ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 8 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

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 21.08.2012

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

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Хлебушкин В.М.

Усл. печ. л. 31.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2012/09
Подписной индекс
33297

ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ
д.м.н., профессор Ледванов М.Ю.
д.м.н., профессор Курзанов А.Н.
д.ф.-м.н., профессор Бичурин М.И.
д.б.н., профессор Юров Ю.Б.
д.б.н., профессор Ворсанова С.Г.
к.ф.-м.н., доцент Меглинский И.В.

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

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

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 Максимов В.Ю. (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 Бошенятов Б.В. (Москва)
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)

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)

Химические науки

д.х.н., профессор Брайнина Х.З. (Екатеринбург)
д.х.н., профессор Дубоносов А.Д. (Ростов-на-Дону)
д.х.н., профессор Полещук О.Х. (Томск)

Экономические науки

д.э.н., профессор Безрукова Т.Л. (Воронеж)
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)
д.э.н., профессор Щукин О.С. (Воронеж)

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

№ 8 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

EDITORS-IN-CHIEF

Ledvanov M.Yu. *Russian Academy of Natural History (Moscow, Russian Federation)*
Kurzanov A.N. *Kuban' Medical Academy (Krasnodar Russian Federation)*
Bichurin Mirza I. *Novgorodskij Gosudarstvennyj Universitet (Nizhni Novgorod, Russian Federation)*
Yurov Y.B. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*
Vorsanova S.G. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*
Meglinskiy I.V. *University of Otago, Dunedin (New Zealand)*

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)
Maksimov V.Y. (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)
Boshenyatov B.V. (Moscow)
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)

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

Bezruqova T.L. (Voronezh)
Zaretskij A.D. (Krasnodar)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)
Shukin O.S. (Voronezh)

Chemical sciences

Braynina H.Z. (Ekaterinburg)
Dubonosov A.D. (Rostov-na-Donu)
Poleschuk O.H. (Tomsk)

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

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

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ БЕСПЛОДИИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ
Агаркова Т.А., Кублинский К.С., Меньшикова Н.С., Наследникова И.О., Евтушенко И.Д., Агаркова Л.А., Новицкий В.В. *265*

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ РЕТРОМБОЗОВ КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ
Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф. *271*

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ФЕРМЕНТАМ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ
Александрова Н.В., Бенедицкая Е.В., Александров А.В., Алехина И.Ю., Курбанова Р.Д., Шилова Л.Н., Емельянов Н.И. *274*

ОСОБЕННОСТИ АСИММЕТРИИ ЛИНЕЙНЫХ РАЗМЕРОВ ЛИЦЕВЫХ ЧЕРЕПОВ ЖИТЕЛЕЙ ЮГА РОССИИ
Бахарева Н.С. *279*

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ БЛЯШКА В РЕГИОНАРНЫХ СОСУДИСТЫХ БАССЕЙНАХ ОБЩЕЙ СОННОЙ И БЕДРЕННОЙ АРТЕРИЙ КАК МАРКЕР СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА
Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е. *285*

КОАГУЛЯЦИОННО-ЛИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ
Власов А.П., Анаскин С.Г., Николаев Е.А., Полозова Э.И., Потянова И.В., Тингаев С.В. *289*

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СТРУКТУРА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ, СТРАДАЮЩИХ АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И СМЕШАННОЙ ФОРМОЙ МУКОВИСЦИДОЗА
Водовозова Э.В., Калмыкова А.С., Леденева Л.Н. *294*

РОЛЬ INOS В КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ADMA-ПОДОБНОМ ГЕСТОЗЕ КОРОТКИМИ ЭПИЗОДАМИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Гуреев В.В. *298*

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОДХОДАМИ К ФОЛАТНОЙ ТЕРАПИИ
Гурьева В.А., Костькина Я.М. *302*

МОРФОЛОГИЯ БИОПЛЕНКИ КОЖИ ЛИЦА ПРИ АКНЕПОДОБНЫХ ДЕРМАТОЗАХ, ОСЛОЖНЕННЫХ ДЕМОДЕКОЗОМ
Елистратова Л.Л., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. *308*

АНТИТЕЛА К ФЕРМЕНТАМ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Зборовская И.А., Александров А.В., Алехина И.Ю., Александрова Н.В., Бенедицкая Е.В., Курбанова Р.Д. *311*

ИЗМЕНЧИВОСТЬ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ МОЛОДЫХ МУЖЧИН-СТУДЕНТОВ ПО ДАННЫМ 20-ЛЕТНЕГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
Казакова Г.Н., Синдеева Л.В., Ефремова В.П., Мартиросов Э.Г. 316

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАМКАХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРОЕКТА «ОНКОПАТРУЛЬ»
Казанцева М.В., Самойлик Б.М. 321

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА
Карпов С.М., Христофорандо Д.Ю., Батурин В.А., Карпов А.С. 326

ВЫЯВЛЕНИЕ ТРОМБООПАСНОСТИ КАК РАННЕГО МАРКЕРА ГЕСТОЗА МЕТОДОМ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ
Клименкова В.Ф., Бочков Ю.А., Шписман М.Н., Тютрин И.И. 330

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАКЦИИ ТКАНЕЙ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА НА ДЛИТЕЛЬНОЕ НОШЕНИЕ МЯГКИХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ
Козлова А.В., Витковский Ю.А., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Максименя М.В., Козлов С.А. 334

ИЗМЕНЕНИЕ ЭФФЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ
Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Чумакова С.П., Новицкий В.В. 339

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТЕПЕНИ УПОРЯДОЧЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ ИНФИЛЬТРИРУЮЩЕМ ПРОТОКОВОМ ТИПЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Кометова В.В., Хайруллин Р.М. 344

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯДЕР ДЕРМАЛЬНЫХ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И Т-КЛЕТОЧНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЛИМФОМОЙ КОЖИ
Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Куклин И.А., Сафонова Г.Д., Кадушников Р.М. 350

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ДЛИТЕЛЬНЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
Лямина Н.П., Носенко А.Н., Котельникова Е.В., Разборова И.Б., Карпова Э.С., Орликова О.В. 355

АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ВТОРОГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА
Медведев И.Н., Кутафина Н.В. 362

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИМОПОЭЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ
Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю. 367

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ТУБАЛАРОВ И НЕКОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АЛТАЙ
Мулерова Т.А., Филимонов С.Н., Онищенко Е.Г., Архипова С.В., Краюшкина Н.А., Аверченкова Г.Н., Колбаско А.В. 372

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОГНОЗА РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СКРИНИНГОВЫХ ТЕСТОВ
Омельченко В.П., Бурцев Д.В., Кит О.И., Демидова А.А. 377

ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И МОРФОЛОГИЯ ОЧАГА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ
Осиков М.В., Лихачева А.Г., Телешева Л.Ф. *381*

ПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДИНАМИЧЕСКОГО РАССОГЛАСОВАНИЯ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ВЫГОРАНИИ У ВРАЧЕЙ-СПЕЦИАЛИСТОВ МОЛОДОГО, СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА
Парфёнов Ю.А. *387*

ТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
Полторацкий А.Н., Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Рыжак Г.А., Чаплыгина М.А., Люцко В.В. *392*

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЗАПОРАХ МЕДЛЕННОГО ТРАНЗИТА
Потемин С.Н., Гуменюк С.Е. *396*

ЦИТОКИНОВЫЙ СДВИГ У ПАЦИЕНТОВ С МАНИФЕСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ
Родионова Т.И., Орлова М.М. *402*

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БАЗИСНЫХ ПОЛИМЕРОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ
Рыжова И.П., Денисова В.Ю., Павлова Т.В., Саливончик М.С. *407*

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ Г. СИБАЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ
Семенова И.Н., Рафикова Ю.С., Суюндуков Я.Т., Хакимзянов О.М. *410*

ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ МОТОРИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА
Серикова С.Н. *414*

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА КУКУМАРИИ ЯПОНСКОЙ НА СТРУКТУРУ НАДПОЧЕЧНИКОВ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХОЛОДОВОМ СТРЕССЕ
Солодкова О.А., Зенкина В.Г., Каредина В.С. *419*

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНСУЛЬТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
Стародубцева О.С., Бегичева С.В. *424*

ИНФРАСТРУКТУРА СИСТЕМЫ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ГАЗОВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
Столяров И.А., Хадарцев А.А., Семисынов В.В. *428*

НАРУШЕНИЕ МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В КОНТЕКСТЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ
Стояков А.М., Пиманов С.И., Прощаев К.И., Бессарабов В.И. *432*

ЭКГ-ПАРАМЕТРЫ И СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С РАЗЛИЧНЫМ СРОКОМ ГЕСТАЦИИ
Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б. *435*

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЗОЗАВИСИМОГО ВЛИЯНИЯ ЭМОКСИПИНА В СОСТАВЕ ЛИПОСОМ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ СТАТУС ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ, ПОДВЕРГШЕГОСЯ ТОТАЛЬНОЙ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕПЕРФУЗИИ
Торопова Я.Г., Мухамадияров Р.А., Богданов М.В., Матвеева В.Г., Бобрышева И.В., Головкин А.С. *440*

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С АППЕНДИЦИТОМ
Хворостухина Н.Ф., Рогожина И.Е., Столярова У.В. 447

ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ОПЕРАЦИИ НА ИСХОДЫ АППЕНДЭКТОМИИ У БЕРЕМЕННЫХ
Шапкин Ю.Г., Рогожина И.Е., Маршалов Д.В., Ливадный Г.В., Петренко А.П. 452

ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ РАБОТАЮЩИХ В КОНТАКТЕ С ВРЕДНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ
Шацкая Н.В., Мхитарян А.К., Агранович Н.В. 458

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ
Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В., Шипилов В.А., Рудашова А.С., Варлашина Е.В. 461

Фармацевтические науки

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЗЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФЕРМЕНТ КОЛЛАГЕНАЗУ, НА ТЕРМИЧЕСКИЙ ОЖОГ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Иванкова Ю.О., Абисалова И.Л., Локарев А.В. 466

СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ГИДРАЗИДОВ ФОСФОРИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ
Макарова Е.А., Тарасова Р.И., Семина И.И., Фаттахов Ш.А., Байчурина А.З., Шиловская Е.В., Пашина И.П., Воскресенская О.В., Гараев Р.С. 470

Научный обзор

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ
Протасов А.Д., Кулакова Н.А., Жестков А.В., Костинова Т.А., Штейнер М.Л. 474

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 479

CONTENTS

Medical sciences

POLYMORPHISM OF THE CYTOKINES GENES IN ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED INFERTILITY
Agarkova T.A., Kublinski K.S., Menshikova N.S., Naslednikova I.O., Evtushenko I.D., Agarkova L.A., Novitski V.V. *265*

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS DEVELOPMENT PREDICTOR CORONARY STENT RETHROMBOSIS
Akimtseva E.A., Kotovschikova E.F. *271*

CLINICODIAGNOSTIC VALUE OF ANTIBODIES TO ENZYMES OF PURINE METABOLISM FOR ASSESSING THE ACTIVITY OF PATHOLOGICAL PROCESS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SYSTEMIC SCLERODERMA
Aleksandrova N.V., Beneditskaya E.V., Aleksandrov A.V., Alekhina I.Y., Kurbanova R.D., Shilova L.N., Emelianov N.I. *274*

ASYMMETNRY OF FACIAL CRANIUM LINER SIZES IN SOUTHEN RIGIONS OF RUSSIA
Bakhareva N.S. *279*

THE CAROTID AND FEMORAL ARTERIAL INTIMA-MEDIA THICKNESS AS A MARKER OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS
Bovtyushko P.V., Grishaev S.L., Filippov A.E. *285*

THE COAGULATIVE AND LYTIC CONDITION UNDER ACUTE PANCREATITIS
Vlasov A.P., Anaskin S.G., Nikolaev E.A., Polozova E.I., Potyanova I.V., Tingayev S.V. *289*

CLINICAL CHARACTERISTIC AND STRUCTURE OF ASSOCIATED PATHOLOGY N STAVROPOL REGION CHILDREN SUFFERING FROM ATYPICAL PNEUMONIA, OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND COMPOUND FORM OF MUCOVISCIDOSIS
Vodovozova E.V., Kalmykova A.S., Ledeneva L.N. *294*

INOS ROLE IN IN CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT EXPERIMENTAL ADMA-LIKE PREECLAMPSY BY SHORT ISCHEMIA-REPERFUSION EPISODES
Gureev V.V. *298*

THE COURSE OF PREGNANCY, BIRTH OF CHILDREN AND THE FIRST YEAR OF LIFE IN WOMEN WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA WITH DIFFERENT APPROACHES TO FOLATE THERAPY
Gurieva V.A., Kostkina Y.M. *302*

THE MORPHOLOGY OF BIOFILMS IN THE FACE AT ACNE-LIKE DERMATOSES COMPLICATED BY DEMODEX
Elistratova L.L., Potaturkina-Nesterova N.I., Nesterov A.S. *308*

ANTIBODIES TO ENZYMES OF PURINE METABOLISM: NEW POSSIBILITIES OF LABORATORY DIAGNOSIS OF SYSTEM RHEUMATIC DISEASES
Zborovskaya I.A., Aleksandrov A.V., Alekhina I.Y., Aleksandrova N.V., Beneditskaya E.V., Kurbanova R.D. *311*

VARIABILITY OF CONSTITUTIONAL INDICATIONS IN YOUNG MEN-STUDENTS ACCORDING TO 20-YEAR RETROSPECTIVE RESEARCH
Kazakova G.N., Sindeeva L.V., Efremova V.P., Martirosov E.G. *316*

ONKOPATRUL AS A NEW PROJECT FOR EARLY PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS
Kazantseva M.V., Samoylik B.M. *321*

A NEW LOOK AT THE PATHOGENESIS AND TREATMENT TRIGEMINAL NEURALGIA
Karpov S.M., Christoforando D.Y., Baturin V.A., Karpov A.S. 326

EXPOSURE THE RISK OF THROMBOSIS AS EARLY INDICATOR
OF GESTOSIS BY LOW-FREQUENCY PIEZOTHROMBOELASTOGRAPHY
Klimenkova V.F., Bochkov Y.A., Shpisman M.N., Tyutrin I.I. 330

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TISSUE REACTION IN EYE ANTERIOR PART
WHEN USING SOFT CONTACT LENS FROM DIFFERENT MATERIALS
Kozlova A.V., Vitkovsky Y.A., Fefelova E.V., Tereshkov P.P.,
Maksimenya M.V., Kozlov S.A. 334

CHANGE OF EFFECTOR PROPERTIES OF EOSINOPHIL GRANULOCYTES
IN PULMONARY TUBERCULOSIS
Kolobovnikova Y.V., Urazova O.I., Chumakova S.P., Novitskiy V.V. 339

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INDIVIDUAL PARAMETERS OF THE DEGREE
OF THE TUMOR TISSUE STRUCTURAL COMPONENTS ORDERING
OF THE INFILTRATING DUCTAL TYPE BREAST CANCER
Kometova V.V., Khayrullin R.M. 344

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF NUCLEUSES OF DERMAL
LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS
AND THE T-CELL MALIGNANT LYMPHOMA OF THE SKIN
Kungurov N.V., Kokhan M.M., Kuklin I.A., Safonova G.D., Kadushnikov R.M. 350

CARDOPROTECTIVE EFFECT OF LONGTERM CONTROLLED PHYSICAL
EXERCISES IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE
AFTER ENDOVASCULAR TREATMENT
Lyamina N.P., Nosenko A.N., Kotelnikova E.V., Razborova I.B.,
Karpova E.S., Orlikova O.V. 355

AGGREGATIVE PLATELET ACTIVITY IN HEALTHY PERSONS
THE SECOND COMING OF AGE
Medvedev I.N., Kutafina N.V. 362

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF SOME INDICATORS
OF THYMOPOIESIS AT EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS
Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Y. 367

ARTERIAL HYPERTENSION AND DISTURBANCE OF THE LIPID METHABOLISM
AMONG TUBALARS AND NONINDIGENOUS POPULATION
IN THE ALTAI REBUBLIC
Mulerova T.A., Filimonov S.N., Onishchenko E.G., Archipova S.V.,
Krayshkina N.A., Averchenkova G.N., Kolbasko A.V. 372

MODELLING OF THE FORECAST OF THE CANCER OF THE THICK GUT
AFTER RADICAL OPERATIVE TREATMENT BY RESULTS OF SCREENINGS TESTS
Omelchenko V.P., Burtsev D.V., Kit O.I., Demidova A.A. 377

THE INNATE IMMUNITY INDICATORS AND LESION MORPHOLOGY
IN EXPERIMENTAL THERMAL INJURY
Osikov M.V., Likhacheva A.G., Telesheva L.F. 381

PATHOGENESIS OF DYNAMIC FUNCTIONAL DIVERGENCE IN OCCUPATIONAL
BURNOUT AMONG SPECIALIST DOCTOR YOUNG, MIDDLE-AGED
AND ELDERLY
Parfenov Y.A. 387

THERAPY OF A LUNG CANCER AT ADVANCED AND SENILE AGE AND THE ACCOMPANYING SOMATIC PATHOLOGY TREATMENT PROBLEMS
Poltorackij A.N., Praschayeu K.I., Il'nickij A.N., Ryzhak G.A., Chaplygina M.A., Ljucko V.V. 392

INTESTINAL MOTILITY EVALUATION IN SLOW TRANSIT CONSTIPATION
Potemin S.N., Gumenuk S.E. 396

CYTOKINES DEVIATION OF PATIENTS WITH CLINICAL HYPOTHYROIDISM
Rodionova T.I., Orlova M.M. 402

RESULTS OF BIOLOGICAL RESEARCHES OF BASIC POLYMERS OF STOMATOLOGIC APPOINTMENT
Ryzhova I.P., Denisova V.Y., Pavlova T.V., Salivonchik M.S. 407

ASSESSMENT OF THE HEALTH OF THE WORKING POPULATION OF SIBAJ ACCORDING TO THE RESULTS OF ADDITIONAL MEDICAL EXAMINATION
Semenova I.N., Rafikova Y.S., Suyundukov Y.T., Xakimzyanov O.M. 410

PECULIARITIES OF GASTROINTESTINAL MOTOR ACTIVITY IN PATIENTS WITH GASTRIC ULCER DISEASE
Serikova S.N. 414

EFFECTS EXTRACT OF CUCUMARIA JAPONICA ON STRUCTURE ADRENAL GLANDS WHITE RATS AT COLD STRESS
Solodkova O.A., Zenkina V.G., Karedina V.S. 419

ANALYSIS OF STROKE INCIDENCE OF THE USE OF INFORMATION TECHNOLOGIES
Starodubtseva O.S., Begicheva S.V. 424

THE INFRASTRUCTURE OF HEALTH PROTECTION SYSTEM IN THE WORKERS OF GAS INDUSTRY
Stolyarov I.A., Khadartsev A.A., Semisynov V.V. 428

VIOLATION OF MOTOR-EVACUATION FUNCTION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN THE CONTEXT OF PREMATURE AGING
Stojakov A.M., Pimanov S.I., Prashchayeu K.I., Bessarabov V.I. 432

ECG VALUES AND HEMODYNAMIC INDICES IN PREMATURE NEWBORNS WITH DIFFERENT DURATION OF GESTATION TERMS
Tarakanova T.D., Kozireva T.B. 435

STUDY OF DOSE-EFFECT OF THE EMOXIPIN IN COMPOSITION WITH THE LIPOSOMES ON A CONTRACTIVE FUNCTION AND FREE-RADICAL STATUS OF THE ISOLATED RAT HEARTS AFTER NORMOTERMIC ISCHEMIA AND FURTHER REPERFUSION
Toropova Y.G., Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov M.V., Matveeva V.G., Bobrisheva I.V., Golovkin A.S. 440

IMMUNE SYSTEM CONDITION AT PREGNANT WOMEN WITH APPENDICITIS
Khvorostukhina N.F., Rogozhina I.E., Stolyarova U.V. 447

EFFECT OF THE METHOD OF OPERATION OF OUTCOMES IN PREGNANT APPENDECTOMY
Shapkin U.G., Rogozhina I.E., Marshalov D.V., Livadnuu G.V., Petrenko A.P. 452

PREVENTION OF DENTAL DISEASES AMONG WORKERS IN CONTACT WITH HARMFUL SUBSTANCES
Shatskaya N.V., Mkhitaryan A.K., Agranovich N.V. 458

MEDICO-SOCIAL REHABILITATION OF PATIENTS
WITH OCULAR SURFACE CHANGES
Yanchenko S.V., Sakhnov S.N., Malyshev A.V., Shipilov V.A.,
Rudashova A.S., Varlashina E.V. 461

Pharmaceutical sciences

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF THE OINTMENTS
CONTAINING ENZYME THE COLLAGENASE ON THE THERMAL BURN
IN EXPERIMENT
Ivankova Y.O., Abisalova I.L., Lokarev A.V. 466

SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY AMONG HYDRAZIDES
OF PHOSPHORYLACETIC ACIDS
Makarova E.A., Tarasova R.I., Semina I.I., Fattakhov S.A., Baychurina A.Z.,
Shilovskaya E.V., Pashina I.P., Voskresenskaya O.V., Garaev R.S. 470

Scientific review

VACCINATION OF BACTERIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH COPD
Protasov A.D., Kulakova N.A., Zhestkov A.V., Kostinova T.A., Shteyner M.L. 474

RULES FOR AUTHORS.....479

УДК 618.14002:575.174.015.3 – 06:618.177

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ БЕСПЛОДИИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

[2]Агаркова Т.А., [1]Кублинский К.С., [1]Меньшикова Н.С., [1]Наследникова И.О., [1]Евтушенко И.Д., [2]Агаркова Л.А., [1]Новицкий В.В.

[1]ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российский Федерации, Томск, e-mail: ira_naslednikova@mail.ru;

[2]ФБГУ «НИИАГП СО РАМН», Томск, e-mail: mailto:agarkina@mail.ru)

С привлечением современных молекулярно-генетических методов исследования установлено, что распределение аллельных вариантов генов цитокинов среди пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием характеризуется преобладанием генотипов AAполиморфного участка G-308Aгена TNFA, TT полиморфизма C-509T гена TGFB, GGполиморфного локуса T-330G гена IL2 и TT полиморфного участка C-590T гена IL4. Относительный риск развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия связан с наличием в генотипе женщины AA и GA генотипов полиморфизма G-308Aгена TNFA, G аллеля и GG генотипа полиморфного региона T-330G гена IL2, T аллеля и TT генотипа полиморфизма C-590T гена IL4.Установленные изменения соотношения в распределении аллельных вариантов промоторных участков генов цитокинов у обследованных женщин могут обусловливать функциональные нарушения, которые приводят к количественным изменениям протекания защитных реакций (но не к полному генетическому дефекту), что сказывается на развитии эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, генитальный эндометриоз, полиморфизм генов цитокинов, фактор некроза опухолей-альфа, трансформирующий фактор роста-бета, интерлейкин-2, интерлейкин-4

POLYMORPHISM OF THE CYTOKINES GENES IN ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED INFERTILITY

[1]Agarkova T.A., [1]Kublinski K.S., [1]Menshikova N.S., [1]Naslednikova I.O., [1]Evtushenko I.D., [2]Agarkova L.A., [1]Novitski V.V.

[1]Siberian State Medical University of the Russian Federation Ministry of Healthcare and Social Development, Tomsk, e-mail: ira_naslednikova@mail.ru;

[2]Reseach Institute of obstetrics, gynecology and perinatology Siberian branch of RAS, Tomsk, e-mail: mailto:agarkina@mail.ru

Using up-to-date molecular-genetic research methods it is specified that allocation of the alleles variants of the cytokines genes in patients with endometriosis associated infertility is characterized by the predominance of the AA genotypes of the G-308A polymorphous part of the TNFA gene, TT polymorphism of the C-590T gene TGFB, GG polymorphous locus T-330G of the IL2 gene and TT polymorphous part C-590T of the IL4 gene. Comparative risk of the endometriosis associated infertility is linked to the G-308A polymorphism of the TNFA gene, G allele and GG genotype of the polymorphous region T-330G of the IL2 gene, T allele and TT genotype of the C-590T genotype of the IL4 gene in females of the AA and GA genotypes. Fixed changes of the ratio in distribution of the allele variants of the promotor parts of the cytokine genes in examined females may result in functional disorders leading to quantitative changes in defensive reaction (however not to full genetic defect), the abovementioned affects endometriosis progression and endometriosis associated infertility.

Keywords: infertility, genital endometriosis, gene polymorphism of cytokines, tumor necrosis factor-alpha, transformiruyuschey growth factor-beta, interleukin-2, interleukin-4

Бесплодие является одной из важнейших проблем в гинекологии и относится к тяжелым состояниям, нарушающим социальную и психологическую адаптацию женщины, влияющим на здоровье и качество жизни. Удельный вес женской инфертильности колеблется в пределах 60–70 %. Этиология женского бесплодия весьма разнообразна и мало изучена. Ассоциация эндометриоза с бесплодием отмечается многими исследователями, изучающими данную проблему [1, 2, 7, 8].

По данным отечественных и зарубежных ученых, бесплодие при эндометриозе встречается в 30–60 % случаев и является одним из основных симптомов проявления данной патологии [2, 8]. В то же время в обзорах, обобщающих данные о взаимоотношении бесплодия и эндометриоза за последние годы, так и не был дан ответ на вопрос: имеют ли эти состояния четкую причинно-следственную, патогенетически обусловленную связь между собой?

Несмотря на важность проблемы и большое количество предположений, однозначного и удовлетворительного объяснения увеличения частоты бесплодия у пациенток с эндометриозом до сих пор не существует. Кроме того, частота наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, после проведения курса лечения не превышает

30–33 % [4, 11], что требует углубления исследований и поиска новых стратегий, направленных на повышение эффективности лечения.

