing life expectancy to age involutive changes align the various chronic diseases, which together form the so-called geriatric syndromes. The syndrome of infringements of movement is very widespread in the age of older 75 years as more than 90% interrogated experience difficulties at movement, and they in a greater degree are characteristic for persons of a male. Principal causes of progress of a syndrome are cognitive dysfunction; infringement of a thin motility of the bottom finitenesses; consequences of the transferred insult; sarcopenia; a disturbing-depressive syndrome; decrease in hearing and vision; muscle-bone-articulate pains; dyspnoe; a syndrome of week urine blade; absence of motivation. The reasons for progress of a syndrome also differ to a gender sign. Results of work can be used at preparation of programs of medical-social rehabilitation of people of senile age.

Keywords: epidemiology, a syndrome, infringements of movement, senile age

Современная концепция гериатрической службы заключается в организации и проведении комплекса мероприятий, направленных на повышение адаптации человека пожилого и старческого возраста в континууме «возрастная инволюция – возрастное снижение функций – ограничение жизнедеятельности и социальная недостаточность – старческое одряхление» [2]. По мере увеличения продолжительности жизни к возрастным инволютивным изменениям присоединяются различные хронические заболевания, которые в совокупности формируют так называемые гериатрические синдромы, являющиеся объектом медицинских и социальных мероприятий в гериатрии [3]. Общегериатрических синдромов насчитывается более шестидесяти пяти, они включают в себя широкий спектр состояний, например, тревожно-депрессивное расстройство, синдром падений, синдром недержания мочи и кала, снижения слуха и зрения и прочие [1]. Одним из наиболее распространенных Общегериатрических синдромов является синдром нарушений передвижения (синдром гипомобильности) [9].

Под синдромом нарушений передвижения понимают как малый объем двигательной активности на протяжении определенного периода времени (например, в течение недели), так и ограничения в скорости передвижения [6]. По данным ретроспективного лонгитудинального исследования, выполненного на примере 2055 женщин и 1337 мужчин финской популяции в возрасте старше 55 лет, у всех испытуемых имело место снижение скорости передвижения до 1,2 км/час либо невозможность

пройти более 0,5 км без признаков ухудшения имеющегося заболевания, когда возникали одышка, боли в суставах и другие явления, препятствующие продолжению ходьбы [11].

Можно предположить, что в отечественных условиях синдром нарушений передвижения, особенно среди лиц старческого возраста, также в достаточной степени распространен, но исследований по данному вопросу не проводилось [3]. Это обстоятельство побудило нас запланировать и провести исследование, целью которого было дать клинико-эпидемиологическую оценку распространенности синдрома нарушений передвижения у людей старческого возраста.

Материал и методы исследования

На базе поликлиники № 1 города Белгорода было проспективное когортное исследование по изучению состояния передвижения у людей старческого возраста. В исследование было включено 246 людей, средний возраст составлял 78,2 ± 1,2 лет, из них женщин было 204 (средний возраст 79,1 ± 1,4 года), мужчин – 42 (средний возраст составлял 77,1 ± 0,4 года).

Все пациенты были опрошены на предмет субъективной оценки наличия нарушений передвижения. При этом было уточнено, в состоянии ли человек старческого возраста самостоятельно и без серьезных препятствий со стороны общего самочувствия посетить поликлинику, аптеку, магазин, навестить своих родственников. Ответы были ранжированы по градациям: «могу самостоятельно без наличия проблем со стороны состояния здоровья», «могу самостоятельно, но с большим трудом из-за проблем, связанных со здоровьем», «могу при посторонней помощи», «не в состоянии».

После проведения опроса все люди старческого возраста были обследованы на предмет наличия соматической и нервно-психической патологии, которая могла внести вклад в развитие синдрома нарушений передвижения. Обследование носило стандартный рутинный характер и включало в себя исследования общего анализа крови, мочи, биохимическое исследование крови, рентгенофлюорографическое исследование органов грудной клетки, а при необходимости – рентгенологическое исследование пораженных суставов, спирографическое исследование, проведение электрокардиографии, осмотр окулистом, невропатологом и психиатром.

Полученные данные были рассмотрены экспертной группой, которая выделила признаки и заболевания, в наибольшей степени способные приводить к развитию синдрома нарушений передвижения у исследуемого контингента.

Результаты исследования были обработаны статистически, все данные были внесены в электронные таблицы «Excel», математико-статистическая обработка выполнена с использованием программы «Statgraphics plus for Windows», версия 7.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении состояния передвижения у людей пожилого возраста выявлено, что градации «могу самостоятельно передвигаться без наличия проблем со стороны состояния здоровья» соответствует 12 человек или 4,9%, «могу передвигаться самостоятельно, но с большим трудом из-за проблем, связанных со здоровьем» – 124 опрошенных (50,4%), «могу передвигаться только при посторонней помощи» – 87 человек, что составляло 35,4%, «не в состоянии передвигаться за пределами жилья» – 23 человека (9,3%) (табл. 1).

Таблица 1

Состояние функции передвижения у людей старческого возраста

Градация функции передвижения	Количество опрошенных	
	Абс.	%
Могу самостоятельно передвигаться без наличия проблем со стороны состояния здоровья	12	4,9
Могу самостоятельно передвигаться, но с большим трудом из-за проблем, связанных со здоровьем	124	50,4
Могу передвигаться только при посторонней помощи	87	35,4
Не в состоянии передвигаться за пределами жилья	23	9,3

Надо отметить, что при гендерном анализе состояния функции передвижения нами выявлены достоверные различия. Так, состояние функции передвижения у мужчин было достоверно ниже, чем у женщин. По данным опроса, самостоятельно могли передвигаться 10 женщин (83,3%) и только 2 мужчин (16,7%); могли самостоятельно передвигаться, но с большим трудом из-за проблем, связанных со здоровьем 112 женщин (90,3%) и 12 мужчин (9,7%); могли передвигаться только при посторонней помощи 70 женщин (80,5%) и 17 мужчин (19,5%), $p < 0,05$. При этом количество женщин и мужчин, которые были не в состоянии передвигаться за пределами жилья, составляло равное количество соответственно 12 (52,2%) и 11 (47,8%), $p > 0,05$.

При экспертной оценке состояния опрошенных людей старческого возраста было выделено 15 основных причин развития синдрома нарушений передвижения,

которые перечислены в порядке убывания статистической значимости, рассчитанной по величине факторной нагрузки (F): когнитивная дисфункция; нарушение тонкой моторики нижних конечностей, что приводит к неудобствам при ходьбе; последствия перенесенного инсульта (гемипарез); саркопения; тревожно-депрессивный синдром; снижение слуха и зрения; мышечно-костно-суставные боли; одышка на фоне застойных явлений в малом круге кровообращения или при дыхательной патологии; синдром недержания мочи; отсутствие мотивации к достижению определенной цели посредством ходьбы; утрата навыков ходьбы на длинные расстояния; полипрагмазия (прием снотворных препаратов, бета-блокаторов, вызывающих мышечную слабость); страх падений; ожирение; неблагоприятные условия внешней среды (неровная поверхность, пороги и пр.) (табл. 2).

Таблица 2

Причины развития синдрома нарушений передвижения

Причина развития синдрома нарушений передвижения	Величина факторной нагрузки (F)
Когнитивная дисфункция	0,826
Нарушение тонкой моторики нижних конечностей	0,721
Последствия перенесенного инсульта (гемипарез)	0,705
Саркопения	0,694
Тревожно-депрессивный синдром	0,652
Снижение слуха и зрения	0,621
Мышечно-костно-суставные боли	0,605
Одышка разного генеза	0,598
Синдром недержания мочи	0,571
Отсутствие мотивации к достижению определенной цели посредством ходьбы	0,562
Полипрагмазия	0,492
Страх падений	0,471
Ожирение	0,454
Неблагоприятные условия внешней среды	0,422

Указанные выше причины синдрома нарушений передвижения справедливы для всей выборочной совокупности, но также имеют гендерные различия.

Так, для женщин в плане ограничения функции передвижения статистически значимая роль принадлежит в основном соматическим причинам, основные из которых представлены по мере убывания статистической значимости по величине F: когнитивные нарушения (0,821); стрессовое недержание мочи (0,756); нарушения мелкой моторики (0,675); страх падений при наличии синдрома падений в анамнезе (0,564); мышечно-костно-суставные боли (0,523). Полученные результаты согласовываются с данными других авторов о преобладании ряда патологических состояний именно у женщин, таких как более высокая, по сравнению с мужчинами, распространенность падений, что вызывает закономерное чувство страха их повторений и сопутствующей падениям травматизации; более высокая частота и степень выраженности болевого синдрома на фоне остеоартроза суставов и остеопороза; высокая распространенность, уже в 40-летнем возрасте, стрессового недержания мочи, причем частота встречаемости данного синдрома прогрессивно увеличивается с возрастом [5, 8].

У мужчин последовательность основных причин синдрома нарушений передвижения следующая: когнитивные нарушения (0,817); утрата мотивации к активному передвижению (0,750); тревожно-депрессивный синдром (0,657); саркопения (0,578); последствия перенесенного инсульта (0,520). Представленные данные соответствуют современным представлениям о развитии у мужчин возрастных изменений в высокой степени под влиянием утраты гормональной функции тестостерона, что выражается в более выраженной потере мышечной массы, интеллектуально-мнестическим и поведенческим изменением, которые также в значительно большей степени выражены именно у мужчин по сравнению с женщинами [4, 7, 10].

При анализе общих причин синдрома нарушений передвижения обращает на себя внимание такой ятрогенный фактор, как полипрагмазия, а также легко устранимый – внешние неудобства среды. Безусловно, их купирование может повысить не только степень мобильности человека старческого возраста, но и качество его жизни.

Выводы

Значительная доля опрошенных людей старческого возраста испытывают затруднения при передвижении: могут передвигаться самостоятельно, но с большим трудом из-за проблем, связанных со здоровьем 50,4 %, могут передвигаться только при посторонней помощи 35,4 %, вообще не в состоянии передвигаться за пределами жилья 9,3 %; при этом у мужчин синдром нарушений передвижения встречается достоверно чаще по сравнению с женщинами.

У женщин основными причинами развития синдрома нарушений передвижения явились когнитивные нарушения, стрессовое недержание мочи, нарушения мелкой моторики, страх падений при наличии синдрома падений в анамнезе, мышечно-костно-суставные боли.

У мужчин наиболее значимыми причинами развития синдрома нарушений передвижения явились когнитивные нарушения, утрата мотивации к активному передвижению, тревожно-депрессивный синдром, саркопения, последствия перенесенного инсульта.

Полученные результаты могут быть использованы для разработки программ медико-социальной реабилитации людей старческого возраста с синдромом нарушений передвижения для повышения степени их социальной интеграции.

Список литературы

1. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С. Избранные лекции по гериатрии. – СПб.: «Прайм-Еврознак», 2007. – 778 с.

2. Профилактическая нейроиммуноэндокринология / С.С. Коновалов, А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, И.М. Кветной. – СПб.: Прайм-Еврознак, 2008. – 347 с.

3. Руководство по геронтологии / под ред. В.Н. Шабалина. – М.: Цитадель-Трейд, 2005. – 796 с.

4. A 4-item falls-risk screening tool for sub-acute and residential care: The first step in falls prevention / C. Stapleton, P. Hough, K. Bull, K. Hill, et al. // Australasian Journal on Ageing. – 2009. – Vol. 28, № 3. – P.139–143.

5. Adaptive physical activity improves mobility function and quality of life in chronic hemiparesis / R.F. Macko, F. Benvenuti, S. Stanhope, V. Macellari, A. Taviani, B. Nesi, M. Weinrich, M. Stuart // Journal of Rehabilitation Research & Development. – 2008. – Vol. 45, № 2. – P. 323–328.

6. Bowling A. What things are important in people's lives? A survey of the public's judgements to inform scales of health related quality of life/ A. Bowling // Social Science & Medicine. – 1995. – Vol. 41, № 10. – P. 1447–1462.

7. Influence of visual function on quality of life in patients with glaucoma / C. Carrasco-Font, S. Lorenzo-Martínez, P. Gili-Manzanaro, et. al. // Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. – 2008. – Vol.83, №4. – P. 249–255.

8. Let's ask them: a national survey of definitions of quality of life and its enhancement among people aged 65 and over / A. Bowling, Z. Gabriel, J. Dykes, L.M. Dowding, et. al. // International Journal of Aging and Human Development. – 2003. – Vol. 56, № 4. – P. 269–306.

9. Ware J.E., The MOS 36-Item short-form health survey / J.E. Ware, C.D.Sherbourne // Medical care. – 1992. – Vol. 30, № 6. – P. 473–483.

10. Ware J.E., Interpreting SF–36 summary health measures: a response / J.E.Ware, M. Kosinski // Quality of life research. – 2001. – Vol. 10, № 5. – P. 405–413.

11. Westerhof G.J. Age identity and subjective well-being: a comparison of the United States and Germany / G.J. Westerhof, A.E. Barrett // The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences. – 2005. – Vol. 60B, № 3. – P. 129–S136.

References

1. Praschcaeu K.I., Ilnitski A.N., Konovalov S.S. Izbrannye lekcii po geriatrii. SPb.: «Prajm-Evroznak», *2007.* 778 *p*.

2. Profilakticheskaja nejroimmunojendokrinologija / S.S.Konovalov, A.N. Ilnitski, K.I. Praschcaeu, I.M. Kvetnoj. SPb.: Prajm-Evroznak, 2008. 347 *p*.

3. Rukovodstvo po gerontologii / pod red. V.N.Shabalina.- Moskva: «Citadel'-Trejd», *2005.* 796 *p*.

4. A 4-item falls-risk screening tool for sub-acute and residential care: The first step in falls prevention / C. Stapleton, P. Hough, K. Bull, K. Hill, et al. // Australasian Journal on Ageing. 2009. Vol. 28, no. 3. pp. 139–143.

5. Adaptive physical activity improves mobility function and quality of life in chronic hemiparesis / Macko R.F., Benvenuti F., Stanhope S., Macellari V., Taviani A., Nesi B., Weinrich M., Stuart M. // Journal of Rehabilitation Research & Development. 2008. Vol. 45, no. 2. *pp*. 323–328.

6. Bowling A. What things are important in people's lives? A survey of the public's judgements to inform scales of health related quality of life/ A. Bowling // Social Science & Medicine. 1995. Vol. 41, no. 10. pp. 1447–1462.

7. Influence of visual function on quality of life in patients with glaucoma / C. Carrasco-Font, S. Lorenzo-Martínez, P. Gili-Manzanaro, et. al. // Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2008. Vol.83, no. 4. pp. 249–255.

8. Let's ask them: a national survey of definitions of quality of life and its enhancement among people aged 65 and over / A. Bowling, Z. Gabriel, J. Dykes, L.M. Dowding, et. al. // International Journal of Aging and Human Development. 2003. Vol. 56, no. 4. pp. 269–306.

9. Ware J.E., The MOS 36-Item short-form health survey / J.E. Ware, C.D.Sherbourne // Medical care. 1992. Vol. 30, no. 6. pp. 473–483.

10. Ware J.E., Interpreting SF–36 summary health measures: a response / J.E. Ware, M. Kosinski // Quality of life research. 2001. Vol. 10, no. 5. pp. 405–413.

11. Westerhof G.J. Age identity and subjective well-being: a comparison of the United States and Germany / G.J. Westerhof, A.E. Barrett // The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences. 2005. Vol. 60V, no. 3. pp. 129–136.

Рецензенты:

Павлова Т.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород;

Кветной И.М., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург.

Работа получена редакцией 18.06.2012.

УДК 616.24-005.98:616.155.34

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ АЛЬФА-ДЕФЕНЗИНОВ В ЛЕГКИХ ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Пруткина Е.В., Сепп А.В., Цыбиков Н.Н.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Чита, e-mail: lenap75@mail.ru

На нелинейных крысах-самцах воспроизводили острый респираторный дистресс-синдром по оригинальной методике. Животным путем пункции трахеи вводили лизат 45–55 тысяч крысиных нейтрофилов в 0,2 мл 0,9% раствора хлорида натрия (способ защищен патентом РФ). В каждую стадию развития синдрома методом иммуногистохимии определяли экспрессию α-дефензинов различными клетками в легких. Показали, что α-дефензины экспрессируют нейтрофилы, макрофаги и альвеолоциты. Обнаружили, что наибольший уровень экспрессии во все стадии синдрома характерен для нейтрофилов. В экссудативную фазу ОРДС экспрессия α-дефензинов нейтрофилами и макрофагами самая значительная, в пролиферативную фазу она вдвое уменьшается, и наименьшая – в фибротическую. Экспрессия пептидов альвеолоцитами во все стадии остается неизменной.

Ключевые слова: экспериментальный респираторный дистресс-синдром, α-дефензины, клетки легких

ANALYSIS OF EXPRESSION OF ALPHA-DEFENSINS IN THE LUNGS IN THE EXPERIMENTAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Prutkina E.V., Sepp A.V., Tsybikov N.N.

[1]Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: lenap75@mail.ru

Acute Respiratory Distress Syndrome was reproduced in the non-linear male rats by the original method. The animals were injected lysate 45–55 thousand rat neutrophils in 0,2 ml 0,9% sodium chloride solution by puncture of the trachea (method patented RF). At each stage of the syndrome development the expression of alpha-defensins by different cells in the lung was determined by immunohistochemistry. It was shown that alpha-defensins expressed neutrophils, macrophages and alveolocytes. It was found that the highest level of expression in all stages of the syndrome was characteristic of neutrophils. In the erythema phase of ARDS expression of alpha-defensins by neutrophils and macrophages was the most significant, in the proliferative phase it was halved and in fibrotic it was the smallest. Expression of peptides by alveolocytes remained unchanged in all stages.

Keywords: experimental respiratory distress syndrome, alpha-defensins, lung cells

Несмотря на активное изучение, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) остается одной из основных проблем современной реаниматологии. В связи с большим количеством и гетерогенностью причин механизмы развития синдрома изучены недостаточно, что затрудняют диагностику процесса, особенно его начальной стадии – фазы острого повреждения легких (ОПЛ). Основным звеном патогенеза ОПЛ является выраженная адгезия нейтрофилов к эндотелию сосудов малого круга кровообращения и инфильтрация ими паренхимы легких [4]. В итоге происходит гиперактивация полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) с высвобождением ферментов азурофильных гранул (эластазы, металлопротеиназ и др.) в экстраклеточное пространство. Вклад в развитие ОПЛ/ОРДС дисбаланса между секрецией нейтрофилами протеаз и их ингибированием активно изучается [1, 4, 9], при этом в тени остается роль таких многофункциональных пептидов, как дефензины.

Катионные антимикробные пептиды – α-дефензины – составляют 30–50% от общего содержания белка азурофильных гранул ПМЯЛ, также они обнаружены в NK-клетках, Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, эпителиальных клетках [2]. Дефензины обладают микробицидным эффектом, участвуют в иммунных реакциях, репарации, свертывании крови. Исследование их в качестве потенциальных «антибиотиков животного происхождения» показало, что пептиды обладают неоднозначными дополнительными эффектами: оказывают токсическое действие в отношении собственных как трансформированных, так и неизмененных клеток [2, 3, 6, 8].

Изучение динамики содержания α-дефензинов в крови в качестве возможного предиктора развития ОРДС дало неоднозначные результаты. Одни исследования свидетельствуют о повышении концентрации пептидов, которое авторы связывают с развитием системной воспалительной реакции [2]; другие, напротив, выявили разнонаправленные сдвиги, вплоть до уменьшения их содержания [5]. В связи с чем роль дефензинов в патогенезе респираторного дистресс-синдрома требует уточнения, при этом более точное представление можно получить, исследуя экспрессию пептидов непосредственно в месте развития процесса, т.е. в легких.

Цель работы: определить экспрессию α-дефензинов различными клетками в легких в зависимости от стадии развития экспериментального ОПЛ/ОРДС.

Материал и методы исследования

Модель ОПЛ/ОРДС воспроизводили по оригинальной методике на половозрелых нелинейных крысах-самцах, для чего животным путем пункции трахеи однократного вводили лизат 45–55 тысяч крысиных нейтрофилов в 0,15–0,20 мл физиологического раствора (заявка на изобретение РФ № 2010130728/14, решение о выдаче патента от 31.01.2012). Животных выводили из эксперимента путем передозировки кетамина на 1 (n = 25), 3 (n = 21) и 6 (n = 19) сутки эксперимента. Развитие ОПЛ/ОРДС во всех случаях подтверждали морфологически.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось с использованием парафиновых срезов легочной паренхимы. Для определения экспрессии α-дефензинов использовали первичные антитела фирмы «Hycult biotech» (Нидерланды) в рабочем разведении 1:250. В качестве хромогена применялся 3,3-диаминобензидина тетрахлорид, входящий в коммерческий набор детекции SPD-125 («Spring bioscience», США). Дополнительная докраска клеточных ядер производилась раствором гематоксилина Гаррисона. Оценка экспрессии искомых антигенов проводилась с использованием светового микроскопа Olympus Cx 41. Уровень экспрессии α-дефензинов в исследуемом срезе определялся для всех продуцирующих клеток раздельно: производился подсчет не менее 100 целевых клеточных элементов, в 10 случайно выбранных полях зрения. В каждом поле зрения количественная оценка уровня экспрессии антигена оценивалась в баллах по следующей шкале. Экспрессия считалось отрицательной, если позитивных клеток было менее 10% в поле зрения; 1 балл – при наличии 10–25% клеток; 2 балла – 25–50% клеток; 3 балла – 50–75% клеток; 4 балла – в случае окрашивания более 75% клеток [7].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ BIOSTAT версии 3.03. При сравнении групп использовался критерий χ^2, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде процентного содержания по отношению к исследованному числу полей зрения в срезе.

Результаты исследования и их обсуждение

При развитии экспериментального ОПЛ/ОРДС α-дефензины в разной степени экспрессировали 3 вида клеток: нейтрофилы, макрофаги и альвеолоциты.

В первые сутки эксперимента определялась острая (экссудативная) стадия развития синдрома, морфологический эквивалент непосредственно ОПЛ [4], которая характеризовалась проявлениями «острого неинфекционного диффузного альвеолита», с накоплением в просвете альвеол нейтрофилов, мононуклеарных клеток и других клеточных элементов, десквамированных эпителиоцитов, отечной жидкости. В просвете сосудов отмечались множественные нейтрофильно-лейкоцитарные агрегаты. Наблюдался выход и накопление эритроцитов в просвете альвеол. На этом фоне наибольшая экспрессия α-дефензинов отмечалась нейтрофилами (84% полей зрения суммарно), в меньшей степени макрофагами (57% полей зрения) и наименее выраженная – альвеолоцитами (17% полей зрения) (рис. 1, табл. 1).

Таблица 1

Уровень экспрессии α-дефензинов в 1 фазу ОПЛ/ОРДС (n = 25, 250 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий
Нейтрофилы	16,3	72,5	11,2	
Макрофаги	42,6	53,7	3,7	p = 0,000*
Альвеолоциты	82,5	17,5	0	p = 0,000* $p_{1=}$ 0,000*

Примечания:
p – значение различий в сравнении с нейтрофилами;
p_1 – значение различий в сравнении с макрофагами; * – значимые различия.

На 3 сутки эксперимента в легких микроскопически отмечалось разрешение отека, регистрировались признаки миграции мононуклеарных клеток, пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, что является характерным для пролиферативной фазы ОРДС [4]. В эту стадию синдрома содержание α-дефензинов по-прежнему наибольшим оставалось в ПМЯЛ, 68% полей зрения (табл. 2), но оно было значимо ниже, чем в 1 фазу процесса (p = 0,001). Экспрессия пептидов макрофагами, так же как и в 1 стадию ОПЛ/ОРДС, была меньшей, чем нейтрофилами (около 33% полей зрения), и значимо уменьшалась при сравнении с ее интенсивностью в начале процесса (p = 0,003). Содержание α-дефензинов в альвеолоцитах было наименьшим и не изменялось по сравнению с 1 фазой (p = 0,06) (рис. 2).

На 6 сутки от момента введения лизата в легких животных отмечались морфологические маркеры фибротической фазы ОРДС: увеличение объема соединительной ткани в интерстиции; изменения в интиме артериол в виде гипертрофии мышечного слоя, иногда вплоть до их полной облитерации; появление гиалиновых мембран

[4]. В эту стадию экспрессия α-дефензинов всеми клетками была наименьшей, а ее уровень в макрофагах и альвеолоцитах стал одинаковым (табл. 3). При этом в сравнении со 2-й фазой ОПЛ/ОРДС содержание пептидов в макрофагах уменьшилось почти вдвое (p = 0,000), а их содержание в альвеолоцитах осталось прежним (p = 0,25).

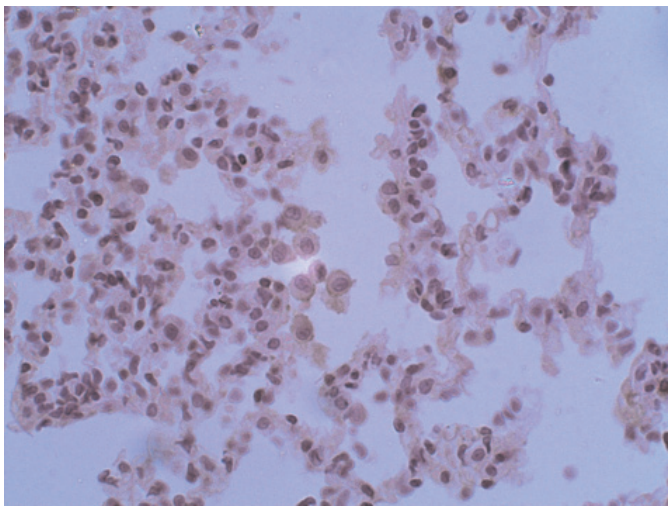


Рис. 1. Микрофото легочной паренхимы: острая (экссудативная) стадия процесса: накопление воспалительного клеточного инфильтрата, представленного преимущественно мононуклеарами с примесью сегментоядерных нейтрофилов, десквамированных альвеолоцитов. Иммуногистохимическое окрашивание, хромоген – продукты реакции с диаминобензидином (позитивные элементы коричневого цвета), фоновое докрашивание гематоксилином Гаррисона. Увеличение х200

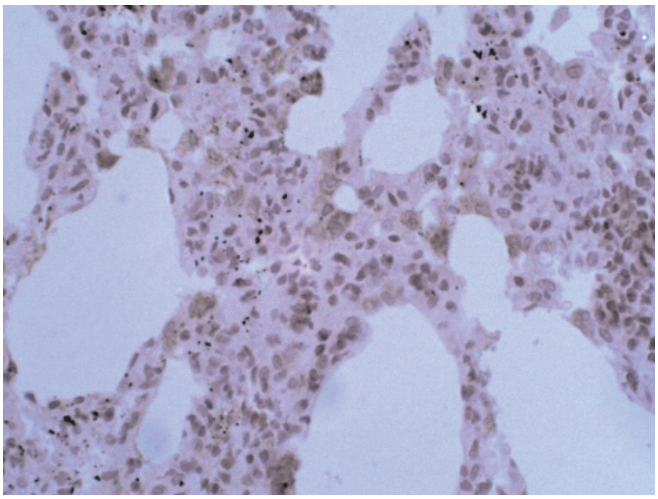


Рис. 2. Микрофото легочной паренхимы: ранняя пролиферативная фаза: разрешение от отека, миграция мононуклеарных клеток и пролиферации фибробластов. Иммуногистохимическое окрашивание, хромоген – продукты реакции с диаминобензидином (позитивные элементы коричневого цвета), фоновое докрашивание гематоксилином Гаррисона. Увеличение х400

Таблица 2

Уровень экспрессии α-дефензинов во 2-ю фазу ОПЛ/ОРДС (n = 21, 210 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий
Нейтрофилы	32,2	43,2	24,6	
Макрофаги	66,7	30,8	2,5	p = 0,000*
Альвеолоциты	81,7	18,3	0	p = 0,000* $p_{1=}$ 0,013*

Примечания: те же, что к табл. 1.

Таблица 3

Уровень экспрессии α-дефензинов в 3-ю фазу ОПЛ/ОРДС (n = 19, 190 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий
Нейтрофилы	75,8	20,8	3,4	
Макрофаги	88,3	11,7	0	p = 0,015*
Альвеолоциты	89,2	10,8	0	p = 0,011* $p_{1=}$ 0,98

Примечания: те же, что к табл. 1.

Полученные результаты свидетельствуют об участии α-дефензинов в патогенезе всех трех стадий развития ОПЛ/ОРДС. Известно, что дефензины, помимо микробицидной активности, обладают как про- так и противовоспалительными эффектами, вектор которых зависит от концентрации [2, 3, 8]. В 1 стадию процесса – фазу собственно ОПЛ – нами зафиксирована наибольшая локальная экспрессия α-дефензинов как за счет нейтрофилов (в большей степени), так и макрофагов. В этот момент в интерстициальном пространстве создавалась высочайшая концентрация дефензинов, сопряженная с их повреждающими эффектами. Доказано, что при достижении уровня более 50 мкг/мл α-дефензины индуцируют высвобождение ИЛ-8 и нейтрофил-активирующего белка 78 из эпителиальных клеток дыхательных путей, что приводит к дополнительному рекрутированию ПМЯЛ в очаг воспаления [2]. Избыточная аккумуляция нейтрофилов в легочной паренхиме и капиллярах приводит к формированию локального «протеазного взрыва» с повреждением компонентов сурфактанта, базальной мембраны альвеол, эндотелиоцитов. Кроме того, α-дефензины в высокой концентрации повышают проницаемость микроциркуляторного русла как на прямую, так и путем стимуляции дегрануляции тучных клеток [2, 3, 8]. Указанные механизмы в итоге приводят к выходу жидкой части крови в альвеолы и формированию отека легких.

Несмотря на уменьшение по сравнению с предыдущей фазой, в пролиферативную стадию ОРДС экспрессия α-дефензинов оставалась достаточно высокой: в 70% полей зрения по-прежнему регистрировались позитивные нейтрофилы и в 30% – макрофаги (табл. 2). Этот сдвиг, вероятно, приводит к торможению смены субпопуляций лейкоцитов в очаге воспаления легочной паренхимы (нейтрофилы продолжают кумулироваться), в итоге повреждение аэрогематического барьера усугубляется.

На 6 сутки эксперимента α-дефензины экспрессировались нейтрофилами почти в четверти полей зрения, а также в равной степени макрофагами и альвеолоцитами (около 12% полей зрения). Ранее сообщалось, что α-дефензины в малых концентрациях являются фиброгенными медиаторами и участвуют в патогенезе идиопатического нейтрофил-индуцированного фиброза легких, стимулируя синтез коллагена и его молекулярного шаперона HSP 47 фибробластами органа [10]. На наш взгляд, этот механизм и является основным триггером развития фибротической фазы ОРДС.

Невысокая экспрессия α-дефензинов альвеолоцитами во все стадии процесса, скорее всего объясняется тем, что основными антимикробными пептидами, которые синтезируют эпителиальные клетки респираторного тракта, являются β-субсемейство дефензинов [1]. Конститутивный тип синтеза α-дефензинов альвеолоцитами, скорее всего, является достаточным для антибактериального эффекта против попадаемых с воздухом микроорганизмов и предохраняет эпителий от самоповреждения.

Выводы

1. При экспериментальном ОПЛ/ОРДС в легких α-дефензины экспрессируют нейтрофилы, макрофаги и альвеолоциты.

2. В экссудативную фазу ОРДС (собственно ОПЛ) экспрессия α-дефензинов нейтрофилами и макрофагами самая значительная, в пролиферативную фазу она вдвое уменьшается, в фибротическую – наименьшая.

3. Наибольший уровень экспрессии во все стадии синдрома характерен для нейтрофилов. Экспрессия пептидов альвеолоцитами во все стадии остается неизменной.

Список литературы

1. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания // Пульмонология. – 2006. – №5. – С. 74–79.

2. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – №2. – С. 31–40.

3. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета / В.Н. Кокряков [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – №2. – С. 98–105.

4. Острый респираторный дистресс-синдром: Практическое руководство / под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля– М.: Литтера, 2007. – 232 с.

5. Содержание дефензинов в крови при пневмониях у больных гриппом A/H1N1 / Е.Н. Романова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, №3. – С. 239–242.

6. Antibacterial activity and specificity of the six human α-defensins / B. Ericksen [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2005. – Vol. 49, №1. – P. 269–275.

7. Imatinib mesylate inhibits cell invasion of malignant peripheral nerve sheath tumor induced by platelet-derived growth factor-BB / M. Aoki [et al.] // Laboratory Investigation. – 2007. – Vol.87. – P. 767–779.

8. Human defensins / J.J. Schneider [et al.] // J. Mol. Med. – 2005. – Vol.83, №8. – P. 587–595.

9. Lee W.L., Downey G.P. Leukocyte elastase physiological functions and role in acute lung injury // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 896–904.

10. Sumako Yoshioka, Hiroshi Mukae, Hiroshi Ishii. Alpha-defensin enhances expression of HSP 47 and collagen-1 in human lung fibroblasts // Life Sci. – 2007. – Vol. 20. – 17367817.

References

1. Aver'janov A.V., Polivanova A.Je., *Pul'monologija,* 2006, no. 5, pp. 74–79.

2. Budikhina A.S., Pinegin B.V., *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya,* 2008, no.2, pp. 31–40.

3. Kokrjakov V.N., Koval'chuk L.V., Aleshina G.M., Shamova O.V. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii,* 2006, no. 2, pp. 98–105.

4. Gel'fand B.R., Kassil' V.L. *Ostryj respiratornyj distress-sindrom* [Acute respiratory distress syndrome] Moscow, Littera, 2007. 232 p

5. Romanova E.N., Govorin A.V., Gorbunov V.V., Lukjyanov S.A., *Med. Immunol*., 2012, vol. 14, no. 3, pp. 239–242.

6. Ericksen B., Zhibin Wu, Lu W., Lehrer R.I., *Antimicrobial agents and chemotherapy,* 2005, vol. 49, no. 1, pp. 269–275.

7. Aoki M., Nabeshima K., Koga K., Hamasaki M., Suzumiya Ju., Tamura K., Iwasaki H., *Laboratory Investigation,* 2007, vol.87, pp. 767–779.

8. Schneider J.J., Unholzer A., Schaller M., Schäfer-Korting M., Korting H.C. *J. Mol. Med. (Berl.),* 2005, vol.83, no. 8, pp. 587–595.

9. Lee W.L., Downey G.P., *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 2001, vol. 164, pp. 896–904.

10. Sumako Yoshioka, Hiroshi Mukae, Hiroshi Ishii. Alpha-defensin enhances expression of HSP 47 and collagen-1 in human lung fibroblasts // Life Sci. – 2007. – Vol. 20. – 17367817.

Рецензенты:

Бишарова Г.И. д.м.н., профессор, директор Читинского филиала ГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН», г. Чита;

Патеюк А.В. д.м.н., профессор кафедры СПП и ППО ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет», г. Чита.

Работа получена редакцией 25.06.2012.

УДК 616.724:616-009.7:616.831

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БОЛЕВОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Семенов Р.Р., Гандылян К.С., Караков К.Г., Христофорандо Д.Ю., Карпов С.М.

Ставропольская государственная медицинская академия, Ставрополь, e-mail: karpov25@rambler.ru

Обследовано 103 пациента с болевой дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. Проводились клинико-стоматологическое обследование и оценка гемодинамики брахиоцефальных сосудов. Анализ полученных результатов позволил утверждать, что лицевые боли у пациентов с болевой дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава возникают как следствие рефлекторного спазма жевательных мышц. В этой связи они становятся источником локальных и отраженных болей с последующим превращением в триггерные точки. Результаты дуплексного сканирования сонных и позвоночной артерий у больных с болевой дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и миофасциальным болевым синдромом лица выявило наличие различных анатомических нарушений в строении исследованных сосудов. Выявленные нарушения обусловливают нарушение гемодинамики в виде снижения скоростных параметров кровотока и увеличения периферического сопротивления гемодинамическому кровотоку. Данный факт позволяет уточнить дополнительные механизмы в возникновении болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, церебральная гемодинамика

ESTIMATION OF THE CONDITION IN BRAIN HEMODYNAMICS AT PATIENTS WITH THE SYNDROME OF PAINFUL DYSFUNCTION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT

Semenov R.R., Gandylyan K.S., Karakov K.G., Khristoforando D.Y., Karpov S.M.

The Stavropol State Medical Academy, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru.

103 patients with painful dysfunction of temporomandibular joint are surveyed.clinic- stomatologic inspection and an estimation of hemodynamic of brachiocephalis vessels was carried. The analysis of the received results proved, that observed pains at patients with painful dysfunction of temporomandibular joint arise as a consequence of a reflex spasm of chewing muscles and regarding this, they become a source of local and reflected pain with subsequent transformation in the trigger points.Results of duplex scanning were sleepy and artery vertebralis at patients with painful dysfunction of temporomandibular joint. myofacial which is a painful syndrome of the person was revealed with presence of various anatomic infringements in a structure of the investigated vessels. The revealed infringements cause hemodynamic infringement in the form of decrease in high-speed parameters of blood-groove and increase in peripheral resistance to a blood-groove. This fact allows us to specify additional mechanisms in the emergence of pain dysfunction of the temporomandibular joint.

Keywords: temporomandibular joint, cerebral hemodynamic

Больные с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава составляют, по данным ряда авторов, от 78,3 до 95,3 % пациентов с функционально обусловленными формами патологии сустава [6, 8, 9]. Сложность диагностики дисфункции височно-нижнечелюстного сустава связана с отсутствием единого мнения о происхождении данного заболевания [10]. Сочетание симптомов при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава разнообразно и не является постоянным, что также затрудняет диагностику [7, 8, 10]. Височно-челюстная дисфункция/расстройство включает ряд нарушений работы челюстного сустава, что сопровождается болезненными ощущениями. Многие люди испытывают болезненные ощущения при движении этих суставов в определенные периоды своей жизни. При данном заболевании вовлекаются в патологический процесс как челюсть и челюстные суставы, так и мышцы лица, плеча, головы и шеи. Как правило, больные испытывают боль в суставах и мышцах, головную боль, звуки при движении суставов, трудности при открытии рта и смыкании челюсти. Неопределенность этиологических аспектов и отсутствие четких научных фактов обоснования возникновения функциональных нарушений в ВНЧС сказывается на отсутствии четких диагностических критериев. Это не позволяет правильно поставить диагноз и осуществить адекватное лечение. Кроме того, это приводит к тому, что синдром дисфункции часто диагностируют как артрит или артроз, хотя нельзя отрицать возможности сочетания функциональных суставных нарушений с морфологическими [6]. Поскольку в ранее проводимых исследованиях были выявлены краниовертебральные аномалии [6, 10], которые обусловливают синдром вертебробазилярной сосудистой недостаточности, изучение врожденной патологии сосудов головного мозга является актуальным в выявлении дополнительных причинных факторов формирования синдрома болевой дис-

функции височно-нижнечелюстного сустава (СБДВНЧС).

Цель исследования – оценить состояние мозговой гемодинамики у пациентов с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.

Материалы и методы исследования

Было проведено комплексное клинико-стоматологическое обследование 103 пациентов с СБДВНЧС. Длительность заболевания варьировалась от 2-х месяцев до 6 лет, и составила в среднем 3,6 ± 1,8 года. В 10,7% случаев (11 чел.) пациенты ни с чем не связывали развитие болевого синдрома, тогда как большинство пациентов возникновение боли отмечали после посещения стоматолога. Так, у 43 (41,7%) пациентов боли появились после протезирования, у 27 (26,2%) – после удаления зубов, ещё у 19 (18,4%) – после лечения зубов. Отбор пациентов проводился в соответствии с диагностическими критериями IHS международной классификации головных и лицевых болей 1988 года (Headache Classification Committee of International Headache Society, 1988) с дополнениями и изменениями, принятыми в 2001 г. Контрольную группу составили больные с миофасциальным болевым синдром лица (МФБСЛ) (25 больных), так как проявления данного синдрома достаточно схожи по течению и клиническим признакам с проявлениями СБДВНЧС. Больные были сопоставимы по возрасту и полу.

Изучалась церебральная гемодинамика по данным ультразвуковой допплерографии (УЗДГ). Оценивались качественные и количественные показатели УЗДГ [4]. Проводился анализ полученных результатов и их сопоставление с контрольной группой.

УЗДГ проводилась на приборе «Сономед – 300М» фирмы «Спектромед» (Москва, Россия), позволяющего исследовать магистральные артерии головного мозга с применением датчиков, генерирующие ультразвуковые волны частотой 2,4 и 8 МГц.

При объективном обследовании, нарушение функции нижней челюсти в виде ограничения открывания рта присутствовало у всех пациентов. Так, у лиц группы контроля при открытии рта расстояние между резцами составило 4,85 ± 0,72 см, то у обследованных пациентов этот показатель был на уровне 3,19 ± 0,77 см. При этом попытка дальнейшего опускания нижней челюсти была резко ограничена из-за появляющейся интенсивной боли.

Наряду с этим у 74 (71,8%) пациентов при открывании рта обнаруживалось отклонение нижней челюсти в сторону по типу S-образного движения. Было установлено, что утром ограничение подвижности нижней челюсти было наиболее выражено.

Суставные щумы в виде щелчков выявлены у 68 (66,1%) пациентов, хруст от легкого до умеренного при движениях нижней челюсти определялся у 35 (33,9%) пациентов. Все пациенты (100%) имели нарушения окклюзии, связанные с аномалиями прикуса (глубокий прикус, нижняя ретрогнатия), дефектами зубных рядов, стираемостью зубов.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования ультразвуковых и допплерографических параметров состояния сонных и позвоночных артерий у больных с СБД ВНЧС и контрольной группы выявили достоверные различия между референтными значениями.

При этом диаметр исследованных артерий был больше у больных с СБДВНЧС, и систолическая скорость кровотока была так же снижена в данной группе больных по сравнению с контрольной группой пациентов. Было отмечено увеличение индекса пульсации в группе больных с СБД ВНЧС по сравнению с контрольной группой больных (табл. 1).

Таблица 1

Ультразвуковые и допплерографические параметры состояния сонных и позвоночных артерий у больных с СБД ВНЧС и больных контрольной группы (M ± m)

Показатели	СБД ВНЧС	Контрольная группа МФБСЛ	P
Диаметр ОСА, мм	6,49 ± 0,79	5,66 ± 0,41	< 0,05
Диаметр ВСА, мм	5,45 ± 0,66	4,94 ± 0,53	< 0,05
Диаметр НСА, мм	4,23 ± 0,58	3,75 ± 0,47	< 0,05
Диаметр ПА, мм	3,96 ± 0,45	3,59 ± 0,64	< 0,05
Vps ОСА, см/с	58,56 ± 10,71	64,52 ± 15,73	< 0,05
Vps ВСА, см/с	51,11 ± 13,52	57,37 ± 15,72	< 0,05
Vps НСА, см/с	55,98 ± 15,62	62,63 ± 16,79	< 0,05
Vps ПА, см/с	32,41 ± 10,57	38,58 ± 12,63	< 0,05
PI ОСА	2,88 ± 0,64	2,09 ± 0,63	< 0,05
PI ВСА	1,89 ± 0,71	1,39 ± 0,48	< 0,05
PI НСА	2,94 ± 0,81	2,40 ± 0,79	< 0,05
PI ПА	1,85 ± 0,57	1,47 ± 0,39	< 0,05

Примечание: ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; НСА – наружная сонная артерия; ПА – позвоночная артерия; Vps – систолическая скорость кровотока; PI – индекс пульсации.

Частота встречаемости деформаций, стенозов и сочетанных поражений сонных и позвоночных артерий у больных с СБД ВНЧС значительно превышала аналогичные показатели в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости деформаций, стенозов и сочетанных поражений сонных и позвоночных артерий у больных с СБД ВНЧС(%)

Показатели	СБД ВНЧС	Контрольная группа МФБСЛ
Без изменений	34,78	81,52
Стеноз < 50 %	18,62	6,37
Патологическая извитость (С-, S-образная, петлеобразование)	28,65	9,1
Гипоплазия (аплазия)	47,72	5,48
Сочетанное поражение	20,81	--

Результаты ультразвукового исследования состояния гемодинамики в системе СМА у больных с СБД ВНЧС и контрольной группы выявили достоверные различия между группами (табл. 3 и 4). Скоростные показатели кровотока в группе больных с СБД ВНЧС были ниже, чем в контрольной группе (с МФБСЛ), индекс пульсации в группе больных с СБД ВНЧС превышал величины контрольной группы с МФБСЛ, коэффициент асимметрии в группе больных с СБД ВНЧС для Vps и TAMX превышал аналогичные показатели контрольной группы.

Таблица 3

Допплерографические показатели состояния кровотока в системе обеих СМА у больных с СБД ВНЧС (M ± m)

Показатели	Левая	Правая	КА, %	*P*
Vps, см/с	85,62 ± 13,29	78,57 ± 11,38	7,5	< 0,05
TAMX, см/с	52,34 ± 10,46	52,49 ± 9,19	4,6	< 0,05
PI	0,93 ± 0,83	0,95 ± 0,38	2,1	> 0,05

Примечание: Vps – пиковая скорость кровотока; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; PI – индекс пульсации; КА – коэффициент асимметрии.

Таблица 4

Допплерографические показатели состояния кровотока в системе обеих СМА у больных с контрольной группой (с МФБСЛ)(M ± m)

Показатели	Левая	Правая	КА, %	*P*
Vps, см/с	94,28 ± 10,83	92,11 ± 8,32	1,62	> 0,05
TAMX, см/с	60,72 ± 12,38	57,38 ± 14,31	2,74	> 0,05
PI	0,82 ± 0,31	0,84 ± 0,54	2,37	> 0,05

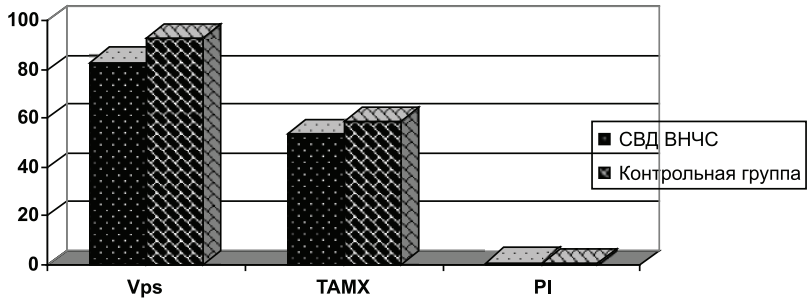
Примечание: Vps – пиковая скорость кровотока; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; PI – индекс пульсации; КА – коэффициент асимметрии.

При сопоставлении больных разных групп было отмечено, что усредненные показатели пиковой скорости кровотока были ниже у больных с СБД ВНЧЛС в сопоставлении с контрольной группой. Такая же направленность была отмечена по показателям усредненной по времени максимальной скорости кровотока и составила при СБД ВНЧС – 53,83 см/с, контрольная группа 58,89 см/с.

Таким образом, проведенное обследование позволяет утверждать, что лицевые боли у пациентов с болевой дисфункцией ВНЧС возникают как следствие рефлекторного спазма жевательных мышц, что в последствии приводит к возникновению участков локального мышечного гипертонуса. В этой связи они становятся источником локальных и отраженных болей с последующим превращением в триггерные точки.

Результаты дуплексного сканирования сонных и позвоночной артерий у больных с СБД ВНЧС и МФБСЛ выявило наличие различных анатомических нарушений в строении исследованных сосудов. Вы-

явленные нарушения обусловливают нарушение гемодинамики в виде снижения скоростных параметров кровотока с тенденцией увеличения периферического сопротивления гемодинамическому кровотоку преимущественно в группе больных с болевой дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (рисунок).



Допплерографические усредненные показатели состояния кровотока в системе СМА у больных с СБД ВНЧС и контрольной группы (M ± m)

Список литературы

1. Егоров П.М. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. – М., 1986. – 125 с.

2. Зеньков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М: Медицина, 1991, – 640 с.

3. Карлов В.А. Неврология лица. – М.: Медицина, 1991. – 175 с.

4. О взаимосвязи внутричерепного давления, кровенаполнения полости черепа и суммарного мозгового кровотока / Ю.Е. Москаленко, В.А. Хилько, Г.Б. Вайнштейн и др. // Физиол. журнал СССР. – Т. 69. – С. 92–99.

5. Москаленко Ю.Е., Хилько В.А. Принципы исследования сосудистой системы головного мозга человека. – Л., 1984. – С. 70.

6. Насибулин Г.Г. Диагностика и лечение дисфункций височно-нижнечелюстного сустава / Г.Г. Насибуллин, С.А. Зизевский // Казанский медицинский журнал. – Казань, 1995. – № 2. – С. 137–140.

7. Никитин О.Н. Клинико-социальная реабилитация больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2002. – 106 с.

8. Петросов Ю.А. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава / Ю.А. Петросов, О.Ю. Копакьянц, Н.Ю. Сеферян. – Краснодар, 1996. – 352 с.

9. Пузин М.Н. Лицевая боль. – М.: РУДН, 1992. – 310 с.

10. Пузин М. Н. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава / М.Н. Пузин, А.Я. Вязьмин. – М., 2002. – 160 с.

References

1. Egorov P.M. Bolevaya disfunkciya visochno-nizhnechelyustnogo sustava / P.M. Egorov, I.S. Karapetyan. M., 1986. 125 p.

2. Zenkov L.R., Ronkin M. A. Funkcionalnaya diagnostika nervnych bolezney. (Rukovodstvo dlya vrachey). – 2-e izd., pererabotannoe i dop. M.: Medizina, 1991 640 p.

3. Karlov V.A. Nevrologiya litsa / V.A. Karlov. M.: Meditsina, 1991. 175 p.

4. Moskalenko YU.E., KHilko V.A., Vaynshteyn G.B. i dr. O vzaimosvyazi vnutricherepnogo davleniya, ukrovenapolneniya polosti cherepa i summarnogo mozgovogo krovotoka // Fiziol. zhurnal SSSR. T. 69, pp. 92–99.

5. Moskalenko YU.E., Khilko V.A. Ppintsipy issledovaniya sosydistoy sistemy golovnogo mozga cheloveka L. 1984. pp. 70.

6. Nasibullin G.G. Diagnostika i lechenie disfynktsiy visochno-nizhnechelyustnogo sustava / G.G. Nasibullin, S.A. Zizevskiy // Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. Kazan, 1995. no. 2. pp. 137–140.

7. Nikitin O.N. Kliniko-sotsialnaya reabilitatsiya bolnykh s sindromom disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava: Dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2002. 106 p.

8. Petrosov YU.A. Zabolevaniya visochno-nizhnechelyustnogo sustava / YU.A. Petrosov, O.YU. Kopakyants, N.YU. Seferyan. Krasnodar, 1996. 352 c.

9. Puzin M.N. Litsevaya bol / M.N. Puzin. M.: RUDN, 1992. 310 p.

10. Puzin M.N. Bolevaya disfunktsiya visochno-nizhnechelyustnogo sustava / M.N. Puzin, A.YA. Vyazmin. M., 2002. 160 p.

Рецензенты:

Долгалев А.А., д.м.н., главный врач Клиники реконструктивной стоматологии Северокавказского медицинского учебно-методического центра, г. Ставрополь;

Порфириадис М.П. д.м.н., главный врач МБУЗ «Городская стоматологическая поликлиника № 1», г. Ставрополь.

Работа получена редакцией 25.05.2012.

УДК 616.724-073.7568:004.9

ОБОСНОВАННИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ТОМОГРАФИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПРИВЫЧНОГО ВЫВИХА И ПОДВЫВИХА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Сидоренко А.Н.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Краснодар, e-mail: sergeyxxx89@bk.ru

В статье приводится сравнительный анализ интерпретации данных томографии височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) при привычном вывихе и подвывихе нижней челюсти на основании томограмм, полученных рентгеновским аппаратом с томографической приставкой по общепринятой методике и компьютерной томографии (КТ) ВНЧС, проведенной в положении центральной окклюзии и с максимально открытым ртом. Данное исследование позволило предположить, что КТ ВНЧС является более информативным методом диагностики при привычном вывихе и подвывихе нижней челюсти, дающим возможность получить изображения в трех взаимно перпендикулярных плоскостях и объемную реконструкцию элементов ВНЧС, что позволяет более точно интерпретировать полученные результаты для постановки диагноза и является залогом успешного патогенетического лечения данной патологии. Томография ВНЧС рентгеновским аппаратом с томографической приставкой является малоинформативным методом диагностики, что затрудняет верификацию данной патологии.

Ключевые слова: компьютерная томография, дисфункция, височно-нижнечелюстной сустав

SUBSTANTIATION OF EMPLOYING METHODS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF HABITUAL DISLOCATION AND SUBLUXATION OF MANDIBLE

Sidorenko A.N.

Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: sergeyxxx89@bk.ru

Comparative summary analysis of interpreting the data of tomography of o temporomandibular joint (TMJ) in habitual dislocation and subluxation of mandible is given in the article on the basis of tomograms obtained by means of X-ray apparatus with tomography extension in accordance with generally accepted technique and by means of computer tomography (CT) of TMJ. The CT of TMJ was being carried out in the position of central occlusion and with maximally open mouth. This research made it possible to assume that CT of TMJ is a more informative method of diagnostics in habitual dislocation and subluxation of mandible: CT of TMJ makes it possible to obtain the image in three mutually perpendicular planes and to obtain volumetric reconstruction of TMJ elements, which maces in possible to interpret more precisely the obtained results for diagnostics. CT of TMJ may be the pledge of successful pathogenetic treatment of this pathology. TMJ tomography by means of X-ray apparatus with tomography extension is insufficiently informative diagnostics method, which makes it difficult to verify this pathology.

Keywords: computer tomography, dysfunction, tempomandibular joint

Вопрос диагностики заболеваний височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) постоянно находится в центре внимания исследователей и составляет одну из актуальных и сложных проблем современной стоматологии [1, 3, 4, 5, 7].

Существующие методы лучевой диагностики ВНЧС (ортопантомография, обзорная рентгенография, томография, телерентгенография, – малоинформативны, трудны в интерпретации результатов различных вариантов нормальных и патологических структур [4].

Обзорная рентгенография ВНЧС малоинформативна вследствие наслоения на снимках других костей черепа. Томография ВНЧС имеет значительное преимущество перед обзорной рентгенографией, но её недостатком является то, что используется в основном сагиттальная проекция, т.к. фронтальная и аксиальная трудно выполнимы. Кроме того, невозможно получение четкого изображения суставных поверхностей.

Компьютерная томография (КТ) ВНЧС позволяет получить изображение в трех взаимно перпендикулярных плоскостях: сагиттальной, фронтальной и аксиальной, кроме того можно проводить измерения и объемную реконструкцию суставных элементов.

Цель исследования – провести сравнительный анализ интерпретации данных томографии ВНЧС, полученных на рентгеновском аппарате с томографической приставкой, и КТ ВНЧС при привычном вывихе и подвывихе нижней челюсти.

Материалы и методы исследования

На кафедре ортопедической стоматологи Кубанского государственного медицинского университета, по направлениям лечебных учреждений края стоматологического профиля в период времени с 2006 по 2012 г. было принято и дополнительно обследовано 298 пациентов с привычным вывихом и подвывихом нижней челюсти в возрасте от 18 до 45 лет. Все пациенты на первичную консультацию представили рентгенологические снимки томограмм ВНЧС. При проведении клинического обследования было уста-

новлено, что данные томографического исследования и клинической картины заболевания не дополняют друг друга, а вносят некоторые расхождения и не дают возможность однозначной постановки диагноза. Поэтому в качестве дополнительного исследования всем пациентам была проведена КТ ВНЧС на компьютерном томографе «GE Light Speed» фирмы «General Electric» USA, в режиме спирального сканирования. Из числа обследованных пациентов у 242-х чел. был поставлен диагноз привычный вывих и у 56 чел – привычный подвывих нижней челюсти.

Методика проведения КТ ВНЧС состояла из следующих этапов: исследование ВНЧС в положении центральной окклюзии и с максимально открытым ртом, обработка полученных данных, проведение измерений ширины суставных щелей; анализ результатов и написание протокола КТ-исследования; фотодокументация.

На первом этапе больного укладывали на спину, центрирование головы осуществляли в соответствии со световыми индикаторами, расположенными на компьютерном томографе. Исследование ВНЧС в положении центральной окклюзии начинали с выполнения топограммы головы в боковой проекции, по которой определяли уровень начала и окончания сканирования, а также угол наклона сканируемого устройства.

На втором этапе проводили повторное исследование ВНЧС в положении с максимально открытым ртом, используя устройство нашей конструкции [6]. Устройство устанавливали между режущими краями центральных резцов на верхней и нижней челюстях по средней линии, что позволило фиксировать нижнюю челюсть в определенном положении. При выполнении КТ обязательному исследованию подвергались пирамиды височной кости, суставные и венечные отростки нижней челюсти. На этом этапе исследование пациента завершалось, и мы приступали к анализу полученных результатов. При этом обязательно выполняли объемные и мультипланарные реконструкции ВНЧС (каждого отдельно) в положении центральной окклюзии и в положении с максимально открытым ртом. Сагиттальные, фронтальные и аксиальные срезы ВНЧС прошли обязательное документирование.

Косые сагиттальные мультипланарные реконструкции ВНЧС проводили через центр суставной впадины. Реконструктивное изображение ВНЧС во фронтальной плоскости – через центр суставных головок.

На объемных реконструкциях ВНЧС изучали положение суставной головки по отношению к суставной ямке и суставному бугорку. На мультипланарных компьютерных томограммах ВНЧС в сагиттальной проекции в положении центральной окклюзии измеряли ширину передней, верхней, задней суставных щелей для каждого сустава, изучали форму суставной головки, выявляли наличие патологии костной ткани, а в положении с максимально открытым ртом обращали внимание на положение суставной головки по отношению к суставной ямке и суставному бугорку.

Анализируя компьютерные томограммы ВНЧС в аксиальной проекции, определяли положение суставных головок в суставных ямках, величину передней, внутренней и задней суставной щели.

На компьютерных томограммах ВНЧС во фронтальной проекции выявляли уровень расположения обеих суставных головок относительно друг друга в вертикальной и горизонтальной плоскостях, измеряли верхнюю и внутреннюю суставные щели между суставной головкой и суставной ямкой.

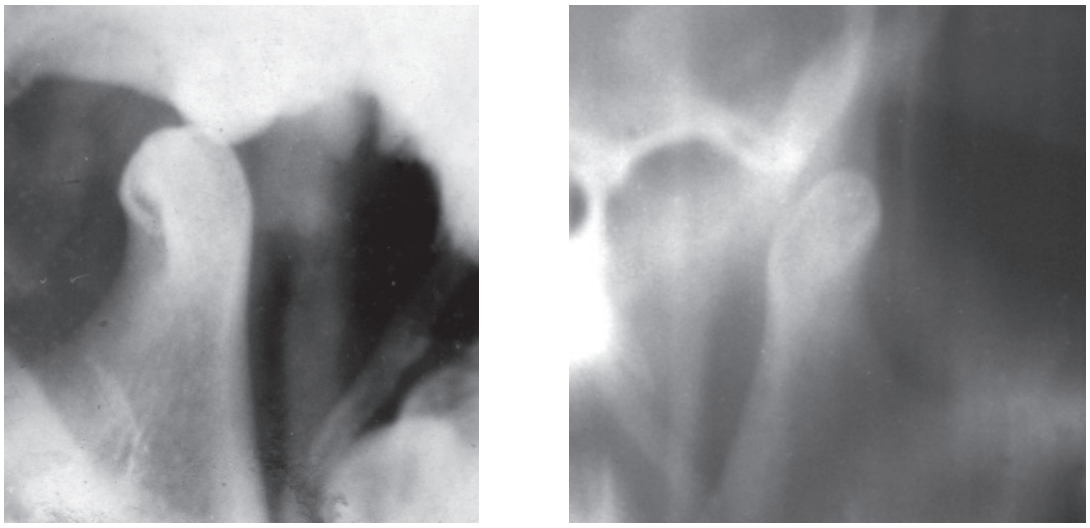
Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведённого нами исследования ВНЧС методом КТ у больных с привычным вывихом и подвывихом нижней челюсти и сравнительного анализа с результатами данных томографии ВНЧС авторами [2, 3], которые считали, что на томограммах при привычном подвывихе нижней челюсти суставная головка выходит за пределы суставного бугорка, сохраняя контакт с его передним скатом (рис. 1а), а при привычном вывихе нижней челюсти суставная головка находится впереди суставного бугорка, не имея контакт с его передним скатом (рис. 1б) было установлено, что это утверждение, которое трактуется как отличительный признак подвывиха суставной головки от вывиха – является неверным. Это обоснование подтверждается исследованием нами 298 пациентов с вывихом и подвывихом нижней челюсти методом КТ.

Неточная интерпретация данных томографии ВНЧС, проведенной на рентгеновском аппарате с томографической приставкой, при привычном подвывихе нижней челюсти, во-первых, связана с тем, что при выполнении томографии ВНЧС по Парма и Шюллеру укладка головы пациента не всегда выполнялась строго параллельно к поверхности стола, а следовательно, к кассете с рентгеновской пленкой, что влекло за собой проекционное искажение. Во-вторых, суставная головка не может контактировать с передним скатом суставного бугорка т.к. между ними располагается суставной диск, за исключением очень редко встречающегося заднего вывиха диска, перфорации внутрисуставного диска или его истончения.

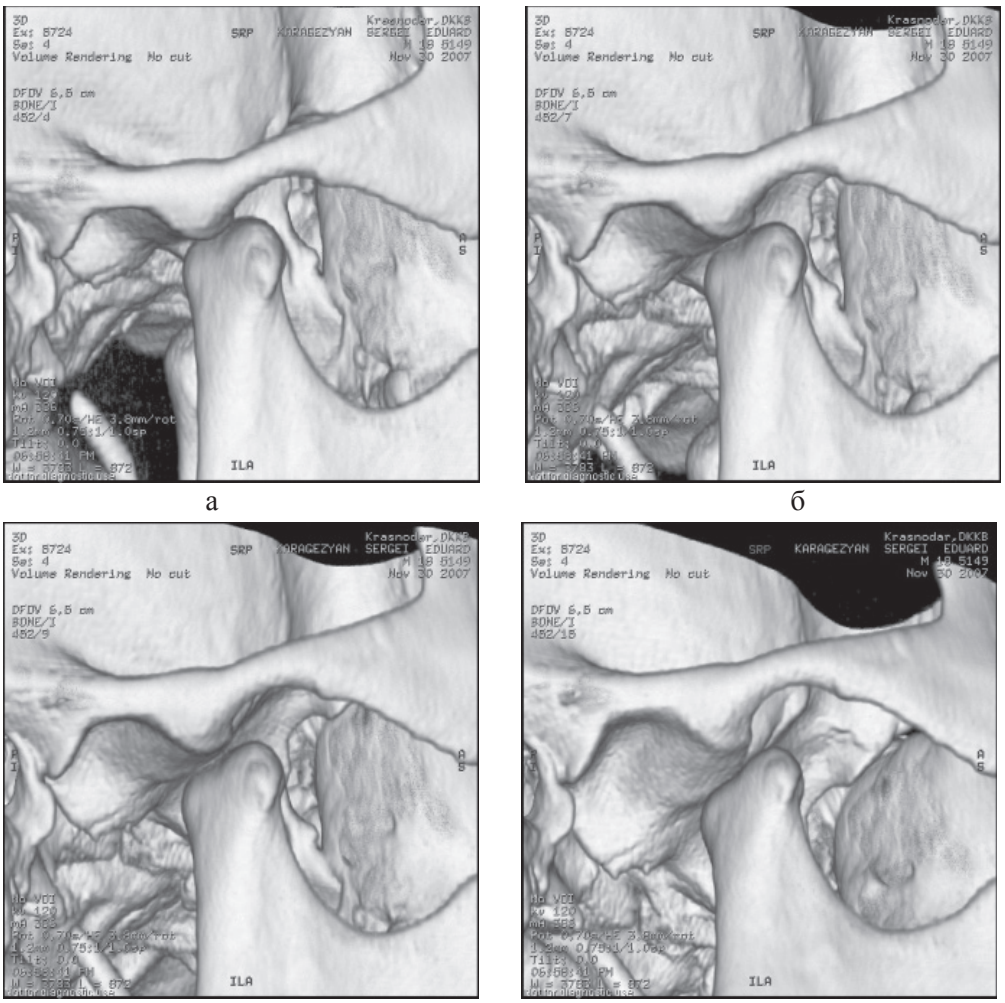
При визуализации данных КТ с возможностью объемной реконструкции и вращения элементов ВНЧС на мониторе в программе, прилагаемой к КТ томографу, можно построить изображение в различном положении, где четко просматриваются взаимоотношения суставных элементов в положении с максимально открытым ртом. Это доказывает серия объёмных реконструктивных изображений одного и того же ВНЧС (рис. 2).

Как показали ранее проведенные нами исследования, в норме на компьютерных томограммах ВНЧС в сагиттальной проекции в положении с максимально открытым ртом, суставная головка находится на уровне вершины суставного бугорка ВНЧС (рис. 3 а).



а б

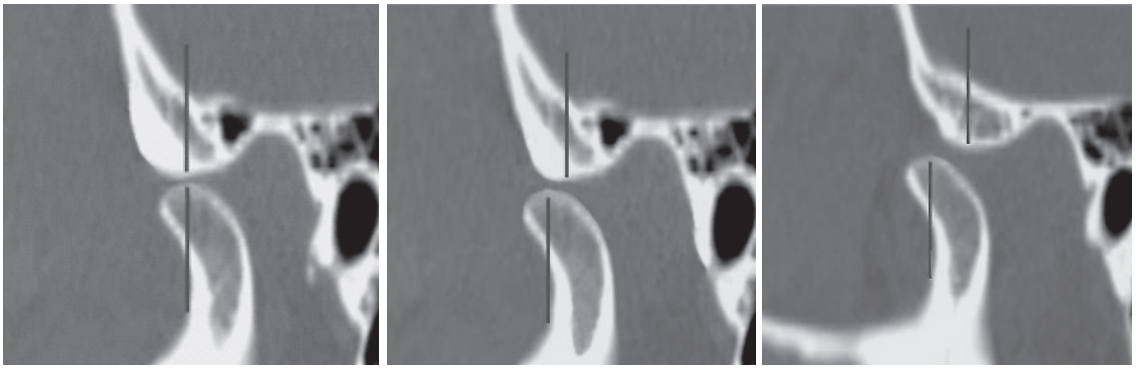
Рис. 1. Томограммы ВНЧС в сагиттальной проекции при максимально открытом рте: а – привычный подвывих; б – привычный вывих



а б

в г

Рис. 2. Серия объемной реконструкции правого ВНЧС больного С., в сагиттальной плоскости с различными позициями просмотра: а, б – полный контакт суставной головки с суставным бугорком; в, г – суставная головка не контактирует с суставным бугорком



а б в

Рис. 3. Компьютерные томограммы ВНЧС в сагиттальной проекции в положении с максимально открытым ртом: а – в норме; б – привычный подвывих; в – привычный вывих

Полагаем, что при привычном подвывихе нижней челюсти суставная головка незначительно выходит за вершину суставного бугорка, так же, не имея с ним контакта (рис. 3 б), а при привычном вывихе нижней челюсти суставная головка находится впереди суставного бугорка, не имея контакта с его передним скатом (рис. 3 в),

На основании выше изложенного, можно сделать вывод, что КТ является более информативным методом диагностики при привычном вывихе и подвывихе нижней челюсти, позволяющим получить изображения в трех взаимно перпендикулярных плоскостях и объемную реконструкцию элементов ВНЧС, что позволяет более точно провести интерпретациию полученных результатов. КТ служит методом выбора у врача-стоматолога, а при сопоставлении клинических данных с рентгенологическими результатами обследования, мы добиваемся постановки точного диагноза, что является залогом успешного лечения заболеваний ВНЧС.

Список литературы

1. Баданин В.В. Диагностика дисфункции ВНЧС с применением компьютерной томографии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 20 с.

2. Петросов Ю.А., Калпакьянц О.Ю., Сеферян Н.Ю. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава. – Краснодар: Совет. Кубань, 1996. –352 с.

3. Петросов Ю.А. Диагностика и ортопедическое лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава. – Краснодар: Совет. Кубань, 2007. – 304 с.

4. Рабухина Н.А.,Чупрынина Н.М. Рентгенодиагностика заболеваний челюстно-лицевой области. – М.: Медицина, 1991. – 180 с.

5. Семкин В.А., Рабухина Н.А. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (клиника, диагностика, лечение) // Новое в стоматологии. – 2000. – 56 с.

6. Сидоренко А.Н., Голосеев К.Ф., Васильев Ю.А. Устройство для измерения ширины открывания рта при дисфункциях височно-нижнечелюстных суставов: патент России. № 2356516.2009. – Бюл. № 15.

7. Хватова В.А. Клиническая гнатология. – М.: Медицина, 2005. – 294 с.

References

1. Badanin V.V. Diagnostika disfunktsii VNChS s primeneniem komp'yuternoy tomografii: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moscow, 1996, 20 p.

2. Petrosov Yu.A., Kalpak'yants O.Yu., Seferyan N.Yu. Zabolevaniya visochno-nizhnechelyustnogo sustava. Krasnodar, Sovet. Kuban', 1996. 352 p.

3. Petrosov Yu.A. Diagnostika i ortopedicheskoe lechenie zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava. Krasnodar, Sovet. Kuban', 2007. 304 p.

4. Rabuhina N.A., Chuprynina N.M. Rentgenodiagnostika zabolevaniy chelyustno-litsevoy oblasti. Moscow, Medisina, 1991. 180 p.

5. Semkin V.A., Rabuhina N.A. Disfunktsiya visochno-nizhnechelyustnogo sustava (klinika, diagnostika, lechenie). Novoe v stomatologii, 2000. 56 p.

6. Sidorenko A.N., Goloseev K.F., Vasil'ev Yu.A. Ustroystvo dlya izmereniya shiriny otkryvaniya rta pri disfunktsiyah visochno-nizhnechelyustnyh sustavov Patent Rossii. no. 2356516.2009 Byul. № 15.

7. Hvatova V.A. Klinicheskaya gnatologiya. Moscow, Medisina, 2005. 294 p.

Рецензенты:

Гайворонская Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар;

Рисованный С.И., д.м.н., профессор кафедры стоматологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа получена редакцией 04.07.2012.

УДК 616.596-007.17-07:616.153.747+616.153.472.3

ВОЗРАСТНЫЕ, ПОЛОВЫЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОНИХОДИСТРОФИИ ВРОСШЕГО НОГТЯ ПЕРВОГО ПАЛЬЦА СТОПЫ

Уразовская Е.В.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Ростов-на-Дону, e-mail: e.urazovskaya@rambler.ru

С целью изучения частоты встречаемости, клинических особенностей ониходистрофии вросшего ногтя первого пальца стопы в зависимости от возраста и пола проанализировали 261 историю болезни пациентов с вросшим ногтем первого пальца стопы. Данную патологию чаще встречали в возрасте от 19 до 50 лет у женщин. У пациентов от 12 до 18 лет без соматической отягощенности при врастании ногтевой пластины в кожные структуры первого пальца стопы наблюдали острое развитие нарушения кровообращения (тип врастания 1), которому способствовали внешние факторы нарушения анатомической структуры кожи ногтевых валиков. Врастание ногтя первого пальца стопы у пациентов старше 50 лет сопровождалось ониходистрофией и, или онихомикозом, которые на фоне соматической отягощенности можно считать факторами нарушения роста, особенно у женщин старше 50 лет (тип врастания 2). Среди пациентов возраста от 19 до 50 лет встречали оба типа врастания первого пальца стопы. Ониходистрофия на фоне соматической отягощенности может быть фактором врастания ногтя первого пальца стопы.

Ключевые слова: ониходистрофия, ногти, первый палец стопы, возрастные особенности, половые особенности

ONYCHODYSTROPHY AGE, SEX, CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE FIRST FOOT FIRST TOE INGGROWN NAIL

Urazovskaya E.V.

Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: e.urazovskaya@rambler.ru

To study the incidence and clinical features onychodystrophy ingrown nail the first toe depending on age and sex analyzed 261 medical histories of the patients with ingrown nail of the first toe of the foot. This pathology was more common in age from 19 to 50 years for women. We observed the development of acute circulatory disorders (nail plate ingrowth type 1) with external factors that contributed to the disorders the anatomical structure of the skin nail ridges in patients aged 12 to 18 years with ingrown nail plate in the skin structure of the foot first toe. The ingrown nail plate in the skin structure was accompanied by onychodystrophy and/or onychomycosis, that on the somatic factors in family history background may be considered disorders the nail growth especially in women older than 50 years (nail plate ingrowth type 2). We met the both types of nail plate ingrowth (type 1 and type 2) among patients aged 19 to 50 years. The onychodystrophy can be considered as factor of ingrown nail of the foot first toe against the background somatic diseases.

Keywords: onychodystrophy, nails, first toe of the foot, age features, sex features.

Актуальность данного исследования заключается в том, что отростки ногтевой пластины первого пальца стопы могут стать препятствием роста ногтя в дистальном направлении, привести к нарушению кровообращения, микробному воспалению, расплавлению кожных структур валиков ногтя и образованию кармана в его кожных структурах с гнойно-геморрагическим экссудатом [6, 7, 10]. Многообразие причин нарушения анатомического строения первого пальца стопы, рецидивы врастания ногтя после хирургического способа лечения, а также распространенность среди мужчин и женщин различного возраста делают актуальным изучение возрастных, половых и клинических особенностей данной патологии.

Цель исследования – изучение частоты встречаемости, клинических особенностей ониходистрофии вросшего ногтя первого пальца стопы в зависимости от возраста и пола пациентов.

Материалы и методы исследования

Нами проведено исследование 261 истории болезни пациентов, обратившихся в отделение косметологической помощи городской больницы № 20 г. Ростова-на-Дону в течение 2 лет. Были выделены два клинических типа вросшего ногтя первого пальца стопы. Тип 1 характеризовался резко выраженными симптомами воспаления кожных структур ногтя, с нарушением кровообращения в фаланге. Кожа фаланги была отечна, синюшного цвета. Удаленные вросшие участки ногтевой пластины имели единичные или множественные шиповатые отростки, напоминающие крючья, обросшие грануляциями и фиброзными нитями, в виде мешочков с гнойно-геморрагическим экссудатом. При длительности заболевания более 6 месяцев или в случае неудачного самолечения участки ногтевой пластины, извлеченные из кожной складки области заднего ногтевого валика, состояли из слоев нескольких ногтей-предшественников. Тип 2 характеризовался врастанием ногтевой пластины в боковые структуры ногтевых валиков, сопровождался ониходистрофией или онихомикозом, утолщением, изменением цвета, прозрачности, усилением ломкости ногтевой пластины, гиперкератозом ногтя, преобладанием гнойного компонента в экссудате. Все

пациенты были разделены на 3 возрастные группы: группа 1 – 53 пациента (от 12 до 18 лет) среднего возраста 15,2 ± 2,4, из них 17 мальчиков и 36 девочек; группа 2 – 154 пациента (от 19 до 50 лет) среднего возраста 38,7 ± 9,3, из них 73 мужчины и 81 женщина; группа 3 – 54 пациента (от 51 до 80 лет) среднего возраста 57,7 ± 11,4, из них 15 мужчин и 39 женщин. Проанализировали частоту выявления тканевой формы дрожжеподобных и паразитарных грибов из клеток ногтевых пластин по результатам микробиологического метода [2]. Использовали когортный метод формирования совокупности, рассчитывали частоту встречаемости патологии или ее типов в группах (совокупностях), а именно, P – процент пациентов от числа обратившихся в возрастной группе. Достоверность различий оценивали путем расчета ошибки представительности – $m = P/n$ [1].

Исследования выполнены в соответствии с этическими нормами и декларацией о правах человека.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения половых особенностей в трех возрастных группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Возрастные и половые особенности ониходистрофии вросшего ногтя первого пальца стопы

Возрастные группы	Число пациентов возрастной группы, n	Абсолютное число обратившихся		Половая структура, %, $P \pm m$	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины
1	53	17	36	32 ± 1,7	68 ± 1,1*
2	154	73	81	47 ± 0,5	53 ± 0,6*
3	54	15	39	28 ± 0,7	72 ± 1,2*

Примечание: * – отличие достоверно между когортами мужчин и женщин при $p < 0,05$.

Установлено (табл. 1), что врастание ногтя первого пальца стопы обнаружено у 105 мужчин (42 ± 1,5 %) и 156 женщин (58 ± 1,3 %), то есть в 1,4 раза чаще встречалось у женщин, чем у мужчин, $p < 0,05$. Врастание ногтя первого пальца стопы в 3 раза чаще встречалось у пациентов возрастной группы 2 не с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Врастание ногтя первого пальца стопы обнаружено в группе 1 – в 2,1 , в группе 3 – в 2,6 раза чаще у женщин, чем у мужчин, $p < 0,05$. Известно, что синдром ломкости в 2 раза чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами [8]. Причиной повышенной ломкости считают потерю воды между волокнами кератина из-за нарушения ковалентных связей в серосодержащих аминокислотах его первичной структуры. Деструкция кератогиалиновой ткани, изменение физических свойств ногтевой пластины, онихошизис и онихорексис могут являться факторами нарушения роста ногтей у пациентов старше 50 лет [4, 5, 8,9].

В группе 1 симптомы воспаления, отечность, покраснение, болезненность при пальпации были резко выражены. Внешний вид удаленных вросших участков ногтевой пластины с единичными или множественными шиповатыми отростками, напоминающими крючья, обросшими грануляциями и фиброзными нитями, а также преобладание в экссудате геморрагического компонента у всех пациентов данной группы позволили отнести врастание ногтя первого пальца стопы к типу 1 (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность клинических типов ониходистрофии вросшего ногтя первого пальца стопы в зависимости от пола и возраста пациентов

Возрастные группы	Число пациентов возрастной группы, n	Тип 1 ($P \pm m$, %)		Тип 2 ($P \pm m$, %)	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины
1	53	32 ± 0,8	68 ± 1,1*	0	0
2	154	13 ± 0,3	23 ± 0,4*	35 ± 0,5	29 ± 0,4*
3	54	0	0	26 ± 0,7	74 ± 1,2*

Примечание: * – отличие достоверно между когортами мужчин и женщин при $p < 0,05$.

В клетках ногтевых пластин обнаружили тканевые формы дрожжеподобных грибов, у мальчиков в 2,4 раза чаще, чем у девочек $p < 0,05$ (табл. 3).

Среди пациентов группы 2 встречались оба типа врастания ногтей первого пальца стопы: с преобладанием геморрагического компонента в экссудате, онихолизисом, ги-

пертрофированными грануляциями сосудов околоногтевых валиков, а также с преобладанием гнойного компонента в экссудате, ониходистрофией или онихомикозом (табл. 2, 3). Дрожжеподобные и паразитарные грибы в клетках ногтевых пластин выявили у 60,0 ± 0,9 % мужчин и 58 ± 1,1 % женщин, при $p > 0,05$.

Таблица 3

Частота выявления тканевой формы грибов при различных клинических типах ониходистрофии вросшего ногтя первого пальца стопы в зависимости от пола и возраста пациентов

Клинический тип	Возрастная группа (P ± m, %)					
	1		2		3	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
1-Д	7 из 17 41 ± 1,5	6 из 36 17 ± 0,7*	8 из 20 40 ± 1,4	21 из 35 60 ± 1,3*	-	-
1-П	-	-	-	6 из 35 17 ± 0,7	-	-
2-Д	-	-	13 из 54 24 ± 0,7	20 из 45 44 ± 1,0*	-	8 из 40 20 ± 0,7*
2-П	-	-	19 из 54 35 ± 0,8	6 из 45 13 ± 0,5*	8 из 14 57 ± 2,0	12 из 40 30 ± 0,9*

Примечания:
1-Д – тип врастания 1, осложненный поражением ногтя дрожжеподобными грибами;
2-Д – тип врастания 2; осложненный поражением ногтя дрожжеподобными грибами;
1-П – тип врастания 1, осложненный поражением ногтя паразитарными грибами;
2-П – тип врастания 2, осложненный поражением ногтя паразитарными грибами.
* – отличие достоверно между когортами мужчин и женщин при $p < 0,05$.

У пациентов группы 3 врастание ногтевой пластины чаще происходило в боковые структуры ногтевых валиков, сопровождалось ониходистрофией или онихомикозом, утолщением, изменением цвета, прозрачности, усилением ломкости ногтевой пластины, гиперкератозом ногтевого ложа. Для пациентов старше 50 лет более характерно врастание ногтя первого пальца стопы с преобладанием клинического типа 2 (табл. 1–3). Дрожжеподобные и паразитарные грибы в клетках ногтевых пластин выявили у 57 ± 1,6 % мужчин и 50 ± 1,4 % женщин, при $p < 0,05$.

Факторами, способными нарушать рост ногтевой пластины были неправильное подстригание ногтя, привычная травма обувью при быстром росте стопы, что согласуется с данными литературы [6, 7, 10]. По результатам осмотра наблюдаемых нами пациентов изменение физических свойств ногтевой пластины нарушение прозрачности указывало на нарушение кератогиалиновой структуры ногтя, приводило к повышению его проницаемости, что создавало условия для ферментативной активности микробов и грибов, расширяя пространство между волокнами кератина ногтевой пластины. Наличие ониходистрофии в группе 1 подтверждалось микробиологическим способом диагностики у 22,6 ± 2,6 %, группе 2 – у 62 ± 3,4 %, группе 3 – у 57,4 ± 4,6 % пациентов, $p < 0,05$. Обнаружение у более 50 % пациентов дрожжеподобных и паразитарных грибов в соскобах чешуек ногтевых пластин указывает, что ониходистрофию и онихомикоз можно считать факторами, способствующими нарушению роста ногтя первого пальца стопы, особенно у людей старше 50 лет.

Нарушение кератогиалиновой структуры ногтей может быть обусловлено формированием хронического тканевого типа гипоксии [5] на фоне соматической отягощенности, имеющей как возрастные, так и половые особенности [2–5].

По данным анамнеза в группе 1 у мальчиков не выявили заболеваний внутренних органов и обмена веществ, у одной девочки в анамнезе был гипотиреоз, у одной девочки – гепатит А.

По данным историй болезни, в группе 2 страдали заболеваниями кожи и внутренних органов 10 ± 0,9 % пациентов: псориазом – пять мужчин и три женщины; экземой – четыре мужчины; вирусными бородавками – 2 мужчины и одна женщина; онихомадезисом и синдромом желтых ногтей – 2 мужчины; микозом стоп – 2 женщины; вирусным гепатитом А – два мужчины; хроническим холециститом – две женщины; гидронефрозом – один мужчина, хроническим пиелонефритом – одна женщина, сахарным диабетом типа 2 – одна женщина, аменореей – одна женщина, фибромиомой – одна женщина, анемией – одна женщина.

В группе 3 палитра заболеваемости была так же разнообразна, как и в группе 2, соматическая отягощенность выявлена у 30 ± 1,6% пациентов. Клинические особенности врастания ногтевой пластины первого пальца стопы у пациентов разных возрастных групп можно объяснить наличием ониходистрофии, являющейся одной из возможных причин нарушения роста ногтя. Вероятно, изменение структуры кожи околоногтевых валиков, в том числе, из-за колонизации грибковой флорой и развития защитной реакции кожи в виде гиперкератоза ногтевого ложа, могут объяснить преобладание клинического типа 2 у пациентов группы 3. Так, результаты микробиологического исследования клеток ногтевых пластин показали, что при врастании ногтя первого пальца стопы типа 1 колонизация грибковой флорой была выявлена у 40 ± 4,3%, при типе 2 – у 80 ± 3,9% пациентов, $p < 0,05$. Необходимо отметить, что у 30–70% пациентов различных групп диагноз ониходистрофии был поставлен на основании визуального осмотра ногтей пациента.

Заключение

Таким образом, анализ данных историй болезни пациентов с вросшим ногтем первого пальца стопы показал, что нарушение роста ногтевой пластины в дистальном направлении имеет возрастные и половые особенности по частоте и по проявлению клинической картины. Частая обращаемость женщин по сравнению с мужчинами, различие встречаемости клинических типов в возрастных группах до 19 и старше 50 лет могут быть связаны с характером адаптивных возможностей, нарушением структуры и физических свойств кератогиалиновой ткани ногтевой пластины при развитии ониходистрофии и онихомикоза. Обнаружение тканевой формы грибов в клетках ногтей может явиться основой для предположения о метаболическом характере дистрофических изменений, нарушения роста и кровообращения на фоне соматической отягощенности, наряду с внешними факторами, что необходимо учитывать при разработке методов профилактики, диагностики, выборе тактики лечения и ведения пациентов с вросшим ногтем первого пальца стопы.

Список литературы

1. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб.: Фолиант. 2003. – 432 с.

2. Кашкин П.Н., Лисин В.В. Практическое руководство по медицинской микологии. – Л.: Медицина. 1983. – 192 с.

3. Клеменова И.А., Мишина Ю.В., Шебашева Н.В. Ониходистрофии в практике детской дерматологии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – №1. – С. 79–82.

4. Микашинович З.И., Уразовская Е.В., Квасов А.Р. Изучение зависимости между содержанием оксипролина в сыворотке крови у больных и возможностью развития ониходистрофии // Вестник РУДН. – 2008. – № – 7. С. 446–450.

5. Уразовская Е.В., Микашинович З.И. Диагностическое значение функциональной активности эритроцитов крови у пациентов с различной степенью деструкции кератогиалиновой ткани ногтей // Фундаментальные исследования. – 2012. – №4 (1). – С. 138–140.

6. Хромов Б..М. Хирургическая помощь в поликлиниках и амбулаториях. Руководство для врачей / под ред. Б.М. Хромова. – Л. 1980. – 455 с.

7. Chapeskie H. Ingrown toenail or overgrown toe skin. Canadian Family Physician. – 2008. – November. V. 54. – P. 1561–1562.

8. Hillerdal G. Yellow neil syndrome: treatment with octreotide // J. Clin. Respir. – 2007. – Dec. V.1, № 2. – P. 120–121.

9. Khanderia U., Jaffe C.A., Theisen V. J. Amiodarone-induced thyroid dysfunction // J. Cosmet. Dermatol. – 2004. – Jul. V.3, № 3. – P. 138–144.

10. Pearson H.I., Bury R.N., Wupples I., Watkin D.F. In growing toenails: is there a nail abnormality? // J. Of Bone and Joint Surgery. – 1987. – V. 69 (5). – P. 840–842.

References

1. Zaytsev V.M., Liflyandskiy V.G., Marinkin V.I. Prikladnaya meditsinskaya statistika. CPb.: Foliant. 2003. 432 p.

2. Kashkin P.N., Lisin V.V. Prakticheskoe rukovodstvo po meditsnskoy mikologii. L.: Meditsina. 1983. 192 p.

3. Klemenova I.A., Mishina Y.V., Shebasheva N.V. Onikhodistrofii v praktike detskoy dermatologii // Vestnik dermatologii i venerologii. 2008. no. 1. pp. 79–82.

4. Mikashinovich Z.I., Urazovskaya E.V., Kvasov A.R. Izuchenie zavisimosti mezhdu soderzhaniem oksiprolina v sevorotke krovi u bolnykh i vozmozhnostyu razvitiya onikhodistrofii // Vestnik RUDN. 2008. no. 7. pp. 446–450.

5. Urazovskaya E.V., Mikashinovich Z.I. Diagnosticheskoe znachenie funktsionalnoy aktivnosti eritrotsitov krovi u patsientov s razlichnoy stepenyu destruktsii keratogialinovoy tkani nogtey // Fundamentalnye issledovaniya. 2012 no. 4 (1). pp. 138–140.

6. Khromov B.M. Khirurgicheskaya pomosch v poliklinikakh I ambulatoriefkh. Rukovodstvo dlya vrachey / pod red. B.M. Khromova. L. 1980. 455 p.

7. Chapeskie H. Ingrown toenail or overgrown toe skin. Canadian Family Physician. 2008. November. V. 54. pp. 1561–1562.

8. Hillerdal G. Yellow neil syndrome: treatment with octreotide. J. Clin. Respir. 2007. Dec. V.1. no. 2. pp. 120–121.

9. Khanderia U., Jaffe C.A., Theisen V. J. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. J. Cosmet. Dermatol. 2004. Jul. V.3. no. 3. pp. 138-144.

10. Pearson H.I., Bury R. N., Wupples I., Watkin D.F. In growing toenails: is there a nail abnormality? J. Of Bone and Joint Surgery. 1987. V. 69 (5). pp. 840–842.

Рецензенты:

Олемпиева Е.В., д.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, руководитель научно-консультативной группы межведомственного, учебно-методического центра медико-санитарной части УФСБ России по Ростовской области, г. Ростов-на-Дону;

Чепурненко С.А., д.м.н., ассистент кафедры общей и клинической биохимии № 1, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и соцразвития РФ», г. Ростов-на-Дону.

Работа получена редакцией 25.06.2012.

УДК 616.717.2-001.5/6

ПРОБЛЕМЫ «ПЕРЕЛОМО-ВЫВИХА» АКРОМИАЛЬНОГО КОНЦА КЛЮЧИЦЫ

[1]Фёдоров А.С., [2]Старых В.С., [3]Дроботов В.Н., [3]Грибанов Н.И.

[1]МБУЗ «Городская клиническая больница №3 им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, e-mail: FAS_83@mail.ru;

[2]ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово;

[3]ГБОУ ВПО «КемГМА Минздравсоцразвития России», Кемерово

До настоящего времени нет бесспорных критериев «переломо-вывиха» акромиального конца ключицы. Среди 212 больных, находившихся под нашим наблюдением с вывихом акромиального конца ключицы, у 17 верифицирован «переломо-вывих» дистального конца ключицы с разрывом связок (8%). К «переломо-вывихам» акромиального конца ключицы отнесены вывихи с внутрисуставным или околосуставным переломом дистального конца ключицы. «Переломо-вывих» акромиального конца ключицы – обобщающий термин, не отражающий конкретной травматической патологии, в силу чего не может служить диагнозом, определяющим технологию лечения. При формулировке клинического диагноза целесообразно детально отмечать характер перелома и вывиха ключицы, а также разрыв конкретных связок и другую патологию, влияющую на выбор конструкций и методик лечения. Приведены клинические примеры «переломо-вывихов» с иллюстрациями. Авторами изобретены и защищены патентами оригинальные способы хирургического вмешательства при переломах и вывихах акромиального конца ключицы с разрывом связок, направленные на оптимизацию результатов лечения. Осуществляемая дальнейшая разработка новой хирургической технологии может способствовать разрешению проблемы более эффективного оперативного лечения больных с «переломо-вывихом» акромиального конца ключицы.

Ключевые слова: вывих и перелом акромиального конца ключицы, разрыв связок, диагностика, лечение

ISSUES RELATED TO FRACTURE-DISLOCATION OF ACROMIAL EXTREMITY OF CLAVICLE

[1]Fyodorov A.S., [2]Starykh V.S., [3]Drobotov V.N., [3]Gribanov N.I.

[1]Municipal state-financed Health Care Institution City Clinical Hospital №3 named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, e-mail: FAS_83@mail.ru;

[2]City state-financed Health Care Institution Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo;

[3]Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

There are no certain criteria of «fracture-dislocation» of acromial extremity of clavicle until nowadays. There were verified 17 patients with «fracture-dislocation» of acromial extremity of clavicle with ligament rupture (8%) among 212 patients treated by us. We use term «fracture-dislocation» when have a talk about dislocation with intraarticular or periarticular fracture of distal extremity of clavicle. «Fracture-dislocation» of acromial extremity of the clavicle is a generalize term which doesn't reflect specific traumatological pathology whereby can't be served like a diagnosis which determine the treatment technique. When we talk about formulation of the diagnosis we should specify the type of dislocation and fracture of the clavicle, rupture of specific ligaments and other pathology which affects on the type of construction and method of treatment. Clinical examples of «dislocation fracture» with illustrations are cited. New original methods of surgical treatment fractures and dislocations of acromial extremity of the clavicle with ligamentous rupture are invented and protected by patents and direct for optimization treatment results. Further development of new surgical technique could assist resolution of more effective operative treatment of patients with «fracture-dislocation» of acromial extremity of clavicle.

Keywords: dislocation and fracture of acromial extremity of clavicle, ligamentous rupture, diagnosis, treatment

Термин «переломо-вывих» акромиального конца ключицы часто применяют в научных статьях, в диссертациях и в клинической практике. «Переломо-вывих» акромиального конца ключицы встречается в 5,5% всех повреждений акромиально-ключичного сустава [12]. Существует мнение, что «переломо-вывих» – это вывих, с околосуставным или внутрисуставным переломом [10]. Однако «переломо-вывихом» ключицы считают также вывих с переломом тела ключицы [5]. Описывают «переломо-вывих» и грудинного конца ключицы [3]. Очевидно, понятие «переломо-вывих» акромиального конца ключицы требует уточнения. Ввиду сходства симптомов перелома дистального конца ключицы с краниальным смещением отломка с признаками вывиха акромиального конца ключицы, не точной могут быть диагностика «переломо-вывиха» на догоспитальном этапе, а в условиях лечебного учреждения – формулировка клинического диагноза. При «переломо-вывихе» акромиального конца ключицы всегда возникает разрыв связки, и хирургическое вмешательство может быть направлено на перелом, вывих ключицы или разрыв связки. В лечении каждого из этих повреждений применяют разные способы. Поэтому особенно актуальна проблема выбора методов хирургического вмешательства у больных с «переломо-вывихом» акромиального конца ключицы.

Цель работы – на основе анализа научной литературы и собственного опыта исследования и лечения больных выявить наиболее актуальные проблемы «перелома-вывиха» акромиального конца ключицы и разработать новые технологии, способствующие разрешению основной задачи – более эффективного хирургического лечения больных.

Материал и методы исследования

Среди исследуемых 212 больных, госпитализированных в кемеровскую городскую клиническую больницу №3 им. М.А. Подгорбунского с вывихом акромиального конца ключицы, у 28 при направлении в стационар фигурировал диагноз «переломо-вывих» акромиального конца ключицы. Из них у 11 пострадавших рентгенологическим исследованием вывих ключицы не подтверждён, но обнаружены переломы тела ключицы, как правило, со смещением центрального отломка, что свидетельствует о трудностях диагностики на догоспитальном этапе. С верифицированным «переломо-вывихом» акромиального конца ключицы оказалось 17 человек, что составило 8% среди всех наблюдаемых больных с вывихами акромиального конца ключицы.

В исследовании пациентов с «переломо-вывихом» акромиального конца ключицы применены клинические методы исследования по стандартной схеме обследования больных ортопедо-травматологического профиля, включая визуальные и пальпаторные. Поскольку термин «переломо-вывих» не отражает характера имеющихся повреждений, при формулировке клинического диагноза уточнялась локализация и особенности перелома и смещения отломков, вид и степень вывиха, а также повреждённые связки и другие патологические процессы. Рентгенографию производили до и после операции аппаратом Philips Diagnost-76. При необходимости осуществляли мультиспиральную компьютерную томографию аппаратом Siemens Somatom Emotion 6, а также другие научные методы исследования, адекватные поставленной цели.

Результаты исследования и их обсуждение

Большинство пациентов обратилось за медицинской помощью в течение первых дней после травмы, три человека на 7–21 сутки и пять – по истечении трёх недель. Срок обращения за медицинской помощью не зависел от степени вывиха, но при смещении костных отломков ключицы больные обращались в более ранние сроки.

При исследовании на месте происшествия диагноз «переломо-вывих» акромиального конца ключицы устанавливают на основании клинических симптомов, в частности, наличия симптома «клавиши» и крепитации костных отломков. Однако при переломе дистального конца ключицы центральный отломок может также смещаться краниально, при этом возникает разрыв клювовидно-ключичной связки. Иногда, принимая за симптом «клавиши» пружинистую подвижность выступающего под кожей костного отломка врач диагностирует вывих акромиального конца ключицы. В научной литературе такие повреждения называют «псевдовывихами ключицы» [13, 14]. Обязательное рентгенологическое исследование в условиях медицинского учреждения позволило подтвердить «переломо-вывих» акромиального конца ключицы.

При «переломо-вывихе» акромиального конца ключицы в молодом возрасте преобладают мужчины, а после 60 лет – женщины (рис. 1).

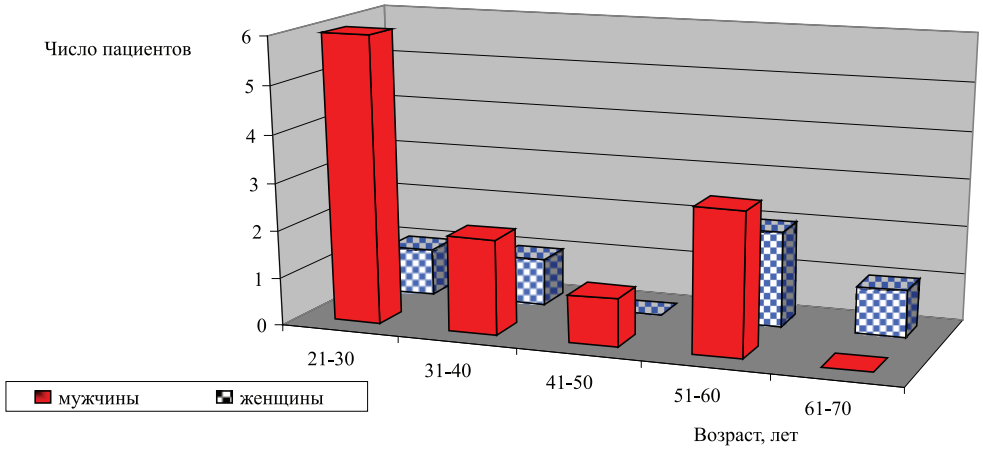


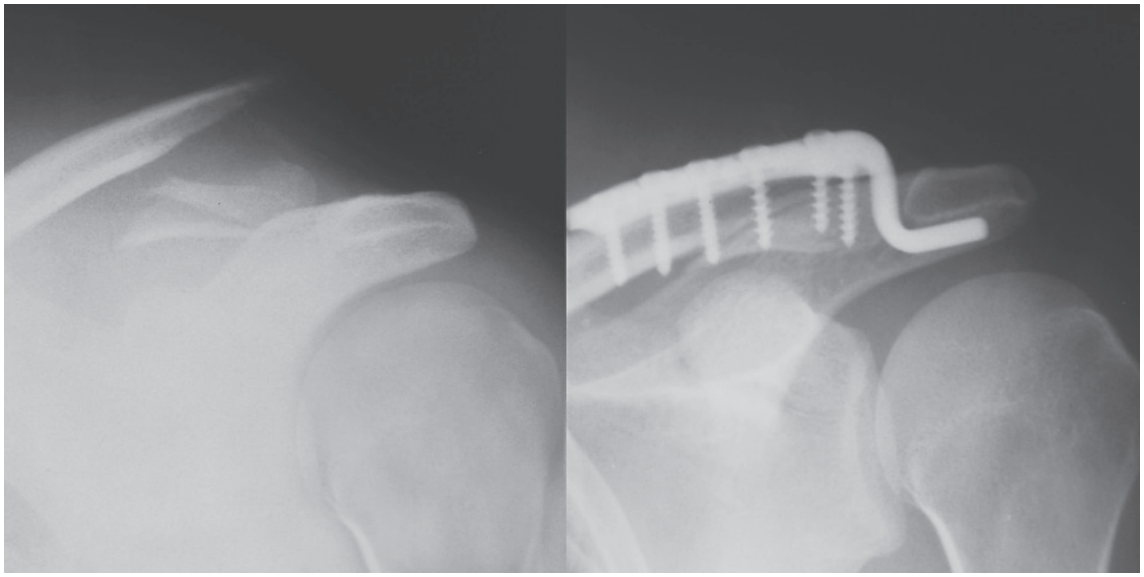
Рис. 1. Распределение больных с «переломо-вывихом» акромиального конца ключицы по полу и возрасту

К «переломо-вывиху» акромиального конца ключицы мы относили вывихи с внутрисуставным или околосуставным переломом дистального конца ключицы. Околосуставной перелом дистального конца встретился у 9 пациентов и внутрисуставной у – 8. Поперечный перелом был у 6 пациентов, косой – у 7 и оскольчатый –

у 4. Смещение отломков ключицы отмечено у 13 пациентов и отсутствовало смещение – у 4. У всех 17 больных был разрыв акромиально-ключичной связки и у 7 из них сопровождался разрывом клювовидно-ключичной связки.

Для иллюстрации «переломо-вывиха» с внутрисуставным переломом акромиального конца ключицы приводим пример.

Пациент Л., 25 лет, за 3 часа до обращения, упал на область левого плечевого сустава. Ввиду выраженного симптома «клавиши», заподозрен полный вывих акромиального конца ключицы. После рентгенологического исследования установлен диагноз: закрытый внутрисуставной оскольчатый перелом с вывихом акромиального конца левой ключицы, разрыв акромиально-ключичной и клювовидно-ключичной связок (рис. 2). Осуществлён остеосинтез крючковидной пластиной с удержанием ключицы во вправленном положении чрезсуставным ведением крючка пластины под акромион. Оперировавший хирург не осуществил замещение повреждённых связок, ссылаясь на имеющееся в центральном научном журнале сообщение, что у больных с разрывом акромиально-ключичного сочленения, леченных с использованием крючковидной пластины, по мнению авторов публикации, возникает полное восстановление повреждённого связочного аппарата [4].



а б

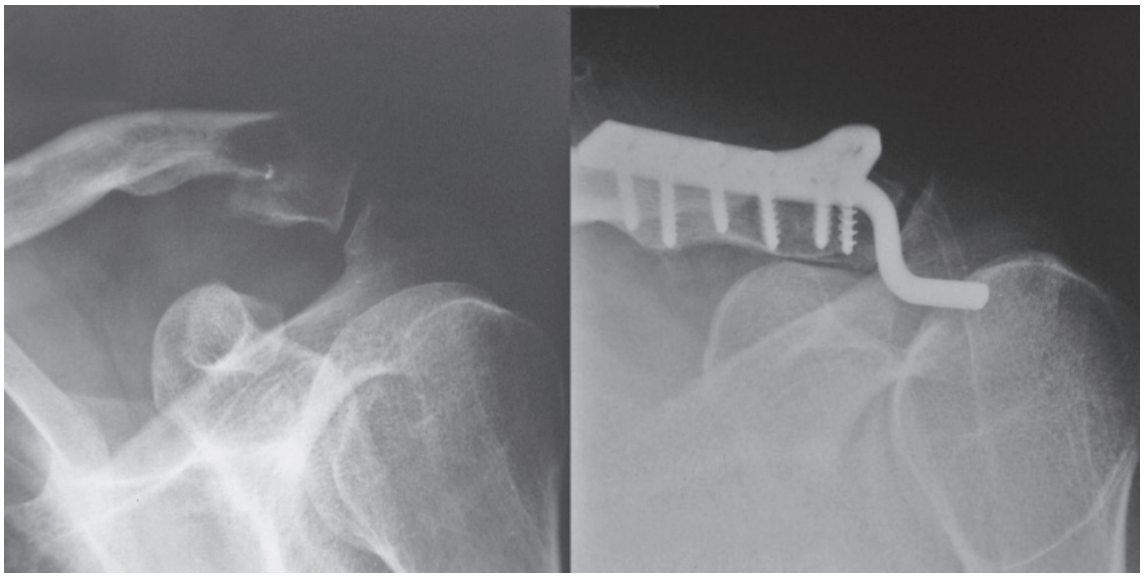
Рис. 2. Рентгенограммы пациента Л.:
а – до операции: внутрисуставной оскольчатый перелом с полным вывихом акромиального конца левой ключицы с повреждением акромиально-ключичной и клювовидно-ключичной связок;
б – остеосинтез левой ключицы крючковидной пластиной с шурупами, вправление ключицы с удержанием её крючком фиксатора у акромиального отростка лопатки

Примером «переломо-вывиха» с околосуставной локализацией перелома ключицы может служить следующий случай.