В патогенезе генитального эндометриоза важная роль принадлежит нарушениям иммунного гомеостаза, в том числе и генетически обусловленным, предрасполагающим к определенному ответу иммунной системы на формирование эндометриоидных гетеротопий, их инвазию и распространение. В последние годы большое внимание уделяется изучению роли цитокинов, контролирующих процессы апоптоза, пролиферации и дифференцировки, в механизмах формирования эндометриоидных очагов [3, 5, 6, 9, 10]. Методами молекулярной медицины установлено, что гены цитокинов характеризуются наличием одного или нескольких структурных полиморфизмов, которые оказывают влияние на функциональную активность или уровень экспрессии кодируемых белков [6]. В связи с этим цель настоящего исследования: провести анализ распределения полиморфных вариантов генов иммунорегуляторных цитокинов при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом, с целью идентификации молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к данной патологии.

Материал и методы исследования

В программу исследования вошли 215 пациенток репродуктивного возраста от 23 до 37 лет (средний возраст 29,2 ± 2,4 года), которые были госпитализированы в гинекологическую клинику ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России в 2009–2012 гг. для выполнения лечебно-диагностической и оперативной лапароскопии и гистероскопии. Показанием к оперативному вмешательству явилось бесплодие. Основную группу составили 150 пациенток (70 %) с эндометриозом, страдающие бесплодием. Диагноз эндометриоза был поставлен в результате осмотра брюшины и органов малого таза на наличие эндометриоидных очагов в ходе эндоскопических методов исследования, с последующим гистологическим подтверждением. Группа сравнения была сформирована из 65 пациенток (30 %) с бесплодием различной этиологии, которым была выполнена диагностическая лапароскопия и исключен генитальный эндометриоз. Лапароскопию и гистероскопию выполняли по стандартной методике с использованием аппаратуры фирмы «Karl Storz» (Германия).

У всех женщин было получено добровольное информированное согласие на забор и использование крови для проведения исследований. Кровь для молекулярно-генетических методов исследования получали из кубитальной вены в стандартных условиях у всех пациенток утром в день операции. Стабилизированные образцы крови хранили при –70°С до момента исследования. Выделение ДНК из периферической крови проводили сорбентным методом согласно инструкции, прилагаемой к коммерческому набору «ДНК-сорб-В» («ИнтерЛабСервис», Россия). Исследование полиморфных участков генов цитокинов проводили с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Были исследованы четыре полиморфных варианта: G-308A гена фактора некроза опухолей-альфа (TNFA) и C-509T гена трансформирующего фактора роста-бета (TGFB), T-330G гена интерлейкина (IL)2 и C-590T гена IL4, локализованные в промоторных участках генов и отвечающие за уровень экспрессии соответствующих цитокинов. Амплификацию осуществляли согласно инструкции, прилагаемой к коммерческому набору «АмплиСенс-200-1» («ИнтерЛабСервис», Россия), в пробирках типа «Эппендорф» путём ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе при использовании амплификатора «Терцик МС2» («ДНК-технология», Россия). После проведения ПЦР 8 мкл амплификата разделяли в 2 % агарозном геле, содержащем 0,5 мг/мл этидиум бромида, при напряжении 150 В в течение нескольких мин для последующей визуализации в ультрафиолетовом свете, подтверждающей наличие продукта амплификации. В качестве маркера размера ДНК использовали плазмиду pUC19, расщепленную рестриктазой MspI («Сибэнзим», Россия).

Для анализа ассоциации маркеров исследуемых генов с эндометриозом и бесплодием сравнивали частоты аллелей и генотипов в группах женщин, используя критерий $\chi 2$ с поправкой Йетса на непрерывность. Об ассоциации разных генотипов и аллелей с заболеванием судили по величине отношения шансов (odds ratio (OR)) с расчетом для него 95 % доверительного интервала (CI).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного нами исследования было установлено, что средняя продолжительность бесплодия у пациенток с эндометриозом составила 3,6 ± 1,1 лет, которое у 99 пациенток (66 %) было первичным, а у 51 женщины (34 %) оказалось вторичным. Кроме того, 111 женщин (74 %) данной группы предъявляли жалобы на болевой синдром, 111 (74 %) – на дисменорею, 57 (38 %) – на диспареунию, 54 (36 %) – на нарушение менструального цикла по типу мено- и метроррагии.

Наиболее часто, в 86 % случаев (у 129 пациенток), во время лапароскопии диагностировались малые формы эндометриоза, в то время как эндометриоидные кисты – в 64 % (96 пациенток), из них двусторонние в 30 % случаев. Частота ретроцервикального эндометриоза не превышала 14 % (21 пациенток). У 87 больных (58 %) в малом тазу был выявлен спаечный процесс различной степени выраженности. Чаще встречался умеренно выраженный спаечный процесс органов малого таза – I–II степень составила 71,3 % (62 пациентки), II степень и IV степень составили соответственно 22,9 и 5,8 % случаев.

Соответственно выявленной патологии, пациенткам проводилась лапароскопиче-

ская коррекция, направленная в первую очередь на максимальное удаление всех видимых и пальпируемых очагов эндометриоза и восстановление нормальных отношений органов малого таза – термокаутеризация очагов эндометриоза была выполнена 129 пациенткам (86%), разделение спаек – 90 (60%) и цистэктомия – 96 (64%).

В группе сравнения продолжительность бесплодия составила 2,5 ± 1,1 лет. Первичное бесплодие встречалось у 26 женщин (40%), вторичное – у 39 (60%). Основные жалобы, предъявляемые пациентками, распределились следующим образом: на наличие болевого синдрома указывали 13 пациенток (20%), дисменорею – 7 (10,8%), нарушение менструального цикла по типу мено- и метроррагии – 7 (10,8%). Объем оперативного вмешательства для всех пациенток данной группы был одинаков и представлен гистероскопией и диагностической лапароскопией.

Одна из причин развития инфертильности при эндометриозе – дисбаланс в цитокиновой системе. В перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом и бесплодием значительно повышен уровень ингибитора миграции макрофагов, что способствует росту гетеротопий. Кроме того, сами гетеротопии секретируют специфические вещества, стимулирующие макрофагально-макроцитарную систему, в результате чего происходит изменение уровня цитокинов и факторов роста [9, 10, 12].

Функционирование цитокиновой сети при эндометриоз-ассоциированном бесплодии зависит от многих причин, в число которых входят индивидуальные различия в продукции иммунорегуляторных молекул, обусловленные рядом генетических особенностей [5, 6]. Гены цитокинов являются высококонсервативными структурами, в связи с чем мутации внутри экзонов редки и обусловливают изменение функций или вовсе отсутствие экспрессируемого белка. Консервативные мутации не затрагивают аминокислотную последовательность, однако могут влиять на экспрессию белка другими путями: изменяя сплайсинг или стабильность мРНК, влияя на уровень транскрипции исследуемого гена. Наиболее часто встречающиеся аллельные варианты генов цитокинов образуются в результате мутаций интронных областей, напрямую не изменяющих аминокислотную последовательность, но влияющие на продукцию белков [6].Структурные особенности белковых продуктов полиморфных участков генов цитокинов обусловливают дифференциацию иммунного ответа организма и определяют формирование эндометриоидных гетеротопий, их инвазию и распространение.

TNF-α – один из основных провоспалительных цитокинов. С одной стороны, он играет важную роль в регуляции нормальной дифференцировки, роста и метаболизма разных клеток, а с другой – выступает в роли медиатора патологических иммуновоспалительных процессов при различных заболеваниях человека [5, 6, 9, 10]. Известно, что ген TNFA локализован в кластере генов системы HLA, аллельный полиморфизм которых подробно изучен. Замена в позиции G-308Агена TNFA влияет на изменение транскрипции и продукции TNF-α [6]. В ходе иммуногенетического исследования было выявлено,что среди пациенток с генитальным эндометриозом и бесплодием чаще встречаются носители генотипа АА (40,7%) полиморфного участка G-308Агена TNFA. В группе женщин с бесплодием без эндометриоза достоверно чаще встречался гомозиготный по аллелю G генотип (61,5%). Сравнительная оценка распределения аллелей и генотипов исследуемого гена показала значимое увеличение частоты аллеля А и генотипов АА иGA у пациенток с генитальным эндометриозом и бесплодием (p = 0,0001) по сравнению с аналогичным показателем у женщин с бесплодием без данной патологии. Кроме того, была показана положительная ассоциация генотипов АА (OR = 1,61) и GA (OR = 2,31) полиморфизма G-308Агена TNFA с генитальным эндометриозом, ассоциированным с бесплодием, – наличие данных генотипов увеличивает относительный риск развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия (табл. 1).

Изучение транскрипционного контроля гена TGFB представляет особенный интерес в связи с тем, что этот цитокин является супрессорным фактором в отношении клеточного иммунного ответа – показано, что TGF-β угнетает пролиферативный ответ Т-клеток, ингибирует секрецию супероксидных радикалов и оказывает негативное воздействие на функцию нейтрофилов и макрофагов, вызывая локальную иммуносупрессию [6, 10, 12]. Дальнейшее иммуногенетическое исследование показало, что у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (48%) и пациенток с инфертильностью без данной патологии (56,9%) чаще встречался гомозиготный по аллелю С генотип полиморфизма С-509Т гена TGFB. Обращало на себя внимание отсутствие статистически значимых различий в частотах распределения аллелей и генотипов изученного гена среди обследованных женщин с бесплодием как ассоциированным с эндометриозом, так и без такового (табл. 2).

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма G-308A генаTNFA (%) среди обследованных женщин

Регистрируемый показатель	Женщины без эндометриоза (n = 65)	Женщины с эндометриозом (n = 150)	χ^2	OR (95 % CI)
GG	0,615	0,320	16,46 p = 0,0003	0,29 0,16–0,54
GA	0,169	0,273		1,85 0,88 – 3,87
AA	0,215	0,407		2,50 1,27–4,90
G	0,700	0,457	21,56 p = 0,0001	0,36 (0,23–0,56)
A	0,300	0,543		2,78 (1,79–4,30)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: χ^2 – стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов и аллелей генов; OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению с женщинами без эндометриоза с 95 % доверительным интервалом.

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма C-509T гена TGFB (%) среди обследованных женщин

Регистрируемый показатель	Женщины без эндометриоза (n = 65)	Женщины с эндометриозом (n = 150)	χ^2	OR (95 % CI)
CC	0,569	0,480	1,58 p = 0,45	0,70 (0,39–1,26)
CT	0,200	0,220		1,13 (0,55–2,32)
TT	0,231	0,300		1,43 (0,73–2,80)
C	0,669	0,590	2,40 p = 0,12	0,71 (0,46–1,10)
T	0,331	0,410		1,41 (0,91–2,17)

Контроль транскрипции гена IL2 связан с промоторной зоной, где расположены участки связывания энхансеров транскрипции NFAT1, NF-κB, AP-1, erg-1. Все сайты, находящиеся в области промотора гена, необходимы для полноценной активации в ответ на TCR-зависимую стимуляцию лимфоцита. Установлено, что блокада экспрессии TNFA, являющегося важнейшим звеном сигнального пути регуляции экспрессии гена IL2, в Т-лимфоцитах сопровождается снижением активности промотора IL2 и угнетением синтеза цитокина. Полиморфизм T-330G гена IL2 расположен в промоторной области и влияет на уровень продукции кодируемого цитокина [5, 6, 9]. В ходе иммуногенетического исследования было установлено, что у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (46,7 %) и пациенток без данной патологии (53,8 %) чаще встречался гомозиготный по аллелю Т генотип полиморфизма T-330G гена IL2. Обращало на себя внимание статистически значимое увеличение частоты генотипа GG полиморфного участка T-330G гена IL2 среди женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом (χ^2 = 6,07; p = 0,05), относительно аналогичного показателя у женщин без эндометриоза.Кроме того, была показана положительная ассоциация генотипа GG (OR = 2,10) и аллеля G (OR = 1,62) полиморфного региона T-330G гена IL2 с бесплодием и эндометриозом (табл. 3).

Продукция IL-4 является индуцибельной, для активации транскрипции гена IL4 необходима активация протеинкиназы С и Ca^{2+}-кальмодулиновой системы, что в конечном итоге приводит к фосфорилированию белков семейства TNFAи связыванию их с регуляторной областью гена. Установлено, что наличие в промоторном регионе аллельного варианта – 590T определяет более высокий уровень продукции

IL-4 [5, 6, 12]. Исследование характера распределения аллелей и генотипов полиморфизма C-590T промотора гена IL4 показало, что большая часть обследованных женщин являются носителями гомозиготного варианта CC полиморфного участка C-590T гена IL4. Было отмечено также статистически значимое увеличение количества гомозигот по аллелю T среди пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием ($\chi^2 = 10,17$; $p = 0,006$) по сравнению с женщинами без данной патологии. Выявлена положительная ассоциация бесплодия и эндометриоза с аллелем T (OR = 2,39), а также с генотипом TT (OR = 2,98) полиморфизма C-590T гена IL4 (табл. 4).

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма T-330G генаIL2 (%) среди обследованных женщин

Регистрируемый показатель	Женщины без эндометриоза ($n = 65$)	Женщины с эндометриозом ($n = 150$)	χ^2	OR (95 % CI)
TT	0,538	0,467	6,07 $p = 0,05$	0,75 (0,42–1,34)
TG	0,215	0,127		0,53 (0,25–1,13)
GG	0,246	0,407		2,10 (1,09–4,03)
T	0,646	0,530	4,98 $p = 0,03$	0,62 (0,40–0,94)
G	0,354	0,470		1,62 (1,06–2,48)

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма C-590T генаIL4 (%) среди обследованных женщин

Регистрируемый показатель	Женщины без эндометриоза ($n = 65$)	Женщины с эндометриозом ($n = 150$)	χ^2	OR (95 % CI)
CC	0,615	0,433	10,17 $p = 0,006$	0,48 (0,26–0,87)
CT	0,185	0,140		0,72 (0,33–1,57)
TT	0,200	0,427		2,98 (1,50–5,93)
C	0,708	0,503	15,41 $p = 0,001$	0,42 (0,27–0,65)
T	0,292	0,497		2,39 (1,54–3,71)

Таким образом, распределение аллельных вариантов генов цитокинов среди пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием характеризуется доминированием генотипов AA полиморфного участка G-308A гена TNFA, TT полиморфизма C-509T гена TGFB, GG полиморфного локуса T-330G гена IL2 и TT полиморфного участка C-590T гена IL4. Подверженность бесплодию и связанному с ним эндометриозу ассоциирована с AA и GA генотипами полиморфизма G-308A гена TNFA, G аллелем и GG генотипом полиморфного региона T-330G гена IL2, T аллелем и TT генотипом полиморфизма C-590T гена IL4.

В заключение необходимо отметить, что ключевой функцией иммунной системы является поддержание постоянства антигенной структуры, что подразумевает защиту от генетически модифицированных собственных антигенов, в частности от эндометриоидных гетеротопий. Взаимодействие участников иммунного ответа происходит путем обмена универсальными цитокиновыми сигналами. Нарушения в системе цитокинов необратимо влекут за собой невозможность кооперации и координации деятельности иммунной системы, что ведет к пролиферации и инвазии ткани, морфологически и функционально подобной эндометрию, за пределами слизистой оболочки полости матки. Неоспоримым является тот факт, что особенности реагирования организма генетически детерминированы.

Установленные нами изменения соотношения в распределении аллельных вариантов промоторных участков генов цитокинов у обследованных нами женщин могут обусловливать функциональные нарушения, которые приводят к количественным изменениям протекания защитных реакций (но не к полному генетическому дефекту), что сказывается на развитии эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. – М.: Медицина. 2006. – 416 с.

2. Герасимов А.М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе // Вестник акуш. гин. – 2008. – №1. – С. 31–35.

3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. – М.: МИА. 2008. – 176 с.

4. Крутова В.А., Галустян С.А., Белкина Н.В. Комплексное лечение женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом // Вестник акуш. гин. – 2008. – №2. – С. 46–49.

5. Наследникова И.О., Уразова О.И., Воронкова О.В. и др. Аллельный полиморфизм генов цитокинов при туберкулезе легких // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2009. – Т.148, №8. – С. 137–142.

6. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Иммунология. – 2005. – №1. – С. 67–72.

7. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol. 51, №3. – P. 164–168.

8. Campo S., Campo V., Benagiano G. Infertility and adenomyosis // Obstet. Gynecol. Int. – 2012. – Vol. 78, №12. – P. 956–960.

9. Harada T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76, №1. – P. 1–10.

10. Iwabe T., Harada T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // Gynec. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 53, №1. – P. 19–25.

11. Senapati S., Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility // Clin. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol.54, №4. – P. 720–726.

12. Stilley J.A., Birt J.A., Sharpe-Timms K.L. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility // Cell Tissue Res. – 2012. – Vol. 3, №1. – P. 44–49.

Reference

1. Adamjan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Ehndometriozy. M.: Medicina. 2006. 416 p.

2. Gerasimov A. M. Prichiny besplodija pri naruzhnom ehndometrioze // Vestnik akush. gin. 2008. no. 1. pp. 31–35.

3. Ishhenko A.I., Kudrina E.A. Ehndometrioz: diagnostika i lechenie. M.: MIA. 2008. 176 p.

4. Krutova V.A., Galustjan S.A., Belkina N.V. Kompleksnoe lechenie zhenshhin, stradajushhikh besplodiem, associirovannym s genital'nym ehndometriozom // Vestnik akush. gin. 2008. no. 2. pp. 46–49.

5. Naslednikova I.O., Urazova O.I., Voronkova O.V. i dr. Allel'nyjj polimorfizm genov citokinov pri tuberkuleze legkikh // Bjull. ehksperim. biol. i med. 2009. T. 148, no. 8. pp. 137–142.

6. Simbircev A.S., Gromova A.Ju. Funkcional'nyjj polimorfizm genov reguljatornykh molekul vospalenija // Immunologija. 2005. no. 1. pp. 67–72.

7. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review // J. Reprod. Med. 2006. Vol. 51. no. 3. pp. 164–168.

8. Campo S., Campo V., Benagiano G. Infertility and adenomyosis // Obstet. Gynecol. Int. 2012. Vol. 78, no. 12. pp. 956–960.

9. Harada T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis // Fertil. Steril. 2001. Vol. 76, no. 1. pp. 1–10.

10. Iwabe T., Harada T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // Gynec. Obstet. Invest. 2002. Vol. 53, no. 1. pp. 19–25.

11. Senapati S., Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility // Clin. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 54, no.4. pp. 720–726.

12. Stilley J.A., Birt J.A., Sharpe-Timms K.L. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility // Cell Tissue Res. 2012. Vol.3, no. 1. pp. 44–49.

Рецензенты:

Агафонов В.И., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск;

Сотникова Л.С., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 03.09.2012.

УДК 616-005.1-08:616-005.616.151.5-07:616.12:616-0054

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ РЕТРОМБОЗОВ КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ

Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, e-mail: Akimceva@yandex.ru

В настоящем исследовании оценивалась роль эндотелиальной дисфункции при ретромбозах стентов, путем сравнения экспрессии растворимых молекул межклеточной адгезии (ICAM, VCAM, P,E- селектин) у пациентов с различными формами ИБС после коронарного стентирования с последующим ретромбозом стента и без такового. В исследовании определялись уровни циркулирующих молекул межклеточной адгезии у 70 пациентов с различными формами ИБС после коронарного стентирования с ретромбозом и без. В первую группу вошли 35 пациентов с ретромбозом стента после эндоваскулярного лечения, во вторую 38 пациентов с инфарктом миокарда, последующим коронарным стентированием без осложнения в виде тромбоза стента (период наблюдения в течение 1 года). Группу сравнения составили 35 условно здоровых людей. Установлено, что уровни молекул межклеточной адгезии (VCAM, ICAM, P-селектин) достоверно выше, чем в группе без ретромбоза стента. В отношении концентрации E- селектина различия между группами не были достоверны. Больные с ИБС, ретромбозом после стентирования имеют более высокий уровень молекул межклеточной адгезии ICAM, VCAM, P- селектин, что отражает наличие воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции. Дальнейшее изучение маркеров эндотелиальной дисфункции делает возможным разработку прогностической концепции для диагностики осложнений после эндоваскулярного лечения ИБС.

Ключевые слова: стентирование, ретромбоз, эндотелиальная дисфункция, воспаление, молекулы межклеточной адгезии (VCAM, ICAM, P-селектин,E- селектин)

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS DEVELOPMENT PREDICTOR CORONARY STENT RETHROMBOSIS

Akimtseva E.A., Kotovschikova E.F.

GBOU VPO «Altay State Medical University», Barnaul, e-mail: Akimceva@yandex.ru

In this study, we defined a role of endothelial dysfunction at stent rethrombosis, by comparison of an expression of soluble molecules of intercellular adhesion (ICAM, VCAM, P,E- selektine) in patients with different forms of IHD after stent implantation with or without the stent rethrombosis. This study investigated levels of circulating intercellular adhesion molecules were in 70 patients with different forms of IHD with or without the stent rethrombosis after stent implantation. In the first group 35 patients with stent thrombosis have been carried. In the second group 38 patients with heart attack of a myocardium without complication in a kind of stent thrombosis have been carried (the period of supervision have made within 1 year). Comparison group has made 35 conditionally healthy people. Patients with IHD stent thrombosis have a higher level of molecules of intercellular adhesion ICAM, VCAM, P – selektine that reflects presence of inflammatory process and endothelial dysfunctions. The further studying of markers endothelial dysfunction does possible working out of the prognostic concept for diagnostics of complications after endovascular treatments IHD.

Keywords: rethrombosis, stenting, endothelial dysfunction, inflammation, VCAM, ICAM, P-selektine, E-selektine

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – один из основных патогенетических факторов атеросклероза при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе ИБС. ЭД и образуемые эндотелием нейрогормональные вещества (факторы роста, цитокины, молекулы межклеточной адгезии) опосредуют атеросклеротический процесс [11, 10]. Путем активации клеток эндотелия и индукции экспрессии молекул адгезии поддерживается местное воспаление в атеросклеротической бляшке провоспалительными цитокинами, что играет существенную роль в развитии атеротромботических осложнений [1]. Измененный эндотелий активно привлекает лейкоциты опосредовано путем экспрессии молекул межклеточной адгезии (VCAM, ICAM) [4]. Таким образом, воспаление стенки сосуда – основной фактор в развитии атеросклероза, неустойчивости атеромы и ее разрушении, сопровождаемый местным тромбозом, который лежит в основе острого коронарного синдрома.

Факторы риска ИБС вызывают эндотелиальную дисфункцию, повреждение клетки, воспаление, и посредством активации тканевого фактора приводят к активации свертывающего каскада [5, 9]. Роль воспаления, эндотелиальной дисфункции в тромбозе велика, но не всегда в присутствии сердечно-сосудистых факторов риска имеет место ответ в виде атеротромбоза. Предполагается участие и других факторов, например, генетических.

В последнее время отмечается отчетливая тенденция в предпочтении хирургических методов лечения (эндоваскулярное лечение) тяжелых форм ИБС. Альтернативой в настоящее время является чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика и интракоронарное протезирование с использованием внутрисосудистых стен-

тов. Эндоваскулярные методы лечения ИБС кроме ряда преимуществ (более короткий срок госпитализации, быстрое восстановление активности пациента, улучшение качества жизни) имеют также и ряд существенных ограничений и среди них отдаленные клинические результаты (рестеноз, ретромбоз стента). Таким образом, изучение проблемы ретромбозов и рестенозов после эндоваскулярного лечения приобретают особую актуальность.

Коронарное стентирование само по себе продуцирует длительное интенсивное воспаление с привлечением лейкоцитов. В воспаление вовлечены также и неопролиферативные процессы, процессы рестеноза и ретромбоза. Таким образом, очевидна связь между эндотелиальной дисфункцией, воспалением и осложнениями эндоваскулярного лечения. Как результат хронического воспаления, различные маркеры, такие как С-реактивный белок, цитокины (ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО), молекулы межклеточной адгезии: ICAM, Е-селектин и другие, связанные со свертывающей системой, повышаются в плазме и возможно являются предикторами дальнейших кардиоваскулярных событий, что лежит в основе настоящего исследования. В литературе подобные исследования проводились только в отношении С-реактивного белка (СРБ), результаты которых подтвердили, что СРБ, как важнейший маркер воспаления, является важным предиктором осложнений после процедуры коронарного стентирования у больных ИБС [2].

В отношении молекул межклеточной адгезии подобных исследований не проводилось. Известно, что роль молекул межклеточной адгезии велика в атерогенезе, процессах воспаления в сосудистой стенке, в неопролиферативных процессах (VCAM-1 способствует адгезии мезенхимальных стволовых клеток в область поврежденного сосудистого эндотелия после инфаркта миокарда) [6, 8, 3]. Кроме этого, важную роль молекулы межклеточной адгезии играют также и в гемостазе (например, Р-селектин участвует в активации тромбоцитов [7]).

Персистирующая эндотелиальная вазомоторная дисфункция, вне зависимости от осуществляемой терапии и факторов риска атеросклероза, является предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС после эндоваскулярного лечения. Однако подобных данных в литературе недостаточно, что обусловливает необходимость проведения научного поиска в области комплексного анализа причин ретромбозов коронарных артерий после эндоваскулярного лечения, в частности, эндотелиальной дисфункции.

Цель работы: определить роль эндотелиальной дисфункции при ретромбозе стентов путем сравнения экспрессии растворимых молекул межклеточной адгезии ICAM, VCAM, Р-селектин, Е-селектин как маркеров эндотелиоза у пациентов с различными формами ИБС после эндоваскулярного лечения с ретромбозом и без такового.