Больной С., 60 лет, за 4 часа до обращения в травматологический пункт упал со снегохода, ударившись левым плечом. С подозрением на «переломо-вывих» акромиального конца ключицы направлен на стационарное лечение в отделение травматологии. При рентгенологическом исследовании выявлен закрытый околосуставной поперечный перелом акромиального конца левой ключицы с подвывихом её, повреждение акромиально-ключичной и разрыв клювовидно-ключичной связок (рис. 3). Произведена хирургическая операция с репозицией костных отломков и остеосинтезом ключицы пластиной с шурупами, крючковидный конец которой подведён под акромиальный отросток лопатки. После операции стояние отломков и положение ключицы правильное.

Основной проблемой при «переломо-вывихах» акромиального конца ключицы является выбор способа хирургического лечения. Для устранения вывиха и удержания ключицы во вправленном состоянии ещё в 1981 году одним из авторов сконструирован фиксатор ключицы [2], прикрепляемый к телу ключицы и содержащий на конце крючок, который подводят под акромиальный отросток лопатки. Этот малообъёмный фиксатор не требует

просверливания отверстий в костях и обеспечивает дозируемое вправление и удержание ключицы во вправленном состоянии. В дальнейшем сконструированный по аналогии более надёжный металлический фиксатор в виде пластины, прикрепляемой шурупами к ключице, с крючком, который через сустав подводят под акромион, нашёл применение при «переломо-вывихах» акромиального конца ключицы [1]. Такой крючковидный фиксатор применён у 9 наших больных. Частоту применения различных фиксаторов при разных локализациях перелома ключицы отражает таблица.



а б

Рис. 3. Рентгенограммы больного С.:
а – до операции: околосуставной перелом дистального конца левой ключицы с подвывихом и разрывом акромиально-ключичной и клювовидно-ключичной связок; б – остеосинтез ключицы крючковидной пластиной с внутрисуставным размещением её крючка под акромиальным отростком лопатки

Применяемые фиксаторы при «переломо-вывихах» акромиального конца ключицы в зависимости от локализации перелома и разрыва связок

Локализация повреждения		Фиксатор				Всего пациентов
Разрыв связки	Перелом кости	пластины		шурупы («ключично-клювовидные»)	спицы с проволокой	
		крючковидная	накостная			
Акромиально-ключичная	Внутрисуставной	3	–	–	–	3
	Околосуставной	3	2	1	1	7
Акромиально-ключичная и клювовидно-ключичная	Внутрисуставной	3	1	1	–	5
	Околосуставной	–	1	–	1	2
Всего		9	4	2	2	17

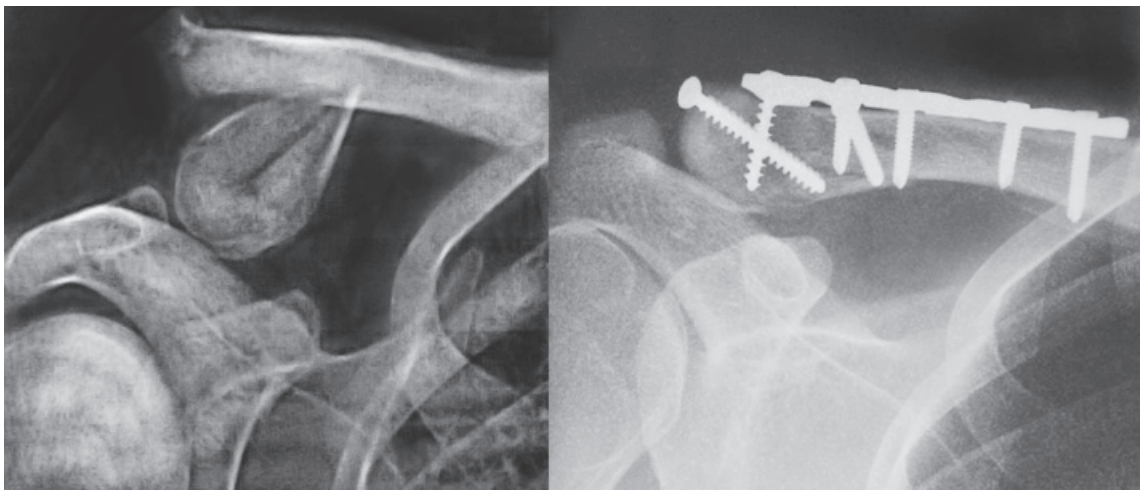
Известно, что металлические фиксаторы имеют недостатки. Спицы ломаются, мигрируют в ткани, создавая опасности повреждения сосудов или жизненно важных органов, нередко возникает рецидив вывиха. Вокруг массивных металлических пластин образуются грубые рубцы и оссификаты. Внутрисуставное введение загнутого конца крючковидного фиксатора может приводить к развитию артроза акромиально-ключичного сустава [11]. Применение любого металлического фиксатора не предусматривает замещение повреждённой связки.

Для лечения больных с разрывом связки в 1992 году изобретён способ замещения акромиально-ключичной связки при

вывихе акромиального конца ключицы [6]. Способ включает проведение ленты через просверленные каналы в ключице и в акромиальном отростке лопатки. При этом ленту проводят впервые от верхней поверхности ключицы к нижнему отверстию канала в акромионе. Такое направление эластичного фиксатора обеспечивает надёжное удержание ключицы во вправленном состоянии. Эта методика позволяет сохранять физиологическую подвижность в суставе, не требует послеоперационной иммобилизации повязкой, предупреждает возникновение рецидива вывиха, и исключает потребность в повторном оперативном вмешательстве для удаления фиксатора. Однако использование эластичной ленты не обеспечивает фиксацию костных отломков ключицы. Поэтому при «переломо-вывихах» с околосуставным переломом акромиального конца ключицы у 2 больных накостная пластина, соединяющая и удерживающая костные отломки ключицы, использована в сочетании с изобретённым способом замещения связки лентой, удерживающей вправленную ключицу. Для упрощения во время операции вправления и удержания ключицы изобретён хирургический инструмент – репонатор [7], который на международной выставке «Неделя высоких технологий» в Санкт-Петербурге отмечен серебряной медалью.

Приведем пример использования остеосинтеза в сочетании со способом замещения разорванной клювовидно-ключичной связки синтетической лентой.

Пациент К., 23 лет, за 1 час до госпитализации упал на область правого плечевого сустава. До госпитализации при осмотре и пальпаторном исследовании отмечено подкожное выстояние дистального конца ключицы. Возникло подозрение на «переломо-вывих» акромиального конца правой ключицы. В стационаре диагностирован закрытый около- и внутрисуставной оскольчатый перелом акромиального конца правой ключицы с подвывихом ключицы и разрывом клювовидно-ключичной связки. Проведена открытая репозиция отломков, остеосинтез ключицы накостной металлической пластиной с дополнительным скреплением шурупом костных фрагментов головки ключицы и лавсанопластика клювовидно-ключичной связки (рис. 4).



а б

Рис. 4. Рентгенограммы больного К.:
а – при госпитализации, б – после операции

Изобретённые новые устройства и способы лечения изолированных переломов или вывихов акромиального конца ключицы с разрывом связок при совместном использовании их оптимизируют лечение больных с «переломо-вывихом» акромиального конца ключицы. Однако совмещение разнонаправленных способов вмешательства не снижает операционную травму тканей, что побуждает к разработке специальной технологии хирургического лечения при «переломо-вывихе» акромиального конца ключицы.

Поскольку металлические фиксаторы могут приводить к образованию грубых фиброзных сращений между суставными поверхностями ключицы и акромиального отростка лопатки, возникновению оссификатов и развитию деформирующего артроза [11], для снижения негативного воздействия жёсткого крючка фиксатора на ткани в суставе, в 2009 году нами разработан способ хирургического лечения при вывихе акромиального конца ключицы [8], по которому между суставными поверхностями

ключицы и акромиона у крючка металлической пластины размещают прокладку из эластичного нейтрального для тканей организма материала, в последующем удаляемую вместе с фиксатором. Способ способствует спонтанному формированию в суставе капсульной оболочки, функционально сходной с естественными оболочками сустава, предупреждая образование грубых сращений между суставными поверхностями ключицы и акромиона и создавая условия для сохранения функций сустава. Недостатки существующих металлических фиксаторов, не замещающих повреждённые связки, а эластичных лент, не обеспечивающих иммобилизацию костных отломков, побудили нас к дальнейшей разработке новых хирургических технологий для хирургического лечения больных с «переломо-вывихом» акромиального конца ключицы.

В 2011 году нами предложен новый способ хирургического лечения при «переломо-вывихе» акромиального конца ключицы, который обеспечивает остеосинтез ключицы и удержание её во вправленном состоянии с одновременным замещением повреждённой акромиально-ключичной связки без оставления элементов конструкции в полости сустава [9]. После анализа результатов проводимого исследования этого способа предполагается публикация о его достоинствах и недостатках.

Заключение

«Переломо-вывих» акромиального конца ключицы – обобщающий термин, подобный понятию «черепно-мозговая травма» или «кататравма», и не отражает всей сущности травматической патологии, в силу чего не может служить диагнозом, определяющим технологию лечения. При формулировке клинического диагноза целесообразно отмечать характер перелома и вывиха ключицы, а также разрыв конкретных связок и другую патологию, влияющие на выбор конструкций и методик лечения.

Изобретённые устройства и способы лечения при переломах и вывихах акромиального конца ключицы с разрывом связок оптимизируют результаты лечения. Дальнейшая разработка специальной хирургической технологии может способствовать разрешению проблемы более эффективного оперативного лечения больных с «переломовывихом» акромиального конца ключицы.

Список литературы

1. Абельцев В.П., Переярченко П.В., Крымалов В.Г. Опыт применения ступенеобразной пластины Synthes при лечении переломовывихов ключично-акромиального сочленения / В.П. Абельцев, П.В. Переярченко, В.Г. Крымалов // Кремлёвская медицина. – 2008. – №1. – С. 60.

2. Авторское свидетельство №971297, 14.01.1981.

3. Колесников Ю.П., Свиридов А.И., Дубровин Г.М. Вывихи и переломы ключицы. – Воронеж, 1992. – 142 с.

4. Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Харьков В.Н. Возможности восстановления акромиально-ключичного сочленения крючковидной пластиной //Травматология и ортопедия России. – 2006. – №2. – С. 185.

5. Лукин А.В., Гричишкин В.А. Два случая успешного лечения перелома-вывиха ключицы //Ортопедия, травматология, протезирование. – 1987. – №11. – С. 35.

6. Патент РФ №2113184, 08.04.1992.

7. Патент РФ №2191549, 18.09.2000.

8. Патент РФ №2422108, 01.12.2009.

9. Патент РФ (заявка) №2011131908/14, 28.07.2011.

10. Свердлов Ю.М. Травматические вывихи и их лечение. – М.: Медицина, 1978. – 200 с.

11. Файтельсон А.В. Совершенствование хирургического и аппаратного способов лечения вывихов акромиального конца ключицы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2002. – 15 с.

12. Харютин А.С. Лечение повреждений акромиального конца ключицы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 18 с.

13. Black G.B., McPherson J.A., Reed M.H. Traumatic pseudodislocation of the acromioclavicular joint in children // Am. J. Sports Med. – 1991. – Vol. 19. – P. 644–646.

14. Falstie-Jensen S., Mikkelsen P. Pseudodislocation of the acromioclavicular joint // Bone Joint Surg. Br. – 1982. – Vol. 64. – P. – 368–369.

References

1. Abelcev V.P., Pereyarchenko P.V., Krymalov V.G. Opyt primeneniya stupeneobraznoy plastiny Synthes pri lechenii perelomovyvihov kluchichno-akromialnogo sochleneniya /V.P. Abelcev, P.V. Pereyarchenko, V.G. Krymalov // Kremlevskaya medicina. 2008. no. 1. 60 p.

2. Avtorskoe svidetelstvo №971297, 14.01.1981.

3. Kolesnikov Y.P., Sviridov A.I., Dubrovin G.M. Vyvihi i perelomy klyuchitsy /Y.P. Kolesnikov, A.I. Sviridov, G.M. Dubrovin. Voronezh, 1992. 142 c.

4. Lazarev A.F., Solod E.I., Harkov V.N. Vozmozhnosti vosstanovleniya akromialno-klyuchichhnogo sochleneniya kryuchkovidnoy plastinoy / A.F. Lazarev, E.I. Solod, V.N. Harkov // Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2006. no. 2. pp. 185.

5. Lukin A.V., Grichischkin V.A. Dva sluchaya uspeschnogo lecheniya perelomo-vyviha klyuchitsy // Ortopediya, travmatologiya, protezirovanie. – 1987. no. 11. pp. 35.

6. Patent RF №2113184, 08.04.1992.

7. Patent RF №2191549, 18.09.2000.

8. Patent RF №2422108, 01.12.2009.

9. Patent RF (zayavka) №2011131908/14, 28.07.2011.

10. Sverdlov Y.M. Travmaticheskie vyvihi i ih lechenie. M.: Meditsina, 1978. 200 p.

11. Faytelson A.V. Soverschenstvovanie hirurgicheskogo i apparatnogo sposobov lecheniya vyvikhov akromialnogo kontsa klyuchitsy: avtoref. dis. kand. med. nauk Kursk, 2002. 15 p.

12. Kharyutin A.S. Lechenie povrezhdeniy akromialnogo kontsa klyuchitsy: avtoref. dis. kand. med. nauk. SPb., 2005. 18 p.

13. Black G.B., McPherson J.A., Reed M.H. Traumatic pseudodislocation of the acromioclavicular joint in children /G.B. Black, J.A. McPherson, M.H. Reed. // Am. J. Sports Med. 1991. Vol. 19. pp. 644-646.

14. Falstie-Jensen S., Mikkelsen P. Pseudodislocation of the acromioclavicular joint /S. Falstie-Jensen, P. Mikkelsen // Bone Joint Surg. Br. 1982. Vol. 64. pp. 368–369.

Рецензенты:

Подолужный В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Кемеровской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития России, г. Кемерово;

Павленко В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии Кемеровской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития России, г. Кемерово.

Работа получена редакцией 28.06.2012.

УДК 616.31:613.84-053.6

СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ПРИ ТАБАЧНОЙ АДДИКЦИИ

Федоров В.А., Тарасова Н.В., Бриль Е.А., Федорова Т.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗСР РФ, Красноярск, e-mail: LapKosh@gmail.com

Табачная аддикция в современном мире является основной причиной соматических хронических заболеваний в подростковом возрасте. Авторы оценили состояние тканей пародонта у старшеклассников г. Красноярска в зависимости от уровня самооценки школьников и стажа табакокурения. Установлено, что лица с низким уровнем проявления личностных свойств в большей степени склонны к пагубным привычкам. Табачная аддикция наблюдается у 3,3 ± 1,21 % лиц с высокой самооценкой, при этом КПИ составляет 0,95 ± 0,04 балла. У подростков с низкими личностными качествами привычка табакокурения встречается в 56,7 ± 1,16 % случаев, а индекс состояния тканей пародонта соответствует 2,4 ± 0,05 балла. Состояние тканей пародонта находится в прямой зависимости от стажа курения, что подтверждается ухудшением показателя комплексного периодонтального индекса (КПИ) с 1,3 ± 0,03 до 3,6 ± 0,02.

Ключевые слова: табачная аддикция, ткани пародонта, подростки и лица молодого возраста, самооценка личности, комплексный периодонтальный индекс (КПИ)

STATE OF THE PERIODONTAL TISSUES IN TEENAGERS AND YOUNG PEOPLE ADDICTION IN TOBACCO

Fedorov V.A., Tarasova N.V., Bril E.A., Fedorova T.V.

GBOU VPO Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Health Ministry of Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: LapKosh@gmail.com

Tobacco addiction is a major cause of chronic diseases in adolescence in the modern world. The authors assessed the state of periodontal tissues at the high school students, depending on the level of self-esteem of pupils and smoking in the city of Krasnoyarsk. Individuals with low levels of manifestation of personal properties are more inclined to smoking. Tobacco addiction is seen in 3,3 ± 1,21 % of people with high self-esteem, while the complex periodontal index (CPI) is 0,95 ± 0,04 points. Teenagers with low personal qualities the habit of smoking is found in 56,7 ± 1,16 % of cases, and the index corresponds to the state of periodontal tissues 2,4 ± 0,05 points. The state of periodontal tissue is directly dependent on the length of smoking. This is supported by a comprehensive indicator of the deterioration of the periodontal index by 1,3 ± 0,03 to 3,6 ± 0,02

Keywords: tobacco addiction, periodontal tissues, teenagers and young people, self-identity, complex periodontal index (CPI)

В настоящее время проблема патологии тканей пародонта остается одной из самых актуальных в стоматологии в силу широкой распространенности и отсутствия тенденции к снижению заболеваемости. Вместе с тем на сегодняшний день проблема школьной стоматологии остается нерешенной, что приводит к снижению охвата плановой санацией и диспансеризацией детского населения, росту стоматологической заболеваемости. [1, 7, 8].

По данным ВОЗ (2009), в Российской Федерации число курящих ежегодно возрастает на 1,5–2 %, включая женщин и подростков. В России среди девушек число никогда не куривших составляет от 45 до 52,7 %. Число курящих с разной степенью интенсивности колеблется у юношей от 67,3 до 42,5 %, у девушек от 41,8 до 31,5 % [2]. В отечественной и зарубежной научной литературе особое внимание отводится изучению подросткового возраста, что связано с повышением риска формирования острой и хронической патологии, в том числе, увеличением распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний [7]. С курением ряд авторов связывает существенное повышение риска заболеваний органов и тканей полости рта, прежде всего заболеваний пародонта и онкологических заболеваний [2, 9]. Вредная привычка особенно распространена среди тех, чья личностная самооценка занижена, а также индивидов, находящихся в окружении курящих сверстников. [4, 5, 6, 10]. Однако в современной научной литературе отсутствуют данные о влиянии табакокурения на ткани пародонта у подростков и лиц молодого возраста в зависимости от самооценки личности.

Целью исследования является проведение анализа влияния табакокурения на состояние тканей пародонта у подростков и лиц молодого возраста в зависимости от самооценки личности.

Материалы и методы исследования

Работа основана на изучении самооценки личности и регистрации состояния тканей пародонта у 120 лиц обоих полов в возрасте 15–17 лет, обучающихся в средних общеобразовательных школах г. Красноярска. Для углубленного клинического исследования обследуемые поделены на 2 группы:

группа №1 – некурящие лица (60 человек: юноши 30, девушки 30), группа №2 – курящие лица (60 человек: юноши 30, девушки 30). Вместе с тем стаж курения подростков группы №2 указывался со слов респондентов.

Для определения уровня самооценки подростков и лиц молодого возраста использовали анкету регистрации личностных особенностей интервьюируемых, адаптированную к данной возрастной группе (ред. Я.Л. Коломенского, 1997) с последующей верификацией данных штатным психологом [3]. Тестопросник изучения самооценки личности подростков включает 32 суждения, к которым предложено по пять вариантов ответа: очень часто – 4 балла, часто – 3 балла, иногда – 2 балла, редко – 1 балл, никогда – 0 баллов. Для интерпретации результатов необходимо суммировать полученные баллы: 0–25 баллов – высокий, 26–45 баллов – средний, 46–128 баллов – низкий уровень самооценки. При высокой самооценке старшеклассник корректно реагирует на замечания со стороны, редко сомневается в собственных действиях, при среднем уровне фиксируется компромиссность поведения подростка, а при низком – болезненное восприятие критики в свой адрес, редкое проявление собственного мнения у респондента.

Состояние тканей пародонта исследовали по методу определения комплексного периодонтального индекса (КПИ) (П.А. Леус, 1988). Оценка состояния тканей пародонта проводилась по следующим критериям: 0 – нет признаков, 1 – имеется зубной налет, 2 – кровоточивость, 3 – зубной камень, 4 – патологический карман, 5 – подвижность. При наличии нескольких признаков регистрировали тот, который имеет большее цифровое значение. В связи с возрастом обследованных, исследование проводили в области 17, 16, 11, 26, 27, 36, 37, 31, 46, 47 зубов. Расчет индекса проводили по формуле:

$$\text{КПИ} = \frac{\text{сумма показателей}}{\text{количество обследованных зубов}}.$$

Полученный результат характеризовали в зависимости от тяжести поражения следующим образом: 0,1–1, 0 – риск заболевания, 1,1–2,0 – легкая форма, 2,1–3,5 – заболевание средней тяжести, 3,6–5,0 – тяжелая форма заболевания тканей пародонта.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе анкетирования подростков и лиц молодого возраста было выявлено, что 16,7 ± 1,23 % интервьюируемых обладают высоким уровнем самооценки (табл. 1), а 34,1 ± 1,22 % обследованных проявляют низкие личностные качества ($p > 0,05$).

Таблица 1

Оценка уровня самооценки личности подростков и лиц молодого возраста

Обследуемые	Обследовано (n)	Уровень самооценки личности					
		высокий		средний		низкий	
		человек	%	человек	%	человек	%
Группа № 1	60	18	30 ± 1,39	35	58,3 ± 0,32	7	11,7 ± 1,36
Группа № 2	60	2	3,3 ± 1,21	24	40 ± 0,37	34	56,7 ± 1,16
Итого	120	20	16,7 ± 1,23	59	49,2 ± 0,32	41	34,1 ± 1,22

Заметим, что среди некурящих подростков преобладают лица с высоким и средним уровнем самооценки (88,3 ± 0,9 %), что в 2 раза больше, чем у курящих подростков. Вместе с тем в группе № 2 число лиц с низким уровнем самооценки превышает таковых в группе № 1 на 45 ± 0,76 %.

При обследовании состояния тканей пародонта у всех курящих лиц наблюдался генерализованный процесс воспаления десны различной степени тяжести, в то время как среди некурящих воспаление десны носило локализованный характер.

При исследовании индекса КПИ выявили, что его среднее значение у курящих подростков соответствует средней степени тяжести заболевания тканей пародонта ($p < 0,05$). У некурящих отмечается лишь риск заболевания ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что с увеличением стажа курения наблюдается увеличение степени тяжести патологий пародонта. Вместе с тем, десна подростка со стажем курения более 3 лет становится цианотичной, что можно объяснить нарушением трофики тканей (табл. 2).

В группе курящих более 3 лет индекс КПИ соответствует тяжелой степени патологии пародонта (3,6 ± 0,04), что значительно выше (на 2,6 ± 0,03) в сравнении с некурящими лицами ($p < 0,05$), этот факт можно объяснить не только низким качеством индивидуальной гигиены полости рта, но и влиянием табачного дыма на ткани полости рта, продукты сгорания которого являются канцерогенами и провоцируют усиленное образование зубного камня, а высокая температура нарушает нормальное кровоснабжение десен.

Вместе с тем, у некурящих лиц с высокой самооценкой отмечается риск возникновения заболеваний пародонта в отличие от группы курящих подростков, где регистрируется легкая степень тяжести патологий пародонта (табл. 3).

Следует отметить, что при снижении личностной самооценки наблюдали повышение тяжести патологий пародонта ($p < 0,01$). При этом, у курящих подростков с высоким уровнем самооценки показатель КПИ выше на 0,5 ± 0,04 балла, а при низком проявлении личностных качеств разница соответствует 2,1 ± 0,05 балла.

Таблица 2

Индекс КПИ у подростков и лиц молодого возраста

Отношение к курению	Пол	Стаж курения	КПИ	Всего
Некурящие	Юноши	-	1,1 ± 0,07	1,0 ± 0,03
	Девушки	-	0,9 ± 0,06	
Курящие	Юноши	Менее 1 года	1,5 ± 0,09	2,4 ± 0,04
		1–3 лет	2,2 ± 0,1	
		Более 3 лет	3,7 ± 0,19	
	Девушки	Менее 1 года	1,1 ± 0,07	
		1–3 лет	2,1 ± 0,14	
		Более 3 лет	3,5 ± 0,17	

Таблица 3

Зависимость индекса КПИ от уровня самооценки подростков и лиц молодого возраста

Отношение к курению	Самооценка	КПИ	Всего
Некурящие	Высокая	0,7 ± 0,05	1,0 ± 0,03
	Средняя	1,1 ± 0,04	
	Низкая	1,3 ± 0,14	
Курящие	Высокая	1,2 ± 0,35	2,4 ± 0,05
	Средняя	2,6 ± 0,04	
	Низкая	3,4 ± 0,04	

Таким образом, у лиц с высокой личностной самооценкой табачная аддикция наблюдается у 3,3 ± 1,21 %, а у подростков с низкими личностными качествами – в 56,7 ± 1,16 % случаев. Вместе с тем у курящих школьников отмечается прямая зависимость увеличение показателя КПИ от стажа курения с 1,1 ± 0,07 до 3,7 ± 0,19 баллов, а у некурящих подростков индекс соответствует 1,0 ± 0,03 балла. У подростков с высоким уровнем самооценки КПИ составляет 0,95 ± 0,04 балла, при низком уровне – 2,4 ± 0,05 балла. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии специально разработанного комплекса предупреждения стоматологических заболеваний для курящих подростков и лиц молодого возраста в рамках вторичной профилактики курения и реабилитации курящих лиц.

Список литература

1. Адаева С.А. Медико-экспертная оценка стоматологического статуса детей Владимирской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.

2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Звездина И.В. Табакокурение детей и подростков.– М., 2007.– 216 с.

3. Диагностика и коррекция психологического развития дошкольника / под ред. Я.Л. Коломинского, Е.А. Панько. – Минск, 1997. – 85 с.

4. Зинченко Ю.П. Психологические аспекты профилактики курения // Здоровье нации – основа процветания России: материалы научно-практических конгрессов IV Всероссийского форума. Том 2, раздел «Здоровье нации и образование». – М., 2008. – С. 58–60.

5. Котова М.Б. Психологические условия обеспечения эффективности профилактики курения у подростков: дис. … канд. психолог. наук. – М., 2008. – 163 с.

6. Новгородцева А.П. Внутренние конфликты подросткового возраста // Культурно историческая психология. – 2006. – №3. – С. 38–50.

7. Саакян Т.Ш. Обоснование профилактики стоматологических заболеваний у детей в период полового созревания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.

8. Хощевская И.А. Организация и принципы работы школьного стоматологического кабинета в современных условиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 26 с.

9. Bonaguro J.A., Bonaguro E.W. Self-concept, stress symptomatology, and tobacco use // J Sch Health. – 1987. – V. 57. – P. 56–58.

10. De Vries H. Smoking and young people: the wider issues // J. of Health Promotion Northern Ireland. 1999. – V.8. – P. l1–13.

References

1. Adaeva S. A. Mediko-ehkspertnaja ocenka stomatologicheskogo statusa detejj Vladimirskojj oblasti: Avtoref. diss. kand. med. nauk. M., 2007. 25 p.

2. Baranov A. A., Kuchma V. R., Zvezdina I.V. Tabakokurenie detejj i podrostkov. M., 2007. 216 p.

3. Diagnostika i korrekcija psikhologicheskogo razvitija doshkol'nika / red. Ja. L. Kolominskogo, E.A.Pan'ko. Minsk, 1997. 85 p.

4. Zinchenko Ju. P. Psikhologicheskie aspekty profilaktiki kurenija / Materialy nauchno-prakticheskikh kongressov IV Vserossijjskogo foruma «Zdorov'e nacii – osnova procvetanija Rossii». Tom 2, razdel «Zdorov'e nacii i obrazovanie». M., 2008. pp. 58–60.

5. Kotova M. B. Psikhologicheskie uslovija obespechenija ehffektivnosti profilaktiki kurenija u podrostkov: diss. … kand. psikholog. nauk. M., 2008. 163 p.

6. Novgorodceva A. P. Vnutrennie konflikty podrostkovogo vozrasta // Kul'turno istoricheskaja psikhologija. – 2006. – no.3. pp. 38–50.

7. Saakjan T. Sh. Obosnovanie profilaktiki stomatologicheskikh zabolevanijj u detejj v period polovogo sozrevanija: Avtoref. diss. kand. med. nauk. M., 2009. 24 p.

8. Khoshhevskaja I. A. Organizacija i principy raboty shkol'nogo stomatologicheskogo kabineta v sovremennykh uslovijakh: Avtoref. diss. kand. med. nauk. M., 2009. 26 p.

9. Bonaguro J.A., Bonaguro E.W. Self-concept, stress symptomatology, and tobacco use // J Sch Health. 1987. V.57. pp.56–58.

10. De Vries H. Smoking and young people: the wider issues // J. of Health Promotion Northern Ireland. 1999. V.8. P. l 1–13.

Рецензенты:

Левенец А.А., д.м.н., профессор кафедры-клиники хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ СР РФ, г. Красноярск;

Шевченко Д.П., д.м.н., профессор кафедры-клиники стоматологии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ СР РФ, г. Красноярск.

Работа получена редакцией 28.06.2012.

УДК 616.31:159.93 -053.4

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО ВОСПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТЕМПЕРАМЕНТА

Федорова Т.В., Тарасова Н.В., Бриль Е.А., Ковалевский В.А., Федоров В.А.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗСР РФ, Красноярск, e-mail: fedorova100m@gmail.com

Обучение мануальным навыкам по гигиене полости рта детей дошкольного возраста является неотъемлемым этапом первичной профилактики стоматологических заболеваний. Интервьюированием установлено, что 100% детей полагают, что умеют качественно чистить зубы, но контролируемая чистка зубов показала, что только 2% дошкольников обладают должным мануальным навыком. Информированность детей 5–6 лет по вопросам индивидуальной профилактики кариеса зубов очень низкая. Авторами разработаны стоматологические «Уроки здоровья» для детей 5–6 лет с учетом психолого-педагогических аспектов обучения. При акцентировании внимания в процессе повышения информированности детского населения на индивидуально-типологические особенности ребенка удалось улучшить уровень гигиены полости рта с 2,0 ± 0,03 до 1,3 ± 0,01. Вместе с тем удалось выработать устойчивые мануальные навыки по рациональной чистке зубов у детей дошкольного возраста.

Ключевые слова: гигиена полости рта, дети дошкольного возраста, индивидуальная чистка зубов, гигиеническое воспитание, первичная профилактика кариеса зубов

EVALUATION OF DENTAL HEALTH EDUCATION OF PRESCHOOL CHILDREN IN DEPENDING ON THE SPECIES TEMPERAMENT

Fedorova T.V., Tarasova N.V., Bril E.A., Kovalevskiy V.A., Fedorov V.A.

GBOU VPO «Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Health Ministry of Russian Federation», Krasnoyarsk, e-mail: fedorova100m@gmail.com

Learning manual skills in oral health of preschool children is an indispensable step in the primary prevention of dental diseases. Interviewing revealed that 100% of children believe that they can qualitatively brush your teeth, but controlled brushing showed that only 2% of preschoolers have a proper manual skills. Awareness of children 5–6 years for individual prevention of dental caries is very low. The authors have developed dental «Health lessons» for children 5–6 years, taking into account the psychological and pedagogical aspects of teaching. While emphasizing in the process of raising awareness of the child population in the individual-typological features of the child failed to improve the level of oral hygiene with 2,0 ± 0,03 to 1,3 ± 0,01. However, it was possible to develop a robust manual skills for efficient cleaning of the teeth in preschool children.

Keywords: oral hygiene, preschool children, Individual teeth cleaning, health education, primary prevention of dental caries

Известно, что эпидемиологическое обследование детского населения является основным моментом при анализе стоматологической заболеваемости, что необходимо для определения качества оказания стоматологической помощи, планирования программ профилактики и оценки их эффективности [2, 4]. Одним из обязательных компонентов любой профилактической программы является гигиеническое обучение и воспитание населения. По данным большинства исследователей, гигиеническое обучение детского населения целесообразно начать в дошкольном возрасте с беседы о роли зубов и необходимости ухода за ними для формирования здоровой личности. У детей дошкольного возраста в России (2008) индекс гигиены полости рта определили как неудовлетворительный (2,6), при этом в Сибирском Федеральном округе показатель соответствует удовлетворительному (2,2) [1, 2, 8]. Известно, что эффективность формирования мануальных навыков по индивидуальной чистке зубов постепенно повышается к концу дошкольного возраста [5, 6]. Вместе с тем темперамент как основной фактор типологических проявлений личности определяет систему предпочтений и специфику реакций ребенка, являясь основой для формирования в процессе воспитания и обучения индивидуальных черт характера, навыков и видов деятельности. Отметим, что важнейшими критериями свойств темперамента являются наследуемость, проявление в раннем детстве, устойчивость проявления их в разных ситуациях [7].

По данным ряда авторов, произвольный характер внимания и произвольная память развиваются у ребенка к 5–6 годам, что будет способствовать более эффективному проведению «Уроков здоровья» [5, 6, 8]. При этом разобщение родителей и детей для проведения занятий является очень важным, так как чрезмерное беспокойство родителей значительно влияет на эмоциональное состояние и поведение ребенка, поэтому идея проведения санитарно-про-

светительской работы в виде «Уроков здоровья» в организованном детском коллективе является актуальной [8, 9].

Целью нашего исследования является повышение эффективности гигиенического воспитания у детей дошкольного возраста с учетом типа темперамента.

Материалы и методы исследования

Работа основана на опыте проведения «Уроков здоровья» у детей дошкольного возраста с учетом индивидуально-типологических особенностей личности, определении уровня гигиены полости рта у детей 5–6 лет, посещающих дошкольные учреждения г. Красноярска. В процессе гигиенического обучения принимали участие 240 детей, были сформированы 2 группы детей дошкольного возраста: группа № 1 (120 человек) – разделение детей в зависимости от типа темперамента (сангвиники, меланхолики, холерики, флегматики) по 30 человек; группа № 2 (120 человек) – дети, участвующие в профилактических мероприятиях, но не подлежащие разделению по типу характера, служащие эталоном сравнения.

Для определения типа темперамента детей дошкольного возраста использовали градацию по свойствам нервных процессов, предложенную И.П. Павловым: меланхолик – слабый, неуравновешенный; сангвиник – сильный, уравновешенный, подвижный; флегматик – сильный, уравновешенный, инертный; холерик – сильный, неуравновешенный, подвижный [3], с последующей верификацией данных штатным психологом. В зависимости от типа темперамента ребенка, разработаны обучающие циклы, что обусловлено способностью ребенка к усвоению информации, а также длительностью восприятия информации. «Уроки здоровья» для всех детей проводились в форме ролевой игры как наиболее доступного метода получения информации детьми 5–6 лет. Для детей контрольной группы длительность занятия определялась в соответствии с Приказом Минздрава СССР от 14.10.1988 № 770 «О совершенствовании гигиенического воспитания населения и пропаганды здорового образа жизни (вместе с положением о службе формирования здорового образа жизни)».

Для исследования гигиены полости рта применяли индекс гигиены (ИГ) по методу Ю.А. Федорова – В.В. Володкиной (1971). Раствором «Колор-тест № 3» (сертификат соответствия № 0203039) окрашивали вестибулярную поверхность шести фронтальных зубов нижней челюсти. Оценку проводили по 5-балльной системе: 5 баллов – окрашивается вся поверхность зубов, 4 балла – 3/4 поверхности зуба, 3 балла – 1/2 поверхности зуба, 2 балла – 1/4 поверхности зуба, 1 балл – отсутствие окрашивания. Уровень гигиены полости рта рассчитывали по формуле:

$$\text{ИГ} = \frac{\text{сумма баллов}}{\text{количество обследованных зубов}}.$$

Интерпретацию ИГ проводили: 1,1–1,5 балла – хорошая, 1,6–2,0 балла – удовлетворительная, 2,1–2,5 балла – неудовлетворительная, 2,6–3,4 балла – плохая, 3,5–5,0 баллов – очень плохая гигиена полости рта. А также проводили окрашивание всех поверхностей всех групп зубов для уточнения локализации и плотности, мягкого зубного налета с использованием.

Информированность детского населения в вопросах профилактики стоматологических заболеваний оценивали по анализу разработанных анкет (Федорова Т.В., 2010), адаптированных к данной возрастной группе.

Результаты исследования и их обсуждение

Интервьюированием установлено, что правильные условия хранения зубной щетки соблюдены всеми респондентами. Только 20% детей дошкольного возраста знают о необходимости посещения врача-стоматолога с целью профилактического осмотра, 30% дошкольников знают о необходимости чистки зубов. В ходе анкетирования установили, что 50% респондентов смогли назвать используемую зубную пасту. Все дети ответили, что умеют правильно чистить зубы, вместе с тем, контролируемая чистка зубов показала, что только 2% дошкольников обладают должным мануальным навыком. Заметим, что 60% анкетируемых смогли назвать продукты питания, повышающие кариесрезистентность зубов, а также способствующие очищению полости рта. Проведенное анкетирование показало, что уровень санитарного просвещения детей дошкольного возраста низкий ($p < 0,05$) и требует внедрения «Уроков здоровья», разработанных и адаптированных для данной возрастной группы.

Оценка уровня гигиены полости рта у детей до проведения «Уроков здоровья» показала, что средний уровень гигиены полости рта во всех группах соответствует удовлетворительному ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень гигиены полости рта у детей дошкольного возраста г. Красноярска

Группа	Тип темперамента	Количество обследованных	ИГ полости рта			
			Мальчики	ИГ	Девочки	ИГ
Группа № 1	Сангвиники	30	13	1,9 ± 0,03	17	1,7 ± 0,03
	Холерики	30	15	2,5 ± 0,04	15	2,2 ± 0,04
	Меланхолики	30	16	2,4 ± 0,03	14	2,4 ± 0,04
	Флегматики	30	18	1,4 ± 0,03	12	1,5 ± 0,03
Группа № 2		120	52	2,1 ± 0,02	68	2,2 ± 0,01
	Всего	240	114		126	
	Среднее значение			2,06 ± 0,01		2,0 ± 0,01

Следует отметить, что детей с очень плохим уровнем гигиены полости рта не было, минимальное значение ИГ = 1,3 было зарегистрировано у детей-флегматиков, максимальное – 3,0 отмечено у детей-холериков, что объясняется способностью флегматиков длительное время и качественно выполнять индивидуальную гигиену полости рта, холерики же, напротив, не могут сосредоточенно и четко выполнять мануальный навык. Вместе с тем при окрашивании всех групп зубов было установлено, что мягкий зубной налет у обследованных локализовался на вестибулярной поверхности временных моляров верхних челюстей, резцов и клыков нижней челюсти, а также на язычной поверхности временных моляров нижней челюсти.

Заметим, что улучшение мануального навыка было зарегистрировано уже после первого обучающего цикла, о чем свидетельствует улучшение уровня гигиены полости рта ($p < 0,01$). Вместе с тем в группе контроля индекс гигиены полости рта был удовлетворительным и на 0,2 выше, чем в группе сравнения. Непосредственно перед проведением второго цикла «Уроков здоровья» индекс гигиены полости рта у детей группы № 2 составил 2,2 ± 0,02, а у дошкольников группы № 1 – 1,8 ± 0,01, что свидетельствует об эффективности дифференцированного подхода к гигиеническому воспитанию ($p < 0,05$).

При определении уровня гигиены полости рта по средствам окрашивания всех групп зубов в ходе проведения «Уроков здоровья» также наблюдалось уменьшение количества и снижение плотности зубного налета, что свидетельствует о проведении рациональной гигиены полости рта детьми дошкольного возраста.

После окончания годового курса «Уроков здоровья» информированность детского населения по вопросам профилактики стоматологических заболеваний возросла, что подтверждается успешным выполнением детьми заданий, регистрирующих выживаемость знаний: ребенок активно включается в занятие, принимает участие во всех видах обучающей деятельности, дает развернутые ответы по изученной тематике, без ошибок демонстрирует мануальный навык по чистке зубов на муляже и в полости рта, а также повышением ($p < 0,01$) уровня гигиены полости рта у детей дошкольного возраста (табл. 2).

Таблица 2

Уровень гигиены полости рта у детей дошкольного возраста г. Красноярска после проведения «Уроков здоровья»

Группа	Тип темперамента	Количество обследованных	ИГ полости рта			
			Мальчики	ИГ	Девочки	ИГ
Группа № 1	Сангвиники	30	13	1,4 ± 0,03	17	1,3 ± 0,02
	Холерики	30	15	1,5 ± 0,03	15	1,4 ± 0,03
	Меланхолики	30	16	1,3 ± 0,02	14	1,4 ± 0,02
	Флегматики	30	18	1,2 ± 0,02	12	1,2 ± 0,02
Группа № 2		120	52	2,2 ± 0,02	68	2,0 ± 0,02
	Всего	240	114		126	
	Среднее значение			1,5 ± 0,02		1,5 ± 0,02

Индекс гигиены полости рта у детей группы № 1 составлял 1,3 ± 0,01, что соответствует хорошему уровню гигиены, максимальное значение индекса гигиены 2,2 было зарегистрировано у одного ребенка, минимальное – 1,1 у троих детей. Вместе с тем у детей контрольной группы уровень гигиены составил 2,1 ± 0,01, максимальное значение 3,0 было зафиксировано у двоих детей, минимальное – 1,6 – у одного ребенка. Приведенные данные свидетельствуют об эффективности разработанных стоматологических «Уроков здоровья» с учетом индивидуально-типологических особенностей личности дошкольников ($p < 0,01$).

Таким образом, индивидуальный подход к гигиеническому воспитанию позволил развить устойчивый рефлекторно закрепленный мануальный навык ежедневной чистки зубов у детей дошкольного возраста, улучшить уровень гигиены полости рта (1,3 ± 0,01), а также повысить информированность детского населения в вопросах профилактики основных стоматологических заболеваний.

Список литературы

1. Алямовский В.В., Бриль Е.А., Нарыкова С.А. Санитарно-просветительная работа среди дошкольников в системе первичной стоматологической профилактики. – Красноярск: ГУПП «Сибирь», 2001. – 30 с.

2. Гарифуллина А.Ж. Повышение эффективности профилактики стоматологических заболеваний у дошкольников путем усиления мотивации к гигиеническому обучению и воспитанию: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Омск, 2006. – 22 с.

3. Дорофеев И.Ф. Значение учения И. П. Павлова о типах высшей нервной деятельности для понимания индивидуально-психологических различий темпераментов и характеров людей: автореф. … канд. психолог. наук. – М., 1956. – 14 с.

4. Калининская А.А., Куницина Н.М., Албегова З.М. Новые формы профилактической работы в стоматологии // Российский стоматологический журнал. – 2009. – №4. – С. 38–43.

5. Ким М.Г., Воспитание целеустремленности и настойчивости у дошкольников в игре // Мир науки, Культуры, Образования. – 2010. – № 2 (21). – С. 103–107.

6. Родин Ю.И. Психическое развитие детей дошкольного возраста в процессе обучения движениям: автореф. … д-ра психолог. наук. – Тула, 2009. – 42 с.

7. Сарычев В.А. Роль свойств темперамента в проявлении любознательности личности: дисс. … канд. психолог. н-к. – Красноярск, 2006. – С. 177.

8. Сунцов В. Г., Дистель В. А., Леонтьев В. К. Гигиеническое воспитание населения в системе первичной стоматологической профилактики у детей: учебно-методическое пособие. – Омск: ОГМИ, 1992. – 128 с.

9. You B. J., Jian W. W., Sheng R. W. and others. Caries prevention in Chinese children with sodium fluoride dentifrice delivered through a kindergarten-based oral health program in China // J. Clin. Dent. – 2002. – 13 (4). – P. 179–84.

References

1. Aljamovskijj V.V., Bril' E. A., Narykova S. A. Sanitarno–prosvetitel'naja rabota sredi doshkol'nikov v sisteme pervichnojj stomatologicheskojj profilaktiki // Krasno¬jarsk: GUPP «Sibir'». 2001. 30 p.

2. Garifullina A.Zh. Povyshenie ehffektivnosti profilaktiki stomatologicheskikh zabolevanijj u doshkol'nikov putem usilenija motivacii k gigienicheskomu obucheniju i vospitaniju: avtoref. diss. … kand. med. nauk // Omsk. 2006. 22p.

3. Dorofeev I.F. Znachenie uchenija I.P. Pavlova o tipakh vysshejj nervnojj dejatel'nosti dlja ponimanija individual'nopsikhologicheskikh razlichijj temperamentov i kharakterov ljudejj: avtoref. … kand. psikholog. nauk. M., 1956. 14 p.

4. Kalininskaja A.A., Kunicina N.M., Albegova Z. M. Novye formy profilakticheskojj raboty v stomatologii // Rossijjskijj stomatologicheskijj zhurnal. no. 4. 2009. pp. 38–43.

5. Kim M.G., Vospitanie celeustremlennosti i nastojjchivosti u doshkol'nikov v igre / Mir nauki, Kul'tury, Obrazovanija. 2010. no. 2 (21). pp. 103-107.

6. Rodin Ju.I. Psikhicheskoe razvitie detejj doshkol'nogo vozrasta v processe obuchenija dvizhenijam: avtoref. … d-ra psikholog. nauk / Tula. 2009. 42 p.

7. Sarychev V.A. Rol' svojjstv temperamenta v projavlenii ljuboznatel'nosti lichnosti: diss. … kand. psikholog. n-k / Krasnojarsk. 2006. pp. 177.

8. Suncov V.G., Distel' V.A., Leont'ev V.K. Gigienicheskoe vospitanie naselenija v sisteme pervichnojj sto¬matologicheskojj profilaktiki u detejj. Uchebno–metodicheskoe poso¬bie // Omsk: OGMI. 1992. 128 p.

9. You B.J., Jian W.W., Sheng R.W. and others. Caries prevention in Chinese children with sodium fluoride dentifrice delivered through a kindergarten-based oral health program in China // J. Clin. Dent. 2002. 13 (4). pp. 179–84.

Рецензенты:

Шевченко Д.П., д.м.н., профессор кафедры-клиники стоматологии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ СР РФ, г. Красноярск;

Левенец А.А., д.м.н., профессор кафедры-клиники хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ СР РФ, г. Красноярск.

Работа получена редакцией 28.06.2012.

УДК 616.61-006.694-021.351(046)

ЭКСПРЕССИЯ ИНГИБИТОРА АПОПТОЗА BCL-2 ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

[1]Черданцева Т.М., [1]Бобров И.П., [1]Климачев В.В., [1]Брюханов В.М., [2]Лазарев А.Ф.

[1]Алтайский государственный медицинский университет;

[2]Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, e-mail: drakon@agmu.ru

Интерес к изучению маркеров апоптоза и в том числе к экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при почечно-клеточном раке (ПКР) сохраняется на протяжении последних десятилетий и, несмотря на обилие работ по изучению ингибитора апоптоза bcl-2 при ПКР, полученные авторами данные противоречивы и поэтому характер иммуногистохимической экспрессии данного онкопротеина при РП нуждается в дальнейшем изучении. В работе изучена экспрессия ингибитора апоптоза bcl-2 при почечно-клеточном раке (ПКР). Материалом для исследования послужил операционный материал 49 больных раком почки. Средний возраст пациентов составил 57,4 ± 1,3 года. Мужчин было 29 (59,2%), женщин – 20 (40,8%). Экспрессия bcl-2 была изучена с помощью иммуногистохимического метода. Было установлено, что уровень ингибиции апоптоза в 32 (65,3%) опухолях был низким, а в 17 (34,7%) – высоким. Показано, что экспрессия bcl-2 коррелировала с рядом клинико-морфологических прогностических факторов ПКР. Наиболее значимые взаимосвязи были обнаружены между экспрессией bcl-2, гистологическим типом опухоли (r = 0,66; p = 0,03) и наличием метастазов (r = 0,37; p = 0,0001). Отсутствие экспрессии bcl-2 в опухолях высоких степеней ядерной атипии по Фурману может указывать на вероятное возникновение регионарных и отдаленных метастазов.

Ключевые слова: рак почки, bcl-2, прогноз

EXPRESSION OF INHIBITOR OF APOPTOSIS BCL-2 IN RENAL – CELL CANCER

[1]Cherdantseva T.M., [1]Bobrov I.P., [1]Klimachev V.V., [1]Brjuhanov V.M., [2]Lazarev A.F.

[1]The Altay state of medical university;

[2]The Altay branch GU «The N.N. Blohina Russian oncological centre of the[1] Russian Academy of Medical Science», Barnaul, e-mail: drakon@agmu.ru

Interest in the study of markers of apoptosis and including the expression of inhibitor of apoptosis of bcl-2 in renal cell cancer (RCC) is stored in recent decades, and in spite of the abundance of works on study of inhibitor of apoptosis of bcl-2 in ASM, obtained by the authors are contradictory and therefore the character of immunohistochemical expression of this онкопротеина the RP needs to be explored further. In this work we studied the expression of apoptosis inhibitor bcl-2 in renal – cell carcinoma (RCC). The object of our work, are the operative materials of 49 patients. The average patient age was 57,4 ± 1,3 years. Men were 29 (59,2%), women – 20 (40,8%). The expression of bcl-2 was studied by means of an immunohistochemical method. It was established that the level of inhibition of apoptosis in 32 (65,3%) tumors was low, and in 17 (34,7%) – high. It is shown that the expression of bcl-2 correlated with a number of clinico – morphological prognostic factors for PCR. The most significant relationships were found between the expression of bcl-2, histological type of tumor (r = 0,66; p = 0,03) and the presence of metastases (r = 0,37; p = 0,0001). The absence of bcl-2 expression in tumors of the high degrees of nuclear atypia in Фурману may indicate the likely emergence of regional and distant metastases. .

Keywords: renal cell carcinoma, bcl-2, prognosis

Интерес к изучению маркеров апоптоза и в том числе к экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при почечно-клеточном раке (ПКР) сохраняется на протяжении последних десятилетий.

Роль bcl-2 в развитии и прогрессии ПКР не совсем ясна и остается спорной [1, 16]. По данным различных авторов, экспрессия данного маркера в карциномах почки колеблется от 32 до 80% [5]. Есть мнения, что сверхэкспрессия bcl-2 может играть роль в туморогенезе рака почки и резистентности к химиотерапевтическим препаратам и радиационной терапии [7]. По данным Gobe G. и соавт. (2002), в опухолях, где наблюдалась высокая экспрессия bcl-2 апоптоз не обнаруживался, а когда экспрессия этого белка была низка или не была найдена, отмечался увеличенный уровень апоптоза.

В ряде работ была изучена взаимосвязь экспрессии bcl-2 и степени анаплазии ПКР. Zhang X. и соавт. (2000) обнаружили взаимосвязь между bcl-2 и градацией опухоли. По данным Гуторова С.Л. и соавт. (2007), при отсутствии экспрессии bcl-2 отмечалась тенденция к возрастанию степени анаплазии опухоли. Hindermann W. и соавт. (1997) показали, что для карциномы почки степени анаплазии G1 были характерны более высокие значения bcl-2, чем степеней G2-3. Этими авторами сделан вывод, что прогрессия рака почки от высокодифференцированного к низкодифференцированному сопровождается уменьшением экспрессии bcl-2. Аналогичные данные получили и другие исследователи [8]. В то же время Vasavada S.P. и соавт. (1998) не нашли ассоциации между экспрессией bcl-2 и градацией опухоли.

Исследованию взаимосвязи между активностью bcl-2 и клинической стадией опухоли посвящены немногочисленные работы. Oudard S. и соавт. (2002) обнару-

жили взаимосвязь высокой активности bcl-2 и низкой стадии заболевания. Сходные данные получили и другие авторы [8]. Однако другие авторы не обнаружили взаимосвязи экспрессии bcl-2 со стадией опухоли [13].