Материалы и методы исследования

На базе Алтайского краевого кардиологического диспансера, в отделении острого инфаркта миокарда было обследовано 70 пациентов с ИБС. С учетом цели и задач исследования больные были разбиты на 3 группы. В первую группу вошли 35 пациентов мужского и женского пола (средний возраст 49,74 ± 1,67 лет) с ретромбозами стентов, из них 25 пациентов с повторным инфарктом миокарда, 10 – с ИБС: нестабильной стенокардией. Вторую группу составили 38 больных с ОИМ без осложнения в виде ретромбоза (период наблюдения в течение года; средний возраст – 48,23 ± 1,53 лет). Группу сравнения составили 35 (средний возраст – 49,42 ± 1,96 лет) условно здоровых людей без клинико-лабораторных и инструментальных признаков болезни сердца. Группы были рандоминизированы и сопоставимы по возрасту, полу, социальному статусу. Диагноз был подтвержден лабораторно-инструментальными методами: ЭКГ, повышением уровня МВ-КФК, тропонина Т, коронарографией. Критериями исключения из исследования были инфекционные заболевания, злокачественные новообразования. Все пациенты проходили стационарное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку факторов риска, электрокардиографию в 12 общепринятых отведениях (в том числе суточное мониторирование электрокардиограммы), определение активности кардиоспецифических ферментов, коронарографию. Всем больным выполнялись общеклинические, биохимические анализы крови, включая анализ липидного состава крови. Всеми больными было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Кровь получали на 5-7 день от начала болевого приступа. Маркеры эндотелиоза определяли иммуноферментным методом с помощью реагентов фирмы Bender Med System GmbH (Austria, Europe) на анализаторе EL 800 фирмы Bio Tec. Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных ошибок. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни для непараметрического анализа. Все статистические расчеты выполнены с помощью пакета программ Statistica 6.1.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что средняя концентрация молекулы адгезии VCAM у пациентов с ретромбозом после стентирования составляет 980,4 ± 128,4 нг/мл, во 2 группе, пациентов с ОИМ без ретромбоза средняя концентрация составила 565,24 ± 46,26 нг/мл, в группе сравнения – 550,06 ± 25,86 нг/мл, т.о. показатели VCAM оказались практи-

чески одинаковыми во 2-й и 3-й группе, с достоверностью p-0,0057 статистически значимы различия между 1-й и 2-й группой и с достоверностью p-0,00067 – между 1-й и 3-й соответственно. Средние концентрации Р-селектина составили для 1-й группы – 251,32 ± 12,68 нг/мл, для 2-й группы – 299,67 ± 11,78 нг/мл, а также для группы сравнения – 299,67 ± 11,78. Т.о., статистически значимыми оказались различия между 1-й и 2-й группой (p-0,004), 1-й и 3-й (p-0,0001), а также 2-й и группой сравнения (p-0,0001). Средние концентрации молекулы ICAM у пациентов с ретромбозом – 438,23 ± 27,65 нг/мл, у пациентов с ОИМ – 548,02 ± 35,48 нг/мл, в группе сравнения – 319,74 ± 15,77 нг/мл, с достоверностью p-0,0001 различия статистически значимы между 1-й и 3-й группой, с p-0,0001 между 2-й и группой сравнения. Средние уровни Е-селектина были практически одинаковыми во всех 3-й группах: 59,39 ± 4,37, 69,87 ± 6,37, 49,47 ± 2,98 нг/мл в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно различия недостоверны.

Патогенетическая роль хронического системного воспалительного процесса в развитии атеросклероза подтверждается высокой прогностической значимостью содержания в крови пациентов маркеров воспаления. Процесс воспаления тесно связан с дисфункцией эндотелия, нестабильностью атеросклеротической бляшки, изменениями в системе гемостаза, т.о. маркеры воспаления могут использоваться как предикторы развития коронарных осложнений при проведении интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Выводы

Больные с ИБС, ретромбозом после стентирования имеют более высокий уровень молекул межклеточной адгезии ICAM, VCAM, Р-селектин, что отражает наличие воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции.

Дальнейшее изучение маркеров эндотелиальной дисфункции делает возможным разработку прогностической концепции для диагностики осложнений после эндоваскулярного лечения ИБС.

Список литературы

1. Оганов Р.Г. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №5. – С. 15–19.

2. Alison P. McGuigan and Michael V. Sefton: The influence of biomaterials on endothelial cell thrombogenicity Biomaterials. – 2007 June. – №28(16) – P. 2547–2571.

3. Bernhard M., Johannes M., Lercher A. Mouse model of myocardial remodelling after ischemia: role of intercellular adhesion molecule-1 // Cardiovascular Research. – 2001. – №49: 2. – P. 399–407.

4. Cybulsky M.I. and Gimbrone M.A. Jr: Endothelial expression of amononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis Science. – 1991. – №251. – P. 788–791.

5. Jackson S.P., Nesbitt W.S., Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation // J Thromb Haemost. – 2003. – №1. – P. 1602–12.

6. Huo Y., Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis // Acta Physiol Scand. – 2001. – №173: 1. – P. 35–43.

7. Levi M., de Jonge E., van der Poll T. and ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation // Thromb haemost. – 1999. – №82. – P. 695-705.

8. Libby P. Changing concepts of atherogenesis // J Intern Med. – 2000. – №247. – P. 3–349358.

9. Moreno P.R., Bernardi V.H. and Lopez-Cuellar J. et al.: Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes Circulation. – 1996. – №94. – P. 3090-3097.

10. Rader D.L. Inflammatory marker sof coronary risk // N Engl J Med. – 2000. – №343. – P. 1179–82.

11. Ross R. Atherosclerosis – aninflammatory disease // N Eng l J Med. – 1999. – №340. – P. 115–26.

References

1. Oganov R.G. Immunovospalitelnye reakcii pri ostrom koronarnom sindrome // Racionalnaja farmakoterapija v kardiologii. 2007. no. 5. pp. 15–19.

2. Alison P. McGuigan and Michael V. Sefton: The influence of biomaterials on endothelial cell thrombogenicity Biomaterials. 2007 June; 28(16): 2547–2571.

3. Bernhard M., Johannes M., Lercher A. Mouse model of myocardial remodelling after ischemia: role of intercellular adhesion molecule-1. Cardiovascular Research 2001 49: 2: 399–407.

4. Cybulsky M.I. and Gimbrone M.A. Jr: Endothelial expression of amononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis Science 1991, 251:788–791.

5. Jackson S.P., Nesbitt W.S., Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. J Thromb Haemost. 2003; 1: 1602–12.

6. Huo Y., Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. Acta Physiol Scand 2001; 173: 1: 35–43.

7. Levi M., de Jonge E., van der Poll T. and ten Cate H: Disseminated intravascular coagulation Thromb haemost 1999, 82:695–705.

8. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. J Intern Med 2000; 247: 3:349358.

9. Moreno P.R., Bernardi V.H. and Lopez-Cuellar J et al.: Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes Circulation 1996, 94:3090–3097.

10. Rader D.L. Inflammatory marker sof coronary risk. N Engl J Med 2000; 343:1179–82.

11. Ross R. Atherosclerosis – aninflammatory disease. N Eng l J Med 1999; 340:115–26.

Рецензенты:

Буевич Е.И., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, г. Барнаул;

Белых В.И., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 24.08.2012.

УДК 616.5-002.525.2: 616.5-004.1: 577.15: 616-097

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ФЕРМЕНТАМ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Александрова Н.В., Бенедицкая Е.В., Александров А.В., Алехина И.Ю., Курбанова Р.Д., Шилова Л.Н., Емельянов Н.И.

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

Иммунологическая картина системных ревматических заболеваний характеризуется широким спектром аутоантител. Расширение спектра иммунологических методов диагностики может быть обеспечено внедрением в лабораторную практику иммуноферментного метода на основе иммобилизированных ферментов. Изучение процессов образования антител к ферментам пуринового метаболизма может быть использовано для составления более полной картины иммунологических нарушений, составляющих основу системных заболеваний соединительной ткани. По изменению иммунологической активности пуриннуклеозидфосфорилазы, аденозиндезаминазы и гуаниндезаминазы можно судить об активности патологического процесса, а также степени выраженности экстраартикулярных проявлений системной красной волчанки и системной склеродермии. Наличие аутоантител к данным ферментам пуринового метаболизма свидетельствует о глубине нарушения анаболических и деструктивных процессов у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией.

Ключевые слова: системная красная волчанка, системная склеродермия, антитела, пуриновый метаболизм

CLINICODIAGNOSTIC VALUE OF ANTIBODIES TO ENZYMES OF PURINE METABOLISM FOR ASSESSING THE ACTIVITY OF PATHOLOGICAL PROCESS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SYSTEMIC SCLERODERMA

Aleksandrova N.V., Beneditskaya E.V., Aleksandrov A.V., Alekhina I.Y., Kurbanova R.D., Shilova L.N., Emelianov N.I.

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

The immunologic pattern of systemic rheumatic diseases is characterized by wide spectrum of autoantibodies. Expansion of spectrum of immunologic methods for diagnostics can be provided by introduction in laboratory practice of immunoenzyme method on a basis of immobilized antigens. Studying of processes of formation of antibodies to enzymes of purine metabolism can be used for describing detailed pattern of immune disorders which lays in the basis for systemic diseases of connective tissue. By change of immunologic activity of purine-nucleoside phosphorylase, adenosine deaminase and guanase it is possible to assess the activity of pathological process and degree of extraarticular signs manifestation in systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma. The presence of autoantibodies to enzymes of purine metabolism shows the intensity of integration and destructive diseases in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma.

Keywords: system lupus erythematosus, systemic scleroderma, antibodies, purine metabolism

Распространенность системных ревматических заболеваний, в том числе системной красной волчанки (СКВ) и системной склеродермии (ССД), остается достаточно высокой и отмечается тенденция к ее нарастанию практически во всех возрастных группах.

Известно, что пуриновый обмен, играющий важную роль в поддержании многих функций организма (участие в метаболизме нуклеиновых кислот, регуляции сосудистого тонуса, свертываемости крови и т.д.), участвует в развитии и поддержании хронического воспаления, причем неизбежным следствием длительной тканевой гипоксии является перестройка метаболизма пуринов по катаболическому пути [4]. Иммунологическая картина большинства РЗ характеризуется широким спектром аутоантител, включая антитела к ферментам и антитела к нуклеозидам ДНК. Изменение биохимическойи иммунологическойактивностиосновных ферментов пуринового метаболизма (ПМ) – пуриннуклеозидфосфорилазы, аденозиндезаминазы и гуаниндезаминазы, – играющих важную роль в организме, отражает нарушения в иммунной системе, а также способствует развитию экстраартикулярных проявлений РЗ.

Учитывая, что как СКВ, так и ССД чаще поражает женщин молодого и среднего возраста, вызывая высокий процент инвалидизации, очень важно правильно и в ранние сроки поставить диагноз. Это не всегда возможно в настоящее время, поэтому изучение патогенетических механизмов болезни,

разработка новых диагностических тестов, объективно отражающих активность патологического процесса и позволяющих провести дифференциальную диагностику в группе диффузных заболеваний соединительной ткани, является актуальной задачей современной ревматологии.

Цель исследования: совершенствование методов иммунодиагностики СКВ и ССД с помощью иммобилизированных магнитоуправляемых антигенных наносистем (АНС) на основе пуриннуклеозидфосфорилазы (ПНФ, ЕС 2.4.2.1), аденозиндезаминазы (АДА, ЕС 3.5.4.4) и гуаниндезаминазы (ГДА, ЕС 3.5.4.3).

Материалы и методы исследования

Критерии включения больных СКВ и ССД в исследование: возраст 18 лет (включительно) и старше; наличие информированного согласия; наличие у больного диагноза СКВ или ССД, соответствующего диагностическим критериям; срок, прошедший после установления диагноза, – не менее 6 месяцев.

Критерии исключения больных СКВ и ССД из исследования: беременность или лактация; алкогольная и (или) наркотическая зависимость; инфицирование вирусом иммунодефицита человека или возбудителями вирусных гепатитов В и С; наличие злокачественного новообразования любой локализации на момент отбора; тяжелая сопутствующая патология (сахарный диабет 1 или 2 типа, хроническая сердечная недостаточность 3, 4 функционального класса, хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии, дыхательная недостаточность 2, 3 степени), требующая активного лечения.

Под наблюдением находилось 60 больных СКВ. Средний возраст больных СКВ составил 36,32 ± 15,27 (M ± SD) лет, средний возраст лиц контрольной группы (30 доноров крови) – 26,0 ± 5,56 лет. Среди больных СКВ преобладали женщины (91,7%), абсолютное большинство составляли лица трудоспособного возраста (90%). Продолжительность СКВ составила 7,97 ± 7,36 лет, возраст дебюта болезни 28,5 ± 13,2 лет.

Активность СКВ оценивалась с помощью индексов SLEDAI (исходный показатель, M ± SD: 8,9 ± 5,7; 95% доверительный интервал для M – 7,5…10,4) и ECLAM (исходный показатель, M ± SD: 5,3 ± 2,8; 95% доверительный интервал для M – 4,6…6,0), а также по критериям, предложенным В.А. Насоновой (1985 г.): низкая – 9, умеренная – 34, высокая – 17 человек. Повреждение (необратимые изменения в состоянии здоровья) измерялось с помощью индекса SLICC/ACR (исходный показатель, M ± SD: 1,9 ± 1,7; 95% доверительный интервал для M – 1,5…2,4). При оценке течения СКВ по критериям В.А. Насоновой были получены следующие результаты: у 2 пациентов имело место острое течение СКВ, у 44 – подострое, у 14 – хроническое.

Под наблюдением находилось 83 больных с достоверным диагнозом ССД, в том числе 81 (97,6%) – женщина и 2 (2,4%) мужчин. Средний возраст больных ССД составил 50,3 ± 11,9 лет, продолжительность заболевания 8,3 ± 7,06 лет. У 49 (59%) больных диагностировано подострое течение процесса, у 28 – хроническое, а у 6 пациентов – острое. I (начальная) стадия болезни выявлена у 11, II стадия (развернутая) – у 63, III поздняя (терминальная) – у 9 пациентов. Согласно индексам активности болезни, разработанным Европейской группой по изучению ССД [6], I степень активности (0–3 балла) диагностирована у 23, II (3,5–6 баллов) – у 46, III (более 6,5) – у 14 человек.

У всех больных определялся модифицированный кожный счет, оцениваемый в баллах (от 0 до 3) в 17 областях тела [5]. Среднее значение кожного счета составило 12,37 ± 7,18 баллов (таблица).

Выраженность кожного счета в зависимости от степени активности болезни

Степень активности	M	m	SD	Me	95% ДИ для M	IQR
I (n = 23)	5,91	0,43	2,04	6,00	5,03…6,797	4,00
II (n = 46)	12,61	0,74	4,99	12,0	11,13…14,09	6,00
III (n = 14)	22,21	1,95	7,31	21,0	17,99…24,43	10,0

Примечание: M – среднее значение, m − ошибка репрезентативности, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, ДИ – доверительный интервал, IQR – межквартильный размах, n – количество больных.

С целью выявления тяжести течения болезни также определяли степень выраженности висцеральных поражений, используя критерии, предложенные в клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России. Было диагностировано 47 (56,6%) больных с I стадией выраженности, 28 (33,7%) – со II стадией и 8 (9,6%) – с III стадией.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (17 женщин и 13 мужчин в возрасте от 25 до 47 лет).

Антитела к ПНФ (анти-ПНФ), ГДА (анти-ГДА), АДА (анти-АДА) определяли в сыворотке крови по модифицированной методике иммуноферментного анализа (Гонтарь И.П., 2002) с использованием иммобилизированных магнитоуправляемых антигенных наносистем (АНС) на основе соответствующего фермента в качестве антигенной матрицы. В качестве антигена использовались коммерческие препараты ПНФ, АДА и ГДА («Sigma», США). Иммобилизацию проводили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала в структуру полиакриламидного геля. Результаты учитывали на многоканальном микропланшетном спектрофотометре при длине волны 450 нм и выражали в единицах оптической плотности (Ед). Результаты считались положительными при превышении в дублированных образцах средних показателей оптической плотности средних значений нормальных сывороток (30 здоровых доноров крови) не менее чем на 2 стандартных отклонения.

Статистический анализ экспериментальных данных выполнялся с помощью программного пакета «STATISTICA 6.0 FOR WINDOWS» (StatSoft Inc., USA). Представление описательных статистик и выбор статистических критериев производились исходя из цели исследования, решаемых задач и рекомендаций руководств по биостатистике. Результат считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Системная красная волчанка

Анти-ПНФ были выявлены у 25 (41,7%) больных СКВ и коррелировали с увеличением индекса SLEDAI ($p = 0,012$) и активностью ПНФ в сыворотке крови ($r = -0,72$; $p < 0,001$). В группе больных СКВ, имеющих повышенные уровни анти-ПНФ, наблюдалось достоверно более частое поражение почек (хи квадрат с поправкой Йетса = 7,34, $p = 0,006$) и сердечно-сосудистой системы (хи квадрат с поправкой Йетса = 3,78, $p = 0,048$). Несколько чаще, но статистически незначимо, у больных с наличием анти-ПНФ отмечалось поражение мышц ($p = 0,064$). Более частое обнаружение анти-ПНФ у больных СКВ с поражением почек, положительная корреляционная связь с величиной протеинурии при этом заболевании, а также положительная динамика уровня анти-ПНФ на фоне терапии могут служить косвенными доказательствами важной роли данных антител в патогенезе нефропатии при СКВ. Наряду с этим, при анализе подгрупп больных СКВ с продолжительностью заболевания менее 1 года анти-ПНФ были обнаружены у 40% (2 из 5) больных.

Антитела к АДА были обнаружены у 22 больных СКВ (36,7%). При анализе зависимостей уровня анти-АДА была выявлена тесная связь с активностью СКВ: коэффициент корреляции с индексами активности SLEDA и ECLAM составил 0,312 ($p = 0,017$) и 0,328 ($p = 0,009$), соответственно. Уровень анти-АДА ($M \pm SD$) у больных с умеренной ($0,132 \pm 0,076$) и высокой ($0,154 \pm 0,082$) активностью был значимо выше, чем у больных с низкой активностью СКВ ($0,067 \pm 0,023$). В группе больных СКВ было отмечено, что антитела к фосфолипидам класса IgG чаще и в более высоком титре обнаруживались у анти-АДА-позитивных пациентов, чем у анти-АДА-негативных больных СКВ ($\chi 2 = 6,4$; $p < 0,02$). Принимая во внимание, что определенная часть АДА сосредоточена во фракции плазматических мембран эритроцитов и тромбоцитов в виде комплекса с гликопротеидами, представляется вероятным возможность конформационного воздействия анти-АДА на β_2-гликопротеин-I, что способствует экспрессии «скрытых» эпитопов в молекуле β_2-гликопротеин-I и индукции синтеза антифосфолипидных антител.

При СКВ отмечена положительная корреляция уровня анти-ГДА со значениями индекса SLEDAI ($r = 0,361$) и отрицательная корреляция с биохимической активностью гуаниндезаминазы в сыворотке крови ($r = –0,35$). Наиболее высокие уровни анти-ГДА отмечались у больных СКВ с поражением печени ($p = 0,024$) и у больных с выраженным цитопеническим синдромом ($p = 0,039$).

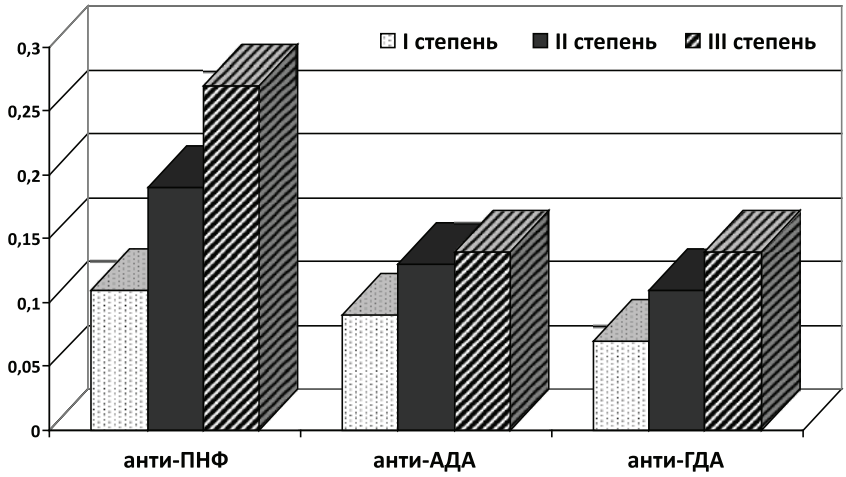
Системная склеродермия

При ССД повышенные уровни антител к ПНФ, АДА и ГДА были выявлены у 30 (36%), 45 (54,2%) и 44 (53%) человек (соответственно).

При анализе зависимостей уровней изучаемых антител была выявлена тесная связь с активностью ССД. В ходе работы были выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем всех изучаемых антител (кроме анти-АДА) и активностью патологического процесса ($p < 0,005$). Определение степени активности патологического процесса у больных ССД остается в настоящее время спорным вопросом, окончательно нерешенным. В практическом здравоохранении для определения активности заболевания, как правило, во внимание принимается узкий круг определенных показателей (чаще всего, например, СОЭ и С-реактивный белок), что может способствовать назначению не всегда адекватной терапии. В настоящее время целесообразно комплексно оценивать выраженность поражения при ССД.

Европейской группой по изучению ССД разработаны и предложены критерии активности ССД по балльной системе оценки разных клинических проявлений заболевания. У больных, набравших 0–3 балла устанавливается I степень активности, 3,5–6 баллов – II степень активности, более 6,5 – III. В соответствии с этими критериями I степень активности диагностирована у 23 (27,7%) из наблюдавшихся нами пациентов, II – у 46 (55,4%), III – у 14 (16,9%). При сравнении больных с разной степенью активности, определенной по балльной системе, получены статистически значимые отличия между изучаемыми показателями для анти-ПНФ (между I и II степенями активности, M(SD): $0,11 \pm 0,06$ и $0,19 \pm 0,09$, U-test = 242, $p = 0,0003$; между II и III степенями активности, M(SD): $0,19 \pm 0,09$ и $0,27 \pm 0,06$,: U-test = 143, $p = 0,002$). При сравнении уровней анти-АДА и анти-ГДА

в группах больных ССД с разной степенью активности выявлена тенденция к увеличению количества антител по мере нарастания активности патологического процесса, но отличия не были статистически значимыми (рисунок).



Уровень антител к ферментам пуринового метаболизма в зависимости от степени активности ССД

Наряду с этим в группе больных ССД, позитивных по анти-ПНФ, статистически значимо чаще выявлялись поражения сердца (χ^2 с поправкой Йетса = 4,16, p = 0,041), легких (χ^2 с поправкой Йетса = 3,46, p = 0,049), анемия (χ^2 с поправкой Йетса = 6,95, p = 0,008), выраженный синдром Рейно (χ^2 с поправкой Йетса = 8,74, p = 0,004). Было выявлено, что все больные с высоким содержанием антител к ПНФ имели высокую степень синдрома Рейно (II – IV), наличие которого приводит к ишемии и, следовательно, гипоксии тканей [1]. В условиях гипоксии происходит перестройка метаболизма пуринов по катаболическому пути и, как следствие этого, наблюдается накопление пуриновых нуклеозидов и оснований, как в клеточном, так и во внеклеточном пространстве, идет избыточное образование гипоксантина и ксантина, снижается или прекращается синтез АТФ в гепатоцитах. Выраженность происходящих явлений может быть связана и с изменением активности ферментов пуринового метаболизма при ССД, в результате которых происходит усиление пероксидации мембранных структур, апоптоза клеток, что при снижении антиоксидантной защиты, в том числе вследствие образования антител к ферментам, наблюдающейся при системных заболеваниях соединительной ткани, способствует развитию различной висцеральной патологии [3].

В группе больных, позитивных по анти-АДА, статистически значимо чаще выявлялось поражение печени (χ^2 с поправкой Йетса = 5,47, p = 0,02) и почек (χ^2 с поправкой Йетса = 2,93, p = 0,09).

В группе больных, позитивных по анти-ГДА, статистически значимо чаще выявлялось поражение печени (χ^2 с поправкой Йетса = 18,95, p = 0,001) и анемия (χ^2 с поправкой Йетса = 6,92, p = 0,009).

В нормальных условиях собственные белки приводят к развитию естественной толерантности, так как основные антигенные детерминанты собственных белков распознаются Т-клетками, следовательно, не могут вызвать образование антител. В случае изменения конформации белка на его поверхности появляются «скрытые эпитопы», т.е. те антигенные детерминанты, которые не участвовали в процессе выработки иммунологической толерантности, а значит, распознаются как чужеродные антигены [8]. Конформационные изменения структуры белка могут происходить в результате разных причин, например, изменение биохимических параметров окружающей среды (pH, окисление SH-групп и т.д.). Одной из таких возможных причин могут явиться активные формы кислорода (АФК) и усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ). При диффузных болезнях соединительной ткани имеет место накопление АФК, вторичных свободнорадикальных продуктов, которые активно реагируют с молекулами в ближайшем окружении [7]. В результате этих процессов происходит усиление пероксидации мембранных структур, апоптоза клеток, что при снижении антиоксидантной защиты, наблюдающейся при СКВ и ССД [3], способствует развитию различной висцеральной патологии. Помимо этого, апоптоз, приводящий к усилению секвестрации аутоантигенов в апоптотические тельца, будет

способствовать срыву толерантности и увеличению выработки аутоантител.

Иммунные нарушения и изменения биохимических процессов неразрывно связаны. Так, с одной стороны, иммунные комплексы, находясь в кровеносном русле, в различных органах, способствуют развитию воспалительной реакции с привлечением полиморфно-ядерных нейтрофилов. При этом происходит высвобождение большого количества лизосомальных ферментов, коллагеназы, которые оказывают повреждающее действие на протеогликаны, коллаген и другие структурные компоненты соединительной ткани [2]. Дополнительным стимулятором макрофагов также служат лимфокины, высвобождаемые из активированных Т-клеток.