В некоторых исследованиях описаны особенности экспрессии bcl-2 в различных гистологических вариантах ПКР. По этим данным экспрессия bcl-2 была взаимосвязана с гистологическим типом опухоли [14]. Paraf F. и соавт. (1995) показали, что большинство карцином светлоклеточного варианта ПКР было отрицательно на данный маркер или в них содержались редкие положительные клетки, а все папиллярные карциномы были положительны для bcl-2. Другие авторы не обнаружили корреляции маркера с гистологическим типом опухоли [15]. Так, не было никакого существенного увеличения иммунореактивности белка bcl-2 в саркоматоидных компонентах опухолей, по сравнению с другими компонентами [9].

Имеются работы посвященные изучению маркера bcl-2 в первичных опухолях при метастазировании. По данным Лоран О.Б. и соавт. (2008), для местнораспространенного и метастатического РП не характерны высокие уровни белка bcl-2. При местнораспространенном РП отсутствие антиапоптического фактора bcl-2 коррелирует с прогрессией заболевания. Аналогичные данные получил Шустицкий Н.А. (2007). Другие авторы не обнаружили взаимосвязи между экспрессией bcl-2 и возникновением метастазов [17].

Таким образом, несмотря на обилие работ по изучению ингибитора апоптоза bcl-2 при ПКР, полученные авторами данные противоречивы и поэтому характер иммуногистохимической экспрессии данного онкопротеина при РП нуждается в дальнейшем изучении.

Целью данной работы стало иммуногистохимическое выявление экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при ПКР и поиск взаимосвязей активности маркера с клинико-анатомическими факторами прогноза.

Материал и методы исследования

Изучен операционный материал 49 больных ПКР. Средний возраст пациентов составил 57,4 ± 1,3 года. Мужчин было 29 (59,2%), женщин – 20 (40,8%). По гистологическому строению опухоли были представлены следующим образом: светлоклеточный рак – 33; зернистоклеточный рак – 4; папиллярный рак – 11 и веретенноклеточный (саркоматоидный) рак – 1.

При группировке опухолей по клиническим стадиям (I-IV) было выделено: I стадии (T1N0M0) соответствовали 27 (55%) наблюдения; II стадии (T2N0M0) 2 (4%) наблюдение; III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 10 (20,5%) и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, ТлюбаяN2M1, ТлюбаяNлюбаяM1) – 10 (20,5%). Степень злокачественности оценивали по Fuhrman S.A. и соавт (1982). Изученный материал включал 2 (4,2%) опухоли степени анаплазии G1; 17 (34,7%) опухолей степени анаплазии G2; 24 (49%) степени анаплазии G3 и 6 (12,2%.) степени G4. В 18 случаях имелись отдаленные и регионарные метастазы, в 31 случае метастазы отсутствовали.

Материал фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине на протяжении 12–24 часов. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, на коллаген по ван Гизон.

Морфометрические исследования проводили с использованием системы компьютерного анализа изображений, состоящей из микроскопа Leica DME, цифровой камеры Leica EC3 (Leica Microsystems AG, Германия), персонального компьютера и программного обеспечения ВидеоТест – Морфология 5.2.

Уровень экспрессии молекулярно-биологического маркера Bcl-2 (клон 124, «DAKO» определяли при помощи иммуногистохимического метода по рекомендованным производителями протоколам. При оценке иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания bcl-2 использовали полуколичественный метод: 0 баллов – отсутствие окрашивания; + (1 балл) – более 20% клеток со слабой интенсивностью окрашивания цитоплазмы; ++ (2 балла) – умеренное окрашивание цитоплазмы; +++ (3 балла) – более 20% с интенсивным окрашиванием цитоплазмы; ++++ (4 балла) – интенсивное окрашивание цитоплазмы более чем 80% клеток. В тех случаях, когда интенсивность окрашивания варьировалась, например от + (1 балл) до ++ (2 балла), получали среднее – 1,5 балла. Когда выявляли равномерное окрашивание цитоплазмы всех клеток, тогда цифра, характеризующая интенсивность окрашивания, была круглой: + (1), ++ (2), +++ (3) или ++++ (4 балла).

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0. При нормальном распределении данных при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (t – test Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка $W = 0,89$, $p < 0,01$), то применяли тест Колмогорова – Смирнова или U-тест Манна – Уитни. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результат ИГХ – выявления ингибитора апоптоза bcl-2 был представлен мелкосетчатым, зернистым или диффузным коричневым окрашиванием цитоплазмы опухолевых клеток. Среди всех исследованных больных вне зависимости от пола, возраста, варианта ПКР и т.д. разброс значений экспрессии онкопротеина bcl-2 был от 0 до 4 баллов.

В целом среднее значение индекса bcl-2 во всей группе составило 1,8 ± 0,2 балла, что, по нашему мнению, не является высоким значением. Было установлено, что уровень ингибиции апоптоза в 32 опухолях (65,3%) был низким, а в 17 (34,7%) – вы-

соким. При высоком уровне ингибиции апоптоза показатель bcl-2 в среднем составил 3,4 ± 0,1 балла. При низком уровне ингибиции апоптоза показатель был равен 1,0 ± 0,1 балла.

Сопоставление выраженности экспрессии bcl-2 с классическими клинико-анатомическими факторами прогноза при РП и позволило выявить некоторые взаимосвязи.

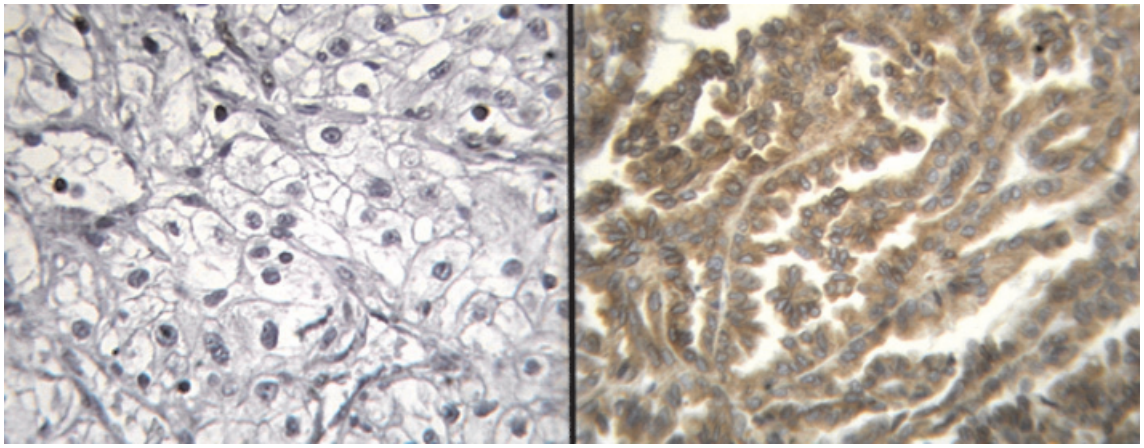
Корреляционный анализ выявил слабые, но недостоверные корреляции между bcl-2 и возрастом пациентов ($r = 0,25$; $p = 0,1$), клинической стадией ($r = – 0,26$; $p = 0,1$) и размером опухолевого узла ($r = 0,25$; $p = 0,1$). С наличием регионарных и дистантных метастазов была обнаружена слабая положительная корреляция ($r = 0,37$; $p = 0,03$). Наиболее сильная положительная корреляция была получена с гистологическим вариантом опухоли ($r = 0,66$; $p = 0,0001$). Не было обнаружено корреляционной взаимосвязи с полом больным ($r = 0,07$; $p = 0,62$) и градацией опухоли по Фурману ($r = 0,03$; $p = 0,8$).

Средние значения bcl-2 у мужчин составили 1,7 ± 0,2 баллов, у женщин – 2,0 ± 0,4 балла.

В зависимости от возраста средние показатели экспрессии bcl-2 у больных от 40 до 49 лет были 1,4 ± 0,4 балла, от 50 до 59 лет – 1,8 ± 0,4 балла, от 60 до 69 лет – 1,9 ± 0,4 балла и от 70 до 79 лет – 2,8 ± 0,4 балла. Таким образом, самые высокие показатели индекса маркера ингибиции bcl-2 наблюдали в старшей возрастной группе от 70 до 75 лет, а самые низкие в возрастной группе от 40 до 49 лет.

У пациентов с I клинической стадией заболевания среднее значение экспрессии bcl-2 составило 2,1 ± 0,3 балла, у больных со II стадией показатели были 2 балла, у пациентов с III стадией показатели составили 1,7 ± 0,5 баллы и у больных с IV стадией – 1,2 ± 0,4 балла. Таким образом, отмечается уменьшение экспрессии онкопротеина bcl-2 по мере увеличения клинической стадии процесса.

В зависимости от гистологического типа наименьшее среднее значение экспрессии bcl-2 было обнаружен при светлоклеточном варианте ПКР (1,2 ± 0,2 балла). Промежуточное положение занимали веретенноклеточный (2,0 ± 0,3 балла) и зернистоклеточный рак (2,5 ± 0,5 балла). Наибольшие показатели bcl-2 были отмечены при папиллярном раке (3,35 ± 0,2 балла) (табл. 1) (рисунок).



а б

Экспрессия bcl-2 в зависимости от гистологического типа опухоли и наличия метастазов: а – отсутствие экспрессии bcl-2 в метастатическом светлоклеточном раке; б – наличие высокой экспрессии в местно-распространенном папиллярном раке. ИГХ окрашивание. Увеличение х 400

Таблица 1

Экспрессия bcl-2 в зависимости от гистологического варианта рака почки

Гистологический вариант ПКР	Экспрессия bcl-2 (баллы)
Светлоклеточный рак	1,2 ± 0,2*
Веретенноклеточный рак	2,0 ± 0,3*
Гранулярноклеточный рак	2,5 ± 0,5*
Папиллярный рак	3,35 ± 0,2*

Примечание. * – $p < 0,05$.

С увеличением степени ядерной атипии по Фурману отмечали тенденцию к уменьшению экспрессии bcl-2: при GI экспрессия составила 2 балла, при GII 1,7 ± 0,4 баллов, при GIII 1,7 ± 0,3 баллов и при GIV 1,9 ± 0,6 балла.

При размере опухоли < 7,0 см экспрессия маркера была 1,5 ± 0,3 балла, а при размере ≥ 7,0 см – 1,9 ± 0,2 балла.

У больных без развития регионарных и отдаленных метастазов экспрессия bcl-2

составила 2,1 ± 0,3 баллов, а при наличие метастазов активность онкопротеина снижалась до 1,1 ± 0,3 баллов (табл. 2) (см. рисунок).

Таблица 2

Экспрессия bcl-2 в зависимости от наличия регионарных и отдаленных метастазов

Отдаленные и регионарные метастазы	Экспрессия bcl-2 (баллы)
Без метастазов	2,1 ± 0,3*
С метастазами	1,1 ± 0,3*

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что для ПКР, в целом, характерны низкие показатели экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2. Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи были обнаружены между экспрессией bcl-2, гистологическим типом опухоли и возникновением регионарных и отдаленных метастазов. Отсутствие экспрессии bcl-2 в опухолях высоких степеней ядерной атипии по Фурману может указывать на вероятное возникновение регионарных и отдаленных метастазов.

Список литературы

1. Горелов А.И., Солдатенков А.В., Горелов Д.С., Селиванов А.С. Современные аспекты прогнозирования рака почки (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – №4. – С. 153–165.

2. Прогностическое значение экспрессии тимидинфосфорилазы, Bcl-2 и Ki-67 при раке почки T1 – 2N0M0 / С.Л. Гуторов, Е.В. Степанова, Я.В. Вишневская, Е.В. Черноглазова, И.Н. Соколова, В.Б. Матвеев // Онкоурология. – 2007. – №4. – С. 21–25.

3. Факторы апоптоза и пролиферации при раке почки / О.Б. Лоран, Г.А. Франк, А.В. Серегин, Л.Э. Завалишина, Андреева Ю.Ю., А.А. Серегин, Н.А. Шустицкий // Онкоурология. – 2008. – №2. – С. 16–21.

4. Шустицкий Н.А. Факторы апоптоза и пролиферации в течении рака почки: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.

5. Gobe G., Rubin M., Williams G., Sawczuk I., Buttyan R. Apoptosis and Expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in Renal Cell Carcinomas // Cavcer Invest. – 2002. – Vol.20. – P. 324–332.

6. Hinderman W., Berndt A., Wunderlich H. et al. Quntitative evaluation of apoptosis and proliferation in renal cell carcinoma. Correlation to tumor subtype, cytological grade according to thoenes – classification and occurrence of metastasis // Pathol. Res. Pract. – 1997. – Vol.193. – P. 1–7.

7. Huang A, Fone PD, Gandour-Edwards R, White RW, Low RK. Immunohistochemical analysis of BCL-2 protein expression in renal cell carcinoma // J Urol. – 1999. – Vol. 162, №2. – P. 610–613.

8. Itoi Y., Bilim V., Takahashi K., Tomita F. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients // British Journal of Cancer. – 2004. – Vol. 90. – P. 200–205.

9. Kanamaru H, Li B, Miwa Y, Akino H, Okada K. Immunohistochemical expression of p53 and bcl-2 proteins is not associated with sarcomatoid change in renal cell carcinoma // Urol. Res. – 1999. – Vol.27. – P. 169–173.

10. Oudard S., Levalois C., Andrieu J.M., Bougaran J., Validire P., Thiounn N., Poupon M.F., Fourme E., Chevillard S. Expression of genes involved in chemoresistance, proliferation and apoptosis in clinical samples of renal cell carcinoma and correlation with clinical outcome // Anticancer Res. – 2002. – Vol.22. – P. 121–128.

11. Paraf F., Gogusev J., Chrétien Y., Droz D. Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumours // The Journal of Pathology. – 1995. – Vol.177. – P. 247–252.

12. Is there any potential link among caspase-8, p-p38 MAPK and bcl-2 in clear cell renal cell carcinomas? A comparative immunohistochemical analysis with clinical connotations / V. Samaras, M. Tsopanomichalou, A. Stamatelli, C. Arnaoutoglou, E. Samaras, M. Arnaoutoglou, H. Poulias, C. Barbatis // Diagnostic Pathology. – 2009. – Vol.7. – P. 1746–1796.

13. Apoptosis in renal adenocarcinoma. Expression of bcl-2 in locally confined tumors / A. Sánchez Tejido, M. Sánchez Chapado, J.M. Duarte Ojeda, J.C. Tamayo Ruiz, P. Ruiz Ramos, A. Ruiz Villaespesa, O. Leiva Galvis // Actas Urol Esp. – 2002. – Vol.26., №1. – P. 41–45.

14. Selma T., Miyagawa I. Significance of Fas expression alteration during tumor progression of renal cell carcinoma // International Journal of Urology. – 2006. – Vol.13. – P. 257–264.

15. Bcl-2 protein and DNA ploidy in renal cell carcinoma: do they affect patient prognosis? / A. Skolarikos, G. Alivizatos, A. Bamias, D. Mitropoulos, N. Ferakis, C. Deliveliotis, M.A. Dimopoulos // Int J Urol. – 2005. – Vol. 12., №6. – P. 563–569.

16. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma / T. Uchida, J.P. Gao, C. Wang, S.X. Jiang, M. Muramoto, T. Satoh, S. Minei, S. Shimura, A. Irie, T. Kameya, S. Baba // Urology. – 2002. – Vol. 59, №4. – P. 615–620

17. Vasavada S.P., Novick A.C., Williams B.R. p53, bcl – 2, and Bax expresion in renal cell carcinoma // Urology. – 1998. – Vol. 51. – P. 1057–1061.

18. Zhang X, Takenaka I. Cell proliferation and apoptosis with BCL-2 expression in renal cell carcinoma // Urology. – 2000. Vol. 56, №3. – P. 510–511.

References

1. Gorelov A.I., Soldatenkov A.V., Gorelov D.S., Selivanov A.S. Sovremennye aspekty prognozirovaniya raka pochki (obzor literatury) // Vestnik Sankt – Peterburgskogo universiteta, 2008, no.4, *pp.* 153–165.

2. Gutorov S.L., Stepanova E.V., Vishnevskaya Ya.V., Chernoglazova E.V., Sokolova I.N., Matveev V.B. Prognosticheskoe znachenie ekspressii timidinfosforilazy, Bcl – 2 i Ki – 67 pri rake pochki T1 – 2N0M0 // Onkourologiya, 2007, no 4, pp. 21–25.

3. Loran O.B., Frank G.A., Seregin A.V., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu., Seregin A.A., Shustitskiy N.A. Faktory apoptoza i proliferatsii pri rake pochki // Onkourologiya, 2008, no 2, pp. 16–21.

4. Shustitskiy N.A. Faktory apoptoza i proliferatsii v techenii raka pochki: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2007, 24 p.

5. Gobe G., Rubin M., Williams G., Sawczuk I., Buttyan R. Apoptosis and Expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in Renal Cell Carcinomas // Cavcer Invest. – 2002. – Vol.20. – P. 324–332.

6. Hinderman W., Berndt A., Wunderlich H. et al. Quntitative evaluation of apoptosis and proliferation in renal cell carcinoma. Correlation to tumor subtype, cytological grade according to thoenes – classification and occurrence of metastasis // Pathol. Res. Pract. 1997. Vol.193. pp. 1–7.

7. Huang A, Fone PD, Gandour-Edwards R, White RW, Low RK. Immunohistochemical analysis of BCL-2 protein expression in renal cell carcinoma // J Urol. 1999. Vol. 162, no. 2. pp. 610–613.

8. Itoi Y., Bilim V., Takahashi K., Tomita F. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients // British Journal of Cancer. 2004. Vol. 90. pp. 200–205.

9. Kanamaru H, Li B, Miwa Y, Akino H, Okada K. Immunohistochemical expression of p53 and bcl-2 proteins is not associated with sarcomatoid change in renal cell carcinoma // Urol. Res. 1999. Vol.27. pp. 169–173.

10. Oudard S., Levalois C., Andrieu J.M., Bougaran J., Validire P., Thiounn N., Poupon M.F., Fourme E., Chevillard S. Expression of genes involved in chemoresistance, proliferation and apoptosis in clinical samples of renal cell carcinoma and correlation with clinical outcome // Anticancer Res. 2002. Vol.22. pp. 121–128.

11. Paraf F., Gogusev J., Chrétien Y., Droz D. Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumours // The Journal of Pathology. 1995. Vol.177. pp. 247–252.

12. Is there any potential link among caspase-8, p-p38 MAPK and bcl-2 in clear cell renal cell carcinomas? A comparative immunohistochemical analysis with clinical connotations / V. Samaras, M. Tsopanomichalou, A. Stamatelli, C. Arnaoutoglou, E. Samaras, M. Arnaoutoglou, H. Poulias, C. Barbatis // Diagnostic Pathology. 2009. Vol.7. pp. 1746–1796.

13. Apoptosis in renal adenocarcinoma. Expression of bcl-2 in locally confined tumors / A. Sánchez Tejido, M. Sánchez Chapado, J.M. Duarte Ojeda, J.C. Tamayo Ruiz, P. Ruiz Ramos, A. Ruiz Villaespesa, O. Leiva Galvis // Actas Urol Esp. 2002. Vol.26., no. 1. pp. 41–45.

14. Selma T., Miyagawa I. Significance of Fas expression alteration during tumor progression of renal cell carcinoma // International Journal of Urology. 2006. Vol.13. pp. 257–264.

15. Bcl-2 protein and DNA ploidy in renal cell carcinoma: do they affect patient prognosis? / A. Skolarikos, G. Alivizatos, A. Bamias, D. Mitropoulos, N. Ferakis, C. Deliveliotis, M.A. Dimopoulos // Int J Urol. – 2005. Vol. 12., no. 6. pp. 563–569.

16. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma / T. Uchida, J.P. Gao, C. Wang, S.X. Jiang, M. Muramoto, T. Satoh, S. Minei, S. Shimura, A. Irie, T. Kameya, S. Baba // Urology. 2002. Vol. 59, no. 4. pp. 615–620

17. Vasavada S.P., Novick A.C., Williams B.R. p53, bcl – 2, and Bax expresion in renal cell carcinoma // Urology. 1998. Vol. 51. pp. 1057–1061.

18. Zhang X, Takenaka I. Cell proliferation and apoptosis with BCL-2 expression in renal cell carcinoma // Urology. 2000. Vol. 56, no. 3. pp. 510–511.

Рецензенты:

Высоцкий Ю.А. д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии человека ГБОУ ВПО АГМУ, г. Барнаул;

Лепилов А.В. д.м.н., профессор каф. патологическая анатомия с секционным курсом ГБОУ ВПО АГМУ, г. Барнаул.

Работа получена редакцией 28.06.2012.

УДК 618.19-006.6:615.37:612.017]-071-085(045)

ВЛИЯНИЕ ПОЛИОКСИДОНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА ПРИ УЗЛОВОЙ ФОРМЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ НЕОПЛАЗИИ

Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А., Бизенкова М.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов

Комплексное клинико-лабораторное обследование больных узловой формой рака молочной железы (стадии I-IIA, T1-2N0M0) позволило обнаружить развитие иммунодефицитного состояния по Т- и В-системам лимфоцитов в момент поступления в стационар до проведения лечебных мероприятий. На 21 сутки после оперативного вмешательства и традиционного комплексного лечения, включающего антибактериальную и симптоматическую терапию, отмечена нормализация клеточного звена иммунитета на фоне сохранения дефицита IgM и IgA в крови. Использование полиоксидония в комплексной терапии заболевания обеспечивало более выраженный положительный эффект на иммунный статус в те же сроки наблюдения, на что указывала нормализация показателей содержания в крови CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, а также уровня IgA и IgM.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиоксидоний, паранеопластические расстройства

POLYOXIDONIUM EFFECT ON INDICES OF CELLULAR AND HUMORAL COMPONENTS OF IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH NODE-POSITIVE BREAST CANCER AT THE INITIAL STAGE OF NEOPLASIA

Chesnokova N.P., Barsukov V.Y., Zlobnova O.A., Bizenkova M.N.

State Government-Financed Educational Institution of Higher Professional Education V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Russian Ministry of Healthcare and Social Development, Saratov

The authors performed hospital and laboratory examination of patients with node-positive breast cancer (I-IIA, T1-2N0M0 stages), this research discovering T- and B-lymphocyte immunodeficiency progress in patients at the time of admission to hospital, prior to treatment. On the 21st day after surgery and the course of conventional combination treatment including antimicrobial and symptomatic therapy, cellular component of immune system came to normal against the background of IgM and IgA deficiency. The use of polyoxidonium in the course of combination treatment of the disease ensured more evident positive influence on the immune status with the observation period being the same, this fact being proved by the normal indices of CD3-T lymphocytes, CD4-T lymphocytes, CD16 lymphocytes and IgA and IgM levels.

Keywords: breast cancer, polyoxidonium, paraneoplastic disorders

Данные статистики последнего десятилетия свидетельствуют о неуклонном росте показателей заболеваемости и смертности в России от рака молочной железы (РМЖ), являющегося самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин [1].

Этот факт не является случайным. В связи с нарушением экологии постоянно усиливается прессинг различных канцерогенных факторов химической, физической, биологической природы на иммунную и гормональную системы человека, соматические клетки различной морфофункциональной организации с последующей возможной их малигнизацией [2, 3].

Однако, как известно, развитие онкогенной трансформации клетки еще не означает формирования опухолевого процесса [5]. Организм человека обладает на только мощной системой антимутагенной и антионкогенной защиты клеток, но и антицеллюлярной защиты организма от клеток, подвергшихся онкогенной трансформации [2, 4]. Система клеточного и гуморального звеньев иммунитета обеспечивает важнейшие механизмы надзора за онкогенно-опасной ситуацией внутренней среды человека.

Согласно распространенной точке зрения одним из ведущих механизмов развития стадий промоции и опухолевой прогрессии при неоплазиях различной локализации является формирование иммунодефицитных состояний различного генеза, характеризующихся нарушением элиминации опухолевых клеток [6, 7].

Анализ состояния специфических иммунологических механизмов защиты при РМЖ проведен в ряде работ Барсукова В.Ю, Чесноковой Н.П., где установлена патогенетическая взаимосвязь между развитием иммунодефицитного состояния, активацией процессов липопероксидации, недостаточностью антирадикальной защиты клеток различной морфофункциональной организации [2].

В связи с этим очевидна целесообразность дальнейшего патогенетического обоснованния использования в комплексной терапии РМЖ фармакологических препара-

тов, обладающих одновременно свойствами иммуномодулятора, антиоксиданта, детоксиканта. Согласно данным литературы к числу таких препаратов относят полиоксидоний [5].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных РМЖ на начальных стадиях развития опухолевого процесса при традиционном лечении без использования полиоксидония и при включении в схему лечения указанного препарата.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе цели и задач проведено комплексное обследование пациенток, находившиеся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ» им. В.И. Разумовского Росздрава (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД») за период с 2009 по 2011 г. Всего обследованы 96 пациентки с узловой формой РМЖ на начальных стадиях опухолевого процесса стадии T1-2N0M0 (рандомизация произведена в соответствии с Международной классификацией рака по системе TNM).

В группе наблюдения выявлялась следующая клиническая картина: при пальпации узел в молочной железе имел характер безболезненного образования, без четких контуров, плотной консистенции, ограниченно-подвижный.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез, у большинства пациенток с I и IIA стадиями распространения неоплазии выявлялось объемное образование – гипоэхогенное, неоднородное, неправильной формы, с нечетким неровным контуром, с вертикальной ориентацией очага. Использование рентгенологического обследования позволило обнаружить характерные опухолевые тени – неправильную амебовидную тень с радиарной тяжистостью, с неровными, нечеткими контурами. Опухолевый узел у ряда пациенток сопровождался «дорожкой» к соску, его втяжением, утолщением кожи.

При морфологическом исследовании удаленных опухолей молочной железы у обследуемого контингента больных диагностировалась инфильтрирующая протоковая форма РМЖ.

Все пациентки были распределены нами на две группы.

Первую группу наблюдения составили пациентки, получавшие традиционное, адекватное стадии распространения заболевания лечение. Последнее включало оперативное вмешательство в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции, а также антибактериальную терапию. Согласно стандартам лечение РМЖ в условиях выполнения операционного лечения в объеме радикальной резекции терапия дополнялась проведением послеоперационной дистанционной лучевой терапией общепринятыми дозами.

Во вторую группу были включены пациентки с аналогичными стадиями распространения опухолевого процесса, которые помимо традиционного комплексного лечения в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции, антибактериальной терапии, получали курсовое лечение полиоксидонием. Базовая схема состояла из 10 внутримышечных инъекций полиоксидония по 6 мг в течение 21 дня.

Оценка состояния иммунного статуса проводилась в обеих группах наблюдения дважды: в момент поступления в стационар, до проведения лечебных мероприятий и на 21-е сутки после проведения оперативного вмешательства (до проведения лучевой терапии у пациенток, перенесших органосохранную операцию).

Показателями иммунного статуса больных РМЖ явились субпопуляционный состав лимфоцитов крови (CD3-, CD4-, CD8-Т-лимфоцитов, CD19-В-лимфоцитов, CD16-клеток). Последний определяли с использованием метода непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (Москва). Активность антителопродуцирующей функции В-системы лимфоцитов оценивали по уровню иммуноглобулинов G, A, M в крови, определяемых методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенных исследований позволили обнаружить общие закономерности и определенные особенности сдвигов иммунного статуса в различных группах наблюдения.

Так, при узловой форме РМЖ на начальных стадиях развития болезни (стадии I-IIA, T1-2N0M0) у пациенток в момент поступления в стационар, до проведения лечебных мероприятий имела место недостаточность клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствовало снижение содержания в крови субпопуляций CD3-Т-лимфоцитов и CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов (табл. 1). Обращает на себя внимание факт отсутствия изменений субпопуляционного представительства в периферической крови больных РМЖ CD19-В-лимфоцитов.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что стадии активации и промоции опухолевого процесса при РМЖ возникают в условиях дефицита CD4-Т-лимфоцитов и соответственно недостаточности их хелперной функции, а также нарушения вовлечения в иммунный процесс В-системы лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов. В то же время очевидна недостаточность функции CD16-лимфоцитов на начальных стадиях развития неоплазии, обеспечивающих антителозависимую цитотоксичность в отношении малигнизированных клеток на первых этапах их элиминации из организма.

Заключение о недостаточности хелперной функции CD4-Т-лимфоцитов нашло убедительное подтверждение в последующих исследованиях состояния гуморального звена иммунитета. Как оказалось, в указанной группе наблюдения (стадии I-IIA, T1-2N0M0) имело место снижение содержания в крови иммуноглобулинов класса IgA, IgM (табл. 2).

Таблица 1

Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при узловой форме рака молочной железы (I-IIA стадии, T1-2N0M0 стадии) в динамике наблюдений на фоне традиционной терапии и традиционной терапии с включением полиоксидония

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных								
			Группа пациентов с I-IIA стадиями заболевания (T1-2N0M0 стадии) до лечения			Группа пациентов, получающих традиционное лечение без полиоксидония (21 сутки после операции)			Группа пациентов, получающих традиционное лечение с включением полиоксидония (21 сутки после операции)		
	n	M ± m	n	M ± m	P	N	M ± m	P	N	M ± m	P
CD3 (%)	32	68,64 ± 2,26	32	56,78 ± 2,21	P < 0,001	32	65,47 ± 2,25	P > 0,1 P1 < 0,05	32	67,56 ± 2,31	P > 0,5 P1 < 0,05 P2 > 0,5
CD4 (%)	32	41,23 ± 2,23	32	29,13 ± 2,11	P < 0,001	32	36,23 ± 2,13	P > 0,1 P1 > 0,1	32	39,87 ± 2,19	P > 0,5 P1 < 0,001 P2 > 0,1
CD8 (%)	32	23,24 ± 1,87	32	26,56 ± 1,53	P > 0,1	32	27,32 ± 1,84	P > 0,1 P1 > 0,5	32	24,14 ± 1,34	P > 0,1 P1 > 0,1 P2 > 0,1
CD16 (%)	32	18,25 ± 0,65	32	15,76 ± 0,53	P < 0,01	32	17,94 ± 0,62	P > 0,5 P1 < 0,01	32	18,01 ± 0,54	P > 0,5 P1 < 0,01 P2 > 0,5
CD19 (%)	32	20,12 ± 1,056	32	18,17 ± 1,032	P > 0,05	32	18,42 ± 1,034	P > 0,05 P1 > 0,05	32	21,01 ± 1,035	P > 0,5 P1 > 0,05 P2 > 0,05

Примечания:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям данной группы больных до лечения (на момент поступления в стационар);

P2 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы больных, получающих традиционную терапию.

Таблица 2

Показатели состояния гуморального звена иммунитета при узловой форме рака молочной железы (I-IIA стадии, T1-2N0M0 стадии) в динамике наблюдений на фоне традиционной терапии и традиционной терапии с включением полиоксидония

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных								
			Группа пациентов с I-IIA стадиями заболевания (T1-2N0M0 стадии) до лечения			Группа пациентов, получающих традиционное лечение без полиоксидония (21 сутки после операции)			Группа пациентов, получающих традиционное лечение с включением полиоксидония (21 сутки после операции)		
	n	M ± m	n	M ± m	P	N	M ± m	P	N	M ± m	P
IgG (г/л)	32	15,98 ± 1,24	32	14,67 ± 1,11	P < 0,5	32	14,56 ± 1,21	P < 0,5 P1 > 0,5	32	15,73 ± 1,14	P > 0,5 P1 > 0,5 P2 > 0,5
IgA (г/л)	32	3,31 ± 0,12	32	2,93 ± 0,13	P < 0,001	32	2,94 ± 0,14	P < 0,001 P1 < 0,05	32	3,25 ± 0,13	P > 0,01 P1 < 0,001 P2 < 0,001
IgM (г/л)	32	1,73 ± 0,17	32	1,53 ± 0,21	P < 0,001	32	1,54 ± 0,22	P < 0,001 P1 > 0,05	32	1,71 ± 0,18	P > 0,5 P1 < 0,001 P2 < 0,001

Примечания:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям данной группы больных до лечения (на момент поступления в стационар);

P2 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы больных, получающих традиционную терапию.

Касаясь значимости обнаруженного нами иммунодефицитного состояния у больных РМЖ, необходимо отметить следующее, как известно, IgM включают антитела с высокой авидностью и низким аффинитетом, обеспечивая, наряду с макрофагами и NK-лимфоцитами, первую линию защиты против различных клеток, несущих генетически-чужеродную информацию, в частности, малигнизированных клеток. В то же время IgA, включающие сывороточные и секреторные антитела, участвуют в противобактериальной, противовирусной защите преимущественно слизистых оболочек различных органов и систем. Полученные данные относительно дефицита иммуноглобулинов классов М и А объясняют достаточно частое развитие осложнений инфекционно-аллергической природы у онкологических больных, а также молекуляр-

но-клеточные механизмы нарушения элиминации опухолевых клеток.

Дальнейшее исследование иммунного статуса проводилось на 21-е сутки после оперативного вмешательства и симптоматического лечения. Как оказалось, в первой группе наблюдения, не получавшей полиоксидонй в комплексной терапии, отмечена нормализация показателей состояния клеточного звена иммунитета, в частности, уровня CD3-Т-лимфоцитов и CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов (см. табл. 1). Однако в этой же группе пациентов в указанный период наблюдения сохранялась недостаточность гуморального звена иммунитета, проявляющаяся в снижении содержания IgA, IgM относительно таковых показателей группы контроля и группы пациентов до проведения лечебных мероприятий (см. табл. 2).

Таким образом, на фоне традиционной терапии узловой формы РМЖ (стадии I-IIA, T1-2N0M0) на 21 сутки после оперативного вмешательства сохраняется недостаточность гуморального звена иммунитета, в то время как указывалось выше, исследуемые показатели клеточного иммунитета нормализовались.

Сравнительная оценка состояния иммунологических механизмов защиты на 21 сутки после проведения оперативного вмешательства больных РМЖ, получавших в комплексной терапии полиоксидоний, позволила обнаружить нормализацию ряда показателей клеточного звена иммунитета, в частности, содержания в крови CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, как и в группе пациентов, не получавших полиоксидоний (таб.1). В то же время имело место эффективное воздействие полиоксидония на состояние гуморального звена иммунитета, по сравнению с группой больных, не получавших полиоксидоний. Об этом свидетельствовала нормализация уровня IgA, IgM в крови (см. табл. 2).

Выводы

1. Начальные стадии развития узловой формы РМЖ формируются на фоне недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, о чем свидетельствует снижение содержания в крови субпопуляций CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, а также уровня IgA и IgM.

2. Анализ показателей иммунной системы больных узловой формой РМЖ (I-IIA стадии) на фоне традиционной терапии без использования полиоксидония, спустя 21 сутки после проведения оперативного лечения, позволил обнаружить, с одной стороны, положительную динамику показателей клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствует нормализация в крови уровня изучаемых показателей, а с другой – отсутствие эффективного воздействия традиционного комплексного лечения на активность гуморального звена иммунитета, в частности, содержания в крови IgA и IgM.

3. Сравнительная оценка эффективности использования полиоксидония в традиционной комплексной терапии РМЖ на начальных стадиях развития заболевания свидетельствовала о более выраженной положительной динамике иммунного статуса, проявляющейся нормализацией изучаемых показателей не только клеточного, но и гуморального звеньев иммунитета спустя 21 сутки после проведения оперативного лечения.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель, Е.М. // Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. – 2010. – №2(Прил.1). – С. 55–56.

2. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во: СГМУ, 2011. – 600 с.

3. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста // X Российский онкологический конгресс: материалы конгресса. – М., 2006. – С. 99–102

4. Berns, E.M.J.J. Oncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatment / E.M.J.J. Berns, J.A. Foekens, I.L. Van Staveren // Gene. – 1995. – Vol.159. – P. 11–18.

5. Carey L., Winer E., Vialt G., Cameron D., Gianni L. Triplenegative breast cancer: disease entity or title of convenience // Nature Review Clinical Oncology, advance online publication. – 28 September 2010.

6. Corkery B., Crown J., Clynes M. et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20(5). – P. 862–867.

7. Greil R., Moik M., Reitsamer R. et al. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study // Europ. J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 35(10). – P. 1048–1054.

References

1. Davydov M.I., Axel, E. // Acta ipsum Instituti,. Blokhin RAMN. MMX. no. II (Pril.1). pp. 55–56.

2. Carcinogenesis: pathophysiological et Volume aspectus / Sub generali editorship. VM Popkov, N.P. Chesnokovoy, V.Yu. Barsukova. – Saratov: Izd: SSMU, MMXI, 600 p.

3. Kopnin, BP Moderni conceptus machinationes malignorum augmentum // X Russian Cancri Congressus: Edita Congressus. Sl, 2006. pp.99–102.

4. Berns, E.M.J.J. Oncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatment / E.M.J.J. Berns, J.A. Foekens, I.L. Van Staveren // Gene. 1995. Vol.159. pp. 11–18.

5. Carey L., Winer E., Vialt G., Cameron D., Gianni L. Triplenegative breast cancer: disease entity or title of convenience // Nature Review Clinical Oncology, advance online publication. 28 September 2010.

6. Corkery B., Crown J., Clynes M. et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20(5). pp. 862–867.

7. Greil R., Moik M., Reitsamer R. et al. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study // Europ. J. Surg. Oncol. 2009. Vol. 35(10). pp. 1048–1054.

Рецензенты:

Афанасьева Г.А., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО ««Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов;

Конопацкова О.М., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов.

Работа получена редакцией 25.06.2012.

УДК 615.281-546.57-541.8-576.8.06

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВОДНЫХ ДИСПЕРСИЙ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ (НА ПРИМЕРЕ ESCHERICHIA COLI)

Шульгина Т.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М.

ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: sarniito-nauka@yandex.ru

Накопление фактических данных о неуклонно возрастающей антибиотикорезистентности микроорганизмов и ее роли в развитии и исходах инфекционного процесса послужило мощным стимулом для разработки новых бактерицидных средств. Одним из перспективных направлений в решении данной проблемы является применение нанобиотехнологий. Проведено экспериментальное исследование антибактериального действия водных дисперсий наночастиц серебра в отношении 10 клинических штаммов кишечной палочки, в ходе которого в сравнительном аспекте изучено действие водных растворов: наночастиц серебра, поверхностно активного вещества АОТ (диактилсульфосукцинат натрия) и соли $AgNO_3$. Установлено, что характер влияния водных растворов наночастиц серебра на рост клинических штаммов и выраженность антибактериального эффекта прямо пропорционально зависят от их концентрации. Поверхностно-активное вещество АОТ как самостоятельный реагент не оказывает выраженного бактерицидного воздействия на опытную культуру.

Ключевые слова: Escherichia coli, водные растворы, наночастицы, серебро

ANTIBACTERIAL EFFECT OF AQUEOUS DISPERSIONS OF SILVER NANOPARTICLES ON THE GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS (ON EXAMPLE OF ESCHERICHIA COLI)

Shulgina T.A., Norkin I.A., Puchinan D.M.

Federal sate-financed organization «Saratov research institute of traumatology and orthopaedics» Department of health and social development of Russian Federation, Saratov, e-mail: sarniito-nauka@yandex.ru

Accumulation of real data about steady rising of antibiotic resistance of microorganisms and its role indevelopment and outcome of infections process served powerful stimulus for working out of new bactericidal agents. One of the perspective ways in solving this problem is the use of nanobiotechnologies. An experimental study of the antibacterial action of aqueous dispersions of silver nanoparticles against 10 clinical strains of E.coli was carrying out. In a comparative aspect studied action of aqueous solutions: silver nanoparticles, surface-active agent AOT (sodium diaktilsulfosuktsinat) and salt of $AgNO_3$. Found that the nature of the influence of silver nanoparticles aqueous solutions on the growth of clinical strains and the severity of the antibacterial effect is directly proportional to depend on their concentration. Surface active agent AOT as an independent agent does not have a pronounced bactericidal effect on the experimental culture.

Keywords: Escherichia coli, aqueous solutions, nanoparticles, silver

В настоящее время явление антибиотикорезистентности стало одной из важнейших проблем в медицине. Увеличение устойчивости к антибактериальным препаратам определяется разными причинами: изменением проницаемости клеточной оболочки бактерий для антибактериальных препаратов; изменением свойств мишеней, которые становятся невосприимчивыми к бактерицидному действию какого-либо препарата; эфлюксом препарата из микробной клетки; образованием микробной клеткой специфических энзимов, которые модифицируют химическую структуру лекарственных средств вплоть до утраты ими антимикробной активности [3, 4, 5, 6, 7, 9].

Накопление фактических данных о неуклонно возрастающей антибиотикорезистентности микроорганизмов и ее роли в развитии и исходах инфекционного процесса послужило мощным стимулом для разработки новых бактерицидных средств [1]. Одним из перспективных направлений в решении данной проблемы является применение нанобиотехнологий, направленных на совершенствование специфических свойств наночастиц металлов, определяемых их структурной модификацией, что позволяет достигать различных биологических эффектов, в том числе и антибактериальных. Модификация структуры наночастиц металлов зависит от использованного способа химического синтеза, который определяет их физические и химические свойства, а также стабильность в наноразмерном состоянии. В работах Е.М. Егоровой доказано получение стабильных дисперсий наночастиц не только в органическом растворителе, но и в полярных средах, прежде всего, в воде. Методом биохимического синтеза ею разработана методика получения водных дисперсий наночастиц из их мицеллярных растворов. Таким способом были получены водные дис-

персии наночастиц серебра, золота, меди и цинка [2, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение антибактериального действия водного раствора и водного диализованного раствора серебра на клинические штаммы E.coli в сравнении с действием поверхностно-активного вещества АОТ (диактилсульфосукцинат натрия), который использовался в качестве стабилизатора и водного раствора соли $AgNO_3$.

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование проводилось на 10 клинических штаммах E.coli.

Водный раствор (C_{Ag} = 3,9 мМ, $C_{АОТ}$ = 37 мМ) и водный диализованный раствор серебра (C_{Ag} = 4,3 мМ, $C_{АОТ}$ = 5 мМ) в концентрациях 3; 2; 1; 0,5; 0,25 и 0,125 % добавляли в питательную среду с учетом разведения. В таких же концентрациях были добавлены водные растворы ПАВ АОТ и соли $AgNO_3$ (все растворы предоставлены ООО НПК «Наномет», г. Москва).

Микробную взвесь готовили из суточной культуры с оптической плотностью 0,1, определяемой на приборе «Densi La Meter». Далее приготовленную взвесь растительровывали до получения конечной концентрации КОЕ 3×10^4 в изотоническом растворе хлорида натрия. На чашки Петри с твердой питательной средой высевали по 100 мкл растительрованной микробной взвеси и термостатировали в течение 24 часов. Подсчёт колоний проводили на следующий день.

Статистическая обработка проведена с подсчетом средних значений (M), среднеквадратичных ошибок (m) и уровня достоверности (p).

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало прямо пропорциональную зависимость антибактериального эффекта водных дисперсий наночастиц серебра от их концентраций. Эта зависимость проявлялась в разнице абсолютных величин КОЕ на опытных и контрольных чашках (табл. 1).

Таблица 1

Антибактериальный эффект водных дисперсий наночастиц серебра на клинические штаммы E.coli (n = 10)

Опытные растворы	Контроль	3 %	2 %	1 %	0,5 %	0,25 %	0,125 %
	Число колоний						
Водный (C_{Ag} = 3,9 мМ, $C_{АОТ}$ = 37 мМ)	685,0 ± 58,7	-	-	-	3,2 ± 1,1***	72,1 ± 24,8***	198,0 ± 46,3***
Водный диализованный (C_{Ag} = 4,3 мМ, $C_{АОТ}$ = 5 мМ)	820,6 ± 81,2	-	-	-	25,4 ± 7,3***	241,7 ± 79,1***	707,0 ± 76,3***

Примечания:
*** $p < 0{,}001$ по отношению к контрольной группе;
« – » – отсутствие роста на чашках.

Данные, представленные в табл. 1, показывают, что бактериальный рост полностью прекращался при действии 3, 2, 1 %-х водных растворов и водных диализованных растворов наночастиц серебра. Статистически достоверное снижение количества КОЕ на твердой питательной среде отмечалось при действии концентраций 0,5; 0,25 и 0,125 % одного и другого растворов наночастиц серебра ($p < 0{,}001$). Однако более выраженный антибактериальный эффект наблюдался при действии 0,5 %-го водного раствора наночастиц серебра ($p < 0{,}001$): количество колоний снижалось до 3.

Водный раствор стабилизатора АОТ, который является одним из составляющих данных растворов, и водный раствор соли ($AgNO_3$) использовали как самостоятельные реагенты (табл. 2).

Таблица 2

Действие водных растворов стабилизатора и соли серебра на клинические штаммы E.coli (n = 10)

Опытные растворы	Контроль	3 %	2 %	1 %
	Число колоний			
Водный раствор АОТ ($C_{АОТ}$ = 30 мМ)	926,2 ± 55,2	459,1 ± 96,3***	557,7 ± 103,2**	580,4 ± 87,4**
Водный раствор $AgNO_3$ (C_{Ag} = 4,3 мМ)	926,8 ± 55,2	266,1 ± 114,5***	365,7 ± 100,2***	823,0 ± 95,0

Примечания: *** $p < 0{,}001$; ** $p < 0{,}01$ по отношению к контрольной группе.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, при действии водного раствора АОТ статистически достоверное снижение количества бактериальных колоний на твердой питательное среде наблюдали при концентрациях 3% ($p < 0,001$), 2% ($p < 0,001$), 1% ($p < 0,01$), а при действии водного раствора соли $AgNO_3$ только в концентрациях 3 и 2% ($p < 0,001$).

При использовании водного раствора АОТ в концентрациях 0,5; 0,25; 0,125% статистически достоверных различий не выявлено и при действии водного раствора соли $AgNO_3$ в концентрациях 1; 0,5; 0,25; 0,125% различий не отмечено.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что водные растворы стабилизатора АОТ и соли $AgNO_3$ оказывают антибактериальное действие только при относительно высоких концентрациях, которые не применяются при использовании водных дисперсий наночастиц серебра.

Таким образом, антибактериальное действие наночастиц серебра в составе водных дисперсий очевидно, что позволяет рассматривать их в качестве перспективного бактерицидного средства.

Полученные нами сведения об антибактериальном эффекте различных концентраций водных дисперсий наночастиц серебра на клинические штаммы E.coli коррелируют с данными, приводимыми Е.М. Егоровой (2010). В цитируемом исследовании использовались водные растворы наночастиц серебра, имеющие в своем составе различные стабилизаторы, которые вводились непосредственно в водные суспензии, содержащие известные концентрации музейных штаммов E.coli. Это позволило автору обосновать антибактериальное действие наночастиц серебра вне зависимости от вида применяемого стабилизатора. Однако результаты проводимого экспериментального исследования не отражают достаточного антибактериального эффекта, необходимого в практическом применении. Согласно нашим экспериментальным данным антимикробная активность достоверно выражена и при исследовании клинических штаммов E.coli в зависимости от диапазона концентраций наночастиц серебра.

Выводы

1. При действии 3, 2, 1%-х водных растворов и водных диализованных растворов наночастиц серебра рост бактериальных клеток E.coli не наблюдается.

2. Наибольшей антибактериальной активностью в отношении клинических штаммов E.coli из представленных водных дисперсий наночастиц серебра обладают как водный, так и водный диализованный растворы в концентрации 0,5%. Наибольшая антибактериальная активность отмечена при действии 0,5%-го водного раствора наночастиц серебра.

3. Рост колоний клинических штаммов E.coli отмечен при действии водных растворов ПАВ АОТ и $AgNO_3$ в концентрациях 3, 2, 1%. Низкие концентрации не оказывают антибактериального эффекта.

Список литературы

1. Нанобиотехнология и наномедицина / А.И. Арчаков, О.М. Ипатова, Н.В. Медведева, Ю.Д. Иванов, А.И. Дрожжин // Биомедицинская химия. – 2006. – № 6. – С. 529–546.

2. Бактерицидные и каталитические свойства стабильных металлических наночастиц в обратных мицеллах / Е.М. Егорова, А.А. Ревина, Т.Н. Ростовщикова, О.И. Киселева // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2001. – Т. 42, № 5. – С. 332–334.

3. Escherichia coli как возбудитель нозокомиальных инфекций в ОРИТ / Г.К. Решедько, А.Г. Щебников, М.В. Морозов , Л.А. Решедько // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 4. – С. 314–321.

4. Супотницкий М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий // Биопрепараты. – 2011. – № 2. – С. 44.

5. Хмель И.А., Кокшарова О.А., Радциг М.А. Антибактериальные эффекты ионов серебра: влияние на рост грамотрицательных бактерий и образование биопленок // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2009. – № 4. – С. 27–31.

6. Яковлев В.П., Яковлев С.В., Цефоперазон, цефоперазон/сульбактам. Антибиотики группы цефлоспоринов. – М.: Дипак, 2008. – 184 с.

7. Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 2. – С. 24–34.

8. Egorova E.M. Biological effects of silver nanoparticles // Silver nanoparticles: Properties, Characterization and Applications. (Ed. by Audrey E. Welles). Nova Science Publishers. – New York, 2010. – P. 221–258.

9. Moellering R.C., 1993 Meeting the challenges of betalactamases J.Antimicrob Chemoter. 1993. – 31. – Suppl. A. – P. 1–8.

References

1. Archakov A.I., Ipatova O.M., Medvedeva N.V., Ivanov U.D., Drozhin A.I. Nanobiotexnologiya i nanomeditsina // Biomedicinskaya khimiya, 2006, no. 6, pp. 529–546.

2. Egorova E.M., Revina A.A., Rostovschikova T.N., Kiseleva O.I. Bakteritsidnye i kataliticheskie svoistva stabilnykh metallicheskikh nanochastits v obratnykh mitsellakh // Vestnik Moskovskogo universiteta. Series 2. Khimiya, 2001, vol. 42, no. 5, pp. 332–334.

3. Reshedko G.K, Schebnikov A.G., Morozov M.V., Reshedko L.A. Escherichia coli kak vozbuditel nozokomialnykh infektsiy v ORIT // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya, 2011, no. 4, pp. 314–321.

4. Supotnitskiy M.V. Mekhanizmy razvitiya rezistentnosti k antibiotokam u bakteriy // Biopreparaty, 2011, no. 2, pp. 44.

5. Khmel I.A., Koksharova O.A., Radtsig M.A., Antibakterialnue Антибактериальные effekty ionov serebra: vliyanie na rost gramotritsatelnykh bakteriy i obrazovanie bioplenok // Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya, 2009, no. 4, pp. 27–31.

6. Yakovlev V.P., Yakovlev S.V. Tsefoperazon, tsefoperazon/sulbaktam. Antibiotiki gruppy tseflosporinov. M., Dipak, 2008, 184 p.

7. Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Obosnovanie antibakterialnoy terapii nozokomialnykh infektsiy, vyzvannykh polirezistentnymi mikroorganizmami // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya, 2011, no. 2, pp. 24–34.

8. Egorova E.M. Biological effects of silver nanoparticles // Silver nanoparticles: Properties, Characterization and Applications. (Ed. by Audrey E. Welles). Nova Science Publishers. New York, 2010. pp. 221–258.

9. Moellering R.C., 1993 Meeting the challenges of betalactamases J.Antimicrob Chemoter. 1993. 31. Suppl. A. pp. 1–8.

Рецензенты:

Гладилин Г.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов;

Тахтамыш М.А., д.м.н., заведующий 5 -м хирургическим отделением МУЗ «Городская клиническая больница № 2 им. В.И. Разумовского», г. Саратов.