С другой стороны, активация макрофагов способствует гиперпродукции АФК. Чрезмерное образование свободных радикалов, вызывая повреждение мембран макрофагов, эритроцитов и других клеточных структур, способствует выходу в экстрацеллюлярное пространство многих биологически активных веществ, в том числе и ферментов. Наличие антигенных свойств у ферментов обеспечивает ответную реакцию при их выходе из клетки, а воздействие различных факторов воспаления (лизосомальные ферменты, АФК, продукты ПОЛ) усиливает антигенные свойства энзимов, вследствие возможного окисления их функциональных групп.

Таким образом, АФК играют важную роль в эффекторной фазе иммунного ответа и могут способствовать развитию хронического воспалительного процесса. Кроме того, вызывая повреждение различных клеточных и тканевых структур, они способствуют аутоиммунизации организма и тем самым образованию новых иммунных комплексов. Поэтому становится понятной выявленная нами положительная корреляционная связь между активностью болезни и уровнем антителогенеза к изучаемым энзимам.

Заключение

Внедрение инновационных методов лабораторной диагностики на основе АНС может быть использовано для определения специфических маркеров СКВ и ССД. По изменению иммунологической активности ферментов ПМ можно судить об активности патологического процесса и степени выраженности экстраартикулярных проявлений системных заболеваний. Наличие аутоантител к ферментам ПМ может свидетельствовать о глубине нарушения анаболических и деструктивных процессов у больных СКВ и ССД.

Список литературы

1. Гусева Н.Г. Кисти – зеркало феномена Рейно // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 87–90.

2. Заводовский Б.В. Влияние терапии ксидифоном на гистохимические показатели больных системной красной волчанкой / Б.В. Заводовский, И.А. Зборовская, Е.Г. Трофимова, Л.Е. Сивордова // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 3. – С. 44.

3. Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. – М.: Медицина, 2005. – 136 с.

4. Мартемьянов В.Ф. Активность энзимов пуринового метаболизма у больных склеродермией / В.Ф. Мартемьянов, Н.Б. Абрамов, С.А. Бедина, М.Ю. Стажаров, Е.Э. Мозговая, А.Б. Зборовский // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 1. – С. 34–36.

5. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 288 с.

6. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.

7. Ahsan H. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity / H. Ahsan, A. Ali, R. Ali // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 131, № 3. – P. 398–404.

8. Deshmukh U.S. Mechanisms of autoantibody diversification to SLE-related autoantigens / U.S. Deshmukh, F. Gaskin, J.E. Lewis, C.C. Kannapell, S.M. Fu // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2003. – Vol. 987 – P. 91–98.

References

1 Guseva N.G. Kisti – zerkalo fenomena Rejjno // Consilium medicum. 2005. T. 7, no. 2. pp. 87–90.

2. Zavodovskijj B.V. Vlijanie terapii ksidifonom na gistokhimicheskie pokazateli bol'nykh sistemnojj krasnojj volchankojj / B.V. Zavodovskijj, I.A. Zborovskaja, E.G. Trofimova, L.E Sivordova // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2005. no. 3. pp. 44.

3. Zborovskaja I.A. Revmaticheskie bolezni i antioksidantnaja sistema. M.: Medicina, 2005. 136 p.

4. Martem'janov V.F. Aktivnost' ehnzimov purinovogo metabolizma u bol'nykh sklero-dermiejj / V.F. Martem'janov, N.B. Abramov, S.A. Bedina, Stazharov M.Ju., E.Eh. Mozgovaja, A.B. Zborovskijj // Rossijjskijj zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznejj. 2010. no. 1. pp. 34–36.

5. Nasonov E.L. Klinicheskie rekomendacii. Revmatologija / pod red. E.L. Nasonova. M.: GEhOTAR – Media, 2010. 288 p.

6. Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.L. Nasonova, V. A. Nasonovojj. M.: GEhOTAR-Media, 2008. 720 p.

7. Ahsan H. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity / H. Ahsan, A. Ali, R. Ali // Clin. Exp. Immunol. 2003. Vol. 131, no. 3. pp. 398–404.

8. Deshmukh U.S. Mechanisms of autoantibody diversification to SLE-related autoantigens./ U.S. Deshmukh, F. Gaskin, J.E. Lewis, C.C. Kannapell, S.M. Fu // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003. Vol. 987 pp. 91–98.

Рецензенты:

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

Емельянов Д.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 14.08.2012.

УДК 611.714 /. 716 – 007.246

ОСОБЕННОСТИ АСИММЕТРИИ ЛИНЕЙНЫХ РАЗМЕРОВ ЛИЦЕВЫХ ЧЕРЕПОВ ЖИТЕЛЕЙ ЮГА РОССИИ

Бахарева Н.С.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Краснодар, e-mail: bahareva_1955@mail.ru

Целью исследования явилось изучение морфометрических характеристик контралатеральных сторон лицевого черепа, оценка степени выраженности асимметрии и наиболее частых зон ее локализации у лиц, проживавших в южном регионе. Для выявления асимметрии использован «веерный» принцип краниоморфометрии. Данный подход показал, что асимметрия встречается в зоне локализации разных отделов лицевого черепа. На основании полученных данных можно сделать выводы о том, что для выявления асимметрии лицевого черепа необходимо учитывать такие показатели, как расстояние от точки назион до точки фронтомоляре-темпорале, от точки зигомаксилляре до латеральной точки на носолобном шве, а также от точки субспинале до точки назомаксилляре. Сравнение линейных размеров лицевых отделов жителей юга России черепов с черепами жителей северо-восточного региона.

Ключевые слова: асимметрия, морфометрия, лицевой череп

ASYMMETNRY OF FACIAL CRANIUM LINER SIZES IN SOUTHEN RIGIONS OF RUSSIA

Bakhareva N.S.

Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: bahareva_1955@mail.ru

This investigation was aimed at the evolution of the morphometric characteristics of the contralateral sides of facial cranium, the evolution of asymmetry manifestation degree and the detection of most frequent zones of its localization. To detect the asymmetry of the facial cranium «fan» principle was used. This approach has shown the asymmetry in area of localization of different «fans» («superior», «inferior», «lateral»). On the basis of the data obtained, it can be concluded that in order to identify the asymmetry of the facial cranium and to estimate the asymmetry manifestation degree it is expedient to take into account the following parameters: the distance from a nasion point to a fronto-temporale point, from a zygomaxillare point to lateral point on naso-frontal suture, from a subspinale point to a nazoma[illare point.Comparison of facial crania liner sizes in Southern rigions with those North –Easten regions.

Keywords: asymmetry, morphometry, facial cranium

К относительно новым направлениям в изучении анатомии человека можно отнести информацию о функциональной асимметрии тела человека и создание серьезных представлений об особенностях анатомии индивидов, постоянно проживающих в разных географических регионах [13].

До сих пор дискутируется вопрос о доминирующем направлении асимметрии лицевого черепа, отсутствует единство и в вопросе о том, какие части лицевого черепа проявляют наибольшую асимметрию. Единичные работы посвящены изучению асимметрии лицевых черепов, принадлежащих жителям северо-восточных регионов России [8]. Практически не изучена асимметрия линейных размеров лицевых черепов с учетом географической зональности [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение морфометрических характеристик контрлатеральных сторон лицевого черепа взрослых мужчин и женщин южного региона России, оценка степени выраженности асимметрии и наиболее частых зон ее локализации.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования стали 60 (мужских и женских) паспортизированных черепов, из современной краниологической коллекции музея кафедры нормальной анатомии Кубанского государственного медицинского университета. Черепа взрослых людей зрелого возраста (периодов завершившегося и стабилизированного морфогенеза черепа) принадлежали жителям южного региона России. Признаков механического повреждения и системных заболеваний скелета у исследованных черепов не было. Для изучения асимметрии лицевого черепа и был использован «веерный» метод морфометрии [9]. Предложенный метод позволяет оценить асимметрию дифференцированно в различных частях лицевого черепа. Все исследуемые параметры были разделены на три «веера» – « верхний», «нижний», «боковой», исходящие из трех стандартных точек: назион (N – точка, расположенная на носолобном шве), субспинале (Ss – точка, расположенная под передней носовой остью), зигомаксилляре (Zm – точка, расположенная в нижней части скулочелюстного шва) (рис. 1). «Верхний веер» позволял оценить асимметрию исследуемых признаков в верхней половине лица; «нижний веер» – в нижней, а «боковой веер» оценивал асимметрию в латеральной части. Авторами были рекомендованы 10 наиболее информативных параметров: N – ap. inf.

(расстояние от точки назион до точки на латеральном крае грушевидного отверстия), N – Ft (расстояние от точки назион до фронтотемпорале), N – Zm (расстояние от точки назион до зигомаксилляре) (см. рис. 1)

Zm – Fn (расстояние от точки зигомаксилляре до латеральной точки на носолобном шве), Zm – Da (расстояние от точки зигомаксилляре до точки дакрион), Zm – min (расстояние от точки зигомаксилляре до точки в месте минимальной ширины спинки носа), Zm – inf. (расстоянии от точки зигомаксилляре до наиболее нижней точки грушевидного отверстия) (рис. 2).

Рис. 1. Нестандартные право- и левосторонние линейные размеры лицевого черепа, измеряемые в составе « верхнего веера»

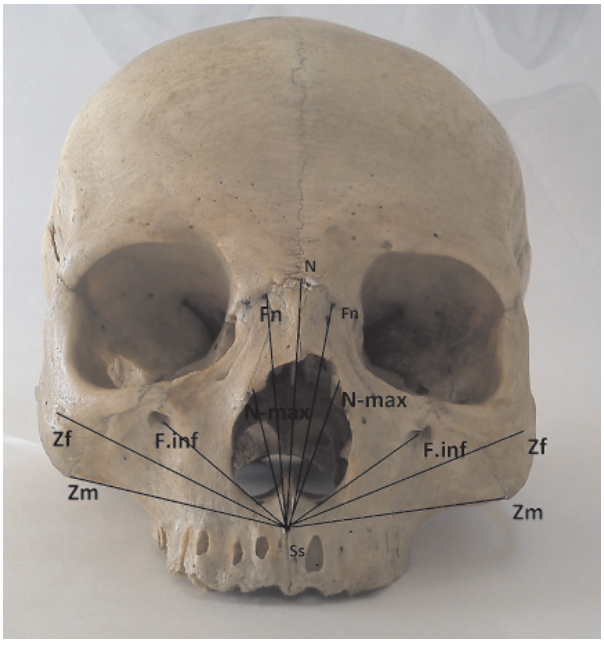


Рис. 2. Нестандартные право- и левосторонние линейные размеры лицевого черепа, измеряемые в составе «нижнего веера»

Ss-max (расстояние от точки субспинале до точки назомаксилляре), Ss-min (расстояние от точки субспинале до точки в месте минимальной ширины носа), Ss – Fn (расстояние от точки субспинале до латеральной точки на носолобном шве) (рис. 3); кроме того исследованы расстояния: N-надглазничное отверстие, N – подглазничное отверстие, Zm – скулоглазничное отверстие, Zm – подглазничное отверстие, Ss – подглазничное отверстие Ss – скулоглазничное отверстие черепа.

Рис. 3. Нестандартные право- и левосторонние линейные размеры лицевого черепа, измеряемые в составе «бокового веера»

Измерения проводили по методике Р. Мартина с соблюдением существующих требований краниометрии, применяемых в антропологических исследованиях. Точность измерения достигала 0,5 мм.

Обработка результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием программы « Statistica 6». Различия расценивались как достоверные при $P \leq 0{,}05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия превышала 95 %.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные по асимметрии линейных размеров, составляющих «верхний веер», «нижний веер», «боковой веер», представлены в табл. 1. Исследования показали, что линейные размеры лицевого черепа у лиц южного региона имеют правостороннюю асимметрию разной степени выраженности в области трех «вееров». Итак, «веерный метод» позволяет дифференцированно оценивать степень выраженности асимметрии линейных размеров лицевого черепа в разных отделах, наиболее информативными оказались следующие показатели: Ss – max, Zm – Fn, N – Ft. У лиц южного региона учет правосторонней асимметрии черепа в области наименьшей ширины лба, средней ширины лица и максимальной ширины спинки носа способен улучшить качество идентификационной информации во время проведения судебно-медицинской экспертизы по костным останкам. Билатеральная асимметрия в расположении естественных отверстий по отношению к стандартным точкам лицевого черепа (N – надглазничное отверстие, N – подглазничное отверстие, Zm – скулоглазничное отверстие, Zm – подглазничное отверстие, Ss – подглазничное отверстие Ss – скулоглазничное отверстие) отсутствует.

Ввиду вариабельности показателей асимметрии возникает вопрос о межгрупповых различиях. Ответ на этот вопрос дает анализ асимметрии у различных этнических и территориальных краниологических сериях. Вторая часть работы включает сравнение морфометрических характеристик одноименных сторон лицевого черепа у лиц южного (около 45 северной широты) и северо-восточного регионов (около 60 северной широты). Сравнительный анализ со 180 черепами северно-восточного региона [9] выявил существенные различия по многим параметрам (табл. 2). Таким образом, южные черепа по сравнению с выборкой северо-восточных черепов наибольшую степень различий проявляют в области «нижнего» и «бокового» вееров. Учет отличий показателей линейных размеров лицевого черепа лиц южного региона по сравнению с черепами лиц северо-восточного региона (полученных с помощью «веерного» метода) улучшит качество идентификационной информации по костным останкам во время проведения судебно-медицинской экспертизы.

Полученные в работе данные свидетельствуют о наличии правосторонней асимметрии в зоне локализации трех «вееров» («верхнего», «нижнего», «бокового»). По данным многочисленных авторов, правосторонняя асимметрия в целом характерна для лицевого черепа и обусловлена, в определенной степени, преобладанием тонуса мимических мышц [5, 6, 7, 9]. Разность между одноименными параметрами справа и слева колеблется в диапазоне от 0,6 до 2,8 мм, что позволяет отнести выявленную асимметрию к разряду.

Таблица 1

Асимметрия линейных размеров лицевого черепа («веерный метод»)

Исследуемый признак (краниометрические показатели)	Правая сторона X ± m,, мм	Левая сторона X ± m, мм
«Верхний веер»		
N – ap inf.	50,3 ± 0,5	51,8 ± 0,6
N – Ft	53,2 ± 0,6	51,3 ± 0,3 X
N – Zm	70,5 ± 0,6	70,0 ± 0,5
«Боковой веер»		
Zm – Fn	63,8 ± 0,7	63,2 ± 0,7 X
Zm – Da	46,9 ± 1,1	47,0 ± 1,1
Zm- min	60,7 ± 0,6	60,3 ± 0,6
Zm – inf.	33,1 ± 1,1	33,3 ± 0,9
«Нижний веер»		
Ss – max	32,0 ± 0,07	29,2 ± 1,4 X
Ss – min	51,0 ± 0,5	51,2 ± 0,6
Ss – Fn	63,3 ± 0,6	62,7 ± 0,6
N – надглазничное отверстие (вырезка)	23,2 ± 0,5	23,06 ± 0,8
N – подглазничное отверстие	43,9 ± 0,6	45,3 ± 0,5
Zm – подглазничное отверстие	28,2 ± 0,5	27,6 ± 0,5
Zm – скулолицевое отверстие	21,3 ± 0,8	22,6 ± 0,8
Ss – подглазничное отверстие	35,6 ± 0,4	35,3 ± 0,4
Ss – скулолицевое отверстие	62,4 ± 1,03	62,8 ± 1,02

Примечание: достоверность различий отмечена знаком X.

Таблица 2

Сравнение параметров лицевого черепа у лиц, проживающих в южном и северо-восточном регионах

Исследуемый признак (краниометрический показатель)	Правая сторона лицевого черепа (северо-восточного региона) X ± m, мм	Правая сторона лицевого черепа (южного региона) X ± m, мм	Левая сторона лицевого черепа (северно-восточного региона) X ± m, мм	Левая сторона лицевого черепа (южного региона) X ± m, мм
N – ap. inf	49,5 ± 0,4	50,3 ± 0,5	50,0 ± 0,4	51,8 ± 0,6
N – Ft	52,0 ± 0,6	53,2 ± 0,6	51,3 ± 0,3	51,3 ± 0,3
N – zm	69,0 ± 0,5	70,5 ± 0,6	68,5 ± 0,5	70,0 ± 0,5
Zm – Fn	62,0 ± 0,5	63,8 ± 0,7X	61,0 ± 0,5	63,2 ± 0,7 X
Zm –Da	53,0 ± 0,4	46,9 ± 1,1X	53,5 ± 0,4	47,0 ± 1,1X
Zm –min шир.	59,0 ± 0,5	60,7 ± 0,6X	58,0 ± 0,5	60,3 ± 0,6X
Zm – ap.inf	43,5 ± 0,4	33,1 ± 1,1X	43,3 ± 0,4	33,3 ± 0,9X
Ss –max шир.	31,0 ± 0,3	32,0 ± 0,07X	30,0 ± 0,4	29,2 ± 1,4X
Ss –min шир.	45,3 ± 0,4	51,0 ± 0,5X	46,0 ± 0,4	51,2 ± 0,6X
Ss – Fn	51,5 ± 0,4	63,3 ± 0,6X	51,0 ± 0,4	62,7 ± 0,6X

Примечание: достоверность различий отмечена знаком X.

Функциональной эндо- и экзогенных факторов, среди которых следует назвать эндокринные, биомеханические (в частности, мимические мышцы, которые прикрепляются непосредственно в этой области), неравномерность ростовых процессов черепа во времени и в пространстве [3, 4], различия в сроках окостенения [10]. Некоторые исследователи не исключают влияния физико-географических факторов на

формирование асимметрии лицевого «Веерный» подход к изучению лицевого черепа выявил асимметрию в зоне локализации 3-х «вееров» («верхнего», «нижнего», «бокового»); позволил черепа [1, 6, 7]. В целом, в формообразовании лицевого и мозгового отделов черепа участвуют сложные, разнонаправленные факторы. Дифференцированно оценивать степень выраженности асимметрии линейных размеров лицевого черепа в разных отделах; наиболее информативными оказались следующие показатели: Ss – max (расстояние от точки субспинале до точки назомаксилляре), Zm – Fn (расстояние от точки зигомаксилляре до латеральной точки на носолобном шве), N – Ft (расстояние от точки назион до фронтотемпорале).

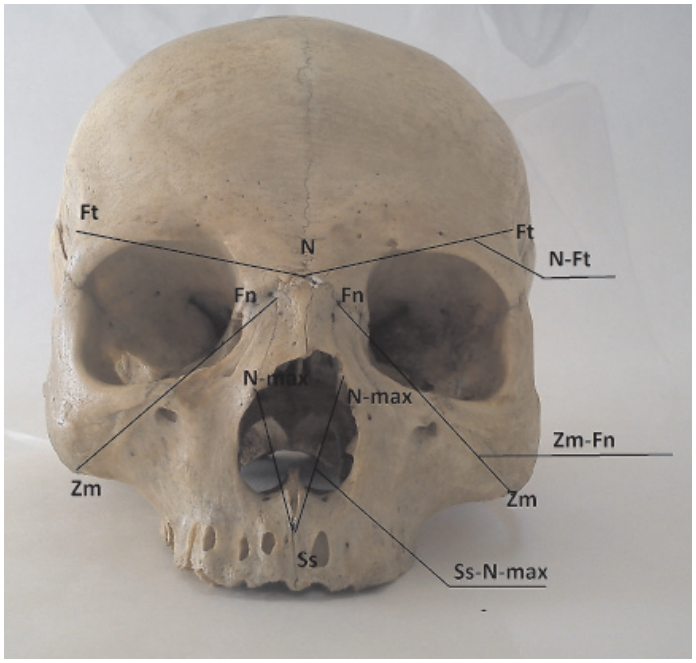


Рис. 4. Нестандартные право- и левосторонние линейные размеры лицевого черепа «верхнего веера» и «нижнего веера», характеризующие наибольшую степень асимметрии лицевого черепа

Учет правосторонней асимметрии у лиц южного региона в области наименьшей ширины лба, средней ширины лица и максимальной ширины спинки носа способен улучшить качество идентификационной информации во время проведения судебно-медицинской экспертизы костных останков.

Линейные размеры лицевых черепов южного региона по сравнению с выборкой черепов северо-восточного региона значимую степень различий обнаруживают в области «нижнего» и «бокового» вееров. В каждом из рассматриваемых показателей одна точка характеризует размеры полости носа; по данным многочисленных авторов, существует обратная зависимость между шириной носовой полости и широтой местности [1]. Исследование асимметрии с учетом географической зональности – необходимый принцип в практике судмедэкспертизы при проведении идентификации личности, а, в ряде случаев, важный признак индивидуализации личности [8, 11]. Полученные данные могут быть использованы при проведении идентификационной экспертизы.

Выводы

1. При проведении идентификационной экспертизы «веерный метод» существенно расширяет возможности исследования асимметрии лицевого черепа, дифференцировано оценивая линейные размеры в различных его отделах, выявляет наиболее значимые показатели для жителей юга России (Ss – max, Zm – Fn, N – Ft).

2. У лиц южного региона учет правосторонней асимметрии черепа в области наименьшей ширины лба, средней ширины лица и максимальной ширины спинки носа улучшает качество идентификационной информации во время проведения судебно-медицинской экспертизы по костным останкам.

3. Учет широтной зональности краниологических данных (в зоне «нижнего» и «бокового» вееров) необходимо учитывать при проведении судмедэкспертизы.

Список литературы

1. Алексеев В.П. Географические очаги формирования человеческих расс. – М.: Мысль, 1985. – С. 236.

2. Алешкина О.Ю. Сравнительный анализ изменчивости линейных характеристик мозгового и лицевого черепа человека / О.Ю. Алешкина, И.А. Полковова // Морфология. – 2009. – Т. 136, № 4. – С. 9.

3. Байбаков С.Е. Индивидуальная анатомическая изменчивость: историко-методологические аспекты / С.Е. Байбаков, И.В. Гайворонский // Вестн. экспер. хир. – 2008. – Т.1, № 1. – С. 31–37.

4. Байбаков С.Е. К вопросу об этапности постнатального морфогенеза черепа // Морфология. – 2009. – Т. 135, № 4. – С. 14.

5. Бахарева Н.С., Шантыз Г.Ю. Некоторые аспекты асимметрии линейных размеров лицевого и мозгового черепа // Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний: сборник научных статей II съезда патологоанатомов Республики Беларусь (Гомель, 26–27 мая 2011 г.). – Республика Беларусь, 2011. – С. 16–19.

6. Бахарева Н.С., Шантыз Г.Ю. Асимметрия линейных размеров лицевого черепа // Фундаментальные науки – практике: в материалах межрегиональной научно-практической заочной конференции Удмуртского отделения научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов ГОУ ВПО ИГМА. – Ижевск, 2011.

7. Бахарева Н.С., Шантыз Г.Ю., Ануприенко С.А. Асимметрия лицевого черепа // Морфология. – 2012. – Т. 141, № 3.

8. Бахарева Н.С., Шантыз Г.Ю., Ануприенко С.А. Сравнение линейных размеров лицевых отделов южных черепов с черепами северо-восточного региона // Морфология. – 2012. – Т. 141, № 3.

9. Гайворонский И.В. Асимметрия лицевых черепов / И.В. Гайворонский, Е.И. Дубовик, И.В. Крайник // Морфология. – 2009. – Т. 135, № 2. – С. 76–79.

10. Галкина Ю.М. Варианты аномального окостенения черепа человека / Ю.М. Галкина, Е.П. Кузьмина // Морфология. – 2009. – Т. 135, № 4. – С. 3.

11. Петров В.В. Значение асимметрии лица и черепа при идентификации личности // Судебно-медицинская экспертиза. – 1988. – № 4. – С. 26–28.

12. Урываев М.Ю. Оценка билатеральной асимметрии наружного основания черепа // Морфология. – 2008. – Т. 133, №4. – С. 97.

13. ЭтингенЛ.Г.О перспективах изучения анатомии в XXI веке // Морфология. – 2008. – Т. 133, №4. – С. 9.

References

1. Alekseev V.P. Geograficheskie ochagi formirovanija chelovecheskih rasc. M.: Mysl', 1985. pp. 236.

2. Aleshkina O.Ju. Sravnitel'nyj analiz izmenchivosti linejnyh harakteristik mozgovogo i licevogo cherepa cheloveka / Aleshkina O.Ju., Polkovova I.A. // Morfologija. 2009. T. 136, no. 4. pp. 9.

3. Bajbakov S.E. Individual'naja anatomicheskaja izmenchivost': istoriko-metodologicheskie aspekty / Bajbakov S.E., Gajvoronskij I.V. // Vestn. jeksper. hir. 2008. T.1, no. 1. pp. 31–37.

4. Bajbakov S.E. K voprosu ob jetapnosti postnatal'nogo morfogeneza cherepa/ Bajbakova S.E. // Morfologija. 2009. T. 135, no. 4. pp. 14.

5. Bahareva N.S., Shantyz G.Ju. Nekotorye aspekty asimmetrii linejnyh razmerov licevogo i mozgovogo cherepa // Problemy patomorfologicheskoj diagnostiki sovremennyh infekcij i drugih zabolevanij: sbornik nauchnyh statej II sezda patologoanatomov Respubliki Belarus' (Gomel', 26–27 maja 2011 g.). Respublika Belarus', 2011. pp. 16–19.

6. Bahareva N.S., Shantyz G.Ju. Asimmetrija linejnyh razmerov licevogo cherepa // Fundamental'nye nauki – praktike: v materialah mezhregional'noj nauchno-prakticheskoj zaochnoj konferencii Udmurtskogo otdelenija nauchnogo medicinskogo obwestva anatomov, gistologov i jembriologov GOU VPO IGMA. Izhevsk, 2011.