Работа получена редакцией 30.05.2012.

УДК 611:612 (045)

СВЯЗЬ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ТИПА ВОЗРАСТНОЙ ЭВОЛЮЦИИ ОРГАНИЗМА С ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ И ПСИХИЧЕСКИМИ ФУНКЦИЯМИ

[1]Щанкин А.А., [2]Малышев В.Г., [3]Щанкина Г.И., [1]Кошелева О.А.

[1]ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный педагогический институт имени М.Е. Евсевьева», Саранск, e-mail: nir@mordgpi.ru;

[2]ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова», Ульяновск, e-mail: ulgpu@mv.ru;

[3]ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: niu@mrsu.ru

Адаптации организма в процессе индивидуального развития является важнейшей проблемой биологии и медицины. На современном этапе развития общества данная проблема является наиболее актуальной в сфере образования. Это обусловлено с повышением интенсивности учебного процесса. Целью нашего исследования было изучение связи эволютивного типа конституции с высшей нервной деятельностью и психическими функциями. Объектом нашего исследования были 116 девушек в возрасте 18, обучающиеся на 1 курсе МордГПИ. В результате проведенного исследования было установлено, что влияние эволютивного соматотипа на психическую сферу человека сложное. В отношении ряда показателей (сила и уравновешенность нервных процессов, искренность) наблюдалась тенденция их увеличения по мере уменьшения величины трохантерного индекса. В отношении других показателей (слуховая память, психотизм, нейротизм, экстраверсии-интроверсии) зависимость носила характер симметричной кривой относительно средних значений трохантерного индекса. У 8 девушек был выявлен синдром дефицита внимания и гиперактивности. Эти девушки относились к дисэволютивному и патологическому типам конституции. У них наблюдались наиболее низкие показатели слуховой памяти (3–4) и низкая успеваемость (3–3,5).

Ключевые слова: девушки, эволютивный тип конституции, высшая нервная деятельность, психические функции, синдром дефицита внимания и гиперактивности

CONTACT THE CONSTITUTIONAL EVOLUTION OF THE BODY SUCH AS THE AGE OF HIGHER NERVOUS ACTIVITY AND MENTAL FUNCTIONS

[1]Schankin A.A, [2]Malyshev V.G, [3]Schankina G.I., [1]Kosheleva O.A.

[1]FSBI of HEN «Mordovia State Pedagogical Institute named after M.E. Evseveva», Saransk, e-mail: nir@mordgpi.ru;

[2]FSBI of HE «Ulyanovsk state pedagogical university the name of I.N. Ulyanova», Ulyanovsk, e-mail: ulgpu@mv.ru;

[3]FSBI of HE «The Mordovian state university of N.P. Ogaryov», Saransk, e-mail: niu@mrsu.ru

Adaptation of the organism in the process of individual development is a major problem in biology and medicine. At the present stage of development of society, this problem is most urgent in the field of education. This is due to the increase in the intensity of the learning process. The aim of our study was to investigate the evolutionary connection with the type of the constitution of the higher nervous activity and mental functions. The object of our study were 116 women aged 18 years, studying on a course of the Mordovia State Pedagogical Institute. The study found that the influence of somatotype on the evolvement of human psychic sphere complex. For a number of parameters (strength and steadiness of nerve processes, sincerity) they tended to increase with decreasing values of trohantern index. With regard to other indicators (auditory memory, psychoticism, neuroticism, extraversion-introversion) dependence was characterized by a symmetrical curve with respect to the mean values trohantern index. In eight women were identified attention deficit disorder and hyperactivity. These girls are treated disevolyutivnomu and pathological types of constitution. They observed the most low auditory memory (3–4), and low academic performance (3–3,5).

Keywords: girls, evolutionary type of constitution, higher nervous activity, mental function, attention deficit disorder and hyperactivity

Имеющиеся в современной науке сведения о роли наследственности и среды в проявлении психических свойств человека являются во многом спорными и противоречивыми. Большинство исследователей констатируют генетическую и средовую обусловленность тех или иных психических свойств, но не прослеживают причины генетической и средовой детерминации [3].

Существует ряд теорий о связи соматической конституции с высшей нервной деятельностью и психическими функциями человека. Согласно аналитической психологии К.Г. Юнга, разным типам человеческих тел можно соотносить разные типы человеческой личности. Э. Кречмер (1930) выделял на основе разработанных им критериев основные конституциональные типы телосложения и делал попытку определить темперамент через типы морфологических конституций. Многие ученые предпочитают рассматривать соматические типы конституции и типы высшей нервной деятельности отдельно друг от друга.

Цель исследования – изучение связи конституционального типа возрастной эволюции организма с высшей нервной деятельностью и высшими психическими функциями.

Материал и методы исследований

Объектом нашего исследования были 116 девушек, обучающихся на 1 курсе Мордовского государственного педагогического института, в возрасте 18 ± 0,5 лет разных национальностей, проживающих в Республике Мордовия и Ульяновской, Нижегородской и Пензенской областях. Многие девушки были из неполных семей. У 17 девушек (26,72 %) отсутствовал отец, у 5 девушек (6,89 %) не было матери.

Мы проводили измерение длины тела, измерение длины ноги, определение трохантерного индекса (ТИ), определение эволютивного типа конституции по В.Г. Штефко (1929) и С.Г. Васильченко (1990), определение объема кратковременной слуховой памяти, определение типа высшей нервной деятельности (по психомоторной реакции – тейпинг тест), определение личностных характеристик (тестирование по Айзенку), осмотр грудной клетки для выявления крыловидных лопаток, диагностику сколиоза с помощью отвеса, динамометрию правой и левой кисти, пробы на статическую и динамическую атаксию.

Результаты исследований и их обсуждение

Антропометрические показатели девушек существенно не отличались от аналогичных показателей, полученных по другим регионам России [1]. Длина тела девушек составила 163,7 ± 6,36 см, длина ног – 82,76 ± 3,95 см, окружность грудной клетки – 85,28 ± 6,81 см, масса тела – 61,06 ± 9,85 кг. Трохантерный индекс был равен 1,97 ± 0,05, что свидетельствовало о преобладании девушек с нормэволютивным типом конституции.

Показатель слуховой памяти у девушек был понижен до 5,02 ± 1,39. Показатели, характеризующие нервные процессы: сила, подвижность, уравновешенность были так же невысокие 1,44 ± 0,7, 90,33 ± 15,57, 1,74 ± 0,35. Преобладали девушки со слабыми нервными процессами и неуравновешенные. По показателям нейротизма, интраверсии-экстраверсии средние значения были на верхней границе нормальных значений 16,43 ± 4,28, 16,29 ± 3,66.

Такая социальная проблема, как неполные семьи, оказывала негативное влияние на психические функции девушек-студенток и на показатели их успеваемости. Например, отсутствие отца в семье было связано статистически значимой обратной корреляционной связью с показателем слуховой памяти ($r = –0,40$, $p < 0,05$), а отсутствие матери в семье было связано статистически значимой обратной корреляционной связью с показателем средней успеваемости по данным экзаменационной сессии ($r = –0,27$, $p < 0,05$).

Среди обследованных встречались девушки со сколиозами, с асимметрией лопаток, крыловидными лопатками и признаками статической атаксии (рис. 1).

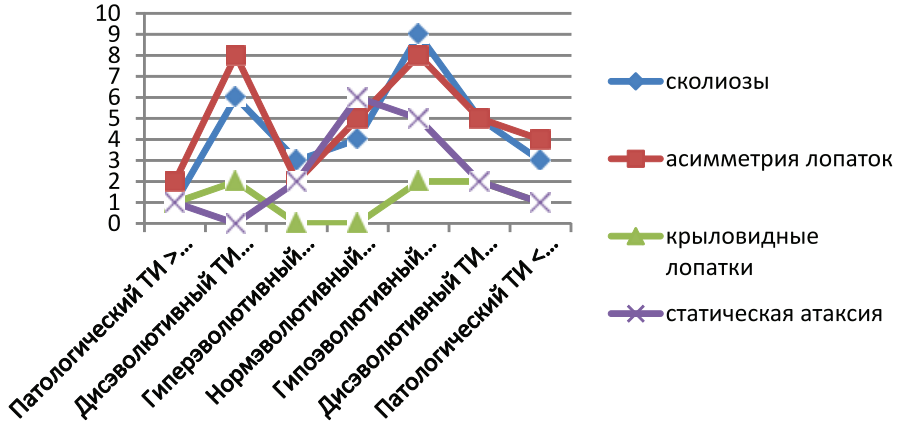


Рис. 1. Зависимость сколиоза, асимметрии лопаток, крыловидных лопаток и статической атаксии девушек 18 лет от трохантерного индекса и конституционального типа возрастной эволюции. Примечания: 1 – по оси абсцисс – типы конституции и ТИ; 2 – по оси ординат – количество девушек со сколиозами, с асимметрией лопаток, с крыловидными лопатками, со статической атаксией

У 8 девушек с патологическим, дисэволютивным и гипоэволютивным типами конституции наблюдалось сочетание таких признаков, как крыловидные лопатки, асимметрия лопаток, сколиозы и статическая атаксия, которые являются внешними признаками синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Эти девушки отличались самыми низкими показателями слуховой памяти и успеваемости.

Многие функциональные показатели, характеризующие высшую нервную деятельность и психические функции, так же зависели от величины трохантерного индекса и эволютивного типа конституции.

Например, различие по показателю подвижности нервных процессов между девушками с нормэволютивным типом конституции и патологическим типом конституции с ТИ ≥ 2,09 было статистически

значимым 89,16 ± 16,07 и 66,0 ± 9,89 соответственно (p = 0,048).

Согласно рис. 2, по мере уменьшения трохантерного индекса наблюдалась тенденция увеличения силы и уравновешенности нервных процессов, которая сопровождалась повышением средней успеваемости девушек. При этом кривая зависимости показателя слуховой памяти от трохантерного индекса имела строго симметричную форму с максимальным своим значением 5,36 у девушек с нормэволютивным типом конституции.

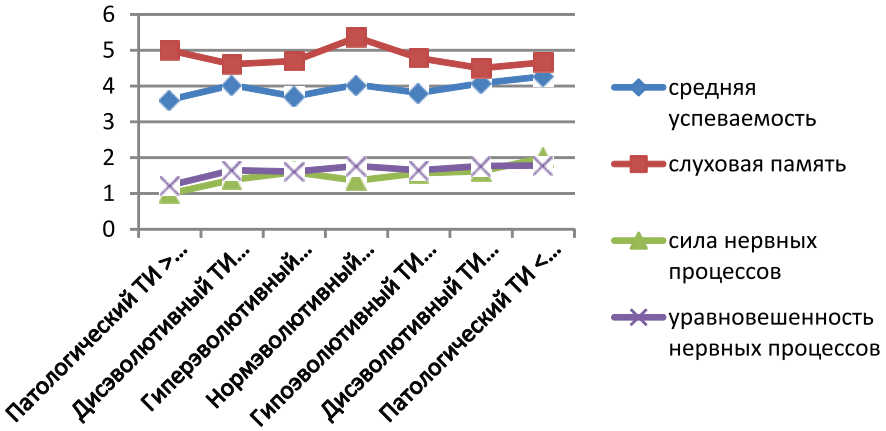


Рис. 2. Зависимость показателей высшей нервной деятельности и средней успеваемости девушек 18 лет от трохантерного индекса и конституционального типа возрастной эволюции. Примечания: 1 – по оси абсцисс – типы конституции и ТИ; 2 – по оси ординат – показатели высшей нервной деятельности и средней успеваемости

Как видно из рис. 3, показатели психических функций так же находились в зависимости от трохантерного индекса и эволютивного типа конституции. В данном случае прослеживались две тенденции изменений показателей. Первая тенденция касалась кривой показателя искренности, которая имела восходящее направление по мере уменьшения величины трохантерного индекса. Вторая тенденция касалась кривых показателей психотизма, нейротизма, экстраверсии-интраверсии, которые вначале имели восходящее направление, достигали максимального значения при нормэволютивном типе конституции, а затем снижались.

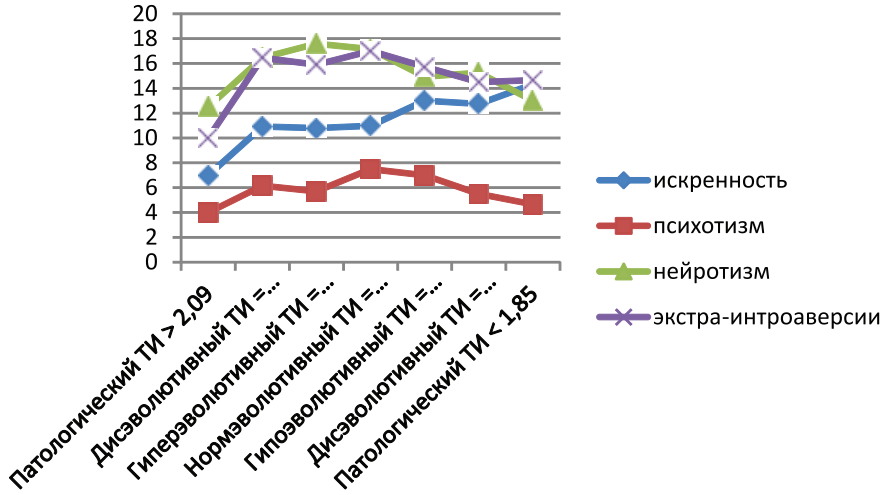


Рис. 3. Зависимость показателей психических функций девушек 18 лет от трохантерного индекса и конституционального типа возрастной эволюции. Примечания: 1 – по оси абсцисс – типы конституции и ТИ; 2 – по оси ординат – показатели психических функций

Заключение

Существует связь конституционального типа возрастной эволюции организма с высшей нервной деятельностью и психическими функциями. Влияние величины троантерного индекса на психическую сферу человека было сложное. В отношении ряда показателей (сила и уравновешенность нервных процессов, искренность) наблюдалась тенденция их увеличения по мере уменьшения величины трохантерного индекса. В отношении других показателей (слуховая память, психотизм, нейротизм, экстраверсии-интроверсии) зависимость носила характер симметричной кривой относительно средних значений трохантерного индекса (ТИ = 1,95–2,00).

Примечательно, что внешние признаки синдрома дефицита внимания и гиперактивности (сколиоз, крыловидные лопатки, асимметрия лопаток) у 8 девушек так же имели характер симметричной кривой относительно нормэволютивного типа конституции, что подтверждает наличие связи эволютивной конституции с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Эти девушки отличались низкими показателями слуховой памяти и средней успеваемости.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг., мероприятия № 1.3.1 «Проведение научных исследований молодыми учеными – кандидатами наук» по теме: «Морфофункциональные особенности конституционального типа возрастной эволюции организма» Государственного контракта № П1306 от 09 июня 2010 г.

Список литературы

1. Аристова И.С. Морфофункциональные показатели физического развития девушек Саратовского региона / И.С. Аристова, В.Н. Николенко // Морфологические ведомости. – 2005. – №1–2. – С. 139–142.

2. Васильченко Г. С. Сексопатология: справочник / Г.С. Васильченко, С.Г. Агаркова, С.Г. Агарков и др. – М.: Медицина, 1990. – 576 с.

3. Жилина Е.В. Психогенетические исследования разноуровневых свойств индивидуальности в контексте теории интегральной индивидуальности // Труды Дальневосточного государственного технического университета. – 2007. – № 147. – С. 214–218.

4. Кречмер Э. Строение тела и характер – М-Л, 1930. – 61 с.

5. Штефко В.Г. Схемы клинической диагностики конституциональных типов / В.Г. Штефко, А.Д. Островский. – М.: Биомедгиз, 1929. – 79 с.

References

1. Aristova I.S., Nikolenko V.N. Morfofunktsional'nye pokazateli fizicheskogo razvitiya devushek Saratovskogo regiona – Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Vedomosti, 2005, no.1–2, pp. 139–142.

2. Vasil'chenko G.S., Agarkova S.G., Agarkov S.G. Seksopatologia: spravochnik. Moscow, Meditsina, 1990, 576 p.

3. Zhilina E.V. Psikhogeneticheskie issleovaniya raznourovnevyh svoistv individual'nosti v kontekste teorii integral'noyi individual'nosti // Trudy Dal'nevostochnogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta, 2007, no. 147, pp. 214–218.

4. Krechmer E. Stroenie tela i kharakter. Moscow-Leningrad, 1930. 61 p.

5. Shtefko V.G., Ostrovskii A.D. Skhemy klinicheskoy diagnostiki konstitutsional'nyh tipov. Moscow, Biomedgiz, 1929, 79 p.

Рецензенты:

Шубина О.С., д.б.н., профессор, зав. кафедрой биологии и спортивной медицины ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный педагогический институт имени М.Е. Евсевьева», г. Саранск;

Ключко О.И., д.фил.н., профессор кафедры специальной и прикладной психологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный педагогический институт имени М.Е. Евсевьева», г. Саранск.

Работа получена редакцией 25.06.2012.

УДК 616.1

ВЛИЯНИЕ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Яровова Е.С., Кастанаян А.А., Иванов И.В.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aaanet.ru

Статья посвящена изучению влияния изменений структурно-функциональных показателей магистральных сосудов на прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН). В клиническое исследование было включено 78 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца и хронической сердечной недостаточностая II–IV ФК. Сосудистое ремоделирование у больных оценивали по толщине интимы и медии в сонных артериях, скорости пульсовой волны на каротидно-радиальном и каротидно-феморальном сегментах, растяжимости аорты. При исследовании сосудодвигательной функции плечевой артерии определяли эндотелийнезависимую и эндотелийзависимую вазодилатацию. У больных ХСН ишемического генеза происходит последовательное изменение реологических свойств сосудов: ограничение податливости и растяжимости, повышение жесткости. У больных ХСН эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация снижена. Структурно-функциональные изменения усугубляются по мере повышения ФК ХСН. Прогрессирование ХСН сопряжено со снижением амплитуды эндотелийзависимой вазодилатации, повышением толщины интимо-медиального комплекса сонных артерий и ограничением растяжимости аорты.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сосудистое ремоделирование

INFLUENCE OF VASCULAR REMODELING IN THE PROGRESSION OF CONGESTIVE ISCHEMIC GENESIS

Yarovova E.S., Kastanayan A.A., Ivanov I.V.

Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aaanet.ru

This article is devoted to the impact of structural and functional changes of arterial on the progression of chronic heart failure (CHF). In the clinical study was included 78 patients diagnosed with coronary heart disease and CHF II-IV FC. Vascular remodeling in patients evaluated for the thickness of the intima and media in the carotic artery, pulse wave velocity on carotido-radial and carotido-femoral segments, ductility of aorta. In the study function of endothelium humerus artery determined endothelium dependent vasodilation and endothelium-independent vasodilation. In patients with CHF ischemic genesis is consistent change in rheological properties of receptacles: limiting the give and ductility, greater rigidity. In patients with CHF decreased endothelium dependent and endothelium-independent vasodilation. Structural and functional changes are compounded by CHF FC increases. The progression of CHF presents with decreased amplitude of endothelium dependent vasodilation, increased thickness intimo-media complex sleepy arteries and ductility aortic restriction.

Keywords: chronic heart failure, ischemic heart disease, vascular remodeling

Прогрессирование ХСН у больных сопровождается изменениями функции сердечно-сосудистой системы, которые являются сначала компенсаторными, а затем становятся патологическими [2]. Это обстоятельство является причиной научного интереса к изучению патогенетических взаимосвязей между структурно-функциональными изменениями сосудов и прогрессированием ХСН, имеет практическую значимость для выработки новых терапевтических стратегий по влиянию на реологию сосудов. Ремоделирование сосудов – важный механизм, ответственный за процессы увеличения сосудистого резерва, ауторегуляции органного кровотока и развития атеросклероза [6]. Ремоделирование сосудов начинается как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов. В последующем структурные повреждения сосудов проявляются нарушениями их функций и расстройствами кровообращения органов [7]. Установлена тесная взаимосвязь увеличения жесткости и толщины сосудистой стенки с риском развития кардиальных и церебральных осложнений. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации по данным манжеточной пробы находится в прямой зависимости от степени поражения венечного русла и тяжести клинического состояния больных ИБС, являясь одним из самых ранних маркеров и важных патогенетических звеньев атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемии миокарда, возникновения коронарного тромбоза, ремоделирования левого желудочка и ХСН [1]. Однако в настоящее время не определена значимость сосудистого ремоделирования для прогрессирования ХСН у больных ИБС, что обеспечивает актуальность проведения исследования в этом направлении.

Целью работы явилось определить влияние изменений структурно-функциональных показателей магистральных сосудов на прогрессирование ХСН.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование было включено 78 пациентов, в том числе 65 (83,3 %) мужчин и 13 (16,7 %) женщин, с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС): постинфарктный кардиосклероз, стабильная стенокардия напряжения II–IV ФК, недостаточность кровообращения (НК) II–IV ст., II–IV ФК ХСН (по классификации NYHA (New York Heart Association)). Средний возраст больных по группе в целом составил 60,24 ± 9,96 лет. Все больные ранее перенесли острый крупноочаговый инфаркт миокарда (ОИМ); повторный ОИМ наблюдался у 9 (11,5 %) больных.

Диагноз ИБС устанавливали на основании жалоб, данных анамнеза заболевания пациентов, ЭКГ в покое и при нагрузке, данных лабораторных исследований в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Постановка диагноза ХСН происходила на основе жалоб больного, данных анамнеза их заболевания, теста с 6-минутной ходьбой и инструментального обследования в соответствии с Рекомендациями экспертного комитета Европейского и Российского общества специалистов по СН.

При оценке степени тяжести ХСН по классификации NYHA II ФК выявлен у 33 (42,3 %) больных, III ФК – 30 (38,5 %), IV ФК – у 15 (19,2 %). Все больные имели признаки ХСН на протяжении последних 1,5–2,5 лет и поступили в стационар в связи с декомпенсацией. Длительность ХСН у включенных в исследование больных составила в среднем 3,2 ± 0,7 года. Больные со II ФК ХСН были объединены в 1 группу (n = 33), а с III–IV ФК ХСН – во 2 группу (n = 45). В 1 группе было 28 мужчин и 5 женщин, во 2 группе – 37 мужчин и 8 женщин.

Сосудистое ремоделирование у больных оценивали по толщине интимы и медии в артериях, по скорости пульсовой волны на каротидно-радиальном и каротидно-феморальном сегментах. Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) определяли в сонной артерии. Для этого сосуд сканировали в В-режиме с цветовым допплеровским картированием потока. При этом ультразвуковой курсор помещали на границу раздела адвентиция-медиа и интима-просвет сосуда. Изображение сосуда автоматически синхронизировали с зубцом R на ЭКГ. Величину ТИМ рассчитывали как среднюю в трех сердечных циклах. За норму принимали ТИМ < 1 мм. Варьирование величины ТИМ в пределах 1–1,3 мм включительно оценивали как утолщение интимы, а критерием бляшки было превышение значения ТИМ 1,3 мм.

Скорость пульсовой волны (СПВ) оценивали на каротидно-радиальном и каротидно-феморальном сегментах по стандартной методике. Для оценки СПВ магистральных артерий и растяжимости аорты использовали прибор VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония), принцип работы которого основан на методах сфигмоманометрии и сфигмографии.

При исследовании сосудодвигательной функции плечевой артерии оценивали изменения диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока в условиях проведения пробы с реактивной гиперемией, приемом нитроглицерина. Диаметр и кровоток артерии изучали в режиме двухмерного ультразвукового сканирования. Для этого использовали систему ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. При пробе с реактивной гиперемией по степени изменения диаметра плечевой артерии оценивали состояние эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) изучали при проведении нитроглицериновой пробы. О сохранной функции эндотелия сосуда свидетельствовало увеличение диаметра плечевой артерии при окклюзионной пробе на 10 % и более [3]. Норма ЭНВД – 20 % и более [3].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 7.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Толщина интима-медиального комплекса была измерена в сонной артерии в различные фазы сердечного цикла (табл. 1).

У больных ХСН 1-й группы толщина внутренней и средней оболочек сонной артерии как в систолу, так и в диастолу, достоверно не превышала аналогичный показатель в контрольной группе ($p > 0,05$). Статистически значимое отличие сформировалось только у пациентов 2-й группы, что привело к различиям и по всем больным в целом. Толщина «интима-медиа» во 2-й группе в систолу по сравнению с контрольной группой была выше на 44,7 % ($p < 0,05$), а в диастолу – на 29,4 % ($p < 0,05$).

Изменение толщины сосудистой стенки может сказаться на изменении ее жесткости, а следовательно, на СПВ. Реологические показатели сосудистой стенки у больных клинических групп отражены в табл. 1. На каротидно-радиальном участке СПВ у больных ХСН и у здоровых в контрольной группе не различалась. У больных 1-й и 2-й групп на каротидно-феморальном участке СПВ была выше по сравнению с контрольной группой соответственно на 21,3 % ($p < 0,05$) и 26 % ($p < 0,05$). Между группами больных значения СПВ не различались. Повышенная СПВ у больных ХСН характеризовала упругое напряжение сосудистых стенок и увеличение жесткости артерий. При растяжимых артериях в норме отраженная волна возвращается в восходящую аорту в период диастолы. При ригидных артериях отраженная волна возвращается раньше, во время систолы, что проявляется в увеличении систолического и пульсового давлений и постнагрузки на левый желудочек [4]. Следовательно, повышение СПВ у больных ХСН имело неблагоприятные последствия для реализации систолической функции сердца.

Таблица 1

Толщина интима-медиального комплекса сонной артерии у больных клинических групп в систолу и диастолу

Показатель	Группа	M ± m	Me [25,75]	p
ТИМs, мм	1-я (n = 33)	1,03 ± 0,04	1,05 [0,9–1,1]	1-к p > 0,05 2-к p < 0,01 б-к p < 0,01 1-2 p < 0,05
	2-я (n = 45)	1,23 ± 0,07	1,3 [1,2–1,4]	
	В целом по больным (n = 78)	1,13 ± 0,05	1,1 [1,0–1,3]	
	Контрольная (n = 32)	0,9 ± 0,02	0,9 [0,7–1,15]	
ТИМd, мм	1-я (n = 33)	0,91 ± 0,11	0,9 [0,78–1,13]	1-к p > 0,05 2-к p < 0,05 б-к p < 0,05 1-2 p > 0,05
	2-я (n = 45)	1,1 ± 0,06	1,2 [1,1–1,2]	
	В целом по больным (n = 78)	1,0 ± 0,04	1,1 [0,8–1,2]	
	Контрольная (n = 32)	0,85 ± 0,03	0,82 [0,75–0,94]	
СПВ КР, м/с	1-я (n = 33)	9,82 ± 0,97	9,29 [8,57–10,0]	1-к p > 0,05 2-к p > 0,05 б-к p > 0,05 1-2 p > 0,05
	2-я (n = 45)	8,77 ± 1,05	7,75 [6,3–10,0]	
	В целом по больным (n = 78)	9,27 ± 0,72	8,57 [7–10]	
	Контрольная (n = 32)	9,11 ± 0,3	9,0 [8,68–10,13]	
СПВ КФ, м/с	1-я (n = 33)	9,27 ± 0,3	9,25 [7,46–10,21]	1-к p < 0,05 2-к p < 0,05 б-к p < 0,05 1-2 p > 0,05
	2-я (n = 45)	9,63 ± 0,56	9,47 [7,64–11,22]	
	В целом по больным (n = 78)	9,45 ± 0,32	9 [7,45–11,22]	
	Контрольная (n = 32)	7,64 ± 0,2	6,59 [5,36–8,14]	
Растяжимость аорты, мм рт. ст.$^{-1}\cdot10^{-3}$	1-я (n = 33)	6,72 ± 0,32	5,29 [4,25–9,57]	1-к p > 0,05 2-к p < 0,05 б-к p < 0,05 1-2 p > 0,05
	2-я (n = 45)	4,28 ± 0,81	4,14 [1,86–5,95]	
	В целом по больным (n = 78)	5,5 ± 0,8	4,9 [2,5–6,7]	
	Контрольная (n = 32)	7,1 ± 0,9	7,0 [6,8–7,6]	

Растяжимость аорты у больных ХСН была ниже по сравнению с контрольной группой (7,1 ± 0,9 мм рт. ст.$^{-1}\cdot10^{-3}$) и составила в 1-й группе – 6,72 ± 0,32 мм рт. ст.$^{-1}\cdot10^{-3}$, а во 2-й группе – 4,28 ± 0,81 мм рт. ст.$^{-1}\cdot10^{-3}$. С повышением ФК ХСН растяжимость эластичных сосудов снижалась на 36,3 % (p < 0,05). По литературным данным, чем выше ригидность аорты, тем хуже субэндокардиальный кровоток, что, в свою очередь, приводит к усилению субэндокардиальной ишемии миокарда [5]. Таким образом, у больных ХСН растяжимость сосуда снижалась, способность диаметра сосуда изменяться в ответ на изменение внутрисосудистого давления ограничивалась, что имеет последствия для ухудшения основной патологии, которая явилась причиной ХСН.

Вазомоторная функция эндотелия плечевой артерии у больных II (1-я группа) и III-IV ФК ХСН (2-я группа) при выполнении окклюзионной пробы представлена в табл. 2.

У больных 1-й и 2-й группы ЭЗВД составила соответственно 8,29 ± 0,71 и 6,31 ± 0,85 %, что было ниже (p < 0,05) параметров дилатации в контрольной группе (11,58 ± 0,5 %) и нормального уровня в 10 %. При прогрессировании ХСН амплитуда ЭЗВД снижалась: во 2-й группе этот показатель был ниже (p < 0,05), чем в 1-й. По мере повышения ФК ХСН величина реактивной гиперемии также снижалась. У больных ХСН при нитроглицериновой пробе амплитуда ЭНЗВД была практически в 2 раза ниже уровня в контрольной группе (18,3 ± 1,0 %). В 1-й группе

на 5-й минуте после приема нитроглицерина диаметр сосудов расширялся на 9,96%, во 2-й группе – на 8,09 ± 0,38%, в целом по больным – на 8,86 ± 0,79%. При повышении ФК ХСН амплитуда ЭНЗВД достоверно снижалась ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных клинических групп при окклюзионной пробе

Показатель	Группа	M ± m	Me [25,75]	p
ЭЗВД, %	1-я ($n = 33$)	8,29 ± 0,71	8,51 [4,92–11,77]	1-к p < 0,05 2-к p < 0,05 б-к p < 0,05 1-2 p < 0,05
	2-я ($n = 45$)	6,31 ± 0,85	6,15 [4,25–10,39]	
	В целом по больным ($n = 78$)	7,15 ± 0,93	7,13 [4,54–10,95]	
	Контрольная ($n = 32$)	11,58 ± 0,5	11,5 [8,16–15,87]	
Реактивная гиперемия, %	1-я ($n = 33$)	121,3 ± 6,2	120,3 [82,2–168,5]	1-к p < 0,05 2-к p < 0,001 б-к p < 0,01 1-2 p < 0,01
	2-я ($n = 45$)	96,8 ± 9,3	84,5 [68,3–133,9]	
	В целом по больным ($n = 78$)	110,5 ± 10,4	108,9 [73,1–148,6]	
	Контрольная ($n = 32$)	134,2 ± 7,0	135,2 [121,4–152,5]	
ЭНЗВД, %	1-я ($n = 33$)	9,96 ± 0,28	8,39 [5,86–13,81]	1-к p < 0,001 2-к p < 0,001 б-к p < 0,001 1-2 p < 0,05
	2-я ($n = 45$)	8,09 ± 0,38	8,14 [6,27–10,13]	
	В целом по больным ($n = 78$)	8,86 ± 0,79	8,92 [6,65–12,75]	
	Контрольная ($n = 32$)	18,3 ± 1,0	18,1 [14,32–21,38]	

Примечание: M – средняя выборочная, m – ошибка средней, Me – медиана, [25, 75] – нижний и верхний квартиль.

Итак, у больных ХСН ишемического генеза происходило изменение реологических свойств сосудов – податливости, растяжимости и жесткости. СПВ на каротидно-феморальном участке возрастала, что свидетельствовало о повышении жесткости. Толщина интимо-медиального комплекса сонной артерии при ХСН повышалась, что говорило о структурном ремоделировании сосудистой стенки. При этом внутренний диаметр артерий у больных ХСН не был сужен, следовательно утолщение интимо-медиального комплекса сопровождалось экспоненциальным утолщением сосудистой стенки. Органические сосудистые изменения сопровождались функциональными. Вазодилатация за счет выброса медиаторных веществ эндотелиальными клетками при деформации сдвига при окклюзионной пробе, а также за счет расслабления гладкомышечных клеток при приеме нитроглицерина у больных ХСН была ограниченной. Функциональные способности артерий к вазодилатации снижались по мере повышения ФК ХСН.

На следующем этапе был изучен вклад сосудистого ремоделирования в прогрессирование ХСН ишемического генеза. При этом был использован логистический регрессионный анализ. К факторам, влияющим на прогрессирование ХСН, отнесли амплитуду ЭЗВД ($\chi^2 = 6,43$, $p = 0,011$), амплитуду ЭНЗВД ($\chi^2 = 3,78$, $p = 0,05$), ТИМs ($\chi^2 = 5,88$, $p = 0,015$), растяжимость аорты ($\chi^2 = 3,85$, $p = 0,05$) (табл. 3). Математические выражения, описывающие зависимость между вероятностью риска прогрессирования ХСН (в долях единицы) и сосудистыми факторами, отражены в табл. 3.

Таблица 3

Уравнения математической аппроксимации между вероятностью риска прогрессирования ХСН (y) и сосудистыми факторами (x)

Фактор (x)	Уравнения экспоненциального роста величины риска прогрессирования ХСН (y)	χ^2	p
ЭЗВД, %	y = exp(1,68084 + (–,1455)·x)/(1 + exp(1,68084 + (–,1455)·x))	6,43	0,011
ЭНВД, %	y = exp(1,14289 + (–,08504)·x)/(1 + exp(1,14289 + (–,08504)·x))	3,78	0,05
ТИМs, мм	y = exp(–5,7118 + (5,09324)·x)/(1 + exp(–5,7118 + (5,09324)·x))	5,88	0,015
Растяжимость аорты, мм рт. ст.$^{-1}\cdot 10^{-3}$	y = exp(,899798 + (–,16756)·x)/(1 + exp(,899798 + (–,16756)·x))	3,85	0,05

С прогрессированием ХСН из сосудистых факторов наиболее тесно были ассоциированы амплитуда ЭЗВД и величина толщины интимо-медиального комплекса. Для этих сосудистых факторов критерий Пирсона имел наибольшее значение.

График логит аппроксимации зависимости риска прогрессирования ХСН от толщины интимо-медиального комплекса сонной артерии представлен на рисунке.

Начиная со значения ТИМ 0,9, вероятность риска повышения ФК ХСН у больных начинала с высоким градиентом возрастать, достигая при значении ТИМ = 1,1–47,3 %, а при уровне 1,2 мм – 71,3 %. При нормальной толщине ТИМ сонной артерии риск прогрессирования ХСН был низким.

Таким образом, прогрессирование ХСН было сопряжено с выраженностью структурных и функциональных изменений сосудов.

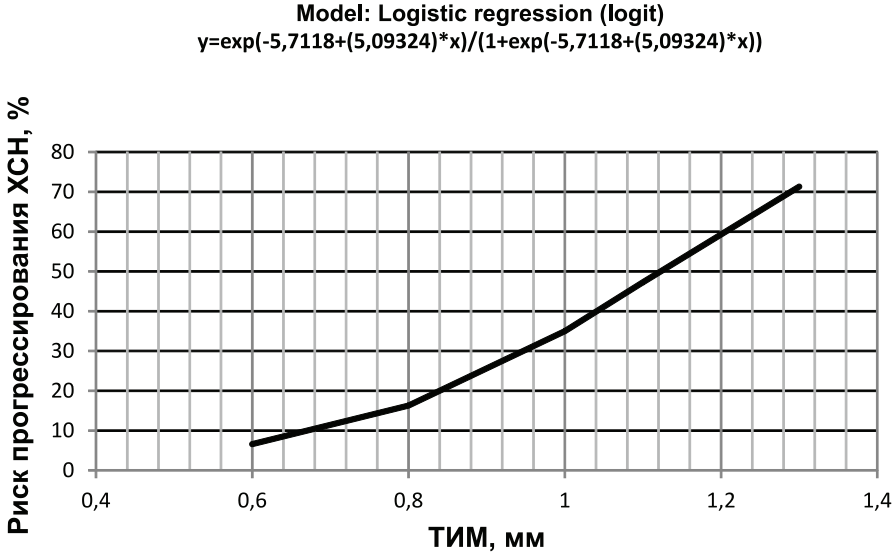


График логит аппроксимации зависимости риска прогрессирования ХСН от толщины интимо-медиального комплекса сонной артерии у больных ХСН ишемического генеза

Выводы

1. У больных ХСН ишемического генеза происходит последовательное изменение реологических свойств сосудов: ограничение податливости и растяжимости, повышение жесткости. У больных ХСН эндотелийзависимая вазодилатация при окклюзионной пробе, а также за счет расслабления гладкомышечных клеток в после приема нитроглицерина снижена. Структурно-функциональные изменения усугубляются по мере повышения ФК ХСН.

2. Прогрессирование ХСН сопряжено со снижением амплитуды эндотелийзависимой вазодилатации, повышением толщины интимо-медиального комплекса и ограничением растяжимости аорты.

Список литературы

1. Березин А.Е., Седень В.В. Васкулярное ремоделирование и коронарный атеротромбоз. Клиническое и прогностическое значение (обзор литературы) // Украинский медицинский журнал. – 2010. – Т.78. – №4. – С. 73–77.

2. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И., Кузинская О.С. и др. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп // Цитокины и воспаление. – 2010. – № 3. –С. 45–51.

3. Ambrose J.A., Srikanth S. Vulnerable plaques and patients: improving prediction of future coronary events // Am. J. Med. – 2010. – Т. 123. – №1. – С. 10–16.

4. Brasselet C., Durand E., Addad F. Collagen and elastin cross-linking: a mechanism of constrictive remodeling after arterial injury // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2009. – Vol. 289, №5. – P. H2228–H2233.

5. Gibbons G.H., Dzau V. The emerging concept of vascular remodeling // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 330, №20. – P. 1431–1438.

6. Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem // Circulation. –2011. – Vol.89, №6. – P. 2888–2891.

7. Schoenhagen P., Ziada K.M., Kapadia S.R. et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndrome: an intravascular ultrasound study // Circulation. –2010. – Vol.101, №6. – P. 604–610.

References

1. Berezin A.E., Seden V.V. *Ukrainskij medicinskij zhurnal,* 2010, vol.78, no.4, pp. 73–77.

2. Sukmanova I.A., Jahontov D.A., Pospelova T.I., Kuzinskaja O.S. et al. *Citokiny i vospalenie,* 2010, no.3, pp. 45–51.

3. Ambrose J.A., Srikanth **S.** *Am. J. Med.,* 2010, vol.123, no.1, pp.10–16.

4. Brasselet C., Durand E., Addad F. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.,* 2009, vol. 289, no.5, pp.H2228–H2233.

5. Gibbons G.H., Dzau V. *N. Engl. J. Med.,* 2007, vol.330, no.20, pp.1431–1438.

6. Glagov S. *Circulation,* 2011, vol.89, no.6, pp. 2888–2891.

7. Schoenhagen P., Zi**a**da K.M., Kapadia S.R. *Circulation,* 2010, vol.101, no.6, pp.604–610.

Рецензенты:

Шлык С.В., д.м.н., профессор, заместитель министра по лечебной работе Министерства здравоохранения Ростовской области, г. Ростов-на-Дону;

Абоян И.А., д.м.н., профессор, главный врач МЛПУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростов-на-Дону.

Работа получена редакцией 28.06.2012.

УДК 615.011.4: 547.583.5

ЗАВИСИМОСТЬ КОНСТАНТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В СИСТЕМЕ ОКТАНОЛ-ВОДА ОТ СТРУКТУРНЫХ ПАРАМЕТРОВ N-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, РАССЧИТАННЫХ ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Андрюков К.В., Коркодинова Л.М., Данилов Ю.Л., Вахрин М.И., Визгунова О.Л.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Минздравсоцразвития России», Пермь, e-mail: k_andrukov@mail.ru

Данная статья посвящена исследованию количественной зависимости структурных параметров N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты от константы распределения в системе октанол–вода (log P). Выполнен квантово-химический расчёт структур исследуемых соединений полуэмпирическими методами PM3 и AM1 с использованием программы Gaussian 03. Определены значимые параметры: суммарные значения напряженности электрического поля Σ(E), потенциала Σ(φ) и абсолютной величины заряда Σ(|q|) на атомах кислорода, азота и углерода. Составлено четыре корреляционных уравнения, связывающих константы липофильности с квантово-химическими параметрами на примере 22 соединений. По этим уравнениям были рассчитаны прогнозируемые значения log $P_{рассч}$ тринадцати новых соединений из этого ряда с дальнейшим подтверждением экспериментального их значения (log $P_{эксп}$). Таким образом, получены корреляционные уравнения, которые адекватно описывают распределение веществ в двухфазной системе октанол-вода и позволяют прогнозировать log P вновь синтезированных соединений.

Ключевые слова: N-алкилзамещенные производные антраниловой кислоты, константа липофильности (logP), квантово-химические параметры

THE DEPENDENCE A CONSTANT OF DISTRIBUTION IN SYSTEM OCTANOL-WATER FROM STRUCTURAL PARAMETERS OF N-ALKYLSUBSTITUTED DERIVATIVES OF ANTHRANILIC ACID CALCULATED BY SEMI – EMPIRICAL METHODS

Andryukov K.V., Korkodinova L.M., Danilov Y.L., Vakhrin M.I., Vizgunova O.L.

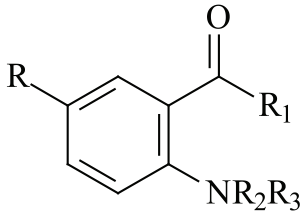
Perm state pharmaceutical academy, Perm, e-mail: k_andrukov@mail.ru

This article is devoted research of quantitative dependence of structural parameters N-alkylsubstituted derivatives of anthranilic acid from a constant of distribution in system octanol–water (log P). Quantum-chemical calculations of investigated compounds by semi-empirical methods PM3 and AM1 with use of program Gaussian 03 are executed. Quantum-chemical parameters are received: summarized values of intensity of electric field Σ(E), potential Σ(φ) and absolute size of a charge Σ(|q|) on atoms of oxygen, nitrogen and carbon. Four correlation equations connecting lipophilicity constants and quantum-chemical parameters were obtained. On these equations predicted values log Pcalc thirteen new substances from this number with the further acknowledgement of their experimental value (log Pexp) have been calculated. Thus, the correlation equations which adequately describe distribution of substances in diphasic system octanol – water are received and allow to predict log P again synthesized substances.

Keywords: N-alkylsubstituted derivatives of anthranilic acid, a lipophilicity constant (logP), quantum-chemical parameters

В настоящее время являются перспективными исследования влияния константы распределения в системе 1-октанол-вода (log P) на способность лекарственного вещества преодолевать клеточные мембраны и фармакологическую активность [4, 5]. Величина log P оказывает существенное воздействие на биологическую активность, токсичность, абсорбцию и распределение в различных системах организма [6, 7]. Однако экспериментальное определение липофильности часто затруднено отсутствием достаточного количества реагента и его недостаточной чистотой, трудоемкостью и длительностью стандартной «Shake flask» процедуры, и поэтому проблеме, связанной с расчётом констант липофильности, посвящены работы многих авторов [1, 2, 3].

Мы предложили гипотезу зависимости констант липофильности от квантово-химических параметров структурных фрагментов N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты (22 соединения).



R = H, R_1 = $NHCH_2CH = CH_2$, R_2 = H, R_3 = $COCH_2CH_2CH_3$ (I); R = H, R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = $COCH_2Cl$ (II); R = Br, R_1 = NH_2, R_2 = H, R_3 = $COCH_2CH_2$ (III); R = Br, R_1 = NH_2, R_2 = H, R_3 = $COCH_2Cl$ (IV); R = Br, R_1 = NH_2, R_2 = H, R_3 = $COCH_2CH_2CH_2Cl$ (V); R = Br, R_1 = $NHCH_2CH = CH_2$, R_2 = H, R_3 = $COCH_2Cl$ (VI); R = Br, R_1 = $NHCH_2CH = CH_2$, R_2 = H, R_3 = $COCH_2CH_2Cl$ (VII); R = H, R_1 = $NHCH_2CH = CH_2$, R_2 = H, R_3 = $COCONHCH_2CH = CH_2$ (VIII); R = H, R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = $COCONHCH_2CH = CH_2$ (IX); R = H, R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = $COCH_3$ (X); R = H, R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = $COCOOC_2H_5$ (XI); R = H, R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = $CH_2CH = CH_2$ (XII); R = H, R_1 = OH, R_2 = $COCH_3$, R_3 = $CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XIII); R = H, R_1 = OH, R_2 = $COCH_3$, R_3 = $CH_2CH = CH_2$ (XIV); R = H, R_1 = NH_2, R_2 = H, R_3 = $CH_2CH = CH_2$ (XV); R = H, R_1 = $NHC_6H_4(2\text{-}CH_3)$, R_2 = H, R_3 = $CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XVI); R = H, R_1 = $NHC_6H_4(4\text{-}Br)$, R_2 = H, R_3 = $CH_2CH = CH_2$ (XVII); R = H, R_1 = $NHC_6H_4(4\text{-}Br)$, R_2 = $COCH_3$, R_3 = $CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XVIII); R = H, R_1 = $NHC_6H_4(4\text{-}OCH_3)$, R_2 = H, R_3 = $CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XIX); R = H, R_1 = $NHC_6H_4(4\text{-}OCH_3)$, R_2 = $COCH_3$, R_3 = $CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XX); R = H, R_1 = NHC_6H_5, R_2 = $COCH_3$, R_3 = $CH_2CH = C(Cl)CH_3$ (XXI); R = Br, R_1 = NH_2, R_2 = H, R_3 = $COCH_3$ (XXII).

Для изучения взаимосвязи структура-свойство из полученных квантово-химических дескрипторов мы выбрали суммарные значения напряженности электрического поля Σ(E), потенциала Σ(φ) и абсолютной величины заряда Σ(|q|) на атомах кислорода, азота и углерода. Указанный подход позволяет учесть структурные особенности исследуемого класса соединений и сводится к оценке влияния отдельных элементов структуры на липофильность. Квантово-химические параметры рассчитаны полуэмпирическими методами PM3 и AM1 с полной оптимизацией геометрии молекул с помощью программы Gaussian 03.

Экспериментально найденные величины констант липофильности соединений I–XXII приведены в табл. 1. Значения $\log P_{эксп}$ лежат в интервале от 0,51 до 3,33.

Таблица 1

Экспериментально определенные константы липофильности и квантово-химические параметры N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты, рассчитанные методами PM3 и AM1

Соединение	$\log P_{эксп}$	Метод PM3				Метод AM1			
		ΣO(E)	ΣN(E)	ΣC(φ)	ΣO(φ)	ΣO(E)	ΣN(E)	ΣC(φ)	ΣO(φ)
I	1,82	1,82	0,90	176,22	29,95	1,79	0,58	169,48	29,33
II	0,78	2,17	0,32	96,77	25,24	2,39	0,46	96,93	24,98
III	1,73	1,63	0,82	113,29	26,86	1,75	0,79	112,38	26,62
IV	2,05	1,57	0,90	98,18	25,86	1,70	0,86	97,18	25,53
V	2,08	1,75	1,07	129,78	27,02	1,95	1,21	130,32	27,06
VI	2,37	1,74	0,81	141,45	28,20	1,87	0,77	139,36	27,87
VII	2,73	1,70	0,53	154,18	28,60	1,91	0,47	153,62	28,14
VIII	1,74	2,57	1,10	187,59	44,60	2,68	1,24	186,63	45,22
IX	0,99	3,00	0,42	136,74	41,05	3,18	0,62	137,04	41,64
X	0,56	2,25	0,37	98,38	37,83	2,39	0,42	97,52	37,25
XI	1,17	3,27	0,25	122,87	67,09	3,57	0,25	121,38	66,08
XII	1,87	1,45	0,44	112,63	26,17	1,48	0,48	111,43	25,86
XIII	0,51	2,52	0,31	159,61	42,00	2,65	0,30	157,86	42,04
XIV	1,13	2,49	0,31	144,39	41,22	2,65	0,28	142,77	41,25
XV	1,73	0,88	0,57	115,25	13,09	0,95	0,57	114,05	12,92
XVI	3,20	0,89	0,52	236,87	15,98	1,01	0,38	235,61	15,57
XVII	3,33	0,92	0,77	204,62	15,26	0,92	0,79	201,09	15,44
XVIII	2,35	1,83	0,50	257,87	32,63	2,01	0,44	255,58	32,18
XIX	3,16	1,53	0,89	238,35	30,98	1,68	0,91	237,01	30,67
XX	2,27	2,61	0,68	280,30	48,29	2,80	0,70	278,27	47,56
XXI	2,30	1,95	0,68	261,22	32,08	2,07	0,69	260,16	31,95
XXII	1,74	1,58	0,88	98,92	25,97	1,70	0,85	97,87	25,66

В исследуемых рядах соединений с использованием программы Microsoft Excel рассчитаны коэффициенты линейной корреляции Пирсона, отражающие зависимость log P экспериментального (log $P_{эксп}$) от квантово-химических параметров: $\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\varphi)$, $\Sigma O(\varphi)$, $\Sigma N(\varphi)$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma O(|q|)$ и $\Sigma N(|q|)$. Для дальнейшего изучения связи констант липофильности с квантово-химическими характеристиками были отобраны суммарные параметры, дающие наибольшие коэффициенты корреляции (см. табл. 1): $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\varphi)$ и $\Sigma O(\varphi)$.

С целью установления корреляционной зависимости между константой липофильности и квантово-химическими параметрами был проведен множественный линейный регрессионный анализ, в ходе которого были использованы 4 переменных, характеризующих элетронные свойства (E и φ). Отбор переменных для уравнения регрессии проводили методом пошагового включения параметров, удовлетворяющих заранее заданным уровням значимости статистических критериев. Помимо автоматической селекции, прибегали к принудительному включению параметров, обнаруживающих корреляционные связи с зависимой переменной log P. Всего было сгенерировано свыше 20 уравнений регрессии, из которых были отобраны по 2 уравнения для методов PM3 и AM1 с одинаковыми квантово-химическими параметрами (табл. 2).

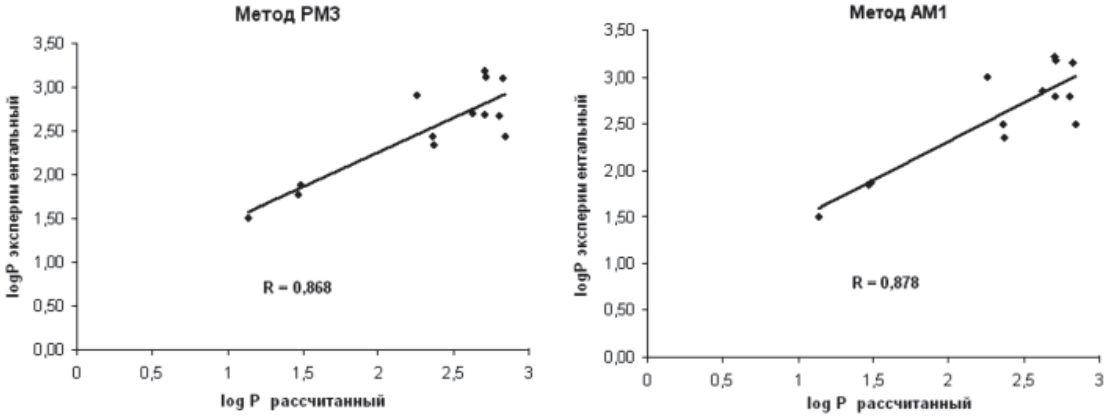
Таблица 2

Уравнения регрессии для константы липофильности (log P) N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты

№ п/п	Уравнение регрессии	R	F	N
Метод PM3:				
1	$\log P = 1{,}592 - 0{,}683\times\Sigma O(E) + 0{,}701\times\Sigma N(E) + 0{,}0071\times\Sigma C(\varphi)$	0,879	20,43	22
2	$\log P = 1{,}798 - 1{,}268\times\Sigma O(E) + 0{,}67\times\Sigma N(E) + 0{,}0063\times\Sigma C(\varphi) + 0{,}033\times\Sigma O(\varphi)$	0,896	17,31	22
Метод AM1:				
3	$\log P = 1{,}667 - 0{,}664\times\Sigma O(E) + 0{,}598\times\Sigma N(E) + 0{,}0074\times\Sigma C(\varphi)$	0,865	17,99	22
4	$\log P = 1{,}823 - 1{,}144\times\Sigma O(E) + 0{,}62\times\Sigma N(E) + 0{,}0067\times\Sigma C(\varphi) + 0{,}029\times\Sigma O(\varphi)$	0,878	14,35	22

Разработанные уравнения регрессии были применены для расчёта значений констант липофильности в отношении 13 соединений (XXIII–XXXV). Расчёты выполняли с использованием двух уравнений, а затем вычисляли среднее прогнозируемое значение. Полученные результаты с использованием расчётных методов PM3 и AM1 приведены в табл. 3. Сопоставляя значения log P, представленные в табл. 3, можно отметить достаточно хорошую сходимость экспериментальных и расчётных величин.

Соотношение прогнозируемых значений log P, рассчитанных и экспериментально определенных, наглядно иллюстрируют графики (рисунок).



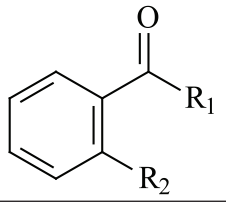
Представленная диаграмма рассеяния демонстрирует высокую сходимость расчётных и экспериментальных данных для метода AM1 с коэффициентом множественной корреляции $R = 0{,}878$. Можно считать, что разработанные уравнения вполне удовлетворительно позволяют прогнозировать константы липофильности N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты.

Проведенные исследования показали, что константа липофильности может быть с достаточной долей вероятности спрогнозирована на основе квантово-химических дескрипторов, таких как $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$,

$\Sigma C(\varphi)$ и $\Sigma O(\varphi)$. Таким образом, получены корреляционные уравнения, которые адекватно описывают распределение веществ в двухфазной системе октанол-вода и позволяют прогнозировать log P вновь синтезированных соединений.

Таблица 3

Экспериментальные и теоретически рассчитанные константы липофильности N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты



Соединение	R_1	R_2	log $P_{рассч}$		log $P_{эксп}$
			PM3	AM1	
XXIII	$NHCH_2CH=CH_2$	$NHCOCH_2Cl$	1,88	1,87	1,48
XXIV	OH	$NHCH_2CH=C(Cl)CH_3$	1,78	1,85	1,47
XXV	NH_2	$NHCH_2CH=C(Cl)CH_3$	2,34	2,35	2,37
XXVI	NHC_6H_5	$NHCH_2CH=C(Cl)CH_3$	3,18	3,22	2,70
XXVII	$NHC_6H_4(2\text{-}CH_3)$	$N(COCH_3)CH_2CH=C(Cl)CH_3$	2,68	2,79	2,70
XXVIII	$NHCH_2CH_2OH$	$NHCOCONHCH_2CH=CH_2$	1,50	1,51	1,14
XXIX	$NHC_6H_4(3\text{-}CH_3)$	$NHCH_2CH=C(Cl)CH_3$	3,10	3,16	2,82
XXX	$NHC_6H_4(4\text{-}CH_3)$	$NHCH_2CH=C(Cl)CH_3$	3,11	3,17	2,71
XXXI	$NHC_6H_4(4\text{-}Br)$	$N(COCH_3)CH_2CH=CH_2$	2,44	2,49	2,36
XXXII	$NHC_6H_4(4\text{-}Cl)$	$N(COCH_3)CH_2CH=CH_2$	2,44	2,49	2,84
XXXIII	$NHC_6H_4(4\text{-}Cl)$	$NHCH_2CH=CH_2$	2,90	2,99	2,25
XXXIV	$NHC_6H_4(3\text{-}CH_3)$	$N(COCH_3)CH_2CH=C(Cl)CH_3$	2,67	2,79	2,80
XXXV	$NHC_6H_4(4\text{-}CH_3)$	$N(COCH_3)CH_2CH=C(Cl)CH_3$	2,69	2,85	2,62

Список литературы

1. Андреева Е.П. Расчёт липофильности органических соединений на основе структурного сходства и молекулярных физико-химических дескрипторов / Е.П. Андреева, О.А. Раевский // Хим.фарм.журнал. – 2009. – Т. 43, №5. – С. 28–32.

2. Оценка полуэмпирических методов расчёта структуры N-арилзамещенных производных антраниловой кислоты для прогнозирования коэффициента распределения октанол – вода / К.В. Андрюков, Л.М. Коркодинова, Ю.Л. Данилов, М.И. Вахрин // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №3. – URL: http://www.science-education.ru/103-6092 (дата обращения: 26.04.2012).

3. Изучение взаимосвязи «структура-свойство» констант липофильности N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты с квантово-химическими параметрами, рассчитанными неэмпирическим методом Хартри-Фока / К.В. Андрюков, Л.М. Коркодинова, Ю.Л. Данилов, М.И. Вахрин // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – URL: http://www.science-education.ru/102-6083 (дата обращения: 26.04.2012).

4. Kubinyi. H. QSAR: Hansch Analisys and Related Approaches / Wiley-VCH, Weinheim. – 1993. pp. 21–56.

5. Leo A., Hansch C., Elkins D. Partition coefficients and their uses // Chemical reviews. – 1971. – Vol. 71. – P. 525–616.

6. Moridani MY., Galati G., O'Brien PJ. Comparative quantitative structure toxicity relationships for flavonoids evaluated in isolated rat hepatocytes and HeLa tumor cells // Chem.Biol.Interact., 2002. – 139(3). – P. 251–264.

7. Valko K., Du C.M., Bevan C.D., Reynolds D. P., Abraham M.H. Rapid – gradient HPLC method for measuring drug interactions with immobilized artifical membrane: Comparison with other lipophilicity measures // J.Pharm.Sci. – 2000. – Vol.89. – P. 1085–1096.

References

1. Andreeva E.P., Raevskij O.A. Raschet lipofilnosti organicheskikh soedinenij na osnove strukturnogo skhodstva i molekulyarnykh fiziko-khimicheskikh deskriptorov. Khim.Farm. zhurnal, 2009, vol.43, no. 5, pp. 28–32.

2. Andryukov K.V., Korkodinova L.M., Danilov Yu.L., Vakhrin M.I. Otsenka poluempiricheskikh metodov rascheta struktury n-arilzameschennykh proizvodnykh antranilovoj kisloty dlya prognozirovaniya koeffitsienta raspredeleniya oktanol–voda. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2012. no. 3; url: http://www.science-education.ru/103-6092 (data obrascheniya: 26.04.2012).

3. Andryukov K.V., Korkodinova L.M., Danilov Yu.L., Vakhrin M.I. Izuchenie vzaimosvyazi «struktura-svojstvo» konstant lipofilnosti n-alkilzameschennykh proizvodnykh antranilovoj kisloty s kvantovo-khimicheskimi parametrami, rasschitannymi neempiricheskim metodom Khartri-Foka. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2012. No. 2; url: http://www.science-education.ru/102-6083 (data obrascheniya: 26.04.2012).

4. Kubinyi. H. QSAR: Hansch Analisys and Related Approaches – Wiley-VCH, Weinheim. 1993, pp. 21–56.

5. Leo A., Hansch C., Elkins D. Partition coefficients and their uses. Chemical reviews. 1971, vol.71, pp. 525–616.

6. Moridani MY., Galati G., O'Brien PJ. Comparative quantitative structure toxicity relationships for flavonoids evaluated in isolated rat hepatocytes and HeLa tumor cells. Chem. Biol.Interact., 2002, 139(3), pp. 251–264.

7. Valko K., Du C.M., Bevan C.D., Reynolds D. P., Abraham M.H. Rapid – gradient HPLC method for measuring drug interactions with immobilized artifical membrane: Comparison with other lipophilicity measures – J.Pharm.Sci., 2000, vol. 89, pp. 1085–1096.

Рецензенты:

Марданова Л.Г., д.ф.н., профессор кафедры зоологии позвоночных и экологии ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь;

Шуров С.Н., д.х.н, профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь.

Работа получена редакцией 25.06.2012.

УДК 616.31.015.3:616 – 075 – 092.9.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ СИНТЕТИЧЕСКИМ ПУТЕМ

[1]Ивашев М.Н., [1]Круглая А.А., [1]Савенко И.А., [1]Усманский Ю.В., [1]Сергиенко А.В., [1]Лысенко Т.А., [1]Куянцева А.М., [1]Арльт А.В., [1]Зацепина Е.Е., [1]Саркисян К.Х., [1]Ефремова М.П., [1]Шемонаева М.В., [1]Масликова Г.В., [2]Сампиева К.Т., [1]Струговщик Ю.С., [1]Врубель М.Е., [3]Алиева М.У.

[1]ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА» Минздравсоцразвития России, Пятигорск, e-mail: ivashev@bk.ru;
[2]ГОУ ВПО «Ингушский государственный университет», Назрань, e-mail:ing-gu@mail.ru;
[3]ГОУ ВПО «Чеченский государственный университет», Грозный, e-mail: mail@chesu.ru.

Соединения, которые в больших количествах целенаправленно синтезируются для создания лекарственных препаратов, широко распространены в медицинской и фармацевтической практике. С появлением современной компьютерной техники и современных технологий синтеза и создания определенных лекарственных форм синтетические лекарственные средства занимают существенный процент мирового фармацевтического рынка. На кафедрах Пятигорской государственной фармацевтической академии осуществляется синтез молекул, которые по компьютерному прогнозу могут обладать целенаправленной биологической активностью. Для подтверждения компьютерного прогноза на кафедре клинической фармакологии планируются и осуществляются экспериментальные исследования на животных для подтверждения биологической активности. За последние годы были проведены эксперименты по изучению биологической активности производных различных химических рядов.

Ключевые слова: синтетические соединения, экспериментальная фармакология

BIOLOGICALLY ACTIVE SYNTETIC COMPOUNDS

[1]Ivashev M.N., [1]Kruglaya A.A., [1]Savenko I.A., [1]Usmanskiy U.V., [1]Sergienko A.V., [1]Lysenko T.A., [1]Kuyantseva A.M., [1]Arlt A.V., [1]Zatsepina E.E., [1]Sarkisyan K.H., [1]Efremova M.P., [1]Shemonaeva M.V., [1]Maslikova G.V., [2]Sampieva K.T., [1]Strugovschik U.S., [1]Vrubel M.E., [3]Alieva M.U.

[1]Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, e-mail: ivashev@bk.ru;
[2]Ingush State University, Nazran, e-mail: ing-gu@mail.ru;
[3]Chechen State University, Grozny, e-mail: mail@chesu.ru

The compounds that are synthesized in large quantities to create targeted drugs are widespread in the medical and pharmaceutical practice. With the advent of modern computer technology and advanced synthesis technologies and the creation of certain dosage forms, synthetic drugs occupy a substantial percentage of the global pharmaceutical market. In the departments of Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy is the synthesis of molecules that are predicted by computer may have targeted biological activity. To confirm the computer predictions at the Department of Clinical Pharmacology, planned and carried out experimental studies in animals to confirm the biological activity. In recent years, experiments were conducted to study the biological activity of derivatives of different chemical series.

Keywords: syntetic compaunds, experimental pharmacology

С появлением современной компьютерной техники и современных технологий синтеза и создания определенных лекарственных форм синтетические лекарственные средства занимают существенный процент мирового фармацевтического рынка. На кафедрах Пятигорской государственной фармацевтической академии осуществляется синтез молекул, которые по компьютерному прогнозу могут обладать целенаправленной биологической активностью. Для подтверждения компьютерного прогноза на кафедре клинической фармакологии планируются и осуществляются экспериментальные исследования на животных для подтверждения биологической активности. За последние годы были проведены эксперименты по изучению биологической активности производных различных химических рядов. Существующая потребность в увеличении количества лекарственных препаратов, как растительного происхождения, так и синтетического связана с увеличением продолжительности жизни населения, и, естественно, с повышением риска заболеваний со стороны любой системы жизнеобеспечения человека [1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 13, 14]. Актуальность синтеза и поиска веществ, обладающих биологической активностью, сохраняется до настоящего времени.

Цель исследования – выявление биологической активности соединений, полученных из различных химических рядов в исследованиях на лабораторных животных.

Материал и методы исследования

При планировании эксперимента на животных мы руководствовались биоэтическими принципами «трех R» (replacement – замена болезненных для животных экспериментов опытами, не причиняющими страданий; reduction –уменьшение числа опытов с животными; refinement – улучшение методики с целью облегчения страданий подопытных животных). Впервые принципы биоэтики были изложены У. Рассел и Р. Берч в 1959 году в книге «Принципы гуманной экспериментальной техники» [1, 2, 6]. Ими обоснована концепция гуманного использования животных в экспериментах, которая получила название – «*Биоэтическая концепция трех R*».

Исследование проводили на белых крысах линии Wistar массой 250 ± 10 г; беспородных белых мышах массой 20 ± 1 г.; морских свинках массой 350 ± 20 г. Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Пятигорской государственной фармацевтической академии: температура окружающего воздуха 22±2 °С. Комбинированный корм и воду животные получали ad libitum. Все эксперименты проводили в соответствии с методической базой, представленной в официальном руководстве [10].

При постановке экспериментов в качестве наркозных средств применяли золетил 100 [6, 12] и стандартный, официнальный препарат – хлоралгидрат.

В ходе проведенного исследования нами оценивалось влияние исследуемых соединений из растительного сырья на уровень системного артериального давления (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и объемную скорость мозгового кровообращения (ОСМК). Объемную скорость мозгового кровотока оценивали с помощью метода водородного клиренса. Данный метод основан на регистрации скорости вымывания предварительно введенного водорода из мозговой ткани и позволяет определить количественно уровень ОСМК. Принципы метода были обоснованы И.Т. Демченко [1, 2]. Положительными сторонами метода являются отсутствие травматичности сосудов мозга, стабильность показателей, индифферентность используемого газа. Результаты оценивались по кривой изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом [1]. САД и ЧСС регистрировали с помощью механического манометра в общей сонной артерии. Учитывая значения САД и ОСМК рассчитывали величину сопротивления сосудов мозга (ССМ).

В ходе исследования гастропротекторной активности нами оценивалось влияние исследуемых соединений на вес желудков, вес, площадь и количество участков стенки желудка с поврежденной слизистой при пептической (механической) гастропатии [7, 11, 15].

При изучении противовоспалительной и ранозаживляющей активности нами оценивалось влияние на объем грануляционной ткани и скорость регенерации поврежденных тканей соответственно [3, 15].

Результаты проведенных экспериментов представлены в виде средних арифметических и ошибки среднеквадратичного отклонения. Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых рядов. Расчёты результатов проводились в пакете компьютерной программы Microsoft Excel 2000 [10]. Изменения исследуемых показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные эксперименты на белых крысах показали, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и вещество №217 (производное ГАМК, лабораторный шифр) положительно влияют на показатели работы миокарда у бодрствующих животных в норме и в условиях моделирования гипертензии и ишемического инсульта мозга. ГАМК и вещество №217 снижают выраженность изменений системной гемодинамики у бодрствующих крыс, вызванных нагрузочной пробой объемом. Вещество №219 (лабораторный шифр, производное ГАМК) положительно влияет на показатели работы миокарда у бодрствующих животных в норме и в условиях моделирования гипертензии и ишемического инсульта мозга. ГАМК и вещество №219 существенно снижают выраженность изменений системной гемодинамики у бодрствующих крыс, вызванных нагрузочной пробой объемом.

В условиях острой сосудистой патологии мозга натрия селенит (50 мкг/кг) и токоферола ацетат (50 мг/кг) повышают двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных. Комбинированное введение натрия селенита (50 мкг/кг) и витамина Е (50 мг/кг) снижает смертность животных в 2 раза по сравнению с контролем, уменьшает уровень эмоционального напряжения.

Получены экспериментальные данные о том что, соединение МИКС-8 (лабораторный шифр, производное феноиазина) и препарат сравнения каптоприл у наркотизированных крыс с ХСН при однократном внутрибрюшинном введении в дозе, составляющей 1/3000 от LD_{50}, оказывают более выраженный кардиопротективный эффект, чем при введении данных соединений в других дозах. При изучении влияния исследуемых соединений на показатели работы сердца у наркотизированных крыс с хронической сердечной недостаточностью при курсовом введении (14 дней) в дозе 1/3000 от LD_{50} установлено, что соединение МИКС-8 и препарат сравнения каптоприл обладают кардиопротекторным действием. При сравнительном изучении антигипертензивного средства каптоприла и антиаритмического препарата этацизина на показатели работы сердца у наркотизированных крыс с хронической сердечной недостаточностью при курсовом введении (14 дней) в дозе 1/3000 от LD_{50} установлено, что каптоприл и этацизин обладают практически положительным одинаковым

эффектом на показатели работы сердца. Такой показатель, как конечное диастолическое давление у животных, восстанавливался до исходных значений в контрольных опытах. Выявлены достоверные изменения свертываемости крови и изменений уровня ОСМК при назначении белым крысам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Показатели свертывающей системы крови понижались на 14–28 % от исходного уровня, а уровень мозгового кровотока возрастал на 12–17 %.

На основании системного анализа и выбора адекватных биомоделей экспериментально доказана противовоспалительная эффективность олеогеля метронидазола с бета-каротином в статике и динамике, наблюдалась положительная динамика всех симптомов воспалительной реакции: снижение отека, гиперемии и нормализация температуры воспаленной конечности крыс. Олеогель метронидазола с бета-каротином вызывал достоверное угнетение экссудативной фазы острого воспаления на 30,3 % ($p < 0,05$), по сравнению с нелеченными животными. Противовоспалительная эффективность олеогеля составила 58,3 %. Изучена антиэкссудативная активность фенолопроизводных хиназолинона-4 с лабораторными шифрами QPhpFol и QPhmFol. Исследование проводили на модели острого воспалительного отёка, который вызывали субплантарным введением 0,1 мл 10 %-й водной взвеси каолина в заднюю лапу крысы. Изучаемые вещества вводили животным внутрибрюшинно в виде водной взвеси в дозе 10 мг/кг, контрольной группе в адекватном количестве вводили физиологический раствор. Установлено, что исследуемые вещества QPhpFol и QPhmFol проявляли антиэкссудативный эффект по отношению к контролю на 38,6 и 28,4 % соответственно.

Экспериментально доказана гастропротекторная эффективность когитума в статике и динамике, наблюдалась положительная динамика всех симптомов воспалительной реакции: снижение отека, гиперемии и существенное уменьшение площади эрозивных повреждений слизистой желудка.

Скрининг N-бензилпроизводных 1,3-диазинона-4 показал наличие у них противовоспалительной активности разной силы (от 10 до 50 %). Вещества PDMBenz и QPhBenz (лабораторные шифры) оказывают противовоспалительное действие, сопоставимое с эффектом диклофенака.

Выводы

Выявлена достоверная биологическая активность у исследованных синтезированных соединений в виде различных лекарственных форм из различных перспективных химических рядов на лабораторных животных, что указывает на перспективность дальнейшего фармакологического изучения.

Список литературы

1. Арльт А.В. Влияние предуктала и триметазидина на мозговой кровоток / А.В. Арльт, А.М. Салман, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2007. – №2. – С. 32–34.

2. Фармакологическая активность новых веществ и препаратов в эксперименте / А.В. Арльт [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2009. – Т. 11, №1. – С. 142–142.

3. Моделирование патологических состояний кожи у крыс и мышей / Д.А. Бондаренко [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9. – № 4. – С. 28–31.

4. Исследование роли нейро-гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин, Е.А. Городецкая, М.Н. Ивашев, А.Н. Крутиков // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. – Т.2, №4. – С. 292.

5. Ивашев, М.Н. Антигипоксический эффект производного фенотиазина МИКС-8 / М.Н. Ивашев, Г.В. Масликова, К.Х. Саркисян // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2012. – №2. – С. 74–76.

6. Ивашев М.Н. Особенности кардиогемодинамики при применении золетила у лабораторных животных / М.Н. Ивашев [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – №4(123). – Вып. 17/1. – С. 168–171.

7. Роль кавитации и пульсирующей парогазовой полости в процессах электроразрядного измельчения сырья / В.Т. Казуб [и др.] // Пищевая промышленность. – 2004. – № 3. – С. 21.

8. Маршалкин М.Ф. Прямое подтверждение лучшей усвояемости нативных белков по сравнению с денатурированными / М.Ф. Маршалкин, М.Н. Ивашев, А.В. Сергиенко, Я.Н. Кучерявая // Успехи современного естествознания. – 2003. – №2. – С. 64–67.

9. Масликова Г.В. Роль селена и его соединений в терапии цереброваскулярных заболеваний / Г.В. Масликова, М.Н. Ивашев // Биомедицина. – 2010. – №3. – С. 94–96.

10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – 458 с.

11. Фармакологическое исследование влияния когитума на моделированную патологию желудка крыс / И.А. Савенко, А.В. Крищенко, А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С. 123–125.

12. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии / И.А. Савенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – Ч.2. – С. 422–425.

13. Саркисян К.Х. Фармакотерапия аритмий / К.Х. Саркисян, М.Н. Ивашев // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2009. – № 8. – С. 43–45.

14. Саркисян К.Х. Кардиотропные эффекты фенотиазина / К.Х. Саркисян, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2010. – № 4. – С. 38–40.

15. Влияние метронидазола и ликопида на экспериментальное воспаление / А.В. Сергиенко, М.У. Алиева, К.Т. Сампиева, М.Н. Ивашев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – №8. – С. 68–74.

References

1. Arl't A.V. Vlijanie preduktala i trimetazidina na mozgovojj krovotok / A.V. Arl't, A.M. Salman, M.N. Ivashev // Farmacija. 2007. no. 2. pp. 32–34.

2. Arl't A.V. Farmakologichescaja aktivnost' novykh vezhestv i preparatov v experimente / A.V. Arl't [i dr.] // International Journal on Immunorehabilitation (Mezhdynarodnij zhurnal po immenoreabilitacii). 2009. T. 11. no.11. pp. 142–142.

3. Bondarenko, D.A. Modelirovanie patologicheskikh sostojanijj kozhi u krys i myshejj / D.A. Bondarenko [i dr.] // Citokiny i vospalenie. 2010. T.9, no. 4. pp. 28–31.

4. Dugin S.F. Issledovanie roli nejjro – gumoral'nykh sistem v patogeneze ehksperimental'nojj khronicheskojj serdechnojj nedostatochnosti / S.F. Dugin, E.A.Gorodeckaja, M.N.Ivashev, A.N. Krutikov // Informacionnyjj bjulleten' RFFI. 1994. T.2. no. 4. pp. 292.

5. Ivashev M.N. Antigipoksicheskij effect proizvodnogo fenotiazina MIKS – 8 / M.N. Ivashev, G.V.Maslikova, K.X. Sarkisyan // Sovremennaja nayka: aktyal'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: estestvennye i texnicheskye nayki. 2012. no. 2. pp. 74–76.

6. Ivashev M.N. Ossobennosti kardiogemodinamiki pri primenenii zoletila y laboratornykh zhivotnykh / M.N. Ivashev [i dr.] // Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosydarstvennogo universiteta. 2012. no. 4 (123). – vypusk 17/1. pp. 168–171.

7. Kazub, V.T. Rol' kavitacii i pul'sirujchei parogazovoi polosti v processakh elektrorazrjadnogo izmel'chenija syr'ja / V.T. Kazub [i dr.] // Pichevaja promychlennoct'. 2004. no. 3.pp. 21.

8. Marshalkin, M.F. Prjamoe podtverzhdenie luchei usvoiaemosti nativnykh belkov po sravneniju s denaturirovannymi / M.F. Marshalkin, M.N.Ivashev, A.V.Sergienko, Ya.N.Kucherjavaja // Uspekhi sovremennogo estestvoznanija. 2003. no. 2. pp. 64–67.

9. Maslikova, G.V. Rol' selena i ego soedinenij v terapii zerebrovaskuljarnykh zabolevanij / G.V. Maslikova, M.N. Ivashev // Biomedicina. 2010. no. 3. pp. 94–96.

10. Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novykh farmakologicheskikh veshhestv / pod red. R.U.Khabrieva. Moskva. 2005. 458 c.

11. Savenko, I.A. Farmakologicheskoe issledovanie vlijanija kogituma na modelirovannuju patologiju zheludka krys / I.A. Savenko, A.V.Krihenko, A.V. Sergienko, M.N.Ivashev // Biomedicina. 2010. no. 5. pp. 123–125.

12. Savenko, I.A. Vozmozhnost' primenenija veterinarnogo preparata v eksperimental'noi farmakologii / I.A. Savenko [i dr.] // Fundamental'nye issledovanija. 2012. no. 5. ch.2. pp. 422–425.

13. Sarkisyan, K.H. Farmakoterapiya aritmij / K.H. Sarkisyan, M.N.Ivashev // Novaya apteka. Aptechnyj assortiment. 2009. no. 8. pp. 43–45.

14. Sarkisyan, K.H. Kardiotropnye effekty fenotiazina / K.H. Sarkisyan, M.N.Ivashev // Farmacija. 2010. no. 4. pp. 38–40.

15. Sergienko, A.V. Vlijanie metronidazola i likopida na eksperimental'noe vospalenie / A.V. Sergienko, M.U.Alieva, K.T.Sampieva, V.N.Ivashev // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2009. no. 8. pp. 68–74.

Рецензенты:

Слободенюк Е.В. д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск;

Покровский М.В.**,** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармдисциплин ИМПО ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный университет» г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 31.05.2012.

УДК 615.454.21:547.562.4

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУППОЗИТОРИЕВ С МЕДИБОРОЛОМ

[1]Шелехова В.А., [1]Краснов Е.А., [2]Степанова Э.Ф.

[1]ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Томск, e-mail:v_shelekhova@mail.ru;

[2]ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Минздравсоцразвития России», Пятигорск, e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Мидиборол, или 2,6-диизоборнил-4-метилфенол, является перспективным нейропротектором для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения. Целью данного исследования является разработка технологии и стандартизация ректальных суппозиториев мидиборола с дозировкой 0,05 г. Методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану выбрана оптимальная основа – жир кондитерский с добавлением эмульгатора Т-2. Полученные суппозитории мидиборола представляют собой свечи белого цвета, одинакового размера, торпедообразной формы с гладкой поверхностью, на срезе однородные без механических включений. Температура плавления находится в диапазоне от 33 до 34 °С. Отклонение массы суппозиториев от среднего значения не превышает 5%. Для установления подлинности мидиборола применяли метод хроматографии в тонком слое сорбента. Количественное содержание и однородность дозирования устанавливали спектрофотометрическим методом. Выявлено, что по всем показателям качества они удовлетворяют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Ключевые слова: суппозитории, мидиборол

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND QUALITY EVALUATION OF MEDIBOROL'S SUPPOSITORIES

[1]Shelekhova V.A., [1]Krasnov E.A., [2]Stepanova E.F.

[1]Sibirian State Medical University, Tomsk, e-mail: v_shelekhova@mail.ru;

[2]Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Mediborol (2,6-di-isobornil-4-methylphenol) is a promising neuroprotector for treatment and prevention of disorders of cerebral circulation. The purpose of our research is the development of technology and standardization of mediborol's rectal suppositories with a dosage 0.05 g. We chose confectionary fat with the addition of emulsifier T-2 as the optimal basis by the method of equilibrium dialysis through the semipermeable membrane. The derived suppositories of mediborol are suppositories of white color, the same size, torpedo-like shape with a smooth surface, and on a cross section of homogeneous without mechanical inclusions. The melting point ranges in the range from 33 to 34 °C. The deviation of the mass of the suppository from the mean value does not exceed 5%. We used the method chromatography in a thin layer of sorbent for establishment of the identification of mediborol. The assay and uniformity of content were carried out by the spectrophotometric method. Also we established that the suppositories corresponded to the all qualifying standards for this dosage form.

Keywords: suppositories, mediborol

В результате фармакологических исследований, проведенных в НИИ фармакологии СО РАМН, было выявлено, что мидиборол, или 2,6-диизоборнил-4-метилфенол, является эффективным нейропротектором и может использоваться для лечения нарушений мозгового кровообращения, и в частности инсульта [3]. На основе данного биологически активного вещества были получены таблетки [4], а также разрабатывается инъекционная лекарственная форма на растительном масле [6]. Указанным лекарственным формам присущи ряд недостатков: масляные растворы для инъекций обладают болезненностью при введении и требуют привлечения медицинского персонала, а в случае патологии желудочно-кишечного тракта невозможно применять препараты в виде таблетированной лекарственной формы. Таким образом, разработка ректальных суппозиториев представляет значительный научно-практический интерес в качестве альтернативы пероральной лекарственной форме и благодаря своим преимуществам: непосредственным поступлением вещества в большой круг кровообращения, отсутствием вкуса и запаха, удобством самостоятельного применения [5].

Целью данного исследования является разработка технологии и стандартизация ректальных суппозиториев мидиборола с дозировкой 0,05 г. В первой части настоящей работы описано получение свечей мидиборола и метод подбора оптимальной суппозиторной основы, а также рассмотрены методики анализа данной лекарственной формы. Во второй части обосновывается выбор носителя лекарственного вещества в суппозиториях, и представлены результаты исследования оценки качества изготовленных суппозиториев. В заключительной части работы приведены основные выводы.

Материалы и методы исследования

Определяющим фактором, оказывающим большое влияние на действие лекарственного вещества, является суппозиторная основа, поэтому были исследованы следующие основы: супацир; масло какао и пальмовое масло с добавлением 10% парафина; жир кондитерский (растительный гидрогенизированный) с добавлением 1% эмульгатора Т-2; ПЭГ 1500 и ПЭГ 400 в соотношении 4:1. Необходимое количество основы расплавляли на водяной бане, затем добавляли порошок мидиборола при перемешивании. Двухкомпонентные основы готовили путем сплавления компонентов в порядке уменьшения их температур плавления. Суппозиторную массу выливали в гнезда формы, предварительно смазанные мыльным спиртом (для гидрофобных основ) или вазелиновым маслом (для гидрофильной основы). Выбор рационального состава носителя для лекарственного вещества в суппозиториях осуществлялся в опыте in vitro методом диализа через полупроницаемую мембрану «Купрофан» с толщиной слоя 45 мкм. Оптимальной считали основу, у которой наблюдается максимальное высвобождение лекарственного вещества. В связи с тем, что мидиборол практически не растворим в воде, в качестве диализной среды был выбран спирт этиловый 95%. Для проведения исследований на целлофановую пленку диализатора помещали суппозиторий и опускали в диализную среду на глубину 0,5 мм. Отбор проб проводили через 15, 30, 45, 60 и 80 мин. Высвобождение лекарственного вещества регистрировали спектрофотометрическим методом.

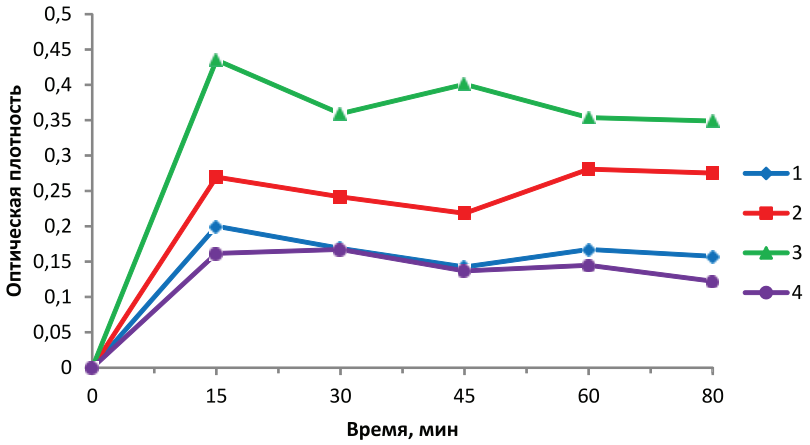
Оценку качества изготовленных суппозиториев проводили по критериям: описание, подлинность, температура плавления, средняя масса суппозитория и отклонения от средней массы, количественное определение и однородность дозирования.

Для установления подлинности мидиборола предложен метод хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ). Для приготовления исследуемого и стандартного растворов мидиборола использовали хлороформ, в котором вещество легко растворимо. Нанесение образцов на хроматографическую пластину TLC Silica gel 60 F254 (Merck, Германия) осуществляли при помощи микропипетки. Хроматографирование осуществляли в системе растворителей гексан-этилацетат в объемном соотношении 95:5. В качестве детектора использовали смесь 1% раствора калия гексацианоферрата (III) и 1% раствора калия гидроксида в соотношении 4:1.

Для определения количественного содержания и однородности дозирования применяли метод прямой спектрофотометрии. Методика заключается в экстрагировании мидиборола из лекарственной формы спиртом этиловым 95% с последующим измерением оптической плотности полученного раствора на спектрофотометре СФ-2000-02 (Россия) при максимуме поглощения $\lambda = 282 \pm 2$ нм. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый 95%. Статистическую обработку данных эксперимента проводили с использованием критерия Стьюдента [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований подбора основы суппозиторий методом диализа через полупроницаемую пластинку показаны на рисунке. Как видно из рисунка, наиболее полное высвобождение лекарственного вещества происходит из суппозиториев, приготовленных на основе жира кондитерского с добавлением эмульгатора Т-2.



Профиль высвобождения мидиборола из суппозиториев, полученных на различных основах: 1 – супацир, 2 – масло какао с парафином, 3 – жир кондитерский с эмульгатором Т-2, 4 – ПЭГ 1500 и ПЭГ 400

Полученные суппозитории мидиборола на выбранной основе представляют собой свечи белого цвета, одинакового размера, торпедообразной формы с гладкой поверхностью, на срезе однородные без механических включений.

Результаты исследования оценки качества изготовленных суппозиториев представлены в табл. 1 по следующим критериям: температура плавления, средняя масса суппозитория и отклонения от средней массы. Данные табл. 1 свидетельствуют, что приготовленные суппозитории по указанным показателям соответствуют требованиям, предъявляемым ГФ XI [2] к этой лекарственной форме.

Таблица 1

Результаты оценки качества суппозиториев

Показатель качества	Нормы качества	Результаты анализа
Описание	Суппозитории белого цвета, одинакового размера, торпедообразной формы с гладкой поверхностью, на срезе однородные без механических включений	Суппозитории белого цвета, одинакового размера, торпедообразной формы с гладкой поверхностью, на срезе однородные без механических включений
Температура плавления, °С	Не выше 37	33–34
Средняя масса суппозитория, г	1,235–1,365	1,3149 г
Максимальное отклонение от средней массы, %	5,00	4,08

Подлинность мидоборола в суппозиториях определяли методом ТСХ. В качестве системы растворителей использовали гексан-этилацетат в объемном соотношении 95:5, так как достоинством данной системы является хорошее разделение мидоборола и компонентов основы свечей. Значения хроматографической подвижности (R_f) для мидоборола составило 0,80 ± 0,01.

Выбор детектора осуществлялся на основании его специфичности к мидоболу. Установлено, что преимуществом щелочного раствора калия гексацианоферрата (III) перед классическим – насыщенным раствором калия перманганата – является специфичность первого по отношению к замещенным фенолам, к которым относится мидоборол. Поэтому щелочной раствор калия гексацианоферрата (III) был взят в качестве детектора для определения параметра «Подлинность» мидоборола в суппозиториях методом ТСХ.

Для разработки методики количественного определения и однородности дозирования мидоборола в суппозиториях использовали метод спектрофотометрии. Результаты определения представлены в табл. 2 и 3. Показано, что относительная погрешность методики составляет 0,62%, и отклонение в среднем содержания лекарственного вещества в одной свече от дозировки не превышает 5%. Поскольку первый показатель приемлемости (AV = 1,997) меньше 15% (L1), то полученные суппозитории выдерживают испытание на однородность дозирования согласно ОФС 42-0129-09 «Однородность дозирования».

Таблица 2

Результаты количественного определения мидоборола в суппозиториях

№ п/п	Оптическая плотность	Содержание мидоборола в суппозитории, г	Метрологическая характеристика
1	0,3539	0,05006	$\overline{X} = 0{,}05001$
2	0,3512	0,04967	$S^2 = 1{,}88471 \cdot 10^{-7}$
3	0,3581	0,05065	$S = 0{,}000434133$
4	0,3482	0,04925	$S\overline{x} = 0{,}000137285$
5	0,3565	0,05042	$P = 0{,}95$
6	0,3564	0,05041	$T(P, f) = 2{,}26$
7	0,3506	0,04959	$\overline{\Delta X} = 0{,}00031$
8	0,3535	0,05000	$\overline{X} \pm \overline{\Delta X} = 0{,}05014 \pm 0{,}00031$
9	0,3553	0,05025	$\overline{\varepsilon} = 0{,}62\%$
10	0,3524	0,04984	

Таким образом, проведенная оценка качества суппозиториев по рассмотренным критериям показала, что суппозитории соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Выводы

1. Осуществлен подбор оптимальной основы суппозитории мидоборола методом диализа через полупроницаемую пластинку, в результате которого установлено, что наиболее полное высвобождение лекарственного вещества идет из суппозиториев, приготовленных на основе жира кондитерского с добавлением эмульгатора Т-2.

2. Разработаны методики анализа лекарственного вещества в суппозиториях. Для определения подлинности мидоборола в суппозиториях использован метод ТСХ с применением в качестве подвижной фазы

смеси гексан-этилацетат 95:5, а детектора – щелочной раствор калия гексацианоферрата (III). Определение содержания и однородности дозирования проводили методом УФ-спектрофотометрии, при этом методика определения отличается простотой и достаточной точностью (относительная погрешность составляет 0,62 %).

3. Оценка качества полученных суппозиториев мидиборола удовлетворяет требованиям ГФ XI по следующим параметрам: описание, подлинность, температура плавления, средняя масса суппозитория и отклонения от средней массы, количественное определение и однородность дозирования.

Таблица 3

Отклонение содержания мидиборола в суппозитории от заданной дозировки

№ п/п	Содержание мидиборола в суппозитории, г	Содержание мидиборола от дозировки, %	Отклонение содержания мидиборола от дозировки, %	Показатели приемлемости
1	0,05006	100,12	0,12	$\overline{X} = 100{,}03$
2	0,04967	99,34	0,66	$S^2 = 0{,}753884444$
3	0,05065	101,30	1,30	$S = 0{,}868265192$
4	0,04925	98,50	1,50	$S\overline{x} = 0{,}274569562$
5	0,05042	100,84	0,84	$P = 0{,}95$
6	0,05041	100,82	0,82	$T(P,f) = 2{,}26$
7	0,04959	99,18	0,82	$\Delta X = 0{,}62$
8	0,05000	100,00	0,00	$\overline{X} \pm \overline{\Delta X} = 100{,}03 \pm 0{,}62$
9	0,05025	100,50	0,50	$M = \overline{X} = 100{,}03$
10	0,04984	99,68	0,32	$AV = 1{,}997$
				$L1 = 15{,}0$
				$1{,}997 < 15{,}0$
				$(AV < L1)$

Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1: Общие методы анализа. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.

2. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.

3. Иванов И.С. Нейропротекторная и антитромбогенная активность 4-метил-2,6-диизоборнилфенола: автореф. дис. … канд. биол. наук. – Томск, 2009. – 23 с.

4. Краснов Е.А., Хоружая Т.Г., Шелехова В.А., Назмутдинова Е.Е. // Фармация. – 2011. – №5. – С. 36–38.

5. Промышленная технология лекарств: учебник / В.И. Чуешов и др. – В 2-х т. Т. 2. – Харьков: НФАУ: МТК-Книга, 2002. – 716 с.

6. Спектрофотометрическое определение мидиборола в масляных растворах / В.А. Шелехова, М.Б. Плотников, Е.А. Краснов // Журнал Сибирского федерального университета. Химия. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 183–190.

References

1. Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR: spravochnoe izdanie. Vypusk 1: Obshhie metody analiza. 11-e izd. – M.: Medicina, 1987. 336 p.

2. Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR: spravochnoe izdanie. Vypusk 2: Obshhie metody analiza. Lekarstvennoe rastitelnoe syre. 11-e izd. – M.: Medicina, 1989. 400 p.

3. Ivanov I.S. Nejjroprotektornaja i antitrombogennaja aktivnost 4-metil-2,6-diizobornilfenola: avtoref. dis. … kand. biol. nauk. Tomsk, 2009. 23 p.

4. Krasnov E.A., Khoruzhaja T.G., Shelekhova V.A., Nazmutdinova E.E. // Farmacija. 2011. no. 5. pp. 36–38.

5. Chueshov V.I. i dr. Promyshlennaja tekhnologija lekarstv: uchebnik. V 2-kh t. T. 2. Khar'kov: NFAU: MTK-Kniga, 2002. 716 p.

6. Spektrofotometricheskoe opredelenie mediborola v masljanykh rastvorakh / V.A. Shelekhova, M.B. Plotnikov, E.A. Krasnov // Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Khimija. 2011. T. 4, no. 2. pp. 183–190.

Рецензенты:

Бакибаев А.А., д.х.н., профессор, зав. кафедрой физической и аналитической химии Института природных ресурсов ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск;

Тимошок Е.Е., д.б.н., заведующий лабораторией динамики и устойчивости экосистем ФГБОУ ВПО «Институт мониторинга климатических и экологических систем Сибирского отделения Российской академии наук», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 28.06.2012.

УДК 616.3-001-092

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПУТЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ОСТРЫХ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ

Окунев А.Ю., Эргашев О.Н., Виноградов Ю.М., Зиновьев Е.В., Лагвилава Т.О., Романенков Н.С.

Комитет по здравоохранению ленинградской области, Санкт-Петербург;
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург;
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Отсутствие единых взглядов на многие вопросы патогенеза, эффективной диагностики, неудовлетворительные результаты консервативного и хирургического лечения кровотечений из острых эрозий и язв желудка и ДПК у тяжелообожженных требуют дальнейшего изучения патогенетических механизмов их образования, поиска эффективных способов профилактики с привлечением новейших знаний и достижений медицины. В обзоре с современных позиций рассмотрены особенности патогенеза, профилактики и лечения кровотечений из острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных. У данной категории пострадавших мероприятия профилактики должны предусматривать адекватную терапию осложнений ожоговой болезни, а также раннее превентивное проведение лечебно-диагностической фиброэзофагогастродуоденоскопии. У пациентов с сочетанием обширного ожога кожи и ожога дыхательных путей целесообразно постоянное профилактическое применение блокаторов желудочной секреции, антацидных и цитопротекторных средств с первых суток после травмы.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, тяжелообожженный, острые эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF WAYS OF PREVENTION AND TREATMENT OF BLEEDING FROM ACUTE EROSIVE-ULCERATIVE LESIONS OF UPPER PARTS OF GASTROINTESTINAL TRACT IN HARDBURNED

Okunev A.Y., Ergashev O.N., Vinogradov Y.M., Zinoviev E.V., Lagvilava T.O., Romanenkov N.S.

Health Committee of the Leningrad region, St. Petersburg;
St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg;
St. Petersburg, Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg

The absence of common views on many questions of pathogenesis, effective diagnosis, the unsatisfactory results of conservative and surgical treatment of bleeding from acute erosions and ulcers of stomach and duodenum in hardburned, require further study of pathogenetic mechanisms of their formation, search of effective ways of preventing the involvement of the latest knowledge and achievements of medicine. In the review the modern point of view the features of pathogenesis, prevention and treatment of bleeding from acute erosive-ulcerative lesions of upper parts of gastrointestinal tract in hardburned. For this category of victims prevention activities should provide for adequate therapy of complications of the disease, as well as early preventive carrying out of medical-diagnostic fibrogastroesophagoduodenoscopy. In patients with a combination of extensive burns of the skin and burns of respiratory ways appropriate to the permanent prophylactic use of blockers of gastric secretion, antacids and cytoprotective funds from the first days after the injury.

Keywords: burn disease, hardburned, acute erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract, gastro-intestinal bleeding

Кровотечения из острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у пострадавших от ожогов остаются одной из актуальных и сложных проблем хирургии [2, 6, 22, 32, 34]. В общей структуре, среди причин желудочно-кишечных кровотечений, исключая хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), их острые эрозивно-язвенные поражения по частоте занимают первое место и составляют 10–20% [1, 8, 22, 33]. В последние годы интерес к острым эрозивно-язвенным повреждениям желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных возрастает в связи с их учащением, трудностью своевременной диагностики, малой эффективностью консервативного и хирургического лечения [6].

Основными звеньями патогенеза острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ОЭЯП ЖКТ) у тяжелообожженных признаются повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие при нарушении механизмов ее защиты на фоне явлений

эндотоксикоза, нарушений микроциркуляции в подслизистом слое, ишемических некрозов в стенке, нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка. Исходя из этого, патогенетически обоснованные пути профилактики и лечения должны включать применение лекарственных препаратов, улучшающих гемоперфузию, способствующих увеличению доставки кислорода в ткани, а также нивелирующих активацию свободнорадикального окисления в слизистой пищеварительной трубки [20, 23, 24].

Стресс-синдром у обожженных, как неспецифическое звено адаптации, может не сопровождаться развитием язвенных поражений слизистой ЖКТ, но если подобное поражение слизистой все-таки развивается, то достаточно точно стресс можно отнести к звену патогенеза [21]. Это положение определяет принципы профилактики стрессорных повреждений слизистой пищеварительного тракта у тяжелообожженных. В острой фазе травмы профилактика заключается в возможном раннем и полном устранении гиповолемии и, при необходимости, ограничении активности стресс-реализующих систем различными путями. Важным элементов профилактика является так же восстановление запасов норадреналина – введением его предшественников или фармакологических аналогов. Во второй период ожоговой травмы единственной мерой профилактики язвенных осложнений является строгое выполнение принципов интенсивной терапии этого периода [19].

Считаем, что профилактика и лечение профузного желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) эрозивно-язвенной этиологии у тяжелообожженных должны включать адекватную терапию ожоговой болезни, проведение в 1-е сутки после поступления пострадавших с площадью ожога более 20%, а также у пациентов с сочетанием ожога кожи и ожога дыхательных путей, профилактической фиброгастроэзофагодуоденоскопии (ФГЭДС), профилактическое постоянное применение блокаторов желудочной секреции, антацидных и цитопротекторных средств с первых часов после поступления пострадавшего и до начала реконвалесценции [17, 29].

Результаты углубленных исследований свидетельствуют, что эффективное купирование расстройств гемодинамики, жидкостного и белкового баланса в остром периоде ожоговой болезни снижает риск диспротеинемии и интоксикации, приводящих к трофическим нарушениям стенки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в этом случае [30]. Обеспечение адекватной органной перфузии позволяет осуществить профилактику развития острых язв и кровотечения из них [35]. Активная поддержка гемодинамических параметров в остром периоде ожоговой болезни способствует восстановлению адекватного кровотока в слизистой и предотвращает развитие у нее ОЭЯП [41].

У 90% обожженных с острыми эрозивно-язвенными поражениями слизистой ЖКТ кровотечение останавливается с помощью консервативных мероприятий, которые включают поддержание интрагастрального pH выше 5,0 [15, 39]. В медикаментозном лечении ОЭЯП ЖКТ наибольшее практическое применение в настоящее время находят три группы антисекреторных препаратов: блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов париетальных клеток, ингибиторы протонной помпы, антихолинергические средства [16], поиск путей повышения эффективности этих осложнений предусматривает разработку и внедрение новых перспективных антисекреторных средств [38].

Методы предупреждения острых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у тяжелообожженных предусматривают подавление активности кислотно-пептического фактора. С этой целью предложено использовать антациды, блокаторы H_2 рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы. Антацидные средства нейтрализуют соляную кислоту желудка, при этом последовательно образуются магния окись, алюминия гидроокись, кальция карбонат, магния трисиликат, натрия гидрокарбонат [3, 9].

Быстродействующие антациды (натрия гидрокарбонат и кальция карбонат) при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что в результате растяжения желудка и повышения в нем давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого (развитие синдрома острого повреждения легких), а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты. Кроме того, все антацидные средства не имеют антипепсиновой активности и не снижают секрецию соляной кислоты, следовательно, неэффективны при кровотечении из стресс-язв и эрозий [3, 7].

Блокаторы H_2-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. В странах Европы и Северной Америки применяют четыре препарата: циметидин, ранитидин, фамотидин и низатидин; в России – три первых. Наиболее выраженный их эффект проявляется в виде угнетения секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка, препятствуя образованию эрозий и язв, чем они и зарекомендовали себя при лечении тяжелообожженных. Эти препараты способны значительно

блокировать базальную секрецию. Однако активность H_2-блокаторов в отношении стимулированной секреции намного ниже, чем у ингибиторов протонной помпы. Стимуляция гистамином H_2-рецепторов, через аденилатциклазу повышает содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в париетальных клетках желудка, что сопровождается повышением их секреторной активности. Увеличение цАМФ происходит и в тучных клетках, базофилах, Т-лимфоцитах, клетках миокарда, центральной нервной системе [4, 25].

Широкое применение блокаторов H_2-рецепторов не позволило радикально решить вопросы антисекреторной терапии. Начатые еще в 1968 г. компанией AstraZeneca работы по созданию ингибитор протонового насоса привели к тому, что в конце 1978 г. был синтезирован омепразол [18, 26]. Омепразол, являющийся слабым основанием, при нейтральном pH, не эффективен. Однако в кислой среде канальцев париетальных клеток он превращается в активный метаболит сульфенамид, который необратимо ингибирует мембранную Н+/К+-АТФазу, соединяясь с ней за счет дисульфидного мостика. Этим объясняется высокая избирательность действия омепразола именно на париетальные клетки, где есть необходимая среда для образования сульфенамида, который является катионом и не подвергается абсорбции [5, 9]. Очевидно, что внутривенное введение омепразола позволяет проводить эффективную профилактику образования острых эрозий и язв желудка и ДПК у тяжелообожженных, когда пероральная терапия невозможна [5, 27].

Внутривенные инфузии H_2-антагонистов значительно снижают риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения у обожженных [43], но их польза ограничена быстрым развитием толерантности [11, 40]. Отмечается, что ингибиторы протонового насоса гораздо более эффективны в профилактике именно рецидива кровотечения у обожженных [13, 31, 34]. По данным В.К. Гостищева и М.А. Евсеева (2008), при кровотечениях из острых язв у пострадавших от ожогов эффективность всех современных препаратов (пирензепин, фамотидин, омепразол) в отношении рецидивов кровотечения примерно одинакова. При этом наблюдается обратная зависимость между интенсивностью кровотечения и эффективностью антисекреторной терапии.

Данные анализа 21 клинического испытания [9, 36], в которых проводилось прямое сравнение ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол в стандартной дозе) с блокатором H_2-рецептора гистамина (циметидин, ранитидин, фамотидин в стандартной дозе) при лечении острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных свидетельствуют, что ингибиторы протонной помпы приводят к более быстрому заживлению острых эрозий и язв у большего числа пострадавших, чем антагонисты гистаминовых рецепторов. Результаты исследований позволили сделать заключение о достоверном снижении риска частоты развития ОЭЯП ЖКТ в группе, получавшей ингибиторы протонной помпы, по сравнению с группой, получавшей антагонисты гистаминовых рецепторов. При язвенной болезни желудка применение ингибиторов протонной помпы также более эффективно [1, 10].