7. Bahareva N.S., Shantyz G.Ju., Anuprienko S.A. Asimmetrija licevogo cherepa // Morfologija. – 2012. T. 141, no. 3.

8. Bahareva N.S., Shantyz G.Ju., Anuprienko S.A.Sravnenie linejnyh razmerov licevyh otdelov juzhnyh cherepov s cherepami severo-vostochnogo regiona // Morfologija. 2012. T. 141, no. 3.

9. Gajvoronskij I.V. Asimmetrija licevyh cherepov / Gajvoronskij I.V., Dubovik E.I., Krajnik I.V. // Morfologija. 2009. T. 135, no. 2. pp. 76–79.

10. Galkina Ju.M. Varianty anomal'nogo okostenenija cherepa cheloveka/ Galkina Ju.M., Kuz'mina E.P. // Morfologija. 2009. T. 135, no. 4. pp. 3.

11. Petrov V.V. Znachenie asimmetrii lica i cherepa pri identifikacii lichnosti / /Sudebno-medicinskaja jekspertiza. 1988. no. 4. pp. 26–28.

12. Uryvaev M.Ju. Ocenka bilateral'noj asimmetrii naruzhnogo osnovanija cherepa// Morfologija. – 2008. – T. 133, №4. –S. 97.

13. JetingenL.G.O perspektivah izuchenija anatomii v XXI veke // Morfologija. 2008. T. 133, n0. 4. pp. 9.

Рецензенты:

Сапсай Е.В., д.б.н., доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики ГБОУ ВПО КубГМУ, г. Краснодар:

Борисов Ю.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии с курсом педиатрии МАОУ ВПО КММИВСО, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 06.09.2012.

УДК 616.13-004.6

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ БЛЯШКА В РЕГИОНАРНЫХ СОСУДИСТЫХ БАССЕЙНАХ ОБЩЕЙ СОННОЙ И БЕДРЕННОЙ АРТЕРИЙ КАК МАРКЕР СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е.

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: grishaev_med@mail.ru

Исследована частота выявления атеросклеротических бляшек (АБ) в общей сонной и бедренной артериях в изолированной выборке 207 мужчин, не имеющих клинических признаков атеросклероза (2414 наблюдений). Изучена взаимосвязь с модифицируемыми и немодифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Такие «большие» факторы риска, как возраст, систолическое артериальное давление и холестерин были значимо связаны с частотой выявления атеросклеротических бляшек в общей сонной и бедренной артериях. В то же время 68% значимости зависело от других факторов. Для того чтобы оценить влияние факторов риска на единственный изучаемый признак, был проведен линейный многофакторный регрессионный анализ. Зависимой переменной являлась суммарное количество бляшек, выявляемых методом УЗИ по всем изученным сосудистым бассейнам. В качестве влияющих факторов рассмотрены переменные, в отношении которых была выявлена достоверная связь с частотой обнаружения АБ, а именно: возраст, уровень ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов. Полученный результат позволяет предполагать, что толщина показателя «интима-медиа» как маркер субклинического атеросклероза может иметь самостоятельное прогностическое значение.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, общая сонная артерия, бедренная артерия, сердечно-сосудистые факторы риска, толщина интима-медиа артерии, атеросклероз

THE CAROTID AND FEMORAL ARTERIAL INTIMA-MEDIA THICKNESS AS A MARKER OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS

Bovtyushko P.V., Grishaev S.L., Filippov A.E.

Military Medical Academy, St. Petersburg, e-mail:grishaev_med@mail.ru

The carotid and femoral arterial intima-media thickness in an isolated sample of 207 men without clinical evidence of atherosclerosis (2414 observations) was investigated. Relationship with the main modified and not modified cardiovascular risk factors was studied. Revealed that risk factors such as age, systolic blood pressure and cholesterol, which are the main components of the total cardiovascular risk-stratification models, were significantly associated with the carotid and femoral arterial intima-media thickness. At the same time, 68% of its value depends on other factors (in this case – not counted). In order to evaluate the impact risk factors on the studied large sign – was performed a linear multifactor regression analysis. The dependent variable is the total number of plaques detected by ultrasound in all investigated vascular beds. As the variables influencing factors discussed in relation to which there was a significant relationship with the frequency of detection of plaques, namely: age, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides. This result suggests that arterial intima-media thickness as a marker of subclinical atherosclerosis may have independent prognostic significance.

Keywords: atherosclerotic plaque, common carotid artery, femoral artery, cardiovascular risk factors, arterial intima-media thickness, atherosclerosis

Атеросклероз – медленно прогрессирующее хроническое заболевание с продолжительным, на протяжении нескольких десятилетий, субклиническим периодом. Именно на этом этапе происходят те процессы, которые знаменуют переход от обратимых изменений сосудов к органическому поражению с последующим неизбежным прогрессированием и поражением органов-мишеней, запуском порочных кругов, вовлечением новых патогенетических механизмов, развитием артериальной гипертонии (АГ), коронарогенного поражения миокарда, ишемической патологии почек, головного мозга, сетчатки и других органов и тканей. Непосредственным проявлением атеросклеротического процесса являются атеросклеротические бляшки (АБ). Поскольку атеросклероз – генерализованный процесс, атеросклеротические изменения стенки в одном сосудистом бассейне отражают состояние и других региональных сосудистых бассейнов [8, 11].

Следует отметить, что субклинический атеросклероз не обязательно обозначает такое благоприятное течение процесса, при котором нет заметного роста бляшек в просвет сосудов, а также их разрывов. Известно, что к развитию острых коронарных событий нередко приводят бляшки, не создающие выраженных стенозов и, как правило, невидимые при рентгеноконтрастной ангиографии. Рано или поздно очередная такая бляшка с лопнувшей покрышкой может привести не только к клинически манифестному сердечно-сосудистому заболеванию (инфаркту миокарда, инсульту и др.), но и вызвать внезапную сердечную смерть на фоне полного, казалось бы, здоровья. Многие разрывы бляшек протекают

асимптомно. В небольшом исследовании A.P. Burke et al. (2001) из 142 мужчин, умерших от внезапной сердечной смерти, у 61% были обнаружены признаки уже заживших разрывов бляшек, которые никак не проявлялись клинически.

АБ определяется как фокальная структура, выступающая в просвет артерии не менее чем на 0,5 мм или на 50% от величины ТИМ прилегающих участков артерии, или как имеющая толщину, измеренную как расстояние между линиями раздела «медиа-адвентиция» и «просвет артерии – интима» более 1,5 мм [10]. Наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях по данным проспективных исследований является критерием стратификации риска развития инсульта и ИБС, в ряде случаев, даже более строгим предиктором, нежели утолщение стенки [3].

Цель исследования: изучить распространенность субклинического атеросклероза по частоте обнаружения АБ в общей сонной и бедренной артериях (ОСА и БА) в изолированной социально однородной выборке мужчин, не имеющих клинических признаков атеросклероза, и оценить взаимосвязь с модифицируемыми и немодифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР).

Материалы и методы исследования

Работа основана на результатах комплексного обследования состояния здоровья социально однородной группы мужчин (n = 207), проживающих в г. Кириши Ленинградской области и находящихся под диспансерном динамическом наблюдением на протяжении 10 лет. Пациенты считались пригодными для включения в исследование, если у них отсутствовали клинические проявления атеросклероза, но существовал риск их развития вследствие:

- наличия нескольких ФР (≥ 2), даже если при оценке по таблице SCORE 10-летний риск фатального исхода заболевания не превышал 5%;
- лица без клинических проявлений атеросклероза с одним умеренно выраженным ФР, например – ОХС > 5 ммоль/л, или ХСЛНП ≥ 3 ммоль/л, АД – в пределах 140/90–160/100 мм рт.ст.;
- лица с отягощенным семейным анамнезом: начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников: больного по мужской линии < 55 лет, по женской линии < 65 лет;
- какого-либо из следующих критериев: курение в анамнезе, наличие любой из нижеследующих характеристик метаболического синдрома: индекс массы тела > 25 кг/м², сывороточные триглицериды ≥ 1,7 ммоль/л, ; ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л, артериальное давление ≥130/85 мм рт. ст.

Возраст пациентов по данным первичного обследования, составил от 22 до 62 лет, из них до 50 лет – 32%, от 50 лет и старше – 68%. Наиболее распространенными по частоте выявления были нарушения липидного обмена. Гиперхолестеринемия (> 5,2 ммоль/л, ГХС) была выявлена у 87%, гиперлипопротеинемия (ХС ЛПНП > 3,4 ммоль/л) – у 86%, гипо-α-холестеринемия (ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л) – у 57% и гипертриглицеридемия (ТГ > 1,7 ммоль/л) – у 47% обследованных лиц. Артериальная гипертония (АГ) I–II степени была диагностирована у 26, 31% обследованных мужчин были активными курильщиками, и неблагоприятная наследственность по ССЗ выявлялась в 18% случаев.

Каждый пациент проходил углубленное медицинское обследование, включавшее сбор жалоб, врачебный осмотр, общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, регистрацию ЭКГ, УЗИ сердца и внутренних органов живота, щитовидной железы, консультации специалистов (кардиолога, эндокринолога и хирурга) не реже двух раз в год.

Для оценки структурно-морфологических признаков субклинического атеросклероза использовалось УЗИ общих сонных и бедренных артерий. Диагностика проводилась по очереди двумя специалистами на аппарате Logik 400 (США). Наличие бляшки и факт существования субклинического атеросклероза устанавливали в том случае, если толщина фокальной стуктуры была не менее чем на 50% больше толщины окружающей стенки [6, 9].

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ CCS «Statistica for Windows» v.6.0.437.0» (2002).

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациентов за весь период наблюдения составил 48,7 лет. При первичном обследовании самому молодому участнику исследования было 22 года, самому старому – 64 года. Анализу были подвергнуты все наблюдения, включая повторные. Общее количество валидных наблюдений за 10-летний период времени составило 2414.

При анализе частоты выявления атеросклеротических бляшек в ОСА (табл. 1) обнаружено, что процент лиц, свободных от бляшек в измеряемых сегментах левой и правой СА, составил 78%. Одиночная бляшка хотя бы в одной из артерий регистрировалась в 8,9% случаев, 2 бляшки – в 9,1%, 3 и более бляшек – в 4,0% случаев. Таким образом, признаки субклинического атеросклероза по факту обнаружения бляшки демонстрировало 22% обследуемых лиц.

Анализ частоты выявления атеросклеротических бляшек в БА (табл. 2) показал, что процент лиц, свободных от бляшек в измеряемых сегментах левой и правой БА, составил 52,3%, что значимо меньше, чем при исследовании ОСА. Одиночная бляшка хотя бы в одной из артерий регистрировалась в 12,9% случаев, 2 бляшки – в 18,4%, 3 и более бляшек – в 16,3% случаев. Таким образом, признаки субклинического атеросклероза по факту обнаружения хотя бы одной бляшки в БА демонстрировало 46,7% наблюдений.

Таблица 1

Частота выявления атеросклеротических бляшек в ОСА за 10-летний период наблюдения

Показатель	Частота, %	95% ДИ	
		- 95%	+ 95%
Отсутствие бляшек в ОСА, %	78,0	74,7	81,3
1 бляшка в ОСА, %	8,9	6,6	11,1
2 бляшки в ОСА, %	9,1	6,8	11,3
3 и более бляшки в ОСА	4,0	2,4	5,6

Таблица 2

Частота выявления атеросклеротических бляшек в БА за 10-летний период наблюдения

Показатель	Среднее значение	95% ДИ	
		–95%	+95%
Отсутствие бляшек в БА, %	52,3	48,4	56,3
1 бляшка в БА, %	12,9	10,3	15,6
2 бляшки в БА, %	18,4	15,4	21,5
3 и более бляшки в БА	16,3	13,4	19,2

Частота выявления атеросклеротических бляшек за весь период наблюдения по всем сосудистым бассейнам составила 51,1% (1234 случая). Одна бляшка и более в любом из 4 исследованных бассейнов определялась в 51,1% случаев, 2 бляшки и более – в 38% случаев, 3 бляшки и более – в 26% случаев, 4 бляшки и более – в 17,6% случаев и 5 бляшек и более – в 9,2% случаев.

При анализе встречаемости АБ в зависимости от возраста выявлено, что в интервале от 22 до 39 лет частота выявления хотя бы одной бляшки во всех исследованных бассейнах не превышала 10% (9,7%). В интервале от 40 до 49 лет она составляла 40,4%, в возрасте от 50 до 59 лет – 68,9% и у лиц от 60 лет и старше – в 78,2% случаев ($p < 0,01$). Частота выявления множественных бляшек (2 АБ и более, 3 АБ и более) имела практически линейную зависимость от возраста.

Современные системы стратификации риска, Фремингемский алгоритм, помимо возраста, пола и курения, учитывает такие модифицируемые ФР, как величина систолического АД, уровень ОХ (модель SCORE) и ЛПВП [5, 7]. Алгоритм PROCAM, помимо перечисленных факторов, учитывает уровень ЛПНП, триглицеридов и наличие или отсутствие диабета [5]. Для оценки взаимосвязи этих ФР с частотой выявления АБ мы проанализировали встречаемость этих признаков выше предельных величин в 2-х выборках. При анализе липидограммы мы пользовались известным правилом «пятерки»: ОХ < 5 ммоль/л, индекс атерогенности < 4, ЛПНП < 3 ммоль/л, ТГ < 2 ммоль/л, ЛПВП < 1 ммоль/л, которые были приняты за верхнюю границу нормы [2]. Состояние нормотензии по уровню систолического АД оценивалось при его величине не более 140 мм рт. ст. [1]. Лица с сахарным диабетом в исследование не включались.

Первую выборку (1234 случая) составили наблюдения, в которых была выявлена одна бляшка и более в любом из 4 исследованных бассейнов. Вторую выборку (контрольную) составили оставшиеся наблюдения.

Анализ частоты выявления модифицируемых ФР в зависимости от отсутствия или наличия хотя бы одной АБ в любом из исследованных сосудистых бассейнов показал значимую взаимосвязь между фактом обнаружения АБ и нарушениями липидного обмена вплоть до 59-летнего возраста.

У лиц от 22 до 39 лет с одной и более АБ в исследуемых сосудистых бассейнах по сравнению с наблюдениями, в которых АБ обнаружены не были, значимо чаще выявлялась гипертриглицеридемия (ТГ > 2 ммоль/л), гипо-α-холестеринемия (ЛПВП < 1,0 ммоль/л) и гиперлипопротеинемия (ЛПНП > 3 ммоль/л) ($p < 0,05$).

В возрасте от 40 до 49 лет соответствующие различия выявлялись по частоте выявления гипертриглицеридемии и гипо-α-холестеринемии и в возрасте от 50 до 59 лет – по частоте выявления гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

В возрастном диапазоне от 60 лет и старше (до 72 лет) какой-либо взаимосвязи между всеми отмеченными выше модифицируемыми ФР и фактом обнаружения одной и более АБ не выявлялось.

Полученный результат позволяет сделать заключение, что у мужчин молодого и среднего возраста большая часть липидных ФР, включенных в принятые схемы стратификации риска, имеют значимую связь с обнаружением АБ в бассейнах ОСА и БА.

С целью оценки влияния больших ФР на изучаемый признак – (АБ) был проведен линейный многофакторный регрессионный анализ. Зависимой переменной (Y) являлась суммарное количество бляшек, выявляемых методом УЗИ по всем изученным сосудистым бассейнам. В качестве влияющих факторов рассмотрены переменные, в отношении которых была выявлена достоверная связь с частотой обнаружения АБ, а именно: возраст, уровень ЛПНП, ЛПВП и ТГ.

Результаты расчетов показали, что количество выявляемых при УЗИ АБ имеет значимую зависимость от возраста, уровня ТГ, ЛПВП и ЛПНП. Свободный член (a) равняется –4,63 с уровнем значимости $p < 0{,}0005$, коэффициенты регрессии изучаемых ФР: возраста, ТГ и ЛПВП составили 0,008; 0,072 и 0,214 ($p < 0{,}001$). Уровень значимости коэффициента регрессии для ЛПНП составил 0,07, что является допустимым для поискового исследования (Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2005). По критерию $F = 50{,}6$ и уровню значимости $p = 0{,}0000$ модель являлась значимой и информативной ($R = 0{,}50$). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$У = –4{,}63 + 0{,}095 \cdot Возраст + 0{,}25 \cdot ТГ – 0{,}62 \cdot ЛПВП + 0{,}14 \cdot ЛПНП,$$

где У – прогнозируемое количество АБ в ОСА и БА.

В то же время обращало внимание, что отмеченные ФР объясняли дисперсию изучаемого признака лишь на 25 % ($R^2 = 0{,}25$), тогда как на 75 % его дисперсия от отмеченных ФР зависимости не имела.

Вывод

Такие факторы риска как возраст, уровень ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, являющиеся главными составляющими принятых моделей стратификации суммарного сердечно-сосудистого риска, значимо связаны с частотой обнаружения атеросклеротической бляшки в крупных артериях мышечно-эластического типа. В то же время отмеченные факторы риска объясняют дисперсию анализируемого признака не более чем на 25 %. Полученный результат позволяет предполагать, что атеросклеротическая бляшка как маркер субклинического атеросклероза может иметь самостоятельное прогностическое значение.

Список литературы

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 4, (приложение). – 32 с.

2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 2, (приложение). – 36 с.

3. Рогоза А.Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией. – М.: РКНПК, 2008. – 71 с.

4. Assmann G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study / Circulation. – 2002. – Vol.105. – P. 310–315.

5. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project / Eur. Heart J. –2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.

6. Crouse J., Raichlen J., Riley W., et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis. The METEOR Trial / JAMA. – 2007. – Vol.297: (doi:10.1001/jama.297.12.joc70024).

7. Grundy S.M., Becker D., Luther T.C. et al. Adult Treatment Panel III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) / JAMA. – 2001. –Vol. 285. – P. 2486.

8. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L., et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events / Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 128. – P. 262–269.

9. Stein J.S., Korcarz C.E., Post W.S. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: Summary and Discussion of the American Society of Echocardiography Consensus Statement / Preventive Cardiology.: Winter. –2009. – P. 34–38.

10. Taylor A., Merz C., Udelson J. Executive Summary–Can Atherosclerosis Imaging Techniques Improve the Detection of Patients at Risk for Ischemic Heart Disease? // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 41, №. 11. –P. 31–37.

11. Terry G.L., Tang R., Davis D.H., Espeland M.A., Morgan T.M., Crouse J.R. Progression of carotid artery atherosclerosis: associations with CAD and risk factors (abstr). Circulation – 2000. – 102 p.

References

1. *Rekomendatsii po profilaktike diagnostike i lecheniyu arterialnoy gipertenzii: Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Guidelines for prevention, diagnostic and treatment for patients with arterial hypertension: Cardiovascular therapy and preventive maintenance]. 2009, no. 4, (appendix), 32 p.

2. *Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tselyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza: Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [The management of dyslipidemias for prevention and treatment for patients with atherosclerosis: Cardiovascular therapy and preventive maintenance]. 2004, no. 2, (appendix), 36 p.

3. Ragoza A.N. *Sovremennye metody otsenki sostoyaniya sosudov u bolnykh arterialnoy gipertoniey:* Moscow, RKNPK (The Russian cardiological research-and-production complex), 2008, 71 p.

4. Assmann G. S*imple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study*: Circulation, 2002, Vol.105, pp. 310–315.

5. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. *Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project,* Eur. Heart J., 2003, Vol.24, pp. 987-1003.

6. Crouse J., Raichlen J., Riley W., et al. E*ffect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis*. The METEOR Trial : JAMA, 2007, Vol.297, available at: http://jama.jamanetwork.com./ doi:10.1001/ joc70024.

7. Grundy S.M., Becker D., Luther T.C. et al. *Adult Treatment Panel III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults)*, JAMA, 2001, Vol. 285, pp. 2486.

8. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events, Ann. Intern. Med., 1998, Vol. 128, pp. 262–269.

9. Stein J.S., Korcarz C.E., Post W.S. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: Summary and Discussion of the American Society of Echocardiography Consensus Statement, Preventive Cardiology.: Winter, 2009, pp. 34–38.

10. Taylor A., Merz C., Udelson J. Executive Summary–Can Atherosclerosis Imaging Techniques Improve the Detection of Patients at Risk for Ischemic Heart Disease? *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, Vol. 41, no. 11, pp. 31–37.

11. Terry G.L., Tang R., Davis D.H., Espeland M.A., Morgan T.M., Crouse J.R. Progression of carotid artery atherosclerosis: associations with CAD and risk factors (abstr). *Circulation*, 2000, 102 p.

Рецензенты:

Куликов А.Н., д.м.н., главный специалист по функциональной диагностике ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, г. Санкт-Петербург;

Титков Ю.С., д.м.н., профессор, главный кардиолог клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА МЗиСР, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 26.07.2012.

УДК 616.37-002

КОАГУЛЯЦИОННО-ЛИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Власов А.П., Анаскин С.Г., Николаев Е.А., Полозова Э.И., Потянова И.В., Тингаев С.В.

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

Изучена роль нарушений коагуляционно-литической системы тканей поджелудочной железы в прогрессировании острого панкреатита на основании анализа показателей системы гемостаза, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Установлено, что в динамике острого экспериментального панкреатита в тканевых структурах поджелудочной железы отмечаются существенные нарушения коагуляционно-литической системы, которые сопряжены со степенью поражения органа и сопоставимы с изменениями в крови. При остром панкреатите отечной формы в тканях поджелудочной железы превалирующими являются процессы гиперкоагулемической направленности и угнетения фибринолиза, при прогрессировании панкреатита и развитии тотального панкреонекроза отмечается трансформация изменений в сторону гипокоагулемии и активизации фибринолиза. Между изменениями состояния тканевой системы свертывания крови, активностью перекисного окисления липидов и фосфолипаз тканевых структур поджелудочной железы имеется корреляционная связь (r = 0,68–0,96).

Ключевые слова: панкреатит, коагуляционно-литическая система, перекисное окисление липидов

THE COAGULATIVE AND LYTIC CONDITION UNDER ACUTE PANCREATITIS

Vlasov A.P., Anaskin S.G., Nikolaev E.A., Polozova E.I., Potyanova I.V., Tingayev S.V.

Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

The role of disorders the coagulative and lytic system pancreatic tissue in the progression of acute pancreatitis based on the analysis of parameters of hemostasis, lipid peroxidation and antioxidant system. Found that the dynamics of acute experimental pancreatitis in the pancreatic tissue structures there are significant violations of coagulative and lytic system, which involves a high degree of organ damage and are comparable to the changes in the blood. In acute edematous pancreatitis forms in the tissues of the pancreas are prevalent processes giperkoagulemia orientation and oppression of fibrinolysis, with the progression of the development of pancreatitis and pancreatic necrosis observed total transformation changes towards gipokoagulemia and activation of fibrinolysis. Between changes in the status of tissue coagulation, the activity of lipid peroxidation and phospholipase tissue structures of the pancreas has a correlation (r = 0,68–0,96).

Keywords: pancreatitis, coagulative and lytic system, lipid peroxidation

Острый панкреатит в настоящее время представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему [1], относится к числу наиболее частых хирургических заболеваний и, по последним данным конгресса хирургов-гепатологов и конгресса хирургов им. Н.И. Пирогова, занимает первое место в структуре острой хирургической патологии. Развитие острого панкреатита сопряжено с изменениями метаболических процессов, нарушениями трофики тканей, активизацией биологически активных субстанций и многими другими патологическими явлениями. Наиболее значимыми в настоящее время считаются нарушения липидного метаболизма, обусловленные активизацией липолитических процессов, а также свободно-радикальных реакций процесса перекисного окисления липидов [2–4].

До настоящего времени одним из недостаточно изученных патогенетических механизмов острого панкреатита следует считать нарушения со стороны системы гемостаза. Анализ литературных источников показывает, что коагуляционные нарушения со стороны крови при остром панкреатите представлены достаточно широко [5–7], однако обсуждение состояния коагуляционно-литической системы самих тканевых структур органа поражения – поджелудочной железы при этой патологии в доступной литературе фактически отсутствует. Между тем, не вызывает сомнений, что данные по указанным нарушениям весьма необходимы для современной хирургии, поскольку роль изменений со стороны системы гемостаза в патогенезе различных заболеваний очевидна, в связи с чем целью работы явилось определение роли нарушений коагуляционно-литической системы тканей поджелудочной железы в прогрессировании острого панкреатита.

Материалы и методы исследования

Основой работы явились экспериментальные исследования на 39 взрослых беспородных собаках обоего пола массой от 8,3 до 14,2 кг, разделенных на следующие группы: первая группа (n = 12) – животным моделировали острый панкреатит отечной формы, вторая группа (n = 12) – животным моделировали острый панкреатит деструктивной формы с развитием очагового панкреонекроза, третья группа (n = 15) – животным моделировали острый панкреатит деструктивной формы с развитием тотального панкреонекроза.

Острый панкреатит моделировали по способу В.М. Буянова с соавт. (1989). Взрослым беспородным собакам выполняли срединную лапаротомию, проводили пункцию желчного пузыря с забором желчи и последующим лигированием места пункции. Для воспроизведения отечной формы острого экспериментального панкреатита желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,5 мл в 5 точках. Для воспроизведения деструктивной формы острого экспериментального панкреатита с развитием очагового панкреонекроза у опытных животных желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,5 мл в 8 точках. Для воспроизведения деструктивной формы острого экспериментального панкреатита с развитием тотального панкреонекроза у опытных животных желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,5 мл в 12 точках.