Согласно мета-анализу Salas M. и др. (2002), которые оценивали вероятность заживление острых эрозий и язв желудка и ДПК в течение каждой недели применения различных классов противоязвенных препаратов у обожженных, омепразол, как представитель ингибиторов протонной помпы, превосходит по эффективности все остальные лекарственные средства. Применение ингибиторов протонной помпы характеризуется также более быстрым и полным купированием симптомов обострения заболевания [42].

В литературе имеется и другая точка зрения, по данным которой пациенты, в частности с общими ожогами, находящиеся в отделении интенсивной терапии, не нуждаются в профилактической супрессии кислотности при стрессовых поражениях слизистой. Это подтверждено результатами одноцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного в 2004 г. в травматологическом госпитале Берно (Чехия) с участием 287 обожженных с высоким риском развития гастродуоденального кровотечения (ИВЛ > 48 ч, коагулопатия). При сравнении трех профилактических режимов терапии (омепразол 40 мг внутривенно 1 раз в день, фамотидин 40 мг 2 раза в день, сукральфат 1 г каждые 6 ч) с плацебо исследователи не смогли показать, что такая профилактика может уменьшить и без того низкую частоту клинически значимых кровотечений у тяжелообожженных. На основании этого специалисты делают вывод, что рутинная профилактика кровотечения даже у обожженных считается недостаточно обоснованной [30].

Еще одними патогенетическими средствами, которые используются в лечении острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, являются препараты класса гастропротекторов. Они

включают группу средств, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижающих или препятствующих повреждающему воздействию на нее химических или физических факторов, что имеет патогенетическое обоснование при развитии ожоговой болезни. Их используют для сохранения структуры и микроциркуляции в слизистой оболочки. Наиболее изученным препаратом этой группы является сукральфат (алюминия сахарозосульфат). При pH ниже 4,0, т.е. в кислой среде, происходит его полимеризация, при этом образуется клейкое вещество, интенсивно покрывающее язвенную поверхность. Сукралфат сохраняет свои свойства (вязкость и клейкость) и в двенадцатиперстной кишке. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Язвенную поверхность гель прочно покрывает примерно на 6 ч. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость слизистой оболочки желудка к воздействию соляной кислоты [4, 23].

Несмотря на общеизвестность, в литературе по прежнему приводятся данные об эффективном применении с целью профилактики развития острых гастродуоденальных эрозий и язв, осложнившихся кровотечением у тяжелообожженных, некоторых гастропротективных средств (сукральфата и синтетического аналога простагландина Е1-мизопростола) [22, 28].

В последние годы внимание специалистов в лечении ожогов привлекает применение при язвенных кровотечениях ингибитора гормона роста – соматостатина. Показано, что использование при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях в дополнение к H_2-блокаторам и/или ингибиторам протонной помпы повышает гемостатический эффект [12].

Приводятся данные об использовании у тяжелообожженных в терапии геморрагического синдрома, который возникает вследствие кровотечений из острых эрозий и язв ЖКТ, препарата с селективным антифибринолитическим эффектом – транексамовой кислоты [26, 39, 44]. Применяемый с 2008 г. отечественный препарат на ее основе (транексам) уже зарекомендовал себя как высокоэффективное и безопасное гемостатическое средство [2, 5, 19].

Доказан и гастропротективный эффект энтерального питания после в период ожоговой болезни, а также интрагастрального введения глюкозы и оксигенированных эмульсий и растворов [18, 19].

Всем обожженным с признаками кровотечения в просвет ЖКТ показано проведение гемостатической терапии, включающей патогенетически-обусловленные средства общего и местного воздействия на источник кровотечения. Для контроля за тяжестью кровопотери и гемостазом используются гемодинамические показатели, уровень гемоглобина в периферической крови, а также характер и количество отделяемого по назогастральному зонду. Неоценимую роль в этом играет также динамическая ФГЭДС [12, 24].

Методом выбора прямой остановки острого эрозивно-язвенного кровотечения у обожженных является эндоскопический гемостаз, дающий удовлетворительный результат более чем в 90% наблюдений [8]. Эндоскопический гемостаз выполняют путем легирования сосудов, наложения клипс и электрокоагуляции. В последние годы с этой целью предложены диатермическая, лазерная фотокоагуляция кровоточащих острых эрозий и язв, а также инъекционная терапия с помощью различных веществ [2, 6, 29, 40].

В последние годы для остановки острого кровотечения из острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта применяют аргоноплазменную коагуляцию (АПК), показания, к применению *которой* довольно широки. Его можно использовать практически во всех случаях кровотечений из пищеварительного тракта.

Опыт его применения АПК в нашей стране невелик. По данным Ю.М. Панцырева (2003), первичного гемостаза с помощью АПК удалось добиться в 87% случаев. Осложнений при применении этого метода не описано. Основными причинами неудач, как и при других видах эндоскопического гемостаза, являются невозможность остановить кровотечение из крупной артерии с помощью коагуляции и отсутствие технической возможности точного воздействия на сосуд. Противопоказаний к назначению АПК практически нет. Эндоскопические способы гемостаза в сочетании с современной антисекреторной терапией в большинстве клинических случаев кровотечений из острых эрозий и язв у обожженных позволяют предотвратить его рецидив и добиться адекватного гемостаза без операции. В целом, эффективность эндоскопического гемостаза может достигать 90–95%. В результате углубленного анализа установлено, что рецидивов кровотечения в группе невысокого риска не было. В группе высокого риска рецидивы констатированы у 18 (5,2%) пострадавших, при этом у 12 (3,5%) из них рецидив кровотечения произошел на фоне нарастания полиорганной недостаточности [13, 17].

По данным D. Klein и соавт. (1993), при профузном кровотечении из глубокой язвы желудка у пациента с ожогом 70% отмечен

хороший результат после эмболизации левой желудочной артерии. Хирургами путем селективной катетеризации левой желудочной артерии была предпринята пролонгированная (48–72 ч) инфузия вазопрессина или эмболизация левой желудочной артерии с использованием древесного угля или аутологичного сгустка крови [44]. Но использование различных вариантов ангиографической техники часто оказывается безуспешным из-за богатой подслизистой сети кровеносных сосудов и выраженного коллатерального кровообращения в стенке желудка [36].

Таким образом, патогенетически обоснованные пути профилактики и лечения кровотечений из острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных должны включать адекватную терапию ожоговой болезни, а также при сочетании ожога кожи и ожога дыхательных путей профилактическое постоянное применение блокаторов желудочной секреции, антацидных, цитопротекторных средств и проведение лечебно-диагностической ФЭГДС, с первых часов после поступления пострадавшего в стационар. Не вызывает сомнения необходимость выработки и оптимизации алгоритма оказания помощи при таких поражениях. Решение этой задачи позволит проводить профилактику и лечение данного вида осложнения ожоговой болезни в достаточном объеме в самые ранние сроки после получения травмы.

Список литературы

1. Анищенко Л.Г. Особенности осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и их профилактика у тяжелообожженных / Л.Г. Анищенко, Я.А. Роспопа, В.В. Тимошенко, Н.Г. Халилова // материалы межд. конф. – СПб., 2011. – С. 37–38.

2. Багненко С.Ф. Рецидивные язвенные желудочно-кишечные кровотечения / С.Ф. Багненко, И.М. Мусинов, А.А. Курыгин, П.И. Синенченко. – СПб.: Невский диалект; М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2009. – С. 256.

3. Верткин А.Л. Оценка факторов риска ЖКК и медицинской помощи больным с обострением ишемической болезнью сердца / А.Л. Верткин, Ю.В. Фролова, Е.В. Адонина // Фарматека. – М., 2008. – Т. 170, №16. – С. 33–37.

4. Верхулецкий И.Е. Лечение и профилактика острых эрозий, язв желудка и ДПК у больных острым панкреатитом / И.Е. Верхулецкий, Ю.Г. Луценко // Украинский журнал хирургии. – 2008. – №2. – С. 133–138.

5. Вовк Е.И. Острое кровотечение из желудочно-кишечного тракта / Е.И. Вовк, Р. Харцилова // Неотложная терапия. – 2009. – №9. – С. 120–126.

6. Гостищев В.К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии: руководство для врачей / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев. – М., 2008. – С. 380.

7. Евсеев М.А. Нестероидные противовоспалительные препараты и пищеварительный тракт. – М., 2008. – С. 194.

8. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия. – М., 2008. – Т. 1. – С. 59–68.

9. Камилов У.Р. Применение методов эндоскопии в лечении желудочно-кишечных кровотечений у тяжелообожженных / У.Р. Камилов, А.Д. Фаязов, О.И. Шелаев и др. // Материал межд. конф. – СПб., 2011. – С. 49–50.

10. Кичемасов С.Х. Боевая термическая травма / С.Х. Кичемасов, Ю.Р. Скворцов // глава в «Национальном руководстве по военно-полевой хирургии». – М.: Изд. Гр. «ГОЭТАР-Медиа», 2009. – С. 215–241.

11. Лебедев Н.В., Климов А.Е. Язвенные гастродуоденальные кровотечения / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов. – М., 2010. – С. 91–111.

12. Мухаметзянов А.М. Оказание медицинской помощи больным с ожоговой травмой и её последствиями в ожоговом отделении му гкб № 18 г. Уфы республики Башкортостан / А.М. Мухаметзянов, С.Н. Хунафин, Г. Ялалова // Современные аспекты лечения термической травмы: Материалы межд. конф. – СПб., 2011. – С. 24–25.

13. Норкин К.Г. Эндоскопический прогноз и профилактика рецидивных кровотечений при язвенной болезни / К.Г. Норкин, А.А. Сухоловский, А.В. Романец // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 97–98.

14. Панцырев Ю.М. Хирургическое лечение язвенной болезни, осложненной кровотечением и перфорацией / Ю.М. Панцырев, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – №1. – С. 50–57.

15. Перерва О.В. Вопросы прогнозирования рецидивов ЖКК / О.В. Перерва, Б.А. Сотниченко, В.И. Макаров // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 97–98.

16. Романенков Н.С. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных. Пути повышения качества оказания медицинской помощи / Н.С. Романенков, Ю.М. Виноградов // Современные аспекты лечения термической травмы: Материал межд. конф. – СПб., 2011. – С. 63–64.

17. Сереброва СЮ. Фармакоэкономическая оценка применения нексиума при кислотозависимых заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. – 2010. – С. 7.

18. Стасева И.М. Тактика ведения больных со стрессовыми язвами // Гастроэнтерология. Consilium Medicum. – 2009. – Т. 1. – С. 14–17.

19. Тихилов Р.М. Эффективность применения транексамовой кислоты для уменьшения кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, М.И. Моханна и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – №1. – С. 29–34.

20. Тверитнева Л.Ф. Вопросы этиопатогенеза острых изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки при неотложных состояниях // Хирургия. Журнал им. Пирогова. – 2008. – Т. 3. – С.74–76.

21. Тверитнева Л.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гастродуоденальных кровотечений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 14.00.27 – хирургия. НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. – М., 2009. – С. 252.

22. Чернов В.Н. Применение суточной pH-метрии online желудка при комплексном лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / В.Н. Чернов, В.В. Скорляков, С.С. Кещян. – Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2010. – С. 115.

23. Эргашев О.Н. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных. Пути повышения качества оказания медицинской помощи/О.Н. Эргашев, Н.С. Романенков, Е.В. Зиновьев, Ю.М. Виноградов // Современные аспекты лечения термической травмы: материалы межд. конф. – СПб., 2011. – С. 71–72.

24. Abraham N.S. National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use / N.S. Abraham, D.L. Castillo, C. Hartman // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – 28. – P. 97-106.

25. Abraham N.S. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users / N.S. Abraham, C. Hartman, D. Castillo, P. Richardson, W. Smalley // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – 103. – P. 323–332.

26. Adamsen S. Clinical practice and evidence in endoscopic treatment of bleeding peptic gastroduodenal ulcer / S. Adamsen, J. Bendix, F. Kallehave et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – №42. – P. 318–323.

27. Berger J.S. Initial aspirin dose and outcome among ST-elevation myocardial infarction patients treated with fibrinolytic therapy / J.S. Berger, A. Stebbins, C.B. Granger et al. // Circulation. – 2008. – 117. – P. 192–199.

28. Chakrabarty G. Acute upper gastrointestinal bleeding: identifying low risk patients / G. Chakrabarty, C. Groves, R. Pollok // Gut. 2011 Dec 23. – P. 23–27.

29. Constantin V.D. Multimodal management of upper gastrointestinal bleeding caused by stress gastropathy / V.D. Constantin, S. Paun, W. Ciofoaia, V. Budu, B. Socea // J Gastrointestin Lver Dis. 2009 Sep. – №18(3). – P. 279–84.

30. Jairath V. Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding / V. Jairath, A.N. Barkun // Gut. 2012 Jan 20. – P. 17–20.

31. Juurlink D.N. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel / D.N. Juurlink, T. Gomes, D.T. Ko // CMAJ. – 2009. – №180(7). – P. 112–115.

32. Leontiadis G.I. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding / G.I. Leontiadis, V.K. Sharma, C.W. Howden // Cochrane Database Syst Rev, 1. K. Palmer 324 British Medical Bulletin 2007. – P. 83-87.

33. Lin P.C. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis / P.C. Lin, C.H. Chang, P.I. Hsu, P.L. Tseng, Y.B. Huang // Crit Care Med. – 2010 Apr. – №38(4). – P. 1197–205.

34. Mohammad A. The Clinical Relevance of the Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Interaction / A. Mohammad, E.S. Brilakis, R.A. Weideman et al. // J Cardiovasc Transl Res. – 2012 Feb. – P. 14.

35. Ojiako K. Famotidine versus pantoprazole for preventing bleeding in the upper gastrointestinal tract of critically ill patients receiving mechanical ventilation / K. Ojiako, H. Shingala, C. Schorr, D.R. Gerber // Am J Crit Care. – 2008 Mar. – №17(2). – P. 142–7.

36. Ozkan S. Upper gastrointestinal system hemorrhage in the emergency department / S. Ozkan, P. Durukan, V. Senol, A. Vardar et al. // Bratisl Lek Listy. – 2011. – №112(12). – P. 706–10.

37. Salas M., Ward A., Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A Meta analysis of randomized clinical trials // BMC Gastroenterol. – 2002, Jul. – Vol. 15, №2(1). – P. 17.

38. Shapiro F. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for duchenne muscular dystrophy scoliosis / F. Shapiro, D. Zurakowski, N. Sethna // Spine. 2007. – Vol. 32, №20. – P. 2278–2283.

39. Schemmer P. The vital threat of an upper gastrointestinal bleeding: Risk factor analysis of 121 consecutive patients / P. Schemmer, F. Decker, G. Dei-Anane // World J. Gastroenterol. – 2006. – June 14, 12 (22). – P. 3597–3601.

40. Sung J.J. Intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer re-bleeding: rationale design of Peptic Ulcer Bleed study / J.J. Sung, J. Mössner, A. Barkun, et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27. – P. 666–677.

41. Sung J.J. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial / J.J. Sung, A. Barkun, E.J. Kuipers et al. // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150, N 7. – P. 455–464.

42. Savic S. Medicolegal aspects of post-traumatic gastroduodenal ulcers: a retrospective study / S. Savic, R. Stevanovic, D. Alempijevic, S. Petkovic et al. // J Forensic Sci. – 2009. – Nov; 54(6). – P. 1423-8.

43. Wurzer H. Внутривенное введение пантопразола (Австрийское многоцентровое исследование) / H. Wurzer, R. Hofbauer, H. Worm, M. Frass, et al. // Consilium Medicum. Хирургия. – 2008. – №2. – С. 60–63.

44. Yang J.Y. Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients / J.Y. Yang, T.C. Lee, M.E. Montez-Rath, J. Paik et al. // J Am Soc Nephrol. – 2012. – Mar; 23(3). – P. 495–506.

References

1. Anishhenko L.G. Osobennostioslozhnenijj so storony zheludochno-kishechnogo traktaiikhprofilaktika u tjazheloobozhzhennykh / L.G. Anishhenko, Ja.A.Rospopa, V.V. Timoshenko, N.G. Khalilova // Material mezhd. konf. – SPb., 2011. pp. 37–38.

2. Bagnenko S.F. Recidivnyejazvennye zheludochno-kishechnye krovotechenija / S.F. Bagnenko, I.M. Musinov, A.A. Kurygin, P.I. Sinenchenko // SPb.:Nevskijjdialekt; M.: BINOM. Laboratorijaznanijj. 2009. pp. 256.

3. Vertkin A.L. Ocenka faktorov riska ZhKK i medicinskojj pomoshhi bolnym s obostreniem ishemicheskojj bolezn'j userdca / A.L. Vertkin, Ju.V.Frolova, E.V. Adonina // Farmateka. – M., 2008. T. 170, no. 16. p. 33–37.

4. Verkhuleckijj I.E. Lechenie i profilaktika ostrykh ehrozijj, jazvzheludkai DPK u bolnykh ostrym pankreatitom / I.E. Verkhuleckijj, J.G. Lucenko // Ukrainskijj zhurnal khirurgii. 2008. no. 2. pp. 133–138.

5. Vovk E.I. Ostroe krovotechenie iz zheludochno-kishechnogo trakta / E.I. Vovk, R. Kharcilova // Neotlozhnajaterapija. 2009. no. 9. pp. 120–126.

6. Gostishhev V.K. Gastroduodenalnye krovotechenija jazvennojj ehtiologii: rukovodstvo dlja vrachejj / V.K. Gostishhev, M.A. Evseev // M., 2008. pp. 380.

7. Evseev M.A. Nesteroidnye protivovospalitelnye preparaty i pishhevaritelnyjj trakt / M.A. Evseev // M., 2008. pp. 194.

8. Kalinin A.V. Simptomaticheskie gastroduodenal'nye jazvy i jazvennaja bolezn: v chemskhodstvoi v chemrazlichija / A.V. Kalinin // M., 2008. T. 1. pp. 59–68.

9. Kamilov U.R. Primenenie metodov ehndoskopii v lechenii zheludochno-kishechnykh krovotechenijj u tjazheloobozhzhennykh / U.R. Kamilov, A.D. Fajazov, O.I. Shelaevi dr. // Material mezhd. konf. SPb., 2011. pp. 49–50.

10. KichemasovS.Kh. Boevaja termicheskaja travma / S.Kh. Kichemasov, Ju.R. Skvorcov // glava v «Nacional'nom rukovodstve povoenno-polevojjkhirurgii». – M. Izd. Gr. «GOEhTAR-Media», 2009. pp. 215–241.

11. LebedevN.V.,KlimovA.E.Jazvennyegastroduodenal'nye krovotechenija / N.V. Lebedev, A.E. Klimov // M., 2010. – pp. 91–111.

12. Mukhametzjanov A.M. Okazanie medicinskojj pomoshhi bol'nym s ozhogovojj travmojj i ejo posledstvijami v ozhogovom otdelenii mu gkb № 18 g. Ufyrespubliki Bashkortostan / A.M. Mukhametzjanov, S.N. Khunafin, G. Jalalova // «Sovremennye aspekty lechenija termicheskojjtravmy»: Materialy mezhd. konf. SPb., 2011. pp. 24–25.

13. Norkin K.G. Ehndoskopicheskijj prognoz i profilaktika recidivnykh krovotechenijj pri jazvennojj bolezni / K.G. Norkin, A.A. Sukholovskijj, A.V. Romanec // Tikhookeanskijj medicinskijj zhurnal. 2008. no. 4. pp. 97–98.

14. PancyrevJu.M. Khirurgicheskoe lechenie jazvennojj bolezni, oslozhnennojj krovotecheniemi perforaciejj / Ju.M.Pancyrev, A.I. Mikhalev, E.D. Fedorov // Rossijjskijj zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii. 2003. no. 1.pp. 50–57.

15. Pererva O.V. Voprosy prognozirovanij arecidivov ZhKK / O.V. Pererva, B.A. Sotnichenko, V.I. Makarov // Tikhookeanskijj medicinskijj zhurnal. 2008. no. 4. pp. 97–98.

16. Romanenkov N.S. Ehrozivno-jazvennye porazhenija verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u tjazheloobozhzhennykh. Puti povyshenija kachestva okazanija medicinskojj pomoshhi / N.S. Romanenkov, Ju.M.Vinogradov // «Sovremennyeaspektylechenijatermicheskojjtravmy»: Material mezhd. konf. SPb., 2011. pp. 63–64.

17. SerebrovaSJu. Farmakoehkonomicheskaja ocenka primenenija neksiuma pri kislotozavisimykh zabolevanijakh pishhevoda, zheludka i dvenadcatiperstnojj kishki / S.Ju. Serebrova. 2010. pp. 7.

18. Staseva I.M. Taktikavedenijabol'nykh so stressovymijazvami / I.M. Staseva // Gastroehnterologija. ConsiliumMedicum. 2009. T. 1. pp. 14–17.

19. Tikhilov R.M. Ehffektivnost' primenenija traneksamovojj kisloty dlja umen'shenija krovopoteri pri ehndoprotezirovanii tazobedrennogo sustava / R.M. Tikhilov, I.I. Shubnjakov, M.I. Mokhannai dr. // Vestnik travmatologii i ortopediiim. N.N. Priorova. 2010. no. 1. pp. 29–34.

20. Tveritneva L.F. Voprosyehtiopatogenezaostrykhiz»jazvlenijjzheludkaidvenadcatiperstnojjkishkiprineotlozhnykhsostojanijakh / L.F. Tveritneva // Khirurgija. Zhurnalim.Pirogova. 2008. T. 3. p.74–76.

21. Tveritneva L.F. Diagnostika, lechenie i profilaktika gastroduodenal'nykh krovotechenijj / L.F. Tveritneva // Avtoreferat diss. d.m.n., 14.00.27 – khirurgija. NII skorojj pomoshhiim. N.V. Sklifosovskogo. M., 2009. pp. 252.

22. Chernov V.N. Primenenie sutochnojjr N-metrii online zheludka pri kompleksnom lechenii bol'nykh s jazvennymi gastroduodenal'nymi krovotechenijami / V.N. Chernov, V.V. Skorljakov, S.S. Keshhjan // OOO «Izdatel'stvo «Triada». Tver, 2010. pp. 115.

23. Ehrgashev O.N. Ehrozivno-jazvennye porazhenija verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u tjazheloobozhzhennykh. Puti povyshenija kachestva okazanija medicinskojj pomoshhi / O.N. Ehrgashev, N.S. Romanenkov, E.V. Zinovev, Ju.M.Vinogradov // «Sovremennyeaspektylechenijatermicheskojjtravmy»: Material mezhd. konf. SPb., 2011. pp. 71–72.

24. Abraham N.S. National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use / N.S. Abraham, D.L. Castillo, C. Hartman // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. 28. pp. 97–106.

25. Abraham N.S. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users / N.S. Abraham, C. Hartman, D. Castillo, P. Richardson, W. Smalley // Am. J. Gastroenterol. 2008. 103. pp. 323–332.

26. Adamsen S. Clinical practice and evidence in endoscopic treatment of bleeding peptic gastroduodenal ulcer / S. Adamsen, J. Bendix, F. Kallehave et al. // Scand. J. Gastroenterol. 2007. no. 42. pp. 318–323.

27. Berger J.S. Initial aspirin dose and outcome among ST-elevation myocardial infarction patients treated with fibrinolytic therapy / J.S. Berger, A. Stebbins, C.B. Granger et al. // Circulation. 2008. no. 117. pp. 192–199.

28. Chakrabarty G. Acute upper gastrointestinal bleeding: identifying low risk patients / G. Chakrabarty, C. Groves, R. Pollok // Gut. 2011 Dec 23. pp. 23–27.

29. Constantin V.D. Multimodal management of upper gastrointestinal bleeding caused by stress gastropathy / V.D. Constantin, S. Paun, W. Ciofoaia, V. Budu, B. Socea // J GastrointestinLver Dis. 2009 Sep;18(3). pp. 279–84.

30. Jairath V. Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding / V. Jairath, A.N. Barkun // Gut. 2012 Jan 20. pp. 17–20.

31. Juurlink D.N. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel / D.N. Juurlink, T. Gomes, D.T. Ko // CMAJ. 2009. no. 180(7). pp. 112–115.

32. Leontiadis G.I. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding / G.I. Leontiadis, V.K. Sharma, C.W. Howden // Cochrane Database Syst Rev, 1. K. Palmer 324 British Medical Bulletin 2007. pp. 83–87.

33. Lin P.C. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis / P.C. Lin, C.H. Chang, P.I. Hsu, P.L. Tseng, Y.B. Huang // Crit Care Med. 2010 Apr;38(4): pp. 1197–205.

34. Mohammad A. The Clinical Relevance of the Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Interaction / A. Mohammad, E.S. Brilakis, R.A. Weideman et al. // J CardiovascTransl Res. 2012 Feb. pp. 14.

35. Ojiako K. Famotidine versus pantoprazole for preventing bleeding in the upper gastrointestinal tract of critically ill patients receiving mechanical ventilation / K. Ojiako, H. Shingala, C. Schorr, D.R. Gerber // Am J Crit Care. 2008 Mar;17(2): pp. 142-7.

36. Ozkan S. Upper gastrointestinal system hemorrhage in the emergency department / S. Ozkan, P. Durukan, V. Senol, A. Vardar et al. // BratislLekListy. 2011;112(12): pp. 706–10.

37. Salas M., Ward A., Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A Meta analysis of randomized clinical trials. // BMC Gastroenterol. 2002, Jul. Vol. 15, no. 2(1). pp. 17.

38. Shapiro F. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for duchenne muscular dystrophy scoliosis / F. Shapiro, D. Zurakowski, N. Sethna // Spine. 2007. Vol. 32, no. 20. pp. 2278–2283.

39. Schemmer P. The vital threat of an upper gastrointestinal bleeding: Risk factor analysis of 121 consecutive patients / P. Schemmer, F. Decker, G. Dei-Anane // World J. Gastroenterol. 2006. June 14, 12 (22). pp. 3597–3601.

40. Sung J.J. Intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer re-bleeding: rationale design of Peptic Ulcer Bleed study / J.J. Sung, J. Mössner, A. Barkun, et al. // Aliment. Pharmacol.Ther. 2008. Vol. 27. pp. 666–677.

41. Sung J.J. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial / J.J. Sung, A. Barkun, E.J. Kuipers et al. // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 150, no. 7. P. 455–464.

42. Savic S. Medicolegal aspects of post-traumatic gastroduodenal ulcers: a retrospective study / S. Savic, R. Stevanovic, D. Alempijevic, S. Petkovic et al. // J Forensic Sci. 2009 Nov;54(6): P. 1423–8.

43. Wurzer H. Vnutrivennoevvedeniepantoprazola (Avstrijjskoemnogocentrovoeissledovanie) / H. Wurzer, R. Hofbauer, H. Worm, M. Frass, et al. // ConsiliumMedicum. Khirurgija №2. 2008. pp. 60–63.

44. Yang J.Y. Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients / J.Y. Yang, T.C. Lee, M.E. Montez-Rath, J. Paik et al. // J Am SocNephrol. 2012 Mar;23(3): pp. 495–506.

Рецензенты:

Ткаченко А.Н., д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО СЗГМУ имени И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург;

Дергунов А.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург.

Работа получена редакцией 07.06.2012.

УДК 616.523 – 085.356 – 084

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИТАМИНОВ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

[1]Степанов М.И., [2]Архипов Г.С.

[1]Новгородская областная клиническая больница, Великий Новгород;
[2]Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, e-mail: stepanov_m@rambler.ru

В настоящее время известно 13 витаминов и 10 эссенциальных для иммунной системы микроэлементов, обладающих выраженной способностью влиять на метаболизм. Дефицит эссенциальных микронутриентов может приводить к снижению резистентности организма к инфекциям. Рецидивирующая герпетическая инфекция рассматривается сейчас как маркер иммунодефицитного состояния. Первоначально внимание исследователей фокусировалось на способности соединений витаминов и минералов непосредственно подавлять репликацию вирусов. После создания ацикловира основу лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции в клинической практике составляют препараты ациклических нуклеозидов. С конца 20 века после успехов, достигнутых в клинической иммунологии, интенсивно изучается влияние эссенциальных микронутриентов на факторы иммунологической защиты. В настоящее время много работ посвящено иммуномодулирующим эффектам микронутриентов, среди них относительно небольшое количество исследований выполнено при рецидивирующем герпесе. Изучалось влияние на иммунную систему витаминов A, E, D. Выявлено, что дефицит витаминов при герпесе приводит к изменению функциональной активности натуральных и антигенспецифических цитотоксических лимфоцитов, нарушению выработки цитокинов.

Ключевые слова: герпес, витамины и минералы, иммунитет, иммунодефицит

VITAMINS AND ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN THE MANAGEMENT OF RECURRENT HERPES SIMPLEX INFECTIONS

[1]Stepanov M.I., [2]Arkhipov G.S.

[1]Novgorod Regional Hospital, Velikiy Novgorod;
[2]Novgorod State University, Velikiy Novgorod, e-mail: stepanov_m@rambler.ru

The article represents historical review of application of vitamins and minerals for treatment recurrent herpes simplex infections. It is now known 13 vitamins and 10 essential trace elements for the immune system. Recurrent herpes simplex infections are markers of immune deficiency. Insufficiency of essential micronutrients may be a risk factor for relapsing lesions of HSV-1 or HSV-2. At first, the researchers focused on the ability of vitamins and trace substances to suppression viral replication in vitro. Antiviral activity was a basis for developments of approaches to treatment. Nucleoside and nucleotide analogues have proven to be an effective approach toward the development of antiviral compounds. However, no treatment can prevent HSV reactivation. Numerous studies can provide valuable insight for understanding micronutrients requirements as they relate to innate and adaptive immune responses during infectious diseases. Occasionally studies have assessed influence vitamins on immune response to herpes simplex viruses. Deficiency of vitamins A, E, D leads to disturbance the functional activity of natural and antigen-specific cytotoxic lymphocytes, disruption of cytokine production. It is necessary to change the approach to use of vitamins and trace substances in the management of recurrent herpes simplex infections. Essential micronutrients are not antiviral drugs. However, they are important natural remedies for immune system.

Keywords: herpes simplex, vitamins and minerals, immunity, immune deficiency

Витамины и эссенциальные микроэлементы являются необходимыми пищевыми компонентами и в естественных условиях поступают в организм с продуктами питания. В настоящее время известно 13 групп соединений, отнесённых к витаминам. Это витамины: A, E, D, K, C, B_1, B_2, B_6, B_9, B_{12}, H, PP, пантотеновая кислота. Эссенциальными, или необходимыми, для иммунной системы, признано 10 микроэлементов: Fe, I, Cu, Zn, Co, Mo, Cr, Se, Mn, Li. Витамины и микроэлементы объединяют под общим названием — эссенциальные микронутриенты. Их отличительной особенностью является способность в малых количествах оказывать выраженное регулирующее влияние на метаболические процессы [2, 6, 8, 9].

По современным представлениям рецидивирующая герпетическая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса 1 и 2 типов, является маркером иммунодефицитного состояния [3, 4]. При герпесе поражаются практически все звенья иммунитета [4, 7]. Активация вируса сопровождается глубокими изменениями в иммунной системе с угнетением реакций клеточного иммунитета, снижением продукции лейкоцитами интерферона, изменением уровня цитокинов, уменьшением выработки противогерпетических антител, снижением количества и функциональная активность цитотоксических $CD8^+$- и $CD16^+$-лимфоцитов [4, 5, 7]. Выделяют четыре основных вида иммунопатологических нарушений при обо-

стрениях простого герпеса: транзиторные нарушения, иммунодефицит с преобладанием Т-клеточного ответа, иммунодефицит с преобладанием В-клеточного ответа, недифференцированные нарушения [10]. Иммунодефицит, сопутствующий рецидивирующей герпетической инфекции, может быть обусловлен как результатом действия внешних причин, так и лимфотропностью самого вируса, его способностью поражать клетки иммунной системы [4].

Манифестация простого герпеса может быть спровоцирована острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, переутомлением, стрессами, травмами, физическими нагрузками, избыточной инсоляцией, переохлаждением. В клинической практике встречаются вторичные иммунодефициты, причины развития которых трудно установить. Лечение больных рецидивирующим герпесом представляет определённые трудности, в частности, из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания и рецидивирующего течения [4]. В настоящее время при часто рецидивирующем герпесе предлагается длительное лечение нуклеозидными препаратами, обладающими супрессивным действием на вирус [4, 10, 23]. В то же время врач должен помнить о недостатках, присущих всей группе ациклических нуклеозидов: препараты подавляют только активную репликацию герпесвирусов, поэтому разовое (курсовое) применение препаратов этой группы не предотвращает развитие рецидивов болезни, инфицирование родственным или новым типом вируса и не влияет на показатели иммунитета [4]. Отсутствие эффективных средств, обеспечивающих профилактику рецидивов обострений герпеса, привело к тому, что длительный непрерывный прием ацикловира для некоторых пациентов стал единственным средством избежать повторных обострений. Имеются сообщения о высоком распространении рецидивирующего герпеса среди отдельных групп населения, в частности среди детей [1], поэтому в настоящее время остаётся актуальным поиск средств, обеспечивающих стойкую ремиссию при герпетической инфекции. В России с этой целью рекомендуется этапное лечение рецидивирующего герпеса с применением иммуномодуляторов и вакцинотерапии [4, 10]. Использованию витаминов и минералов отводится второстепенная роль. Как природные антиоксиданты рекомендуются витамины Е и С [3, 4, 11]. В иностранной литературе есть мнение, что из микронутриентов при рецидивирующем герпесе могут принести пользу витамины С и Е, цинк и литий [11, 15], но до выполнения рандомизированных контролируемых исследований проведенные с ними клинические испытания могут рассматриваться как предварительные [15, 29].

Существует несколько предположений относительно возможности наличия связи между обеспеченностью организма эссенциальными микронутриентами и рецидивированием простого герпеса. Клетки иммунной системы для обеспечения своих функций постоянно нуждается в поступлении пластического материала и обеспечении энергией, поэтому их работа в значительной степени зависит от нормального протекания метаболических процессов. Витамины и эссенциальные микроэлементы обеспечивают регулирующую роль в обмене веществ. Дефицит хотя бы одного из эссенциальных микронутриентов приводит к выраженным нарушениям метаболизма. Отмечено, что сезонность обострений простудных вирусных заболеваний совпадает с периодами снижения поступления витаминов [6]. Обострения герпетической инфекции также усиливаются в зимнее и весеннее время [1].

Рецидивы герпеса, как правило, возникают в стрессовых ситуациях для организма. Известно, что в состоянии стресса значительно возрастает потребность во многих микронутриенатах [2, 6, 8,]. Сама по себе герпетическая инфекция требует мобилизации защитных сил организма.

Необходимо отметить трудности и особенности изучения недостаточности отдельных витаминов и минералов. Дефицит одного микронутриента сложно воспроизвести даже в лабораторных условиях. В реальной жизни, как правило, наблюдается относительная недостаточность одновременно нескольких витаминов и минералов, которая может сочетаться со снижением поступления других необходимых компонентов пищи: белков, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, витаминоподобных веществ. Витамины и минералы активно влияют друг на друга. Образуется сложная сеть синергичных и антагонистических взаимодействий [2, 6, 8, 9]. Всё это затрудняет выявление причинно-следственных связей между содержанием конкретных микронутриентов и наблюдаемыми отклонениями.

Наибольшее применение для лечения и профилактики герпетической инфекции нашел витамин Е. Он рекомендован для применения в клинической практике и входит в состав комбинированных препаратов [3, 4, 11]. Витамин Е обладает некоторой противовирусной активностью in vitro, но это свойство не является решающим для применения его

в лечении герпетической инфекции [43]. Более важное значение придаётся его способности стабилизировать липидный слой клеточных мембран за счет антиоксидантных свойств [4, 42]. Были получены положительные результаты при местном применении витамина Е [29]. В экспериментах на животных показано, что внутреннее употребление витамина Е облегчает течение герпетической инфекции и улучшает иммунный ответ организма [41, 42].

Положительный эффект при лечении герпетической инфекции витамином С был получен ещё в первой половине 20 века [29]. Выявлена способность аскорбиновой кислоты непосредственно подавлять развитие вируса простого герпеса [22, 28, 29, 50]. Получены положительные результаты при использовании витамина С для профилактики и лечения герпетической инфекции в опытах на животных [16]. Положительный эффект достигался и при исследованиях на людях [19, 29, 37, 48]. Аскорбиновая кислота обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Противовирусное действие усиливается в присутствии ионов меди и железа как in vitro [44, 50], так и в опытах на животных [16]. Оказалось, что дегидроаскорбиновая кислота (обратимо окисленная форма витамина С) обладает значительно большей антивирусной активностью, чем сама аскорбиновая кислота [28]. Лечебный эффект при простудных вирусных заболевания достигается при использовании больших доз витамина С. Для взрослых это составляет более 1–2 граммов в сутки. При этом предельно допустимой дозой аскорбиновой кислоты, не вызывающей побочных эффектов, считается 7,5 мг/кг массы в сутки, или около 700 мг для взрослого человека [8]. При употреблении больших количеств витамина С per os избыточное количество не усваивается организмом и удаляется через кишечник[2, 6, 8].

Взгляды на использование витамина А для лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции прошли эволюцию от оптимистических до полной утраты интереса. Первоначально было показано, что витамин А и другие жирорастворимые витамины обладают способностью подавлять размножение вируса простого герпеса 2 типа и прочих вирусов, содержащих липиды. Наибольшей активностью обладал ретиналь [43]. В опытах на крысах установлено, что при дефиците витамина А экспериментальное заражение вирусом герпеса 1 типа приводит к более тяжелому течению заболевания [39] и сопровождается более выраженными нарушениями иммунитета [40]. Однако в последующих работах получены результаты, противоречащие данным выводам. На кроликах получен парадоксальный эффект – герпетический кератит протекал легче у животных с недостаточностью витамина А [33].

Между уровнем витамина А в сыворотке и выделением ДНК вируса простого герпеса из цервикального канала у ВИЧ-инфицированных женщин была выявлена высокая корреляция [38]. Проведённые в последующем рандомизированные клинические испытания двойным слепым методом с плацебо контролем не выявили положительного эффекта применения витамина А на степень выделения ДНК вируса простого герпеса [14]. В настоящее время отсутствуют рекомендации для практических врачей по применению витамина А для лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции [3, 4, 10, 11, 15, 23].

Витамин К in vitro изначально показал низкую противовирусную активность в отношении вируса герпеса [43], и в дальнейшем к нему не проявлялся интерес. Примеры исследований применения витаминов группы В для лечения и профилактики рецидивирующего простого герпеса в открытых источниках отсутствуют.

Показано, что при рецидивирующем лабиальном герпесе значительно снижено содержание цинка в слюне, особенно в острую фазу [35]. Использование препаратов цинка для лечения герпетической инфекции начинается с изучения противовирусной активности ионов цинка in vitro [27, 31, 32, 44]. После получения обнадеживающих результатов проведены опыты на мышах с местным применением сульфата цинка при экспериментальном генитальном герпесе [46] и в сочетании с системным введением [47]. Местное применение препаратов цинка у пациентов в период обострения уменьшало клинические проявления и ускоряло заживление герпетических поражений [17, 21, 25, 30, 49]. Проводились испытания внутреннего применения препаратов цинка при генитальном герпесе [26, 34]. Предварительно получены положительные результаты как для облегчения обострений, так и для уменьшения частоты рецидивов. Лечение цинком в иностранной литературе рассматривается как вспомогательное средство [15]. В России в рекомендациях для практических врачей цинк не упоминается [3, 4, 10]. Изучение профилактического действия местного применения препаратов цинка при генитальном герпесе продолжается и в настоящее время в связи с актуальностью этой проблемы у ВИЧ-инфицированных пациентов [24].

Микроэлемент литий считается эссенциальным для иммунной системы. Было показано, что его соединения обладают способностью in vitro оказывать непосредственное супрессивное действие на вирус простого герпеса [45]. Описано прекращение герпетических высыпаний на фоне лечения карбонатом лития депрессивных состояний в психиатрической практике [13, 18, 36]. В России в практических рекомендациях для врачей литий не упоминается [3, 4, 10]. В иностранной литературе признаётся возможным получение положительных результатов при использовании препаратов лития, но считается, что они должны быть подтверждены рандомизированными контролируемыми клиническими испытаниями [11, 15].

Отличительной чертой исследований, связанных с изучением возможности применения эссенциальных микронутриентов для лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции, было то, что первоначально основное внимание обращалось на витамины и минералы, которые могли при определённых условиях оказывать непосредственное подавляющие действие на вирус герпеса [22, 27, 28, 29, 31, 32, 43, 45, 50]. Обычно в культуре клеток находились соединения, которые обладали наибольшим противовирусным эффектом и при этом не оказывали повреждающего действия на сами клетки. В дальнейшем проводились опыты по местному и внутреннему применению этих веществ на экспериментальных животных и пациентах.

После создания ацикловира потерялся смысл изучения прямых антивирусных свойств среди соединений, которые являются обычными компонентами здоровой пищи. Ациклический нуклеозид ацикловир признан эффективным и безопасным противовирусным средством и считается сейчас «золотым стандартом» в лечении герпетической инфекции. Побочные эффекты могут отсутствовать после пяти лет непрерывного приема препарата. Ацикловир и другие ациклические нуклеозиды, обладая способностью надежно подавлять вирус простого герпеса, не обеспечивают формирование стойкого противовирусного иммунитета [4]. Для восстановления нормальной работы иммунной системы предлагается этапное лечение с применением иммуномодуляторов и вакцинотерапии [3, 4, 10].

Изучение особенностей влияния витаминов на иммунную систему значительно отстало по времени от их открытия. Интенсивное развитие современной иммунологии стало возможным после 1975 года в результате изобретения Жоржем Кёлером (Kohler G.) и Сезаром Мильштейном (Milstein C.) процесса получения моноклональных антител. Открытие всех известных сейчас витаминов было завершено в 30-е годы прошлого века. Исследования, в которых изучалось действие витаминов на состояние факторов иммунной системы, появились в конце 20 века, и в настоящее время этому вопросу посвящено большое количество работ. Влиянию эссенциальных микронутриентов на иммунитет при герпетической инфекции уделено относительно мало внимания. Имеются исследования по изучению влияния на иммунную систему при простом герпесе витаминов A, D, E.

У крыс, получавших диету без витамина А, экспериментальный офтальмогерпес протекал тяжелее по сравнению с контрольными животными. При этом до заражения вирусом выявлялось снижение активности NK-клеток и ответа лимфоцитов селезёнки и лимфоузлов на конковалин А. На фоне инфекции в обеих группах снижалась активность натуральных киллеров и реакция на конковалин А, но ответ лимфоцитов на герпетический антиген был выше у животных с дефицитом витамина А и, по мнению авторов, отражал тяжесть инфекции [40].

При дефиците витамина Е у мышей нарушается функционирование цитотоксических и регуляторных Т-лимфоцитов, дендритных клеток. При экспериментальном герпетическом энцефалите специфические цитотоксические $CD8^+$-лимфоциты теряют способность быстро проникать через гематоэнцефалический барьер и снижают выработку γ-интерферона [41, 42].

Показано, что витамин D способен облегчать течение герпетической инфекции у мышей через воздействие на толл-подобные рецепторы и усиление выработки провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α [20].

Заключение

Витамины и минералы, благодаря своей роли регуляторов метаболизма, влияют на функционирование иммунной системы и являются важным фактором обеспечения резистентности к инфекциям. С конца 20 века после успехов, достигнутых в клинической иммунологии, интенсивно изучается влияние витаминов и минералов на работу иммунной системы. Рецидивирующая герпетическая инфекция в настоящее время рассматривается как маркер иммунодефицитного состояния. В первоначальных исследованиях роли эссенциальных нутриентов в противовирусной защите изучалась их способность непосредственно подавлять репликацию вирусов. После создания эф-

фективных препаратов на основе ациклических нуклеозидов внимание исследователей фокусируется на иммуномодулирующих свойствах витаминов и минералов. Влиянию микронутриентов на состояние иммунитета при простом герпесе посвящено относительно небольшое количество научных работ. Особое положение эссенциальных микронутриентов, как класса соединений, являющихся естественными компонентами здоровой пищи, и тесная функциональная связь между ними осложняют изучение роли отдельных витаминов и микроэлементов.

Список литературы

1. Вилова К.Г., Боева О.К., Вилова Т.В. Распространенность хронического рецидивирующего герпетического стоматита у школьников городской гимназии // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 7. – С. 23–24.

2. Горбачёв В.В., Горбачёва В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы: справочник. – Минск: Книжный дом, Интерпрессервис, 2002. – 544 с.

3. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.А. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.

4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. - СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.

5. Мельниченко А.В., Мезенцева М.В., Шаповал И.М., Трегубова М.И., Подчерняева Р.Я., Львов Н.Д. // Вопросы вирусологии. – 2011. – Т. 56, № 6. – С. 33–36.

6. Микронутриенты в питании здорового и больного человека: справочное руководство по витаминам и минеральным веществам / Е.А. Тутельян, В.Б. Спиричев, Б.П. Суханов, В.А. Кудашева. – М.: Колос, 2002. – 424 с.

7. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Халдин А.А. // Российский медицинский журнал. – 2001. – №6. – С. 37–38

8. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.

9. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.

10. Халдин А.А., Львов А.Н., Маркова Ю.А., Чистик О.В. // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010.– Т.2, № 2. – С. 59–65.

11. Циммерманн М. Микроэлементы в медицине (по Бургерштайну): пер. с нем. – М.: Арнебия, 2006. – 288 с.

12. Шувалова Е. П. Инфекционные болезни. - М.: Медицина, 2005. – 695 с.

13. Amsterdam J. D., Maislin G., Rybakowski J. A possible antiviral action of lithium carbonate in Herpes simplex virus infections // Biol. Psychiatry. – 1990. – Vol. 27. – P. 447-453.

14. Baeten J.M., McClelland R.S., Corey L., Overbaugh J., Lavreys L., Richardson B.A., Wald A., Mandaliya K., Bwayo J.J, Kreiss J.K. // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 189, №8. – P. 1466–1471.

15. Beauman J.G. Genital herpes: a review. // Am. Fam. Physician. – 2005 – Vol. 72, № 8. – P. 1527-1534.

16. Betanzos-Cabrera G., Ramírez F.J., Muñoz J.L., Barrón B.L., Maldonado R. // J Virol. Methods. – 2004. – Vol. 120, № 2. – P. 161–165.

17. Brody I. Topical treatment of recurrent Herpes simplex and post-herpetic erythema multiforme with low concentrations of zinc sulphate solution // Br. J. Dermatol. – 1981. – Vol. 104. – P. 191–194.

18. Bschor T. Complete suppression of recurrent herpes labialis with lithium carbonate // Pharmacopsychiatry. – 1999. – Vol. 32. – P. 158.

19. Cathcart R.F. Vitamin C in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) // Med. Hypotheses. – 1984. – Vol. 14. – P. 423-433.

20. Choi B., Lee E.S., Sohn S. Vitamin D3 ameliorates herpes simplex virus-induced Behçet's disease-like inflammation in a mouse model through down-regulation of Toll-like receptors. // Clin. Exp. Rheumatol. – 2011. – Vol. 29, № 4, Suppl. 67. – P. 13-19.

21. Eby G.A., Halcomb W.W. Use of topical zinc to prevent recurrent Herpes simplex infection: review of literature and suggested protocols // Med. Hypotheses. – 1985. – Vol. 17, № 2. – P. 157–165.

22. Ericsson Y., Lundbeck H. Antimicrobial effect in vitro of the ascorbic acid oxidation //Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. – 1955. – Vol. 37, № 6. – P. 493-506.

23. European guideline for the management of genital herpes, 2010 / R. Patel, S. Alderson et al. // Int. J. STD AIDS. – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 1–10.

24. Fernández-Romero J.A., Abraham C.J., Rodriguez A., Kizima L., Jean-Pierre N., Menon R., Begay O., Seidor S., Ford B.E., Gil P.I., Peters J., Katz D., Robbiani M., Zydowsky T.M. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56, № 1. – P. 358–368.

25. Finnerty E.F. Topical zinc in the treatment of Herpes simplex // Cutis. – 1986. – Vol. 37, №2. – P. 130–131.

26. Fitzherbert J.C. Genital herpes and zinc // Med. J. Aust. – 1979. – Vol. 1, № 9. – P. 399.

27. Fridlender B., Chejanovsky N., Becker Y. Selective inhibition of Herpes simplex virus type I DNA polymerase by zinc ions // Virology. – 1978. – Vol. 84, № 2. – P. 551–554.

28. Furuya A., Uozaki M., Yamasaki H., Arakawa T., Arita M., Koyama A.H. // Int. J. Mol. Med. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 541–545.

29. Gaby A.R. Natural remedies for Herpes simplex // Altern. Med. Rev. – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. 93–101.

30. Godfrey H.R., Godfrey N.J., Godfrey J.C, Riley D. // Altern.Ther. Health. Med. – 2001. – Vol. 7, № 3. – P. 49–56.

31. Gordon Y.J., Asher Y., Becker Y. Irreversible inhibition of Herpes simplex virus replication in BSC-1 cells by zinc ions // Antimicrob. Agents Chemother. – 1975. – Vol. 8, № 3. – P. 377–380.

32. Gupta P., Rapp F. Effect of zinc ions on synthesis of Herpes simplex virus type 2-induced polypeptides // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1976. – Vol. 152, № 3, – P. 455–458.

33. Hatchell D.L., O'Brien W.J., Taylor J.L., Hyndiuk R.A. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1987. – Vol. 28., № 2. – P. 238–242,

34. Jones R. Genital herpes and zinc // Med J Aust. – 1979. – Vol. 1, № 7 – P. 286.

35. Khozeimeh F., Jafari N., Attar A.M., Jafari S., Ataie M. // Dental Research Journal (Isfahan). – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 19–23.

36. Lieb J. Immunopotentiation and inhibition of herpes virus activation during therapy with lithium carbonate // Med. Hypotheses. – 1981. – Vol. 7, № 7. – P. 885–890.

37. Lopez B.S., Yamamoto M., Utsumi K., Aratsu C., Sakagami H., Lopez B.S. // In Vivo. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 1011–1016.

38. Mostad S.B., Kreiss J.K., Ryncarz A.J., Mandaliya K., Chohan B., Ndinya-Achola J., Bwayo J.J., Corey L. // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181, № 1. – P. 58–63.

39. Nauss K.M., Anderson C.A, Conner M.W., Newberne P.M. // J. Nutr. – 1985. – Vol. 115, № 10. – P. 1300–1315.

40. Nauss K.M., Newberne P.M. Local and Regional Immune Function of Vitamin A Deficient Rats with Ocular Herpes Simplex Virus (HSV) Infections // J. Nutr. – 1985. – Vol.115, № 10. – P. 1316–1324.

41. Patricia A.S., Melinda A.B. The dendritic and T cell response to herpes simplex virus-1 is modulated by dietary vitamin E // Free Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 46, № 12. – P. 1581–1588.

42. Patricia A.S., Melinda A.B. The Immune Response to Herpes Simplex Virus Encephalitis in Mice Is Modulated by Dietary Vitamin E // J Nutr. – 2008. – Vol. 138, № 1. – P. 130–137.

43. Reinhardt A., Sands J. A. , Snipes W. Virucidal activity of retinal // Antimicrob. Agents Chemother. – 1979. – Vol. 16, № 3. – P. 421–423.

44. Shlomai J., Asher Y., Gordon Y.J., Olshevsky U., Becker Y. // Virology. – 1975. – Vol. 66., № 1. – P. 330–335.

45. Skinner G.R., Hartley C., Buchan A., Harper L., Gallimore P. // Med. Microbiol. Immunol. – 1980. – Vol. 168, № 2. – P. 139–148.