В контрольные сроки исследования (1-е, 3-и и 5-е сутки) животным производили релапаротомию, оценивали состояние поджелудочной железы, определяли характер повреждений, а также производили биопсию ткани органа, забирали венозную кровь для дальнейшего исследования. В послеоперационном периоде всем экспериментальным животным проводили инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного).

Для получения исходных данных, принятых за условную норму, нами был изучен уровень нижеперечисленных показателей в тканях поджелудочной железы и плазме крови общего кровотока у 10 здоровых животных.

Получение тканевого экстракта поджелудочной железы производилось по методу В.П. Скипетрова, К.К. Николенко (1969, 1970). Для оценки состояния гемостаза изучались следующие показатели: время спонтанного свертывания крови по Lee R.J. и White P.D. (1913), время рекальцификации обычной плазмы по Bergerhof и Roka (1954), протромбиновое время плазмы по Quick A.J. (1966), тромбиновое время по R.M. Biggs и R.G. Macfarlane (1962), антитромбин III по Hensen A., Loeliger E.A. (модификация К.М. Бишевского (1963), эуглобулиновый метод определения фибринолитической активности крови по H. Kowarzyk, L. Buluck (1954), естественный лизис кровяного сгустка по М.А. Котовщиковой и Б.И. Кузнику (1962), продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме по Nanniga Guest. Проводили определение диеновых и триеновых конъюгатов (ДК и ТК) (Ганстон Ф.Д., 1986); вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при спонтанном и Fe^{2+} индуцированном ПОЛ (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1987); активности фосфолипазы A_2 ($ФлА_2$); активности каталазы (Королюк М.А., 1988); активности супероксиддисмутазы (СОД) (Гуревич В.С. и др., 1990).

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционную связь оценивали по критерию *r*.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали, что модель панкреатита была вполне адекватна для решения цели и задач работы. Характер и распространенность поражения органа зависели от объема вводимой желчи в ткани поджелудочной железы.

В динамике острого экспериментального панкреатита в тканевых структурах поджелудочной железы отмечались существенные изменения коагуляционно-литической системы. Нарушения состояния системы гемостаза на тканевом уровне были сопряжены со степенью поражения органа: при остром отечном панкреатите они незначительные, при панкреонекрозе отмечались их существенные изменения. Так, при отечной форме острого панкреатита экстракт ткани поджелудочной железы укорачивал протромбиновое время относительно нормы на 23,6–31,6% ($p < 0,05$), при очаговом панкреонекрозе – на 27,7–48,7% ($p < 0,05$), при тотальном панкреонекрозе – на 31,8–62,7% ($p < 0,05$). Тромбиновое время и каолиновое время достоверно снижались на 19,9–41,4% ($p < 0,05$) при отечной форме острого панкреатита, на 43,5–51,6% ($p < 0,05$) – при очаговом панкреонекрозе и на 22,3–62,7% ($p < 0,05$) – при тотальном панкреонекрозе. Время эуглобулинового фибринолиза удлинялось на 22,31–57,9% ($p < 0,05$) в динамике отечного панкреатита, на 58,5–84,0% ($p < 0,05$) – в динамике очагового панкреонекроза, на 19,5–85,6% ($p < 0,05$) – в динамике тотального панкреонекроза. При отечной форме острого панкреатита толерантность плазмы к гепарину при введении экстракта ткани поджелудочной железы достоверно снижалась на 13,4–19,0% ($p < 0,05$), при очаговом панкреонекрозе – на 12,8–31,4% ($p < 0,05$), при тотальном панкреонекрозе – на 31,4–46,5% ($p < 0,05$).

Установлена сопряженность нарушений коагуляционно-литической системы в тканевых структурах поджелудочной железы при ее воспалении с изменениями показателей гуморального компонента системы гемостаза общего кровотока. Так, при изучении состояния гуморального компонента системы гемостаза при остром панкреатите отечной формы было получено, что время свертывания крови (ВС) и время рекальцификации плазмы (ВР) достоверно снижались относительно нормы на 10,6 и 17,4% ($p < 0,05$) соответственно через трое суток после развития заболевания. Толерантность плазмы к гепарину (ТГ) достоверно уменьшалась на 6,4–7,6% ($p < 0,05$), каолиновое время (КВ) – на 7,3–10,8% ($p < 0,05$), протромбиновое время (ПВ) – на 14,9–25,5% ($p < 0,05$), тромбиновое время (ТВ) – на 5,7–22,7% ($p < 0,05$). Содержание антитромбина III (АТ III) достоверно уменьшалось по сравнению с нормой на 10,0–21,7% ($p < 0,05$). Показатель фибриногена увеличился относительно нормы на 21,1–37,9%

($p < 0,05$). Время лизиса фибринового сгустка достоверно возрастало относительно нормы на 7,9–11,8 % ($p < 0,05$). Показатель продуктов деградации фибриногена достоверно увеличивался относительно нормы на 12,0–45,0 % ($p < 0,05$) (рис. 1).

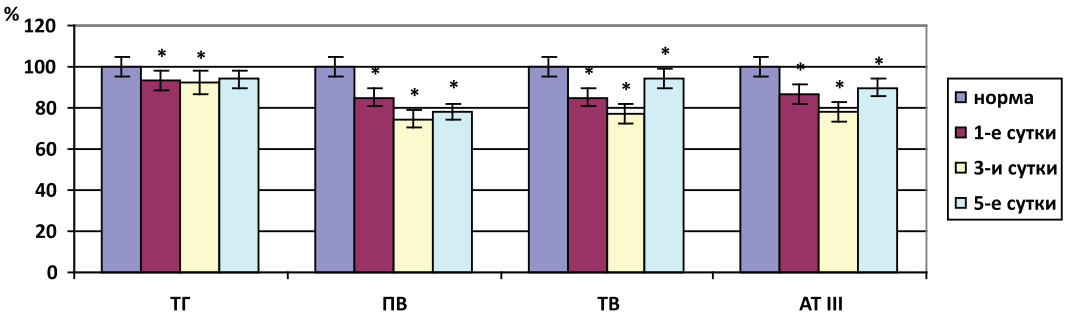


Рис. 1. Показатели системы свертывания крови при остром отечном панкреатите (– достоверность отличия показателей от нормы при p < 0,05)*

При деструктивной форме острого панкреатита с формированием очагового панкреонекроза время свертывания крови и время рекальцификации плазмы достоверно снижались относительно нормы на 15,9–24,7 и 12,9–32,5 % ($p < 0,05$) соответственно. Толерантность плазмы к гепарину достоверно уменьшалась на 19,0–21,1 % ($p < 0,05$), каолиновое время – на 6,1–20,1 % ($p < 0,05$), ПВ – на 27,7–46,1 % ($p < 0,05$), ТВ – на 21,0–25,2 % ($p < 0,05$). Содержание антитромбина III достоверно снижалось по сравнению с нормой на 16,2–33,1 % ($p < 0,05$). Показатель фибриногена увеличился относительно нормы на 30,0–49,5 % ($p < 0,05$). Время лизиса фибринового сгустка достоверно возрастало относительно нормы на 9,7–16,9 % ($p < 0,05$), показатель ПДФ – на 26,6–57,3 % ($p < 0,05$) (рис. 2).

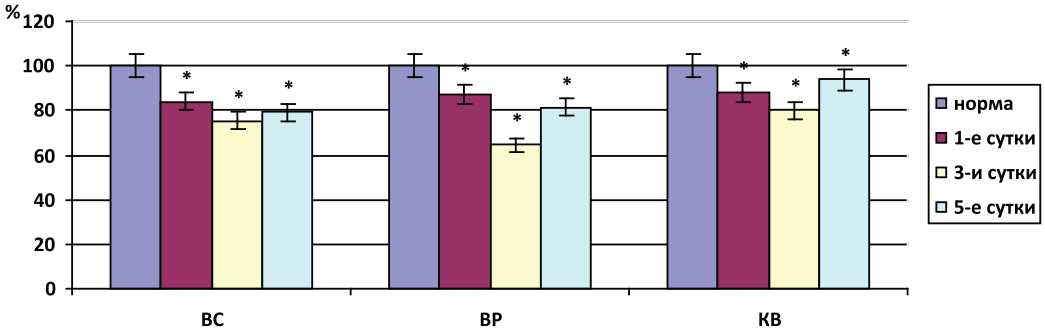


Рис. 2. Показатели системы свертывания крови при очаговом панкреонекрозе (– достоверность отличия показателей от нормы при p < 0,05)*

При деструктивной форме острого панкреатита с развитием тотального панкреонекроза **в** первые трое суток эксперимента время рекальцификации плазмы достоверно снижалось относительно нормы на 13,8–17,9 % ($p < 0,05$), ТГ – на 12,8–18,6 % ($p < 0,05$), КВ – на 27,4–28,8 % ($p < 0,05$), ПВ – на 42,7–51,0 % ($p < 0,05$), ТВ – на 15,8–37,0 % ($p < 0,05$). Содержание АТ III достоверно уменьшалось по сравнению с нормой на 38,6–52,1 % ($p < 0,05$). Показатель фибриногена увеличился относительно нормы на 37,2–91,8 % ($p < 0,05$). Время лизиса фибринового сгустка достоверно возрастало относительно нормы на 33,2–141,0 % ($p < 0,05$), показатель ПДФ – на 51,1–88,1 % ($p < 0,05$). На конечном этапе наблюдения зарегистрированы явления гипокоагулемии (рис. 3).

Полученные данные демонстрируют однонаправленность изменений в системе гемостаза на организменном и органном уровнях (в данном случае со стороны тканей поджелудочной железы).

При детальном анализе результатов нами выявлены весьма интересные факты, подтверждающие, что при остром панкреатите отечной формы в тканях поджелудочной железы превалирующими являются процессы гиперкоагулемической направленности и угнетения фибринолиза, а при прогрессировании панкреатита и развитии тотального панкреонекроза – гипокоагулемические и активизации фибринолиза.

Установленная взаимосвязь клинико-морфологических проявлений и метаболических нарушений при остром панкреатите

со степенью изменений коагуляционно-литического состояния тканевых структур поджелудочной железы во многом объясняет механизмы прогрессирования патологии и развития осложнений, в том числе со стороны системы гемостаза, в частности осложнений геморрагического характера.

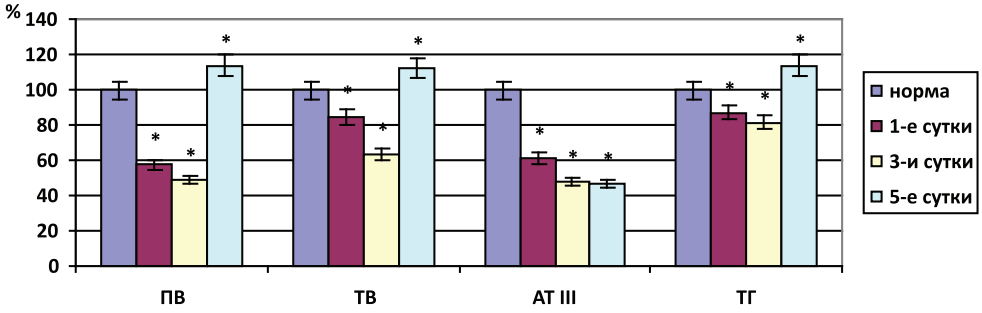


Рис. 3. Показатели системы свертывания крови при тотальном панкреонекрозе (– достоверность отличия показателей от нормы при p < 0,05)*

Было выявлено, что при остром панкреатите отечной формы регистрируется повышение содержания продуктов ПОЛ в тканях поджелудочной железы, а также отмечается существенная интенсификация активности $ФлА_2$ при достоверном снижении активности антиоксидантного фермента СОД. Максимальные изменения исследуемых показателей зарегистрированы на третьи сутки эксперимента, в дальнейшем отмечалась тенденция к ограничению данных патологических явлений. Так, показатель диеновых конъюгатов достоверно повышался относительно нормы на 117,1–170,7% ($p < 0,05$), показатель триеновых конъюгатов – на 90,0–115,0% ($p < 0,05$). Содержание малонового диальдегида (МДА) было достоверно выше относительно нормы на 66,9–302,5% ($p < 0,05$). Активность $ФлА_2$ в ходе эксперимента достоверно повышалась относительно нормы на 496,8–717,2% ($p < 0,05$), активность каталазы – на 62,0–164,6% ($p < 0,05$). Показатель супероксиддисмутазы достоверно уменьшался на 24,1–55,7% ($p < 0,05$).

Исследования показали, что при деструктивной форме острого панкреатита с формированием очагового панкреонекроза регистрируется существенное увеличение содержания продуктов ПОЛ и активности фосфолипазы $А_2$ в ткани поджелудочной железы при снижении активности антиоксидантных ферментов. Так, показатель ДК достоверно повышался на 126,8–180,5% ($p < 0,05$), ТК – на 150,0–195,0% ($p < 0,05$), МДА – на 165,3–273,3% ($p < 0,05$). Активность $ФлА_2$ в ходе эксперимента возрастала на 752,7–1048,4% ($p < 0,05$) на первые, третьи и пятые сутки соответственно. Активность каталазы на первые и третьи сутки повысилась относительно нормы на 152,0 и 42,8% ($p < 0,05$), к концу эксперимента показатель достоверно снизился и был ниже нормы на 38,0% ($p < 0,05$). Показатель СОД достоверно уменьшался относительно нормы на 53,5–78,2% ($p < 0,05$).

Установлено, что при развитии панкреонекроза в течение первых трех суток наблюдения отмечаются значительное увеличение интенсивности процессов ПОЛ, активизация фосфолипазы $А_2$ и снижение активности собственных антиоксидантных ферментов. К концу наблюдения все исследуемые показатели снижались относительно значений на предыдущем этапе наблюдения.

Уровень ДК достоверно повышался на 126,8–343,9% ($p < 0,05$); на пятые сутки заболевания показатель снижался. Содержание ТК достоверно возрастало в ходе динамического наблюдения тотального панкреонекроза на 170,0% ($p < 0,05$) на первые сутки, на 285,0% ($p < 0,05$) – на третьи сутки; на пятые сутки начинало уменьшаться. МДА достоверно повышался относительно нормы на 160,3–387,2% ($p < 0,05$) на первые–третьи сутки заболевания; на пятые сутки тотального панкреонекроза данный показатель был существенно ниже, чем на предыдущем сроке наблюдения. Активность фосфолипазы $А_2$ в ходе эксперимента достоверно возрастала относительно нормы на 752,7–1175,3% ($p < 0,05$) на первые–третьи сутки; к концу наблюдения данный показатель начинал снижаться, но оставался выше нормы на 869,9% ($p < 0,05$). Активность каталазы на первые сутки увеличивалась на 118,8% ($p < 0,05$); на третьи и пятые сутки заболевания активность каталазы достоверно снижалась и оставалась ниже нормы на 51,1 и 62,5% ($p < 0,05$) соответственно. Показатель СОД достоверно уменьшался на 54,4–84,0% ($p < 0,05$).

Проведенными исследованиями установлено, что в динамике острого панкреа-

тита между изменениями коагуляционно-литической системы тканей поджелудочной железы и активностью перекисного окисления липидов имеется корреляционная связь (r = 0,68–0,96). При панкреонекрозе резкие изменения в системе гемостаза с гипер- до гипокоагулемии сопровождаются существенным уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов в тканях органа. Эти данные доказывают не только взаимосвязь указанных процессов в развитии острого панкреатита, но и устанавливают их значимость как ведущего фактора в прогрессировании заболевания вплоть до тотального поражения органа.

Выводы

1. В динамике острого экспериментального панкреатита в тканевых структурах поджелудочной железы отмечаются существенные нарушения коагуляционно-литической системы, которые сопряжены со степенью поражения органа и сопоставимы с изменениями свертывающей системы крови.

2. При остром панкреатите отечной формы в тканях поджелудочной железы превалирующими являются процессы гиперкоагулемической направленности и угнетения фибринолиза, при прогрессировании панкреатита и развитии тотального панкреонекроза – гипокоагулемической направленности и активизации фибринолиза.

3. В динамике острого панкреатита между изменениями коагуляционно-литической системы тканей поджелудочной железы, активностью перекисного окисления липидов и фосфолипаз имеется корреляционная связь: при панкреонекрозе резкие изменения в системе гемостаза с гипер- до гипокоагулемии сопровождаются существенным уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности в тканях органа поражения.

Список литературы

1. Власов А.П., Трофимов В.А., Тарасова Т.В. Системный липидный дистресс-синдром при панкреатите. – Саранск: Тип. «Крас. Окт.», 2004. – 316 с.

2. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. – М.: Наука, 2009. – 224 с.

3. Орлов Ю.П., Долгих В.Т. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия при критических состояниях // Вестн. интенсив. терапии. – 2008. – № 1. – С. 73–77.

4. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.

5. Скипетров В.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбогеморрагический синдром в хирургии. – Саранск: Тип. «Крас. Окт.». – 1999. – 232 с.

6. Скипетров В.П., Власов А.П., Голышенков С.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбогеморрагический синдром в хирургии. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та. – 2011. – 192 с.

7. Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation // Seminars Thrombos. Hemostas. – 1989. – Vol. 15, № 3. – P. 347–352.

References

1. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Tarasova T.V. *Sistemnyj lipidnyj distress-sindrom pri pankreatite*. – Saransk: Tip. «Kras. Okt.», 2004. 316 p.

2. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Krylov V.G. *Sistemnyj lipidnyj distress-sindrom v hirurgii*. M.: Nauka, 2009. 224 p.

3. Orlov Ju.P., Dolgih V.T. *Svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnaja terapija pri kriticheskih sostojanijah* // Vestn. intensiv. terapii. 2008. no 1. pp. 73–77.

4. Sazontova T.G., Arhipenko Ju.V. *Znachenie balansa prooksidantov i antioksidantov – ravnoznachnyh uchastnikov metabolizma* // Patol. fiziologija i jeksperim. terapija. 2007. no 3. pp. 2–18.

5. Skipetrov V.P. *Koaguljacionno–liticheskaja sistema tkanej i trombogemorragicheskij sindrom v hirurgii*. – Saransk: Tip. «Kras. Okt.». 1999. 232 p.

6. Skipetrov V.P., Vlasov A.P., Golyshenkov S.P. *Koaguljacionno–liticheskaja sistema tkanej i trombogemorragicheskij sindrom v hirurgii*. – Saransk: Izd-vo Mordov. un-ta. 2011. 192 p.

7. Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation // Seminars Thrombos. Hemostas. 1989. Vol. 15, no. 3. pp. 347–352.

Рецензенты:

Смолькина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 19.08.2012.

УДК 616.37-008.6-082-052

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СТРУКТУРА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ, СТРАДАЮЩИХ АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И СМЕШАННОЙ ФОРМОЙ МУКОВИСЦИДОЗА

Водовозова Э.В., Калмыкова А.С., Леденева Л.Н.

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия», Ставрополь, e-mail:vodovozovaev@mail.ru)

Изучены перинатальный анамнез и характер сопутствующей патологии у детей Ставропольского края, страдающих атипичной пневмонией (I основная группа), обструктивным бронхитом (II основная группа) и смешанной формой муковисцидоза (III основная группа). Беременность и роды у матерей детей основных групп протекали с большим количеством осложнений, особенно у матерей III основной группы. В структуре сопутствующей патологии у изучаемого контингента детей чаще всего диагностировались патология нервной системы, детские инфекции, гипотрофия и рахит; 100% ОРВИ во всех основных группах предполагает снижение иммунитета, высокий процент пищевой аллергии во II основной группе свидетельствует об аллергической составляющей обструкции, а гипотрофии в III основной группе можно расценить как проявление основного заболевания.

Ключевые слова: муковисцидоз, атипичная пневмония, обструктивный бронхит, дети, анамнез, сопутствующая патология

CLINICAL CHARACTERISTIC AND STRUCTURE OF ASSOCIATED PATHOLOGY IN STAVROPOL REGION CHILDREN SUFFERING FROM ATYPICAL PNEUMONIA, OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND COMPOUND FORM OF MUCOVISCIDOSIS

Vodovozova E.V., Kalmykova A.S., Ledeneva L.N.

Stavropol State Medical Academy, Stavropol, e-mail: vodovozovaev@mail.ru

In children of Stavropol region suffering from atypical pneumonia (I basic group), obstructive bronchitis (II basic group) and compound form of mucoviscidosis (III basic group) the perinatal history, clinical features and character of associated pathology were investigated. It was stressed that pregnancy and delivery in mothers of children of the basic groups were seriously complicated in comparison with control group; particularly it was traced in mothers of children of the third basic group. In the structure of associated pathology in Stavropol region children suffering from bronchiopulmonary system diseases accompanying by obstructive syndrome, the pathology of nerve system, children`s infections, hypotrophy and rachitis were diagnosed more often. In children of all basic groups, the incidence of ARVI was about 100% of all cases; it supposes the decrease of immunity in all these children. The high percent of food allergy in the II basic group may demonstrate the allergic compound of obstruction at this pathology and hypotrophies in the III group may by associated with the manifestations of the basic disease.

Keywords: mucoviscidosis, atypical pneumonia, obstructive bronchitis, children, history, associated pathology

Одной из актуальных проблем современной педиатрии является разработка методов борьбы с заболеваниями бронхолегочной системы, сопровождающимися обструктивным синдромом, в частности, такими, как атипичная пневмония (АП), обструктивный бронхит (ОБ) и муковисцидоз (МВ).

Болезни органов дыхания всегда занимали ведущее место в патологии детского возраста. Они приводят не только к морфологическим и функциональным изменениям пораженных органов, но и нарушениям со стороны других органов и систем, существенным отклонениям в росте и развитии больного ребенка [4, 5, 6]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в диагностике и лечении бронхолегочной патологии, продолжается формирование ее рецидивирующих и хронических форм, которые все чаще сопровождаются обструктивным синдромом [7]. Общеизвестно, что при обструктивном бронхите отмечаются такие клинические признаки обструкции, как бронхоспазм, отек слизистой оболочки бронхиального дерева и гиперсекреция слизи [1]. При пневмонии имеющиеся патофизиологические сдвиги усугубляют нарушение бронхиальной проходимости, нередко заболевание принимает затяжное течение и сопровождается обструктивным синдромом, особенно это касается пневмоний, в этиологии которых решающую роль играет атипичная флора [3].

Для детей, больных муковисцидозом, характерны изменения в легких, обусловленные нарушением бронхиальной проходимости вследствие повышенной вязкости и затрудненной эвакуации секрета из бронхов и присоединением инфекции, которая ведет к развитию затяжных и хронических бронхолегочных процессов, приводящих к формированию пневмосклероза [2].

Цель исследования: изучить перинатальный анамнез, клинические особенности

и характер сопутствующей патологии детей Ставропольского края, страдающих атипичной пневмонией, обструктивным бронхитом и смешанной формой муковисцидоза.

Материалы и методы исследования

В настоящей работе проанализированы клинические данные, полученные при наблюдении за 23 детьми с АП – I (основная) группа, 28 больными с ОБ – II (основная) группа и 82 пациентами со смешанной формой МВ – III (основная) группа. Контрольную группу составили 144 здоровых ребенка такого же возраста; все дети являлись жителями Ставропольского края.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 144 детей контрольной группы 85 (74,4%) родились от матерей с физиологическим течением беременности, у 28 беременных (24,5%) отмечался гестоз I половины, у 6 (5,7%) – гестоз II половины беременности. В родах у рожениц данной группы отмечались: слабость родовых сил – у 6 (5,7%), операция вакуум экстракции плода – у 2 (1,9%), наложение акушерских щипцов – у 1 (0,9%), операция кесарева сечения – у 1 (0,9%). Доношенными родились 107 (94,0%), переношенными – 5 (4,2%), недоношенными – 3 (2,9%).

Период новорожденности у всех детей контрольной группы протекал благополучно. На грудном вскармливании находилось 66 (58%), на смешанном – 11 (9,8%) и на искусственном – 37 (32,2%). Наследственность у всех была не отягощена. В дальнейшем дети контрольной группы росли и развивались соответственно возрасту.

Из 23 детей I группы (дети, страдающие АП) 15 (65,2%) родились от матерей с физиологическим течением беременности, у 6 (26,1%) беременных отмечался гестоз I половины, у 4 (17,4%) – гестоз II половины беременности и у 5 (21,7%) – угроза прерывания (рис. 1).

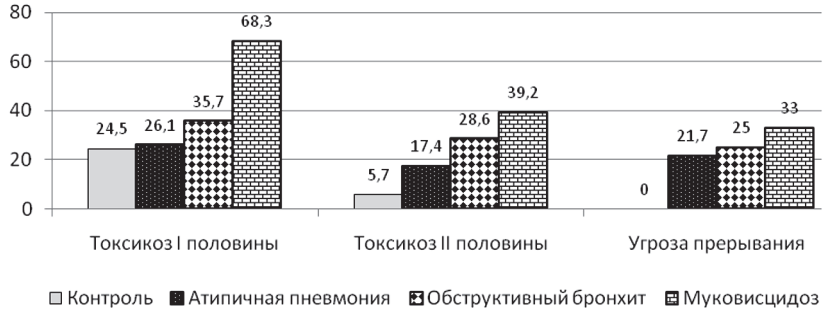


Рис. 1. Течение беременности у матерей обследуемых групп детей

От матерей с физиологическим течением беременности родились 15 (53,6%) из 28 детей II группы. Гестоз I половины диагностирован у 10 беременных (35,7%), гестоз II половины – у 8 (28,6%) , у 7 (25,0%) зарегистрирована угроза прерывания.

Только 23 ребенка (28,0%) III группы родились от матерей с физиологическим течением беременности. Были здоровы 50,0% беременных матерей, у остальных выявлена различная экстрагенитальная патология. Установлено, что у 56 беременных (68,3%) отмечался гестоз I половины, у 32 (39,2%) – гестоз II половины беременности, у 27 (33,0%) – угроза прерывания беременности и у 16 (19,5%) – гипохромная анемия.

В родах у рожениц I группы отмечались: слабость родовых сил – у 6 (26,1%), операция вакуум экстракции плода – у 3 (13,0%), наложение акушерских щипцов – у 2 (8,7%), операция кесарева сечения – у 2 (8,7%), отслойка нормально расположенной плаценты – у 2 (8,7%) и преждевременное излитие околоплодных вод – у 8 (34,8%) (рис. 2).

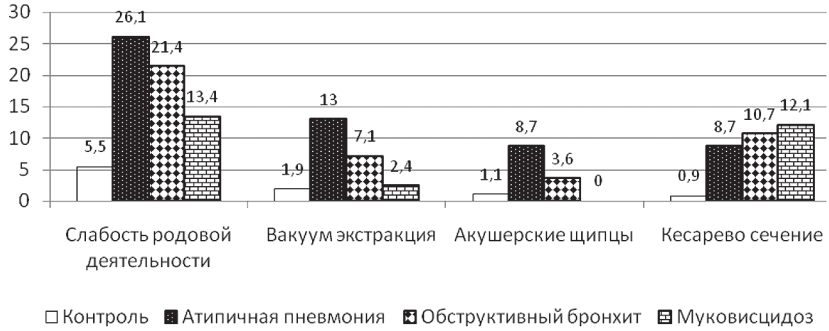


Рис. 2. Течение родов у матерей обследуемых групп детей

У 6 (21,4%) рожениц II группы в родах отмечалась слабость родовой деятельности, у 2 (7,1%) – операция вакуум экстракции плода, у 1 (3,6%) – наложение акушерских щипцов, у 3 (10,7%) – операция кесарева сечения. Слабость родовой деятельности диагностирована в родах у 11 (13,4%) рожениц III группы, преждевременное излитие околоплодных вод – у 2 (2,4%), операция вакуум экстракции плода – у 2 (2,4%), операция кесарева сечения – у 10 (12,1%).

Доношенными родились 22 (95,6%) ребенка I основной группы, недоношенными – 1 (4,4%). Период новорожденности у 21 (91,2%) из них протекал благополучно. У 2 (8,8%) детей диагностирован СДР – синдром. На грудном вскармливании находилось 10 (43,4%) детей данной группы, на смешанном – 10 (43,4%) и на искусственном – 3 (13,2%). Гипотрофия различного генеза наблюдалась у 3 (13,2%) детей, рахит – у 15 (65,2%), пищевая аллергия – у 5 (21,7%), инфекционно-алиментарная анемия – у 3 (13,2%), ПЭП – у 18 (78,2%). ОРВИ переболело 23 (100%) ребенка, детскими инфекциями – 16 (69,6%), кишечными инфекциями – 5 (21,7%)детей (рис. 3).

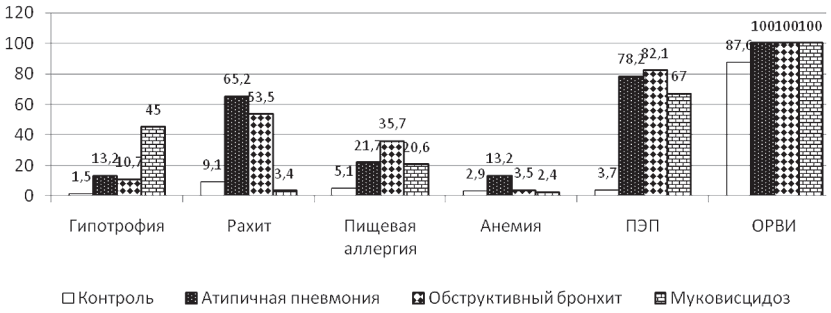


Рис. 3. Характер сопутствующих патологий у детей обследуемых групп

Все 28 (100%) детей II группы родились доношенными. Период новорожденности у 20 (71,4%) из них протекал благополучно. На грудном вскармливании находилось 10 (35,7%), на смешанном – 10 (35,7%) и на искусственном – 8 (28,5%) детей. Гипотрофия различного генеза наблюдалась у 3 (10,7%) детей, рахит – у 15 (53,5%), пищевая аллергия – у 10 (35,7%), инфекционно-алиментарная анемия – у 1 (3,5%), ПЭП – у 23 (82,1%). ОРВИ переболело 28 (100%) детей, детскими инфекциями – 21 (75,0%), и кишечными инфекциями – 9 (32,1%). В наследственном анамнезе у 10 (35,7%) детей у родственников была диагностирована бронхиальная астма.

Доношенными родились 70 (85,4%), переношенными – 3 (4,2%), недоношенными – 2 (2,9%) детей III группы. На грудном вскармливании находилось 16 (19,5%) детей, на смешанном – 19 (23,2%) и на искусственном – 20 (24,4%). Гипотрофия различного генеза наблюдалась у 37 (45,0%) детей, рахит – у 3 (3,4%), пищевая аллергия – у 17 (20,6%), инфекционно-алиментарная анемия – у 2 (2,4%), ПЭП – у 56 (67,0%). ОРВИ переболели все 82 (100%), детскими инфекциями – 52 (63,4%) и кишечными инфекциями – 8 (9,4%) детей.

Таким образом, беременность у матерей детей основных групп протекала с большим количеством осложнений по сравнению с контролем, особенно это прослеживается у матерей III основной группы; в родах количество осложнений у матерей детей основных групп также было значительно выше.

В структуре сопутствующей патологии детей СК, страдающих заболеваниями бронхолегочной системы, сопровождающимися обструктивным синдромом, чаще всего диагностировались патология нервной системы, детские инфекции, гипотрофия и рахит.

Особое внимание обращает на себя частота заболевания ОРВИ, которая составляет 100% случаев во всех основных группах, что предполагает снижение иммунитета у данного контингента.

Следует отметить высокий процент пищевой аллергии во II основной группе, что может свидетельствовать об аллергической составляющей обструкции при данной патологии, и гипотрофии в III основной группе по сравнению с другими обследуемыми детьми, что можно связать с проявлениями основного заболевания.

Список литературы

1. Бронхиты у детей: пособие для врачей / под ред. В.К. Таточенко. – М., 2004.

2. Капранов Н.И., Муковисцидоз – современное состояние проблемы // Пульмонология, приложение. – 2006. – С. 5–11.

3. Практическая пульмонология детского возраста / под ред. В.К. Таточенко. – М., 2002.

4. Физиология роста и развития детей и подростков / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – М., 2000.

5. Филимонов Ю.А. Изменение липидного, фосфолипидного и липопротеидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов у детей раннего возраста с обструктивным бронхитом и пневмонией, осложненной бронхообструктивным синдромом по данным ДИО-1 ДККБ г. Ставрополя / Ю.А. Филимонов, В.О. Быков, Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева и др. // Южно-Российский Медицинский журнал. – 2003. – С. 10–13.

6. Хрущев С.В. Оценка физического развития школьников: методические рекомендации / С.В. Хрущев, С.Д. Волков. – М., 1994.

7. Хрущев С.В. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания / С.В. Хрущев, О.И. Симонова. – М., 200.

References

1. Bronchitis in the children: benefit for the doctors/edited by. V.K. Tatochenko. M., 2004.

2. Kapranov N.I., Mukovistsidoz – contemporary state of problem / N.I. Kapranov // Pulmonology, application. 2006. pp. 5–11

3. Practical pulmonology of the childhood/edited by. V.K. Tatochenko. M., 2002.

4. Physiology of increase and development of children and adolescents/edited by. A.A. Baranov, I.A. Shcheplyaginoy. M., 2000.

5. Filimonov Yu. A., Change in the lipid, phospholipid and lipoprotein spectrum of the blood serum and membranes of erythrocytes in the children of early age with obstructive bronchitis and pneumonia, complicated by bronkhoobstruktiv syndrome / Yu.A. Filimonov, V.O. Bykov, E.V. Vodovozova, L.N. Ledeneva and other // Southern – Russian medical periodical. 2003. pp. 10–13.

6. Khrushchev S.V., Estimation of the physical development of the schoolboys: the systematic recommendations / S.V. Khrushchev, S.D. Volkov. M., 1994.

7. Khrushchev S.V., The physical culture of children with the diseases of the organs of respiration / S.V. Khrushchev, O.I. Simonova. M., 2006.

Рецензенты:

Бондарь Т.П., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой физико-химических основ медицины и клинической лабораторной диагностики ФГОУ ВПО «Ставропольский государственный университет», Ставрополь;

Шашель В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития РФ, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 27.08.2012.

УДК 618.3:616.13-018.74-092.4

РОЛЬ INOS В КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ADMA-ПОДОБНОМ ГЕСТОЗЕ КОРОТКИМИ ЭПИЗОДАМИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Гуреев В.В.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: kurskmed@mail.ru

Моделирование экспериментального ADMA-подобного гестоза осуществляли путем введения крысам L-NAME с 14 по 20 сутки беременности. У животных наблюдались повышение артериального давления, протеинурия, нарушение микроциркуляции в плаценте, нарушение регуляции сосудистого тонуса и деструктивные изменения в плаценте ишемического генеза. Воспроизведение коротких эпизодов ишемии-реперфузии приводило к выраженной коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при моделировании экспериментального гестоза. Это выразилось в снижении артериального давления, уменьшении протеинурии, увеличении показателя микроциркуляции в плаценте, восстановлении вазодилатирующей функции сосудов и предотвращение деструктивных явлений в плаценте по сравнению с группой нелеченных животных. Введение селективного блокатора iNOS – аминогуанидина практически полностью устраняло протективное влияние коротких эпизодов ишемии-реперфузии. Об этом свидетельствует возвращение исследуемых нами показателей, кроме коэффициента эндотелиальной дисфункции, к уровню статистически не отличающегося от группы нелеченных животных. Приведенные данные позволяют говорить о значительной роли iNOS в реализации положительных эффектов коротких эпизодов ишемии-реперфузии в коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при моделировании ADMA-подобного гестоза.

Ключевые слова: крысы, преэклампсия, L-NAME, лечение, ишемическое прекондиционирование, аминогуанидин

INOS ROLE IN IN CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT EXPERIMENTAL ADMA-LIKE PREECLAMPSY BY SHORT ISCHEMIA-REPERFUSION EPISODES

Gureev V.V.

Kursk state medical university of the Ministry of Health of Russian Federation, Kursk, e-mail: kurskmed@mail.ru

Modeling of experimental ADMA-like preeclampsy in rats was achieved by L-NAME administration from 14-th up to 20-th days of gestation. Arising of blood pressure, proteinuria, impairment of placenta microcirculation, blood vessels tonus disregulation, placenta destructive changes of ischemical genesis were observed in animals. Short ischemia-reperfusion episodes lead to prominent correction of morpho-functional changes due to experimental preeclampsy modeling. Those were reflected by reduction of hypertension level, proteinuria deterioration, placenta microcirculation improving, vasodilation function recovery and prevention of destructive changes in placenta in a comparison with intact group of animals. Administration of selective iNOs blocker – aminoguanidine practically abolishes protective influence of short ischemia-reperfusion episodes. That is confirmed by restitution of studied parameters, except of the endothelial dysfunction factor to a statistically not different level of intact group of animals. Obtained data suggest the significant role of iNOs in the implementation of positive effects of short ischemia-reperfusion episodes in a correction of morpho-functional changes at ADMA-like preeclampsy in rats.

Keywords: rats, preeclampsy, L-NAME, treatment, ischemical preconditioning, aminoguanidine

Гестоз второй половины беременности является самым частым заболеванием беременных и занимает первое место в причинах материнской и перинатальной смертности. В основе его патогенеза, по мнению многих авторов, лежит острый эндотелиоз, поэтому для коррекции этого грозного осложнения одним из перспективных направлений, которое получило экспериментальное обоснование [4, 5, 7, 11], является поиск новых лекарственных препаратов среди группы препаратов, улучшающих функцию эндотелия. Поскольку ишемические явления служат пусковым моментом и вместе с эндотелиальной дисфункцией замыкают порочный круг в длинной цепи патофизиологических событий, приводящих к манифестации гестоза [6, 8, 9], снижение ишемических явлений в плаценте также является обоснованным направлением [2, 3].

В исходной гипотезе, послужившей предпосылкой для проведения эксперимента, было предположение о том, что в основе механизма положительных эффектов на функцию эндотелия коротких эпизодов ишемии-реперфузии лежат биологические процессы феномена ишемического прекондиционирования [2, 3]. Одним из основных его моментов является увеличение синтеза NO, которое может в какой-то мере скомпенсировать его недостаток и уменьшить явления эндотелиальной дисфункции. Одной из причин манифестации эндотелиальной дисфункции является достижение концентрации асимметричного диметиларгинина (ADMA) и его аналогов уровня, вызываю-

щего конкурентное ингибирование эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Активность индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в 1000 больше eNOS, поэтому можно предположить, что влияние ADMA на активацию iNOS в отсроченную фазу ишемического прекондиционирования [12] не носит принципиального характера. Для подтверждения правильности гипотезы необходимо было исследовать влияния блокады iNOS на коррекцию эндотелиальной дисфункции короткими эпизодами ишемии-реперфузии в условии ADMA-подобного гестоза.

Цель – исследовать влияние селективного блокатора iNOS – аминогуанидина на коррекцию морфофункциональных нарушений короткими эпизодами ишемии-реперфузии при ADMA-подобном гестозе в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на 40 белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. ADMA-подобный агент – неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводили внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут в течение семи дней (14–20 сутки беременности) [7, 11]. На 21-е сутки беременности под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в правую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Проводили сосудистые пробы на эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВ) – внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг, и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВ) – внутривенное введение нитропруссида натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [10]. Беременные самки были разделены на группы ($n = 10$): I – интактные; II – с введением L-NAME ежедневно с 14-х по 20-е сутки беременности; III – с введением L-NAME и ежедневным воспроизведением 10-минутного ишемического эпизода задних конечностей попеременно с 10-х по 20-е сутки беременности; IV – с введением L-NAME, ежедневным воспроизведением 10-минутного ишемического эпизода задних конечностей попеременно с 10-х по 20-е сутки беременности и введением селективного блокатора iNOS аминогуанидина в дозе 300 мг/кг (внутрибрюшинно). Ишемический эпизод воспроизводили 10-минутным пережатием бедренной артерии путем наложения манжеты на проксимальную треть бедра. Контролем правильности наложения манжеты служило отсутствие пульса на артериях голени. Исследование микроциркуляции в плаценте проводили с помощью оборудования компании «Biopac systems»: полиграф MP100 с модулем лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDf100C и датчиком TSD144. Регистрация результатов ЛДФ производилась программой Acqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ) [1]. NO-продуцирующую функцию эндотелия оценивали на основании данных содержания стабильных метаболитов NO – нитрит-ионов NOx в сыворотке крови.

Проведено морфологическое исследование плацент вместе с имплантационным участком рога матки. Гистологические срезы после стандартной заливки материала в парафин изготавливали в строго вертикальном направлении через середину плацентарного диска с захватом всех слоев плаценты и стенки рога матки. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение микропрепаратов, фотопротоколирование и морфометрию проводили на микроскопе Leica DM4000B с системой видеорегистрации и обработки изображений.

Результаты исследования и их обсуждение

Блокада NO-синтазы, вызванная семидневным введением L-NAME, приводила к нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствовало увеличение КЭД с $1,28 \pm 0,23$ у интактных беременных животных до $3,06 \pm 0,32$ ($p < 0,05$) (таблица). Кроме этого, наблюдался значительный подъем систолического и диастолического артериального давления с $125 \pm 6,3$ и $82,0 \pm 5,8$ до $183,1 \pm 9,4$ и $136,7 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно. Введение блокатора NO-синтазы приводило к значительному снижению показателя микроциркуляции в плаценте с $425,90 \pm 39,55$ до $210,00 \pm 21,08$ ($p < 0,05$), а также к снижению содержания стабильных метаболитов NOx в сыворотке крови с $2,35 \pm 0,21$ до $1,33 \pm 0,09$ мкмоль/дл ($p < 0,05$). При микроскопическом исследовании плаценты наблюдаются неравномерное кровенаполнение спонгиозного слоя, вакуольная дистрофия гигантского трофобласта, очаги некроза на границе гигантского трофобласта и децидуальной ткани, дистрофические изменения и малокровие децидуального слоя. Таким образом, моделирование ADMA-подобной L-NAME-индуцированной преэклампсии в эксперименте у крыс характеризовалось выраженным повышением АД, явлениями эндотелиальной дисфункции, снижением плацентарной микроциркуляции и NO-продуцирующей функции эндотелия, деструктивными изменениями в плаценте.

В группе животных с 10-кратным воспроизведением ишемии-реперфузии наблюдалась нормализация взаимоотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных реакций, о чем свидетельствует снижение КЭД до $1,56 \pm 0,13$. Кроме этого происходило статистически значимое снижение артериального давления: систолического до $141,6 \pm 5,5$ мм рт. ст., диастолического до $104,2 \pm 5,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Исследование микроциркуляции в плаценте выявило ее улучшение по сравнению с группой нелеченых животных ($p < 0,05$), однако целе-

вого уровня она не достигала (табл. 1). При биохимическом исследовании сыворотки крови обнаружено статистически значимое предотвращение снижения содержания стабильных метаболитов NO, уровень которых составил 1,92 ± 0,18 мкмоль/дл. Микроскопическое исследование плаценты при моделировании ADMA-подобного гестоза с 10-кратным воспроизведением эпизодов ишемии-реперфузии выявило выраженную положительную динамику гистологической картины, которая заключалась в относительно равномерном кровенаполнении спонгиозного слоя, отсутствии повреждения слоя гигантского трофобласта и децидуальной оболочки.

Влияние коротких эпизодов ишемии-реперфузии задних конечностей и блокады iNOS аминогуанидином на показатели L-NAME-индуцированного гестоза (M ± m; *n* = 10)

Показатель / Группа	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст	КЭД, усл. ед.	Микроциркуляция ПЕ	Концентрация нитритионов (NOx), мкмоль/дл
Интактные	125,0 ± 6,3^{y}	82,0 ± 5,8^{y}	1,28 ± 0,23^{y}	425,9 ± 39,6^{y}	2,35 ± 0,21^{y}
L-NAME	183,1 ± 9,4*	136,7 ± 7,4*	3,06 ± 0,32*	210,0 ± 21,1*	1,33 ± 0,09*
L-NAME + ишемия-реперфузия	141,6 ± 5,5^{y}	104,2 ± 5,7^{y}	1,56 ± 0,13^{y}	339,6 ± 20,4^{y}	1,92 ± 0,18^{y}
L-NAME + ишемия-реперфузия + аминогуанидин	181,3 ± 4,6*	133,5 ± 3,3*	2,34 ± 0,09^{y}	256,8 ± 24,6*	1,31 ± 0,06*

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление; КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции;
* – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных;
^{y} – $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME.

Блокада аминогуанидином iNOS практически полностью снимала положительные эффекты коротких эпизодов ишемии-реперфузии при коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобном гестозе. Только уровень КЭД оставался статистически ниже группы нелеченных животных.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что длительное (в течение семи суток) внутрибрюшинное введение блокатора NO-синтазы L-NAME вызывает у беременных самок крыс комплекс изменений, ассоциированных с NO-дефицитной эндотелиальной дисфункцией. На 8-е сутки развивалась выраженная гипертензия, в 3 раза увеличивался коэффициент эндотелиальной дисфункции, происходили снижение показателей плацентарной микроциркуляции, снижение конечных метаболитов NO в плазме и наблюдались четко выраженные морфологические изменения в плаценте. Описанный симптомокомплекс можно соотнести с развитием гестоза в клинических условиях.

Временной промежуток защитного эффекта «отсроченной» фазы или «позднего ишемического прекондиционирования», по данным разных авторов, колеблется от 12 до 96 часов [13, 14]. Во время отсроченной фазы ишемического прекондиционирования происходит активация генома, что приводит в том числе и к индукции синтеза оксида азота [12]. Этим объясняется улучшение функции эндотелия в эту фазу. Устранение положительных эффектов коротких эпизодов ишемии-реперфузии аминогуанидином свидетельствует о важной роли в их механизме iNOS.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного эксперимента дают основания для предположения важной роли iNOS в реализации положительных эффектов коротких эпизодов ишемии-реперфузии в коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобном гестозе. Предположительно, для реализации положительного эффекта может существовать 2 пути: прямая и опосредованная эндотелиопротекция. 1 – компенсирование недостатка NO за счет активации iNOS. 2 – уменьшение ишемических явлений в плацентарной ткани за счет феномена ишемического прекондиционирования. При этом происходит уменьшение выброса плацентой в кровоток гуморальных факторов, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции.

Список литературы

1. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте / Е.Б. Артюшкова, Д.В. Пашков, М.В. Покровский и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008. – Т. 71. № 3. – С. 23–25.

2. Гуреев В.В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2011. – № 4 (123). – С. 5–12.

3. Гуреев В.В., Покровский М.В., Должиков А.А. и др. Коррекция дистантным ишемическим прекондиционированием эндотелиальной дисфункции при adma-подобном экспериментальном гестозе // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2011. – № 4 (123). – С. 128–134.

4. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте / В.В. Гуреев, С.А. Алехин, А.А. Должиков, А.С. Мостовой // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – №1. – С. 14–19.

5. Гуреев В.В., Полянская О.С., Должиков А.А. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте с помощью ингибитора аргиназы L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную схему лечения // Человек и его здоровье. – 2012. – №2. – С. 14–20.

6. Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журнал акушерства и женских болезней – 1997. – № 3. – С. 18–22.

7. Корокин М.В., Покровский М.В., Новиков О.О. и др. Влияние L-аргинина, витамина В6 и фолиевой кислоты на показатели эндотелиальной дисфункции и микроциркуляции в плаценте при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152. – № 7. – С. 77–80.

8. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Бурлёв В.А. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов // Акуш. и гинекол. – 1995. – № 6. – С. 3–5.

9. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: метод. рекомендации / Е.В. Мозговая, О.В. Малышева, Т.Э. Иващенко и др.. – СПб., 2003.

10. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Кубанский науч. мед. вестн. – 2006. – № 10 (91). – С. 72–77.

11. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 16–20.

12. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Cliniccoавт Implications. Part 2 Circulation. – 2001. – №104. – P. 3158–3167.

13. Kuzuya T., Hoshida S., Yamashita N., et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. Circ Res. – 1993. – №72. – P. 1293–1299.

14. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans // Heart Fail Rev. – 2007. – №12. – P. 201–206.

References

1. Artuyshkova E.B., Pashkov D.V., Pokrovskiy M.V. et al. Possibility of pharmacological correction of chronic limb ischemia in the experiment // Exper. and clinical. Pharmacology. 2008. Vol. 71. no. 3. pp. 23–25.

2. Gureev V.V. Endothelial dysfunction –is the central item in the pathogenesis of preeclampsia // Scientific Statement of Belgorod State University. 2011. no. 4 (123). pp. 5–12.

3. Gureev V.V., Pokrovskiy M.V., Dolzhikov A.A. et al. Correction of endothelial dysfunction by distant ischemic preconditioning in experimental adma- preeclampsia // Scientific Statement of Belgorod State University. 2011. no. 4 (123). pp. 128–134.

4. Gureev V.V., Aleochkin S.A. Dolzhikov A.A., Mostovoy A.S. Correction of ADMA- preeclampsia in the experiment // Kursk Scientific Practical Journal «Man and his health». 2012. no. 1. pp. 14–19.

5. Gureev V.V., Polyanskaya O.S., Dolzhikov A.A. Correction of ADMA-preeclampsia in experiment by arginase inhibitor L-norvaline and other drugs from the standard scheme of treatment // Kursk Scientific Practical Journal «Man and his health». 2012. no. 2. pp. 14–20.

6. Zaynulina M.S., Petrishev N.N. Endothelial dysfunction and it's markers in preeclampsia // Journal of Obstetrics and women's diseases. 1997. no. 3. pp. 18–22.

7. Korokin M.V., Pokrovskiy M.V., Novikov O.O. et al. Effect of L-arginine, vitamin B6 and folic acid on parameters of endothelial dysfunction and placenta microcirculation in modeling of L-NAME-induced deficiency of nitric oxide // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011. Vol. 152. no. 7. pp. 77–80.

8. Kulakov V.I., Murashko L.E., Burleov V.A. Clinical and biochemical aspects of the pathogenesis of preeclampsia // Obstetrics and Gynaecology. 1995. no. 6. pp. 3–5.

9. Mozgovaya E.V., Malisheva O.V., Ivashenko T.E. et al. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Pathogenesis, genetics, diagnosis and prevention: Method. recommendations. SPb., 2003.

10. Pokrovskiy M.V., Kotchkarov V.I., Pokrovskaya T.G. et al. Methodological approaches to quantified estimation of endothelial dysfunction development in L-NAME-induced model of nitric oxide deficiency in the experiment // Cuban scientific. med. vestn. 2006. no. 10 (91). pp. 72–77.

11. Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Gureev V.V. et al. Pharmacological correction of ADMA-eNOS-associated targets in preeclampsia // Obstetrics and Gynecology. 2011. no. 2. pp. 16–20.

12. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Cliniccoавт Implications. Part 2 Circulation. 2001. 104. pp. 3158 – 3167.

13. Kuzuya T., Hoshida S., Yamashita N., et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. Circ Res. 1993. 72. pp. 1293–1299.

14. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans // Heart Fail Rev. 2007. 12. pp. 201 – 206.

Рецензенты:

Покровский М.В., д.м.н. профессор, зав. кафедрой фармакологии и фармацевтических дисциплин ИПМО НИУ БелГУ;

Пахомов С.П., д.м.н. профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии НИУ БелГУ.

Работа поступила в редакцию 10.09.2012.