46. Tennican P., Carl G., Frey J., Thies C., Chvapil M. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1980. – Vol. 164, № 4. – P. 593-597.

47. Tennican P.O., Carl G.Z., Chvapil M. The diverse effects of topical and systemic administration of zinc on the virulence of Herpes simplex genitalis // Life Sci. – 1979. – Vol. 24, № 20. – P. 1877–1883.

48. Terezhalmy G.T., Bottomley W.K., Pelleu G.B. The use of water-soluble bioflavonoid-ascorbic acid complex in the treatment of recurrent herpes labialis // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 1978. – Vol. 45, № 1. – P. 56–62.

49. Wahba A. Topical application of zinc-solutions: a new treatment for Herpes simplex infections of the skin? // Acta Derm. Venereol. – 1980 – Vol. 60. – P. 175–177.

50. White L.A., Freeman C.Y., Forrester B.D., Chappell W.A. // J. Clin. Microbiol. – 1986. – Vol. 24, № 4. – P. 527–531.

References

1. Vilova K.G., Boeva O.K., Vilova T.V. *Rasprostranennost khronicheskogo recidivirujuschego gerpeticheskogo stomatita u shkol'nikov gorodskoj gimnazii,* Fundamental'nye issledovanija, 2008, no. 7, pp. 23–24.

2. Gorbachjov V.V., Gorbachjova V.N. *Vitaminy, mikro- i makrojelementy: spravochnik*, Minsk, Knizhnyj dom, Interpresservis, 2002, 544 p.

3. Yuschuk N. D., Vengerov Yu. A. (Ed.) *Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo*, Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 1056 p.

4. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. *Gerpesvirusnye infekcija cheloveka: rukovodstvo dlja vrachej*, St.-Petersburg, SpetsLit, 2006, 303 p.

5. Mel'nichenko A.V., Mezenceva M.V., Shapoval I.M., Tregubova M.I., Podchernjaeva R.Ja., L'vov N.D., Voprosy virusologii, 2011, Vol. 56, no. 6, pp. 33-36.

6. Tutelyan E.A., Spirichev V.B., Sukhanov B.P., Kudasheva V.A. *Mikronutrienty v pitanii zdorovogo i bol'nogo cheloveka,* Moscow, Kolos, 2002, 424 p.

7. Polesko I.V., Butov Yu.S., Malinovskaya V.V., Khaldin A.A., Rossijskij medicinskij zhurnal, 2001, no. 6, pp.37–38.

8. Rebrov V.G., Gromova O.A. *Vitaminy, makro- i mikrojelementy*. Moscow, GEOTAR-Media, 2008, 960 p.

9. Skal'nyy A.V., Rudakov I.A. *Biojelementy v medicine*, Moscow, Izdatel'skiy dom «ONIKS 21 vek»: Mir, 2004, 272 p.

10. Khaldin A.A., L'vov A.N., Markova Ju.A., Chistik O.V., Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii, 2010, Vol. 2, no. 2, pp. 59–65.

11. Zimmermann M. *Mikrojelementy v medicine (po Burgershtaynu)* [Burgerstein's Handbook of Nutrition: Micronutrients in the Prevention and Therapy of Disease] Trans., Moscow, Arnebiya, 2006, 288 p.

12. Shuvalova E. P. *Infekcionnye bolezni*, Moscow, Meditsina, 2005, 695 p.

13. Amsterdam J. D., Maislin G., Rybakowski J. *A possible antiviral action of lithium carbonate in Herpes simplex virus infections*, Biol. Psychiatry, 1990, Vol. 27, pp. 447–453.

14. Baeten J.M., McClelland R.S., Corey L., Overbaugh J., Lavreys L., Richardson B.A., Wald A., Mandaliya K., Bwayo J.J, Kreiss J.K., J. Infect. Dis., 2004, Vol. 189, no.8, pp. 1466–1471.

15. Beauman J.G. *Genital herpes: a review*, Am. Fam. Physician., 2005, Vol. 72, № 8, pp. 1527–1534.

16. Betanzos-Cabrera G., Ramírez F.J., Muñoz J.L., Barrón B.L., Maldonado R., J. Virol. Methods, 2004, Vol. 120, no. 2, pp. 161–165.

17. Brody I. *Topical treatment of recurrent Herpes simplex and post-herpetic erythema multiforme with low concentrations of zinc sulphate solution*, Br. J. Dermatol., 1981, Vol. 104, pp. 191–194.

18. Bschor T. *Complete suppression of recurrent herpes labialis with lithium carbonate*. Pharmacopsychiatry, 1999, Vol. 32, pp. 158.

19. Cathcart R.F. *Vitamin C in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*, Med. Hypotheses, 1984, Vol. 14, pp. 423–433.

20. Choi B., Lee E.S., Sohn S. *Vitamin D3 ameliorates herpes simplex virus-induced Behçet's disease-like inflammation in a mouse model through down-regulation of Toll-like receptors*, Clin. Exp. Rheumatol., 2011, Vol. 29, no. 4, Suppl. 67, pp. 13–19.

21. Eby G.A., Halcomb W.W. *Use of topical zinc to prevent recurrent Herpes simplex infection: review of literature and suggested protocols*, Med. Hypotheses, 1985, Vol. 17, no. 2, pp. 157–165.

22. Ericsson Y., Lundbeck H. *Antimicrobial effect in vitro of the ascorbic acid oxidation* ,Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand., 1955, Vol. 37, no. 6, pp. 493–506.

23. Patel R., Alderson S., Geretti A., Nilsen A., Foley E., Lautenschlager S., Green J., van der Meijden W., Gomberg M., Moi H., Int. J. STD AIDS, 2011, Vol. 22, no. 1, pp. 1–10.

24. Fernández-Romero J.A., Abraham C.J., Rodriguez A., Kizima L., Jean-Pierre N., Menon R., Begay O., Seidor S., Ford B.E., Gil P.I., Peters J., Katz D., Robbiani M., Zydowsky T.M., Antimicrob. Agents Chemother., 2012, Vol. 56, no. 1, pp. 358–368.

25. Finnerty E.F. *Topical zinc in the treatment of Herpes simplex*, Cutis., 1986, Vol. 37, no. 2, pp. 130–131.

26. Fitzherbert J.C. *Genital herpes and zinc*, Med. J. Aust., 1979, Vol. 1, no. 9, p. 399.

27. Fridlender B., Chejanovsky N., Becker Y. *Selective inhibition of Herpes simplex virus type I DNA polymerase by zinc* ions, Virology, 1978, Vol. 84, no. 2, pp. 551–554.

28. Furuya A., Uozaki M., Yamasaki H., Arakawa T., Arita M., Koyama A.H., Int. J. Mol. Med., 2008, Vol. 22, no. 4, pp. 541–545.

29. Gaby A.R. *Natural remedies for Herpes simplex*, Altern. Med. Rev., 2006, Vol. 11, no. 2., pp. 93–101.

30. Godfrey H.R., Godfrey N.J., Godfrey J.C., Riley D., Altern.Ther. Health. Med., 2001, Vol. 7, no. 3, pp. 49-56.

31. Gordon Y.J., Asher Y., Becker Y. *Irreversible inhibition of Herpes simplex virus replication in BSC-1 cells by zinc ions*, Antimicrob. Agents Chemother., 1975, Vol. 8, no. 3, pp. 377–380.

32. Gupta P., Rapp F. *Effect of zinc ions on synthesis of Herpes simplex virus type 2-induced polypeptides,* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1976, Vol. 152, no. 3, pp. 455–458.

33. Hatchell D.L., O'Brien W.J., Taylor J.L., Hyndiuk R.A., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, Vol. 28, no. 2, pp. 238–242,

34. Jones R. *Genital herpes and zinc*, Med. J. Aust., 1979, Vol. 1, no. 7, p. 286.

35. Khozeimeh F., Jafari N., Attar A.M., Jafari S., Ataie M., Dental Research Journal (Isfahan), 2012, Vol. 9, no. 1, pp. 19–23.

36. Lieb J. *Immunopotentiation and inhibition of herpes virus activation during therapy with lithium carbonate*, Med. Hypotheses, 1981, Vol. 7, no. 7, pp. 885–890.

37. Lopez B.S., Yamamoto M., Utsumi K., Aratsu C., Sakagami H., In Vivo, 2009, Vol. 23, no. 6, pp. 1011–1016.

38. Mostad S.B., Kreiss J.K., Ryncarz A.J., Mandaliya K., Chohan B., Ndinya-Achola J., Bwayo J.J., Corey L., J. Infect. Dis., 2000, Vol. 181, no. 1, pp. 58–63.

39. Nauss K.M., Anderson C.A, Conner M.W., Newberne P.M., J. Nutr., 1985, Vol. 115, no. 10, pp. 1300–1315.

40. Nauss K.M., Newberne P.M. *Local and Regional Immune Function of Vitamin A Deficient Rats with Ocular Herpes Simplex Virus (HSV) Infections*, J. Nutr., 1985, Vol.115, no. 10, pp. 1316–1324.

41. Patricia A.S., Melinda A.B. *The dendritic and T cell response to herpes simplex virus-1 is modulated by dietary vitamin E*, Free Radic. Biol. Med., 2009, Vol. 46, no. 12, pp. 1581–1588.

42. Patricia A.S., Melinda A.B. *The Immune Response to Herpes Simplex Virus Encephalitis in Mice Is Modulated by Dietary Vitamin E*, J. Nutr., 2008, Vol. 138, no. 1, pp. 130–137.

43. Reinhardt A., Sands J. A., Snipes W. *Virucidal activity of retinal*, Antimicrob. Agents Chemother., 1979, Vol. 16, no. 3, pp. 421–423.

44. Shlomai J., Asher Y., Gordon Y.J., Olshevsky U., Becker Y., Virology, 1975, Vol. 66, no. 1, pp. 330–335.

45. Skinner G.R., Hartley C., Buchan A., Harper L., Gallimore P., Med. Microbiol. Immunol., 1980, Vol. 168, no. 2, pp. 139–148.

46. Tennican P., Carl G., Frey J., Thies C., Chvapil M., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1980, Vol. 164, no.4, pp. 593–597.

47. Tennican P.O., Carl G.Z., Chvapil M. *The diverse effects of topical and systemic administration of zinc on the virulence of Herpes simplex genitalis*, Life Sci., 1979, Vol. 24, no. 20, pp. 1877–1883.

48. Terezhalmy G.T., Bottomley W.K., Pelleu G.B. *The use of water-soluble bioflavonoid-ascorbic acid complex in the treatment of recurrent herpes labialis*, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1978, Vol. 45, no. 1, pp. 56–62.

49. Wahba A. *Topical application of zinc-solutions: a new treatment for Herpes simplex infections of the skin?*, Acta Derm. Venereol., 1980, Vol. 60, pp. 175–177.

50. White L.A., Freeman C.Y., Forrester B.D., Chappell W.A., J. Clin. Microbiol., 1986., Vol. 24, no. 4, pp. 527–531.

Рецензенты:

Исаков В.А., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Росздрава», г. Санкт-Петербург;

Козлов В.К., д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург.

Работа получена редакцией 03.07.2012.

УДК 616.43/45:616.71-001.5-007.234

НЕДОСТАТКИ В ПРОЦЕССЕ РЕАЛИЗАЦИИ ОТКРЫТИЯ Г.А. ИЛИЗАРОВА И АЛГОРИТМ ДОСТИЖЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА

Свешников А.А.

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова Минздравсоцразвития РФ», Курган, www.ilizarov.ru, e-mail: asveshnikov@mail.ru

В процесс обследования самыми современными методами 53000 больных после травм, с уравниванием длины укороченной конечности, замещения дефектов костной ткани были выявлены недостатки в реализации лечения по Г.А. Илизарову, установлены причины недостаточной активности репаративного процесса и создан алгоритм для его оптимальной активности. Настало время лечить не только место перелома, но и незамедлительно нормализовать все измененные сразу после травмы функции организма, чтобы репаративный процесс протекал в самых благоприятных условиях. Поэтому могут измениться уже известные сроки формирования костных регенератов и темпы дистракции. Если использовать высокочастотные автодистракторы, полноценное питание, достаточное количество минеральных веществ, регулировать микровибрационный фон мышц во всем теле и в месте перелома, возможно, будет формироваться полноценная кость. Претерпел изменения и старый способ характеристики объекта научных наблюдений у больных. Раньше для этого достаточно было написать число больных, их пол и возраст. Сегодня же обязательно нужно разделить больных на группы в зависимости от соматотипа и дефицита минералов в скелете. Только при таком условии другие практические врачи смогут реально воспользоваться накопленными научными данными в процессе лечения больных.

Ключевые слова: переломы, удлинения укороченной конечности, чрескостный остеосинтез, остеопороз, алгоритм максимальной регенерации

SHORTCOMINGS IN THE IMPLEMENTATION OF OPENING G.A. ILIZAROV AND ALGORITHM FOR BEST ACTIVITY OF REPARATIVNOGO PROCESS

Sveshnikov A.A.

Federal State Budgetary Institution Russian Ilizarov Scientific Center Restorative Traumatology & Orthopaedics, Ministry of Healthcare of Russia, Kurgan, www.ilizarov.ru, e-mail: asveshnikov@mail.ru

In this survey the most modern methods of 53000 patients after traumas, with issues pertaining to the length of the shorter limb bone defects filling identified gaps in the medical process on G.a. Ilizarov, are the reasons for the lack of activity of reparativnogo process and created an algorithm for the best activity. It is time to treat not only the place of fracture, but immediately normalize all changed immediately after an injury to body functions reparativnyj process takes place under the best conditions. Therefore, there might be changes in the already known dates of bone regeneratov and rate of distraction. If you use high frequency avtodistraktory, good nutrition, enough minerals to regulate mikrovibracionnyj von muscles throughout the body and in the place of fracture might be a full bone. Changed and the old way as objects of scientific observation of patients. Before this it was enough to write a number of patients, their gender and age. Today, it is necessary to divide patients into groups depending on the somatotipa and lack of minerals in the skeleton. Only then the other clinicians will be able to really take advantage of accumulated scientific data in the treatment of patients.

Keywords: fractures, osteoporosis, osteosynthesis čreskostnyj equalization algorithm of maximum length limb regeneration

«Травма поражает целый организм гораздо больше и глубже, чем это себе представляют»

Н.И. Пирогов

Заявка на регистрацию открытия Г.А. Илизарова была подана в 1970 году, а открытие признано только через 18 лет – в 1988 году. Столь длительный срок для признания обусловлен тем, что были серьезные замечания со стороны медицинских работников. Ведь важно не только сказать, что при напряжении происходят регенерация и рост ткани, но и что эта процедура не вызывает тяжелых изменений в организме. Вполне понятно также, что любая закономерность именуется открытием лишь тогда, когда она всесторонне обоснована и подкреплена убедительнейшими данными. Она должна позволять выполнять лечение с идеальным успехом и без каких-либо осложнений [1]. А доказательств у Илизарова в то время не было. Никакое оборудование не начало поступать. Поэтому звучали слова «слесарный подход» к лечению человека. А когда в институте стали появляться сведения о нарушениях в организме в процессе лечения, стали запрещать в институте говорить и писать о них. «Ничто не должно бросать тень на метод Г.А. Илизарова». По этой причине, когда в медицинской академии (АМН СССР) неоднократно ставили вопрос об избрании Г.А. Илизарова академиком, итог голосования всегда звучал решительно: «нет» [5]. Провести Илизарова в академики удалось там, где мало меди-

ков – в АН СССР и только по специальности – физиология (а Г.А. Илизаров ведь травматолог-ортопед! Какой из него физиолог! В таких случаях говорят «лучше хоть что-то, чем ничего»).

Сегодня, спустя 25 лет с момента утверждения открытия, несмотря на широчайшую пропаганду, чрескостный остеосинтез используется всего лишь в 0,5 % случаев при очень тяжелых повреждениях и заболеваниях скелета, когда человека следует собрать буквально по кусочкам, иначе он умрет.

В Центре Илизарова я работаю 37-й год – с 17 января 1976 года. Из них 28 лет заведовал самой современной и единственной в то время лабораторией радионуклидной диагностики, оснащенной самым современным диагностическим оборудованием. В лаборатории обследовано 53000 больных. У больных исследовал состояние всех органов и систем [9]. Это позволило знать обо всех недостатках лечебного процесса по Г.А. Илизарову и, как итог, создать алгоритм для ведения репаративного процесса на самом высоком уровне. Эти материалы и предлагаю для рассмотрения.

В двух словах следует сказать, как было сделано открытие Г.А. Илизарова: при лечении перелома лаборантке было поручено делать банальную процедуру – немного закручивать гайки аппарата Илизарова, чтобы костные фрагменты после перелома плотнее соприкасались и быстрее срастались. Но так как подкручивание гаек не женское дело, лаборантка стала делать все наоборот – понемногу их раскручивать. Через некоторое время, сделали, рентгеновский снимок, чтобы посмотреть сросся ли перелом, но оказалось, что отломки, наоборот, разошлись, а между ними образовалась какая-то ткань. Начался ажиотаж об открытии, Г.А. Илизарова «носили на руках», о медсестре тут же забыли. А может быть она сейчас и жива? О ней старожилы говорят молодежи шопотом!

Чтобы поразить воображение, первоначально гнались за формированием огромных минерализованных органических регенератов (только наивный человек мог подумать, что с помощью кручения гаек может вырасти кость) – длиной до 50 см, но приезжавшие врачи не столько радовались, сколько ужасались – как такое можно сделать у человека [3]. Поэтому сегодня установлен предел – 8 см за один приезд (этап) на лечение.

Материл и методы исследования

Проведено всестороннее обследование 53000 больных с переломами костей конечностей в возрасте 18–55 лет, а также с уравниванием длины укороченной конечности (возраст больных – 14,9 ± 1,5 года, анатомическое укорочение сегмента составляло 5,9 ± 2,1 см), лечившихся методом чрескостного остеосинтеза. В процессе лечения определяли минеральную плотность костей (МПК) и регенератов на рентгеновском двухэнергетическом костном денситометре фирмы «GE/Lunar Corp.» (США) серии DPX, модель NT. Магистральное кровообращение исследовали с альбумином человеческой сыворотки (фирма «CIS», Франция), меченным по ^{99м}Tc, на эмиссионном фотонном компьютерном томографе (гамма-камера) – «Фо-гамма 3ЛЦ-75» фирмы «Nuclear Chicago» (США) Тканевой кровоток изучали с ^{133}Xe. Состояние костеобразования определяли на гамма-камере после внутривенного введения ^{99м}Tc-пирофосфата.

Концентрацию гормонов стресс-группы (АКТГ, кортизол, альдостерон), остеотропных гормонов (паратиреоидный, кальцитонин), а также соматотропина, кальцитонина, половых гормонов, инсулина и гастрина определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием стандартных наборов. Расчет концентраций проводился на гамма-счетчике. Концентрацию циклических нуклеотидов определяли методом радиоконкурентного анализа с использованием наборов фирмы «Amersham» (Англия). Расчет концентрации проводился на бета-счетчике.

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.

Теперь посмотрим на некоторые серьезные недоработки, которые были установлены нами, и как мы предлагаем их устранять.

Самый первый вопрос, который возникает у ортопеда: на какой день проводить плановые операции (этот же вопрос возникает у оперирующих врачей многих других специальностей). Обычно хирурги считают, что лучше сразу после менструации, что является грубой врачебной ошибкой, которая бытует до сих пор и не только в ортопедии и травматологии, и приводит к нарушению цикла [6]. Чтобы правильно выбрать день операции у данной конкретной женщины нужно знать, в каком цикле идет менструация: в старом или в новом, только что начавшемся? Ответ часто звучит неверно – в старом, хотя на самом деле – в новом. Первым днем нового цикла считается день появления кровянистых выделений. Вы назначаете операцию на второй день после менструации – а это уже 5–6 день нового цикла. В этот день уже одновременно развиваются 10–15 фолликулов. Если вы проводите операцию, они останавливаются в росте, происходит их атрезия. Цикл прерван. Больная нередко сообщает врачу: «Доктор, а у меня внеочередная менструация» (на самом деле это дисфункциональное маточное кровотечение, так как эпителия нет). Что делать врачу? То же, что и при травме – определять концентрацию пролактина и, если требуется, назначать таблетки для снижения его концентрации и этим предупреждать нарушение следующего цикла.

Так на какой же день оперировать? Строго в середине менструального цикла (МЦ) обычного у данной конкретной женщины. Некоторые женщины могут точно определить время разрыва фолликула по немного болезненным сокращениям тянущего характера внизу живота – ткань яичника «помогает» лю-

теинизирующему гормону (ЛГ) разорвать оболочку фолликула. Затем появляется небольшое количество прозрачной жидкости – фолликул разорвался, а в нем много эстрогенов. Операцию можно назначать на следующий день [7]. Но ведь прервется фаза желтого тела! Но это уже не так важно – беременности ведь в этот момент никто не ждет. Будет только укорочен следующий МЦ (за счет отсутствия фазы желтого тела).

Обо всем этом приходится говорить потому, что отдельные врачи и до сих пор придерживаются старого подхода в лечении: важно знать только как собрать аппарат, как его наложить и контролировать темп дистракции, а что в это время происходит в организме больного знать не нужно. Даже кафедра последипломного усовершенствования врачей, функционировавшая долгое время на базе нашего Центра, ни слова не говорила о том, что такое посттравматический остеопороз и как с ним бороться, какие изменения возникают в органах и тканях человека, обеспечивающих репаративный процесс (белки, минералы, гормоны) после переломов и уравнивания длины конечностей, как восстановить нарушенный менструальный цикл, какой алгоритм для оптимальной активности репаративного костеобразования при чрескостном остеосинтезе. Для кафедры это все мелочи! Зачем приехавшему на курсы и ничего еще не знающему о методе Илизарова врачу рассказывать о таких «тонкостях»? Они ведь могут «отпугнуть» от метода. Поэтому, вероятно, и курсантов сейчас не стало – как наложить аппарат все знают, а «ерунду» знать не нужно.

Ракурс на учет всех нежелательных отклонений не воспринимался врачами и научными сотрудниками в то время в нашем институте, в частности, изучение МЦ как источник гормонов для регенерации. Вот высказывание в то время по этому вопросу одного из членов нашего ученого совета: «Ну уж, «ребята», если при чрескостном остеосинтезе нарушается даже МЦ, то делать нам здесь больше нечего, пошли по домам!» (понятно, что в таком высказывании звучит непонимание того, что нарушение МЦ – следствие травмы, как самого сильного стресс-фактора, которое пролонгируется напряжением тканей как при фиксации перелома, так и при уравнивании длины конечностей, а также при исправлении деформаций и замещении дефектов).

Получив новое оборудование и располагая новыми данными, Г.А. Илизаров поднял, но не во врачебной аудитории, невероятный шум вокруг своего открытия, и с помощью огромных связей на всех уровнях и практически во всех инстанциях, сумел оформить это в виде открытия.

Данные, полученные на новейшем оборудовании, поступившем в институт, позволили не только показать, что открытие нарушает МЦ и, если немедленно не принять меры, то может произойти угасание функции яичников и женщина станет бесплодной. Ведь физиологам известно, что при напряжении и растяжении тканей с периферии в кору головного мозга приходит информация, вызывающая образование доминанты в коре и торможение в гипоталамусе. Это ведет к тому, что тормозится образование нейрогормонов, в частности, фол- и люлиберинов, а в гипофизе уменьшается образование ФСГ и ЛГ. Кроме этого, освобождение гипофиза от тормозящего влияния гипоталамуса приводит к увеличению концентрации пролактина. В итоге не только обрывается МЦ, но и замедляется синтез белка, активность остеобластов и процесс минерализации регенерата. Больные иногда месяцами ходят и спрашивают: «Доктор, когда же регенерат у меня минерализуется?». А доктор, знающий только, как наложить и снять аппарат, и не понимающий сущности протекающих процессов, беспомощно разводит руками и говорит: «Будем надеяться, что скоро».

Очень важно указать, что напряжение тканей, создающееся при их растяжении, значащееся в открытии, нарушает кровообращение, ослабляет или полностью прекращает микровибрацию мышечных волокон и препятствует поступлению питательных веществ и минералов к регенерату. Неужели Г.А. Илизаров, будучи академиком большой академии (АН СССР) по специальности «физиология», не знал, что в результате напряжения тканей путем растяжения, кость не может вырасти, как и мягкие ткани, так как снижается или совсем прекращается микровибрация мышечных волокон – основной и единственный определенный природой путь перемещения питательных веществ из интерстициального пространства к клеткам тканей и удаления разрушенных клеток? Снижается микровибрация мышечных волокон не только местно в области перелома, но и во всей конечности, изменяется общий вибрационный (энергетический) фон организма, во внутренних органах и поэтому изменяется их функциональное состояние. Но что-то же растет? Видно ведь на рентгеновских снимках! Важно отметить, что расти ничего не растет – нет доставки питательных веществ, а на рентгеснимках видны коллагеновые фибриллы, удлиняющиеся при начавшемся растяжении, и постепенно минерализующиеся минералами из концов отломков. Следует пояснить, процедуру уравнивания длины конечности или замещения дефекта: вначале на 7–8 дней остеотомированные костные отломки прижимают друг к другу, чтобы слиплись коллагеновые фибриллы. Затем костные фрагменты начинают растягивать в разные стороны (дистракция). У конца каждого фрагмента волокна растягиваются на 3–4 см. Те, которые уже максимально удлинились, минерализуются минералами из концов отломков. Некоторые более длинные волокна продолжают растягиваться, но их мало и поэтому в центре регенерата постепенно формируется так называемая срединная зона просветления регенерата. Вот все это и видно на снимках, так как никаких питательных веществ и минералов для роста ткани не получают (они растянуты!). Это сугубо местный процесс. Никакая кость, никакие мягкие ткани, вырасти просто не могут! Если формировать длинный регенерат, то при отсутствии роста, спицы начинают прорезать растянутые ткани. Это экспериментаторы и клиницисты придумали темп удлинения 0,5 или 1,0 мм за четыре приема (рукой) в сутки.

Сейчас мы дожили до такого момента, когда приходится прилагать все усилия к снятию напряжения тканей, то есть совершать действия, обратные тем, на которые указано в открытии Г.А. Илизарова «управлять процессами выращивания костной и мягких тканей». А кто видел больного, у которого бы выросла кость, а не регенерат? А почему? Да потому, что нет доставки питательных веществ к тканям. Уменьшения напряжения тканей решили добиваться с помощью высокочастотных автодистракторов, которые готовили конструкторы под руководством проф. А.В. Попкова. Они имитировали темп роста костной и мягких тканей, обусловленный природой.

Открывать доступ питательных веществ из интерстициального пространства к костным клеткам с помощью микрофибраций мышечных волокон (как

предусмотрено природой) начал несколько лет назад д.м.н. Федоров из ООО в Москве. Он изобрел аппарат, обеспечивающий микровибрации мышечных волокон, и применил его при лечении перелома шейки бедренной кости. Перелом сросся на две недели раньше.

Ну а у дистракционных регенератов какая судьба? С концов костных отломков на них наползает надкостница. Остеокласты разрушают регенерат, а остеобласты создают настоящую кость. Она появляется на месте регенерата через 1–1,5 года. Вот только сейчас можно говорить, что образовалась кость. До этого никакого роста тканей не было. Так может быть Г.А. Илизаров (а вернее его лаборантка) обнаружил не факт: при растяжении костных фрагментов ни костная, ни мышечная ткани не растут, а артефакт: при растяжении костных фрагментов между ними образуется минерализованное органическое вещество, оно может быть использовано на практике при замещении дефектов костной ткани. Этот артефакт и используется на практике.

В первые 8 лет работы в Кургане меня не выпускали на трибуну проходивших у нас конференций. Только в 1983 году было разрешено это сделать в течение трех минут. В этом же году были опубликованы и тезисы [4]. В течение следующих 10 лет я не мог опубликовать результаты исследования функционального состояния внутренних органов при чрескостном остеосинтезе, так как сведения о любых изменениях в организме, как сказал один из ведущих травматологов, «могут бросить тень на метод». Это удалось сделать только в 1999 году. Мною подробно были описаны изменения в органах и системах, встречающиеся при чрескостном остеосинтезе [9], выяснен механизм их развития и указано, как их устранить. Но все это было врачам не нужно. Для них, привыкших к утверждению о том, что аппарат избавляет от всех болезней, это было чем-то очень далеким. Никого не интересовала степень изменения психологии личности больных после травмы, уровень ситуационной тревожности у них, никто не рекомендовал больным индивидуальные вербальные схемы для снятия психической напряженности, чтобы не тратилась впустую жизненная энергия, необходимая для костеобразования. Создавалось такое впечатление будто перед травматологом не живой человек (больной), а собранный из металла макет (фигура), наподобие тех, которые сегодня стоят в нашем музее. Никого не интересовало, что изменение функционального состояния органов и систем замедляет активность репаративного процесса [8], что при нехватке белка и минеральных веществ в пище лечение может закончиться неправильно сросшимся переломом, ложным суставом, деформацией костей в месте перелома («это все кто-нибудь долечит, потом выправят»). В медицине ведь брак именуется ласковым словом «осложнение» (говорят и пишут при таком-то лечении бывает столько-то осложнений). Причины обычно никто не описывает, хотя они и лежат на поверхности – недостаточная квалификация оперировавшего врача, неадекватные методы диагностики, лекарства невысокого качества, нежелание поинтересоваться состоянием МЦ и концентрацией половых гормонов, ответственных за репаративный процесс: «человек и без выяснений походит и с кривой ногой. Инвалидность ведь дают! Главное – гнать вал и блистать на его вершине!».

На Международной конференции 2011 года, проходившей у нас в Центре в день 40-летия, мне дали, наконец, возможность выступить, опубликовали четверо моих тезисов, в том числе и задачи по профилактике остеопороза (правда, наши местные рецензенты постарались урезать относящиеся именно к ним для исполнения задачи РАМН и переложить их на других), которые поставило перед нашим Центром Бюро Отделения профилактической медицины РАМН (решение от 14.04.2009 г.). Два года они тщательно скрывались от сотрудников [10]. А ведь в задачу Центра входило разработать и утвердить план мероприятий. Некоторые по незнанию и нежеланию заниматься остеопорозом стали говорить, что остеопороз – это социальная проблема, не нам ее поднимать и решать, забывая, что перелом – симптом остеопороза. При укорочениях конечностей также происходит деминерализация. Таких больных у нас 90%. Так кому как не нам поднимать и решать эту задачу? Мы впервые в бывшем Союзе, стали обладателями костных денситометров, создали научную школу «Минеральная плотность костей скелета», в которой подготовлено 26 кандидатов и докторов наук, опубликовали 1070 работ. Мы и никто другой не может быть лидером в лечении больных остеопорозом даже в рамках ООН.

Результаты морфологических и электронномикроскопических исследований, темпы удлинения конечности, установленные в ранние годы, проводились (по незнанию положения дел) на голодавших собаках: мясо третьего сорта для них выписывали в достаточных количествах, но его съедали работники вивария, дружно ежедневно собиравшиеся в обеденный перерыв за столом на кухне вивария. Собакам бросали лишь кости, чтобы у экспериментаторов не возникло подозрение о том, что собаки голодают. Но нарушение заметили диссертанты, у которых ограничено время на написание диссертаций, и установили, что регенерат образуется слабо от недостатка питания и начали бить тревогу. Неоднократно поэтому происходили «разборки» в виварии. Кончилось тем, что работникам вивария запретили в обеденный перерыв приходить на кухню. Не все было благополучно и на клинической кухне: несколько раз устраивали проверки по поводу того, кто что несет в сумках после окончания смены и обнаруживали, что работники кухни уносят продукты (ведь в клинике 800–900 человек и закупаются хорошие продукты, сколько ведь можно унести!). Для большей строгости привлекали даже милицию, которая принимала определенные меры. Калорийность пищи, которую ел больной, и содержание в ней минеральных веществ никто никогда не считал. Больные из зарубежных стран также заявляли, что им мало дают мяса, которое нужно для успешного роста регенерата. Начали приносить им мясо в пакетах, чтобы они сами его варили или жарили. С лечившимися в клинике местными жителями было проще. Вот слова одного из посетителей больного в клинике: «Вчера мой отец шел из дома в сарай, на тропинке подскользнулся, упал и сломал ногу. Сегодня несу ему жареного гуся и беляшей с мясом целую сумку». Поэтому следует считать, что сейчас действующие темпы дистракции и сроки лечения установлены в условиях дефицита белка и минеральных веществ в пище и в подавляющем большинстве случаев – половых гормонов.

Не решалась задача определить, сколько суммарно времени уходит на формирование кости на основе регенерата (дистракция, фиксация, реабилитация, нахождение больного на больничном листе и группе инвалидности), какова стоимость каждого сантиметра

сформированного регенерата для уравнивания длины конечности или замещения дефекта по методу чрескостного остеосинтеза. Естественно напомнить какова «судьба» регенерата. На него «наползает» с костных фрагментов надкостница и остеокласты начинают разрушать регенерат, а остеобласты строят нормальную кость. Так не проще ли сразу задать высокодробный темп удлинения и пытаться выращивать кость, как и предусмотрено природой, а не регенерат? Как просто думать об этом сейчас! Но Г.А. Илизарову нужна была реклама, удивлять мир огромными выращенными регенератами и вылеченными конечностями! На одной из международных конференций (при жизни Илизарова) у нас в зале даже зазвучали слова «за такие чудесные результаты – нобелевская премия».

Обо всем этом приходится говорить потому, что отдельные врачи и до сих пор придерживаются старого подхода в лечении: важно знать только, как собрать аппарат, как его наложить и контролировать темп дистракции, а что в это время происходит в организме больного знать не нужно.

Проанализировав все имеющиеся недостатки в процессе лечения 53000 больных, мною предложен следующий алгоритм.

Результаты исследований и их обсуждение

1. Как определить день начала репаративного процесса после перелома или при формировании регенерата для уравнивания длины конечности?

Самым чувствительным методом, по которому можно судить о начавшемся репаративном процессе, является определение концентрации циклических нуклеотидов. Концентрация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в первые дни после перелома или операции увеличена, но быстро снижается и становится нормальной на 15–16 дни. Концентрация второго циклического нуклеотида – гуанозинмонофосфата (цГМФ) медленно нарастает. Определяют их отношение. В месте, где кривая отношения опускается ниже нормальных значений, и есть первый день начала репаративного процесса. Чаще всего это 8-й день от момента травмы. Затем нарастает активность репаративного процесса и он бурно развивается до 26 дня. С 28-го дня величина отношения нуклеотидов находится уже в пределах нормальных значений и темп интенсивности репаративного процесса начинает уменьшаться.

2. Измененная концентрация гормонов и низкая или отсутствующая микровибрация мышечных волокон как причины ослабления репаративного процесса.

2.1. Повышенная концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ) предназначена природой для обнажения концов костных фрагментов и соприкосновения органической основы обеих фрагментов. Одновременно он стимулирует выработку в почках витамина D_3, который способствует всасыванию кальция в кишечнике. С этого момента начинается формирование регенерата. Но нужна еще и нормальная концентрация половых гормонов. Они взаимодействуют с рецепторами остеобластов и стимулируют их активность, о чем судят по содержанию остеокальцина в крови. При недостаточном содержании половых гормонов репаративный процесс развивается медленно, ослаблена минерализация регенерата и поэтому в крови длительно повышена концентрация ПТГ, что приводит к существенной деминерализации трабекулярной ткани во всем скелете.

2.2. Сниженное содержание соматотропина, катехоламинов, тиреостимулирующего гормона и повышенная концентрации кортизола и паратиреоидного гормона. Это приводит к генерализованной потере минералов. Поэтому и существуют такие понятия, как посттравматическая остеопения и остеопороз.

2.3. Велико влияние сниженной концентрации остеокальцина, кальцитриола и других биологически активных веществ на ослабление активности репаративного костеобразования и кровообращения в конечности после травм и уравнивания длины конечности.

2.4. Полному восстановлению МЦ (после первоначального стресса) мешает напряжение тканей в месте перелома и при формировании регенерата. Напряжение в тканях вызывает торможение в гипоталамусе, что приводит к уменьшению выработки нейрогормонов (в частности, фол-либерина и люлиберина), поэтому в гипофизе снижена продукция фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов и недостаточно развивается фолликул в яичнике. Как следствие – недостаточная концентрация половых гормонов.

Гипофиз при уменьшении тормозящего влияния гипоталамуса продуцирует пролактин, тормозящий МЦ.

3. Функциональная напряженность сердечно-сосудистой системы в силу приспособительной реакции на травму, особенно у пожилых и старых людей. В итоге – мало крови в сосудах конечности, поэтому и ослаблена регенерация.

4. Снижение функционального состояния психосоматических органов (желудок, печень и желчный пузырь, поджелудочная железа, ЖКТ в целом, почки) ослабляет активность репаративного процесса. Все 40 лет никто не ставил вопрос о том, что именно эти органы определяют течение репаративного процесса и возможный темп дистракции. Говорилось о том, что все зависит от аппарата. Но ведь аппарат – всего лишь металлическая конструкция, а регенерат – это минерализованная органическая основа. Именно внутренние органы образуют все это. А об их состоянии никто ничего не хотел знать. Но можно подумать, что ничего не делалось. Нами все это изучалось. Но их функции никого не интересовали и не инте-

ресуют, так эти знания «могут бросить тень на метод». Сегодня именно такие знания нужны, чтобы лечить больных, а не тянуть из них регенерат и восхищаться аппаратом.

5. Уменьшенная в результате травмы или уравнивания длины конечности двигательная активность без осевой нагрузки на скелет.

6. Существенно ослабленная микровибрация мышечных волокон, которые, как и кости, фиксированы спицами не только в месте травмы, но и во всем поврежденном сегменте. А микровибрация – главная энергия для транспорта питательных веществ и клеток в организме. Поэтому затруднена доставка питательных веществ к костным клеткам, в частности, к месту перелома, а также удаление погибших клеток из места повреждения.

7. При травме страдают не только психосоматические функции, но и микровибрационный фон всего тела человека и это ухудшает питание клеток печени, почек, спинного мозга (для поддержания микровибрационного фона в указанных органах уже имеются и продаются небольшие аппараты). В результате ограничивается образование необходимых для репаративного процесса ингредиентов. Важная задача – создать аппаратики для стимуляции мышечных волокон в месте перелома. Они должны располагаться между кольцами над регенератом. Для этого в каждом кольце должно быть небольшое отверстие для закрепления растяжек, на которых будет крепиться микровибратор (энергопитание его будет от батарейки). Над остающимися свободными от аппарата участками сегмента конечности (над мышцами) также должен находиться аппаратик для микровибрации мышечных волокон, но уже иной конструкции.

8. Больным необходимо ежедневно 180 г мяса без костей и сухожилий, что эквивалентно 40 г белка, а также нормальное количество минеральных веществ, особенно у пожилых и старых людей. С препаратами, содержащими минералы в повышенных количествах вопрос пока неясен, так как не решен способ их доставки к костным клеткам: приходят они в интерстициальное пространство, а микровибрация мышечных волокон отсутствует, начинается минерализация стенок артерий, и больному наносится вред вместо пользы.

9. То, что некоторым врачам удается сокращать сроки лечения больных после травм и при уравнивании длины конечностей методом чрескостного остеосинтеза, дает основание считать, что при учете вышеуказанных факторов можно вплотную подойти к решению вопроса о формировании полноценной кости, а не регенерата. Регенерат ведь формируется в силу неполноценного обеспечения репаративного процесса необходимыми ингредиентами (белок, гормоны, минералы) и нарушения естественных путей их доставки к месту регенерации в силу снижения микровибрации мышечных волокон.

10. Сказывается изменение психологических свойств личности человека после травмы, высокая ситуационная тревожность, на переживание которой тратится жизненная энергия человека. В нашем Центре есть такие примеры: комбайнер в начале уборки зерновых сломал кости голени, его привезли в институт и наложили аппарат, а ночью он сбежал из клиники, приехал к себе и продолжил работу на комбайне. Для снятия аппарата он приехал только после окончания полевых работ. Когда врачи посмотрели на рентгеновский снимок, то удивились тому, что никаких следов перелома не было видно, а была полноценная кость. Были больные, которые на следующий день после перелома ходили по территории Центра маршевым шагом, и перелом сросся очень быстро.

11. Имеет значение возраст пострадавшего и сниженная в силу этого сопротивляемость организма.

Тактика врача для сбора вышеназванных данных и управления активностью репаративным костеобразованием при переломах и при уравнивании длины конечностей.

1. На 2–3-й день после поступления больного в клинику у него берется 2,0 мл крови. Сыворотка направляется в лабораторию для определения концентрации следующих гормонов:

а) пролактина и эстрадиола (у женщин);

б) тестостерона (у мужчин);

в) паратиреоидного гормона, соматотропина, катехоламинов, тиреостимулирующего гормона и кортизола.

2. В случае увеличения концентрации пролактина в 5–6 раз у женщин принимаются самые энергичные меры к быстрейшему восстановлению менструального цикла путем назначения препаратов, уменьшающих концентрацию пролактина. Повышенная концентрация пролактина и нарушение МЦ являются не только следствием травмы, но и напряжения тканей при дистракции для уравнивания длины конечностей и исправления деформаций.

3. Проводят опрос больных по анкетам для выявления отклонений в менструальном цикле, так как он – основной источник поступления женских половых гормонов. При низкой концентрации половых гормонов будет ослаблена минерализация регенерата и поэтому темп дистракции должен быть уменьшен.

4. Постоянно следят за функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы и при необходимости принимают меры для нормализации.

5. Контролируют степень снижения двигательной активности и частоту микровибраций мышечных волокон в конечности после травмы, так как микровибрацион-

ный фон тела человека – главный источник энергии для транспорта веществ и клеток в организме. Для устранения дефицита микровибраций можно использовать виброакустический аппарат Витафон-2.

6. По психологическим тестам оценивают возможные изменения в психологии человека после травмы (ситуационная тревожность, депрессивность, психоастеничность) и степень изменения психофизиологических функций организма и устраняют отклонения от нормы.

7. При повышенной ситуационной тревожности создают для больных индивидуальные вербальные схемы психической активности. Обучают их методике самовнушения и самогипноза.

8. В истории болезни должен находиться вкладыш, на котором ежедневно записываются съеденные больным белоксодержащие продукты (мясо) и количество полученных минеральных веществ.

9. О состоянии сформированного регенерата (длина за один этап лечения не более 8 см) судят по содержанию в нем минеральных веществ, высоте срединной зоне просветления и ее минерализации. Но такой способ оценки неверный. Верно оценить функциональное состояние органов и систем, обеспечивающих репаративный процесс и если их адаптивные возможности находятся на грани срыва, то дистракцию прекращают независимо от указанных параметров («Нельзя вытягивать из человека последние жилы»).

Заключение

Взяв за основу предложенный алгоритм [5], необходимо начать лечить больных, а не «накладывать» аппарат на конечность. Изучать состояние всех функций, проводить психофизиологические исследования и на первом этапе выдать образцы лечебного процесса хотя бы на единичных больных в каждом отделении, а затем лечить таким способом всех больных [1]. В создании оптимального варианта лечения состоит главная задача научного медицинского центра. Все должно быть построено на глубоких научных изысканиях. Мы должны всегда ясно и четко заявлять, что Центр работает применительно к решению проблемы остеопороза [3]. Поэтому глубина научных исследований очень большая. Лечить больных только на основе научных исследований. В этом случае к нам опять начнут приезжать врачи поучиться тому, как правильно лечить больных в условиях осуществления остеосинтеза. Лишено здравого смысла формировать в неизвестно каких условиях неизвестно какой регенерат. Ведь рядом со сросшимся переломом может возникнуть новый, так как здесь «вытянули» все возможное [4]. Если мы будем упорствовать и все делать с «завязанными глазами» – то путь будет один – превращение научного центра в отдел травмы областной больницы.

Список литературы

1. Свешников А.А. Перспектива развития метода чрескостного остеосинтеза по Г.А. Илизарову в травматологии и ортопедии // Фундаментальные исследования. – 2012.

2. Свешников А.А. Решение проблемы остеомиелита в остеологии // Фундаментальные исследования. – 2012.

3. Свешников А.А. Основные закономерности в изменении минеральной плотности костей скелета после травм и уравнивания длины конечностей // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11, Ч. 1. – С. 126–130.

4. Свешников А.А. Причины снижения и способы восстановления активности репаративного костеобразования после травм и уравнивания длины конечностей // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10, Ч. 2. – С. 384–387.

5. Свешников А.А. Алгоритм для максимальной активности репаративного костеобразования при чрескостном остеосинтезе // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 4.

6. Свешников А.А. Менструальный цикл после травмы и при удлинении конечности // Гений ортопедии. – 1997. – № 3. – С. 28–33.

7. Свешников А.А. Влияние оперативных вмешательств на концентрацию гормонов крови, регулирующих менструальный цикл // Гений ортопедии. – 1998. – № 1. – С. 48–53.

8. Свешников А.А. Зависимость репаративного костеобразования от состояния желудочно-кишечного тракта // Актуальные вопросы ортопедии, травматологии и нейрохирургии: материалы науч.-практ. конф. – Казань, 2001. – С. 49–50.

9. Свешников А.А. Материалы к разработке комплексной схемы корректировки функционального состояния внутренних органов при чрескостном остеосинтезе // Гений ортопедии. – 1999. – № 1. – С. 48–53.

References

1. Sveshnikov A.A. Perspectiva razvitiya metoda chreskostnogo osteosinteza po G.A. Ilizarovu v travmatologii i ortopedii // Fundamentalnye issledovaniya. 2012.

2. Sveshnikov A.A. Reshenie problemi osteomielita v osteologii // Fundamentalnye issledovaniya. 2012.

3. Sveshnikov A.A. Osnovnye zakonomernosti v izmenenii mineralnoy plotnosti kostey skeleta posle travm i uravnivaniya dlini konechnostey // Fundamentalnye issledovaniya. 2011. no 11. Ch.1. pp. 126–130.

4. Sveshnikov A.A. Prichini snizheniya i sposobi vosstanovleniya aktivnosti reparativnogo kosteobrasovania posle travm i uravnivaniya dlini konechnostey // Fundamentalnye issledovaniya. 2011. no. 10. Ch.2. pp. 384–387.

5. Sveshnikov A.A. Algoritm dlya maksimalnoy aktivnosti reparativnogo kosteobrasovaniya pri chreskostnom osteosintese // Fundamentalnye issledovaniya. 2012. no. 4.

6. Sveshnikov A.A. Menstrualniy tsikl posle travm i pri udlinenii konechnosti // Geniy ortopedii. 1997. no. 3. pp. 28–33.

7. Sveshnikov A.A. Vliyanie operativnikh vmeshatelstv na kontsentratsiyu gormonov krovi, reguliruyuschikh menstrualnii tsikl // Geniy ortopedii. 1998. no. 1. pp. 48–53.

8. Sveshnikov A.A. Zavisimost reparativnogo kosteoobrasovaniya ot sostoyaniya zheludochno-kishechnogo tracta. Materialy nauchno-prarticheskoi konferenthii «Actualnii voprosi ortopedii, traumatologii i neirochirurgii». Kazan, 2001. pp. 49–50.

9. Sveshnikov A.A. Materialy k razrabotke kompleksnoy skhemi korrektirovki funktsionalnogo sostoyaniya vnutrennikh organov pri chreskostnom osteosinteze // Geniy ortopedii. 1999. no. 1. pp. 48–53.

Рецензенты:

Колпаков В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, ГОУ ВПО «Тюменская госмедакадемия Минздравсоцразвития РФ, г. Тюмень;

Кузнецов А.П., д.б.н., профессор, академик РАЕ, зав кафедрой анатомии и физиологии ГОУ ВПО «Курганский государственный университет», г. Курган;

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, зам директора ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов.

Работа получена редакцией 26.03.2012.

(http://www.rae.ru/fs/)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

1. Архитектура
2. Биологические науки
3. Ветеринарные науки
4. Географические науки
5. Геолого-минералогические науки
6. Искусствоведение
7. Исторические науки
8. Культурология
9. Медицинские науки
10. Педагогические науки
11. Политические науки
12. Психологические науки
13. Сельскохозяйственные науки
14. Социологические науки
15. Технические науки
16. Фармацевтические науки
17. Физико-математические науки
18. Филологические науки
19. Философские науки
20. Химические науки
21. Экономические науки
22. Юридические науки

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 непереводимых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводимый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «Правила 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, Ь**	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.

3. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

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 менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с 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

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

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 (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание места работы всех авторов. (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), 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. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- **Через «личный портфель» автора**
- **По электронной почте edition@rae.ru**

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора» публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одномоментно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;
- *сведения об авторах;*
- *копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);*
- *сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.*

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо обязательно (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

• копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;

• копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. **Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию статьи 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.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправоверного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мыслей или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

[1]Шварц Ю.Г., [1]Артанова Е.Л., [1]Салеева Е.В., [1]Соколов И.М.

[1]ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

[1]Shvarts Y.G., [1]Artanova E.L., [1]Saleeva E.V., [1]Sokolov I.M.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]…

Список литературы

1….

References

1…

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на русском языке)

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Сарат. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Сарат. 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.UJ. 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.asp7nomers 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).

Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на латинице:

На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

П р 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, No. 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 «ovye 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, pp. 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 posledstvija razrushenija 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)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, 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 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, 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

ПРАВИЛА 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)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

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. Исключение 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:

Taganrogskij 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 ВИНИТИ 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, изобилуют 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 ВИНИТИ.

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.

П р и м е р ы , 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&PHPSESSID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1.**

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с 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, no. 11, pp. 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, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

П р 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, No. 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 «ovye 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, pp. 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 posledstvija razrushenija 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)

Оплата издательских расходов составляет:

3500 руб. – для физических лиц;
4200 руб. – для юридических лиц.

Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.

Банковские реквизиты:
Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»*

*** Просим указывать только одно из предоставленных названий организации. Иное сокращение наименования организации получателя не допускается. При ином сокращении наименования организации денежные средства не будут получены на расчетный счет организации!!!**

ИНН 6453117343

КПП 645301001

р/с 40702810300540002324

Банк получателя: Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»

к/с 30101810300000000836

БИК 046311836

Назначение платежа*: Издательские услуги. Без НДС. ФИО автора.
*В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!

Копия платежного поручения высылается через «Личный портфель автора», 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.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:
1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по **e-mail: edition@rae.ru.**

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

Для физических лиц – 1150 рублей
Для юридических лиц – 1850 рублей
Для иностранных ученых – 1850 рублей

ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	Сч. №	40702810300540002324
Банк получателя	БИК	046311836
Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»	к/с	30101810300000000836

НАЗНАЧЕНИЕ ПЛАТЕЖА: «ИЗДАТЕЛЬСКИЕ УСЛУГИ. БЕЗ НДС. ФИО»

Особое внимание обратите на точность почтового адреса с индексом, по которому вы хотите получать издания. На все вопросы, связанные с подпиской, Вам ответят по телефону: 841-2-56-17-69.

По запросу (факс 841-2-56-17-69, E-mail: stukova@rae.ru) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.

ОБРАЗЕЦ КВИТАНЦИИ

Извещение

СБЕРБАНК РОССИИ *Форма № ПД-4*

ООО «Организационно-методический отдел»
Академии Естествознания

(наименование получателя платежа)

ИНН 6453117343	40702810300540002324
(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)

Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»

(наименование банка получателя платежа)

БИК 046311836	30101810300000000836
КПП 645301001	(№ кор./сч. банка получателя платежа)

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.

Кассир

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 *Форма № ПД 4*

ООО «Организационно-методический отдел» -
Академии Естествознания

(наименование получателя платежа)

ИНН 6453117343	40702810300540002324
(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)

Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»

(наименование банка получателя платежа)

БИК 046311836	30101810300000000836
КПП 645301001	(№ кор./сч. банка получателя платежа)

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

Кассир

Подпись плательщика_____