УДК 618.3: 616.153.478.6-07-08:616-053.31

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОДХОДАМИ К ФОЛАТНОЙ ТЕРАПИИ

Гурьева В.А., Костькина Я.М.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, e-mail:kostkinayana@yandex.ru

В статье представлена сравнительная оценка течения беременности, перинатальной патологии и катамнеза детей первого года жизни, рожденных от матерей с гипергомоцистеинемией, которые получали корригирующую терапию с прегравидарного этапа (за два месяца до планируемой беременности) и с момента постановки на диспансерный учет (9,9 ± 0,54 недель беременности). В качестве гомоцистеинкорригирующих препаратов на прегравидарном этапе женщины получали Элевит Пронаталь, содержащий 12 витаминов (включая 800 мкг фолиевой кислоты, 4 мкг витамина В12, 2,6 мг витамина В6) и 7 минералов, и препарат Ангиовит, который содержит фолиевую кислоту в дозе 500 мг, в комплексе с витаминами группы В (В6 – 4 мг, В12 – 6 мкг). Установлена более высокая частота осложнений беременности у женщин с фолатной терапией, проводимой после 9 недель: угроза прерывания беременности на раннем сроке, плацентарная недостаточность, гестоз, синдром задержки развития плода, более низкая оценка состояния новорожденных по шкале Апгар, высокая частота гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, гипертензионно-гидроцефалического синдрома, нарушения предречевого развития.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, течение беременности, состояние новорожденных, нейросонография, психоневрологические синдромы

THE COURSE OF PREGNANCY, BIRTH OF CHILDREN AND THE FIRST YEAR OF LIFE IN WOMEN WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA WITH DIFFERENT APPROACHES TO FOLATE THERAPY

Gurieva V.A., Kostkina Y.M.

GBOU VPO «Altai State Medical University», Barnaul, e-mail: kostkinayana@yandex.ru

The article presents comparative evaluation of pregnancy course, perinatal pathology, catamnesis of the first-year-old infants and mothers with hyperhomocysteinemia was made, the latter have received corrective therapy since the pregravid phase (two months before the planned pregnancy) and since pregnancy regular medical check-up (9,9 ± 0,54 weeks of pregnancy). As drugs on the pregravid phase Elevit Pronatal containing 12 vitamins (including 800 mcg of folic acid, 4 mg of vitamin B12, vitamin B6, 2,6 mg) and 7 minerals, and the drug Angiovit that contains folic acid at a dose of 500 mg in combination with B vitamins (B6 – 4 mg, B12 – 6 micrograms). The higher frequency of pregnancy complications (such as the threatened abortion, placental insufficiency, preeclampsia, the syndrome of fetus developmental delay, lower assessment of newborn according to the Apgar score, high incidence of hypoxic ischemic lesions of the central nervous system, hypertensive hydrocephalic syndrome, impaired speech development was noticed in women with folate therapy carried out after 9 weeks of pregnancy.

Keywords: hyperhomocysteinemia, course of pregnancy, newborns' condition, neurosonography, neuropsychiatric syndromes

Рост соматической патологии и частоты осложнений беременности способствует росту неврологических нарушений у детей первого года жизни, достигая по данным Комитета экспертов Всемирной Организации Здравоохранения 20% [1]. Среди факторов, предрасполагающих к неблагоприятным исходам беременности, рассматривают гипергомоцистеинемию, способствующую патологическим изменениям сосудистой стенки [2, 8]. Но состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с гипергомоцистеинемией, изучено недостаточно. Так же мало данных о влиянии времени начала проводимой гомоцистеинкорригирующей терапии на течение беременности, перинатальные исходы и состояние детей первого года жизни у женщин с гипергомоцистеинемией.

Целью работы явилось изучение особенностей течения, исходов беременности и катамнеза детей, рожденных от женщин с гипергомоцистеинемией, которым корригирующая терапия проводилась с прегравидарного этапа или со времени постановки на диспансерный учет.

Материалы и методы исследования

Течение беременности, исходы и состояние новорожденных изучено у 181 женщины в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст 25,3 ± 0,5 лет). Женщин в сравниваемых группах рандоминизировали по возрасту, социальному статусу, паритету гинекологической и экстрагенительной патологии на две клинические группы. Основную группу составили 115 женщин с гипергомоцистеинемией, из которых выделены три подгруппы. В I подгруппу вошли 40 женщин со средним уровнем гомоцистеина 16,4 ± 0,42 мкмоль/л, которые начали прием фолатов с этапа прегравi-

дарной подготовки, за два месяца до планируемой беременности. В качестве гомоцистеинкорригирующего препарата был использован витаминно-минеральный комплекс для беременных «Элевит Пронаталь», в состав которого входит фолиевая кислота в дозировке 800 мкг и необходимые для метаболизма гомоцистеина витаминов группы В: В6 – 2,6 мг, и В12 – 4 мкг, витамины: А – 1,2 мг, В1 – 1,6 мг, В2 – 1,8 мг, С – 100 мг, D3 – 12,5 мкг, Е – 15 мг, биотин – 0,2 мг, пантотенат кальция – 10 мг, никотинамид – 19 мг) и комплекс эссенциальных минералов (Са – 125 мг, Mg – 100 мг, Р – 125 мг, Fe – 60 мг, Cu – 1 мг, Mn – 1 мг, Zn – 7,5 мг), в дозировках, рекомендуемых для беременных (по нормативам РФ, 2006. Ко II подгруппе отнесены 42 пациентки с гипергомоцистеинемией (15,4 ± 0,32 мкмоль/л), которые получали препарат «Ангиовит», содержащий 500 мкг фолиевой кислоты в комплексе с витаминами В6 – 4 мг и В12 – 6 мкг.

В III подгруппу вошли беременные, с гипергомоцистеинемией (14,1 ± 0,55 мкмоль/л), выявленной в первом триместре беременности во время постановки на диспансерный учет. Начало корригирующей терапии в данной группе приходится на 9,9 ± 0,54 недель беременности. Женщины в этой группе получали фолиевую кислоту в стандартной дозировке, назначаемой в женских консультациях при постановке на диспансерный учет по беременности – 400 мкг в сутки, по рекомендациям FDA категория А [9].

В группу сравнения вошли 66 беременных в возрасте от 19 до 34 лет (средний возраст 25,5 ± 0,6 лет) с уровнем гомоцистеина в пределах референтных значений (5,23 ± 0,18 мкмол/л).

Всем женщинам проводилось клиническое обследование, включавшее трехкратный ультразвуковой скрининг состояния плода в сроки 11–14, 20–24, 32–34 недели беременности на аппарате «Hawk 2101» – Medical Utrasaund Scanners (Дания) с многочастотными трансабдоминальными и трансвагинальными датчиками, а также на аппарате «Алока-650». Состояние маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотока и плодового кровотока оценивали допплеровским исследованием при помощи ультразвуковых аппаратов «Combison 420», «Phillips HD11» в сроки 22–24, 32–34 недели. Кардиотокографическое исследование осуществляли после 34-недельного срока беременности с помощью автоматизированного фетального монитора-анализатора.

Состояние новорожденных в группах оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни [3]. Зрелость плода определяли клинически – по совокупности морфологических и функциональных признаков. Учитывались также антропометрические показатели (вес, рост плодов). На 3–6 сутки новорожденным аппаратом «Siemens» с использованием линейного датчика проводили нейросонографическое исследование по стандартной методике – через большой родничок в коронарной и сагиттальной плоскостях. Для оценки состояния детей в течение первого года жизни анализировали истории развития ребенка (учетная форма 112/у).

Исследование проводилось с информированного согласия всех наблюдаемых беременных, после их предварительного ознакомления со стандартным протоколом и дизайном исследования. Дизайн исследования был одобрен на заседании локального Этического комитета при ГБО ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России (протокол №11 от 25.12.2009).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 7.0». Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса и Фишера. Для сравнения нескольких независимых выборок использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, для попарного сравнения групп применяли критерий Ньюмана-Кеулса. Данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительная оценка особенностей течения беременности у обследованных нами женщин в зависимости от срока назначения гомоцистеинкорригирующей терапии показала следующее. У женщин, получавших фолиевую кислоту с прегравидарного этапа, как при использовании витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь с дозой фолиевой кислоты 800 мкг, так и при применении Ангиовита, содержащего 500 мкг фолатов в комплексе с витаминами группы В, не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). У пациенток, которые получали фолиевую кислоту в стандартной дозировке – 400 мкг со времени постановки на диспансерный учет (9,9 ± 0,54 недель беременности) статистически значимо чаще ($p < 0,05$) наблюдались осложнения беременности, в сравнении с пациентками, у которых гомоцистеинкорригирующая терапия проводилась с прегравидарного этапа (табл. 1).

Как видно из табл. 1, практически у трети женщин с гипергомоцистеинемией (30,3 %), которые получали фолиевую кислоту в стандартной дозировке со времени постановки на диспансерный учет, беременность была осложнена угрозой прерывания на ранних сроках, что было статистически значимо чаще в сравнении с данными пациенток, которые получали фолаты в составе витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь ($p = 0,02$) и препарата Ангиовит с этапа прегравидарной подготовки ($p = 0,04$) и у беременных с нормальными значениями гомоцистеина ($p = 0,03$).

В подгруппе пациенток, получавших фолаты со времени постановки на диспансерный учет, в 15,2 % случаев на этапе госпитализации в стационар с клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности, при эхоскопическом исследовании была диагностирована ретрохориальная гематома. Кроме того, более чем у трети беременных (39,4 %), лечение которых начато позже 9-недельного срока, выявлены эхоскопические маркеры плацентарной не-

достаточности (несоответствие толщины плаценты сроку гестации, изменение количества околоплодных вод). Последние диагностировались статистически значимо чаще в данной подгруппе (39,4%) в сравнении с беременными, которые получали витаминно-минеральный комплекс Элевит Пронаталь (7,5%, $p < 0,002$), препарат Ангиовит (14,3%, $p < 0,017$) и женщинами группы сравнения (15,2%, $p < 0,015$). Вероятно, выявленные особенности могли быть обусловлены сосудистыми нарушениями, сформировавшимися еще в процессе плацентации.

Таблица 1

Частота осложнений беременности у женщин в сравниваемых группах

Осложнения беременности	Терапия с прегравидарного этапа				III группа ($n = 33$) (3)		Группа сравнения ($n = 66$) (4)		p
	I подгруппа ($n = 40$) (1)		II подгруппа ($n = 42$) (2)						
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс	%	
Угроза прерывания в ранние сроки	3	7,5	4	9,5	10	30,3	7	10,6	$p1–p3 = 0,02$ p2–$p3 = 0,04$ $p3–p4 = 0,03$
Угроза преждевременных родов	4	10,0	5	11,9	12	36,4	10	15,2	$p1–p3 = 0,01$ $p2–p3 = 0,02$ $p3–p4 = 0,03$
Плацентарная недостаточность	5	12,5	6	14,3	13	39,4	11	16,7	$p1–p3 = 0,01$ $p2–p3 = 0,02$ $p3–p4 = 0,02$
Гестоз	5	12,5	5	11,9	12	36,4	9	13,6	$p1–p3 = 0,03$ $p2–p3 = 0,02$ $p3–p4 = 0,02$
Задержка развития плода	0	0	0	0	3	9,1	0	0	$p1–p3 < 0,001$ $p2–p3 < 0,001$ $p3–p4 < 0,001$

Примечания:
$p1–p3$ – достоверность различий между первой и третьей группой ($p < 0,05$);
$p2–p3$ – достоверность различий между второй и третьей группой ($p < 0,05$);
$p3–p4$ – достоверность различий между третьей группой и группой сравнения ($p < 0,05$).

Плацентарная недостаточность и сосудистый эндотелиоз, формирующиеся на фоне поздней коррекции гипергомоцистеинемии, считаются предрасполагающими факторами к развитию гестоза [5, 6]. При оценке клинических проявлений гестоза по шкале Г.М. Савельевой (2008) нами установлено, что у женщин, которые получали фолаты с начала диспансерного наблюдения, его признаки выявлены у 36,4% обследованных. Это оказалось статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в группе беременных, которым терапия проводилась с прегравидарного этапа, и в сравнении с группой женщин с референтными значениями гомоцистеина. У женщин сравниваемых клинических подгрупп диагностировали гестоз преимущественно легкой степени. У 9,1% беременных женщин с гипергомоцистеинемией, коррекция которой была начата со времени диспансерного наблюдения, установлена тяжелая степень гестоза.

Обследование новорожденных от матерей с различными подходами к гомоцистеинкорригирующей терапии, проводилось по стандартной методике и включало оценку по шкале Апгар и антропометрические исследования. Высокая частота осложненного течения беременности на фоне фолатной терапии, проводимой со времени диспансерного наблюдения, возможно, была причиной рождения детей с более низкими оценками по шкале Апгар и весо-ростовыми показателями. У этих новорожденных статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в сравниваемых подгруппах, оценка по шкале Апгар на первой минуте была менее 7 баллов и отмечалась тенденция к большей доле встречаемости гипотрофии (табл. 2).

Наши результаты соответствовали данным Z. Yates (2005), который показал, что эмбриональный период, протекающий в условиях гипергомоцистеинемии, приводит к рождению детей с низкой массой тела [10]. У трети новорожденных (27,3%), рожденных от матерей, которые получали фолаты со времени диспансерного наблюдения в стандартной дозировке статистиче-

ски значимо чаще наблюдалось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, в сравнении с детьми, матери которых получали комплексный витаминно-минеральный препарат с дозой фолиевой кислоты 800 мкг (5 %, $p = 0,02$) и препарат, содержащий 500 мкг фолиевой кислоты и витамины группы В (7,1 %, $p = 0,04$) и детьми матерей из группы сравнения (9,1 %, $p = 0,04$).

Таблица 2

Оценка по шкале Апгар на первой минуте и вес новорожденных в сравниваемых группах

Состояние новорожденных	Терапия с прегравидарного этапа				III группа ($n = 33$)		Группа сравнения ($n = 66$)		p
	I группа ($n = 40$)		II группа ($n = 42$)						
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс	%	
Оценка по шкале Апгар < 7 баллов	2	5,0	3	7,1	9	27,3	4	6,1	$p1–p3 = 0,02$ $p2–p3 = 0,03$ $p3–p4 = 0,01$
Масса тела менее 2500 г	0	0	1	2,4	4	12,1	3	4,5	$p1–p3 < 0,01$ $p2–p3 = 0,17$ $p3–p4 = 0,22$

Примечания:
$p1–p3$ – достоверность различий между первой и третьей группой ($p < 0,05$);
$p2–p3$ – достоверность различий между второй и третьей группой ($p < 0,05$);
$p3–p4$ – достоверность различий между третьей группой и группой сравнения ($p < 0,05$).

По данным нейросонографии, у новорожденных с клиническими проявлениями гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы были установлены расширения, деформации и кисты сосудистых сплетений, в 3 % случаев в группе детей, матери которых получали препараты фолиевой кислоты со времени постановки на диспансерный учет, наблюдались признаки внутрижелудочкового кровоизлияния.

У женщин, которые получали фолаты в стандартной дозировке со времени диспансерного наблюдения, на второй этап выхаживания был переведен почти каждый третий новорожденный (33,3 %),что в 4,4 раза чаще, по сравнению с детьми женщин, которые получали фолаты с прегравидарного этапа в дозировке 800 мкг в составе витаминно-минерального комплекса (7,5 %, $p = 0,01$) и в 2,8 раза в сравнении с женщинами, получавшими в качестве лечения гипергомоцистеинемии 500 мкг фолиевой кислоты в комплексе с витаминами группы В (11,9 %; $p = 0,02$), и в 3,7 раза чаще в сравнении с детьми группы сравнения (9,1 %; $p = 0,004$).

Изучение годового катамнеза детей показало аналогичные закономерности. У 45,5 %, детей, матери которых получали фолатную терапию со времени диспансерного учета, в течение первого года жизни выявлялась неврологическая патология. Частота выявленных отклонений имела статистическую значимость в сравнении с детьми, рожденными от женщин, получавших витаминно-минеральный комплекс Элевит Пронаталь с этапа прегравидарной подготовки (15,0 %, $p = 0,01$) и препарат Ангиовит (19,0 %, $p = 0,02$). Также значимо чаще ($p < 0,05$) у детей, рожденных мамами, получавшими фолаты со времени постановки на диспансерный учет, диагностировали гипертензионно-гидроцефальный синдром, клиническими проявлениями которого были вялость, поверхностный сон, нарушение нервно-рефлекторной возбудимости (табл. 3).

Другими проявлениями функциональной недостаточности нервной системы, которые статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались у детей, рожденных матерями из данной подгруппы, стали церебрастенический синдром и снижение предречевого развития – дети плохо произносили звуки и слоги, не стремились к их повторению.

Кроме того, у детей, рожденных от матерей с повышенным уровнем гомоцистеина и получавших фолаты только с 9-й недели беременности, наблюдалась незрелость тазобедренного сустава. Доля таких детей в третьей подгруппе составила 21,2 %, что оказалось статистически значимо чаще, чем у детей, матери которых получали с прегравидарного этапа комплексный витаминно-минеральный препарат с дозировкой фолиевой кислоты 800 мкг ($p < 0,001$) и у детей, рожденных от женщин, которым фолатная терапия проводилась препаратом, содержа-

щим 500 мкг фолиевой кислоты в комплексе с витаминами группы В ($p < 0,01$). Как показано в исследовании Z.A. Azizi (2010), образование такого дефекта возможно на фоне гипергомоцистеинемии, нарушающей процесс дифференцировки хрящевой ткани [4]. Поэтому при позднем назначении корригирующей терапии гипергомоцистеинемии она оказывается неэффективной [7].

Таблица 3

Частота неврологической патологии у детей первого года жизни в сравниваемых группах

Заболевания	Терапия с прегравидарного этапа				III подгруппа ($n = 33$) (3)		Группа сравнения ($n = 66$) (4)		p
	I подгруппа ($n = 40$) (1)		II подгруппа ($n = 42$) (2)						
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс	%	
Неврологическая патология	6	15,0	8	19,0	15	45,5	18	27,3	$p1–p3 = 0,01$ $p2–p3 = 0,02$ $p3–p4 = 0,07$
Цереброастенический синдром	1	2,5	2	4,7	6	18,2	6	9,1	$p1–p1 = 0,41$ $p2–p3 = 0,15$ $p3–p4 = 0,33$
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	1	2,5	1	2,3	8	24,2	2	3,0	$p1–p3 = 0,01$ $p2–p3 = 0,01$ $p3–p4 = 0,002$
Нарушение речевого развития	2	5,0	4	9,5	11	33,0	8	12,1	$p1–p1 = 0,002$ $p2–p3 = 0,02$ $p3–p4 = 0,02$
Нервно-рефлекторная возбудимость	4	10,0	3	7,1	10	30,0	8	12,1	$p1–p3 = 0,04$ $p2–p3 = 0,01$ $p3–p4 = 0,05$

Примечание:
$p1–p3$ – достоверность различий между первой и третьей группой ($p < 0,05$);
$p2–p3$ – достоверность различий между второй и третьей группой ($p < 0,05$);
$p3–p4$ – достоверность различий между третьей группой и группой сравнения ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, эффективность фолатной терапии определяется прежде всего временем её начала, так как сравнительная оценка особенностей течения беременности у пациенток с гипергомоцистеинемией с различными подходами к проведению корригирующей терапии установила, что у женщин, получавших фолиевую кислоту с прегравидарного этапа, как при использовании витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь с дозой фолиевой кислоты 800 мкг, так и при применении Ангиовита, содержащего 500 мкг фолатов в комплексе с витаминами группы В, не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Лечение, проводимое с прегравидарного этапа, способствует снижению частоты осложненного течения беременности и перинатальной патологии, ассоциированной с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. Проведение фолатной терапии позже 9-ти недель беременности статистически значимо чаще сопровождается развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома, нарушением предречевого развития и нервно-рефлекторной возбудимости, а также формированием незрелого тазобедренного сустава.

Список литературы

1. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – М.: Медпрессинформ, 2009. – 253 с.

2. Синюкова В.Н, Котельникова Н.Ю., Бинатова Н.Ю. Клинико-лабораторная оценка влияния гипергомоцистеинемии на сосудистый эндотелий у больных с артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 3, Вып. 2. – С. 120–121.

3. Шабалов Н.П. Педиатрия. – М.: Медпрессинформ, 2004. – 640 с.

4. Azizi Z.A, Zamani A., Omrani L.R. et al. Effects of hyperhomocysteinemia during the gestational period on ossification in rat embryo // Bone. – 2010. – Vol.46. – P. 1344–1348.

5. Fernandez M, Fernandez G., Diez-Ewald M. et al. Plasma homocysteine concentration and its relationship with the development of preeclampsia. Evects of prenatal administration of folic acid // Invest Clin. – 2005. – Vol. 46. – P. 187–195.

6. Kupferminc, M.J. Thrombophilia and pregnancy / M.J. Kupferminc // Reprod Biol Endocrinol. – 2003. – Vol. 14. – P. 111.

7. Roovers, E.A. Boere-Boonekamp M.M., Mostert A.K. The natural history of developmental dysplasia of the hip: sonographic findings in infants of 1-3 months of age / Pediatr Orthop B. – 2005. – Vol. 14. – P. 325–330.

8. Steegers-Theunissen R.P., Ван Iersel C.A., Peer P.G. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation // Obstetrics and Gynecology. – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 333–336.

9. Weiss, R.S. Prescription medication use in pregnancy [electronic resource] / S.R. Weiss. – 2000. – Mode of access : http://www.medscape.com/viewarticle/408598.

10. Yates Z., Lucock M. G80A reduced folate carrier SNP modulates cellular uptake of folate and affords protection against thrombosis via a non homocysteine related mechanism // Life. Sci. 2005. – Vol 77. – P. 2735–2742.

References

1. Palchik A.B., Shabalov N.P. Gipoksicheski-ishemicheskaja ehncefalopatija novorozhdennykh. M.: Medpressinform, 2009. 253 p.

2. Sinjukova V.N, Kotelnikova N.Ju.,. Binatova N.Ju. Kliniko-laboratornaja ocenka vlijanija gipergomocisteinemii na sosudistyjj ehndotelijj u bolnykh s arterialnojj gipertenziejj // Sibirskijj medicinskijj zhurnal (Tomsk). 2011. T. 26, no. 3, vyp. 2. pp. 120–121

3. Shabalov N.P. Pediatrija. M.: Medpressinform, 2004. 640 p.

4. Azizi Z.A, Zamani A., Omrani L.R. et al. Effects of hyperhomocysteinemia during the gestational period on ossification in rat embryo // Bone. 2010. Vol.46. pp. 1344–1348.

5. Fernandez M, Fernandez G., Diez-Ewald M. et al. Plasma homocysteine concentration and its relationship with the development of preeclampsia. Evects of prenatal administration of folic acid // Invest Clin. 2005. Vol. 46. pp. 187–195.

6. Kupferminc, M.J. Thrombophilia and pregnancy / M.J. Kupferminc // Reprod Biol Endocrinol. 2003. Vol.14. pp. 111.

7. Roovers, E.A. Boere-Boonekamp M.M., Mostert A.K. The natural history of developmental dysplasia of the hip: sonographic findings in infants of 1-3 months of age / Pediatr Orthop B. 2005. Vol. 14. pp. 325–330.

8. Steegers-Theunissen R.P., Ван Iersel C.A., Peer P.G. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation // Obstetrics and Gynecology. 2004. Vol. 1, no. 2. pp. 333–336.

9. Weiss, R.S. Prescription medication use in pregnancy [electronic resource] / S.R. Weiss. 2000. Mode of access : http://www.medscape.com/viewarticle/408598.

10. Yates Z., Lucock M. G80A reduced folate carrier SNP modulates cellular uptake of folate and affords protection against thrombosis via a non homocysteine related mechanism // Life. Sci. 2005. Vol 77. pp. 2735–2742.

Рецензенты:

Фадеева Н.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул;

Игитова М.Б., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 24.08.2012.

УДК 616.5-002.954

МОРФОЛОГИЯ БИОПЛЕНКИ КОЖИ ЛИЦА ПРИ АКНЕПОДОБНЫХ ДЕРМАТОЗАХ, ОСЛОЖНЕННЫХ ДЕМОДЕКОЗОМ

Елистратова Л.Л., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С.

Ульяновский государственный университет, Ульяновск, e-mail: webmaster@ulsu.ru

В статье показано, что микробиоценоз кожи при акнеподобных дерматозах, осложненных демодекозом, характеризуется широким спектром видового состава. Наибольшее видовое разнообразие было обнаружено у бактерий рода *Staphylococcus,* у которых идентифицировано 7 видов (в группе сравнения – 5 видов). При всех акнеподобных дерматозах, осложненных демодекозом, с наибольшей частотой с поверхности пораженных участков выделялись *Staphylococcus haemolyticu*s. Данный вид встречался у больных с розацеа в 18, периоральным дерматитом – в 9 раз чаще, чем в группе сравнения. В то же время Staphylococcus epidermidis встречались у пациентов с розацеа в 6 раз, и с периоральным дерматитом – в 3 раза реже, чем у здоровых. Следует отметить высокую степень колонизации кожи в зонах высыпаний при всех нозологических форах *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus capitis* по сравнению с клинически здоровыми лицами. Микроценоз кожи у больных акнеподобными дерматозами, осложненными демодекозом, расширился также за счет появления таких видов, как *Staphylococcus kruseu, Streptococcus mitis* и *Acinetobacter calcoaceticus,* которые не высеивались у здоровых.

Ключевые слова: биопленка, розацеа, периоральный дерматит, демодекс, микрофлора

THE MORPHOLOGY OF BIOFILMS IN THE FACE AT ACNE-LIKE DERMATOSES COMPLICATED BY DEMODEX

Elistratova L.L., Potaturkina-Nesterova N.I., Nesterov A.S.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: webmaster@ulsu.ru

The article shows that skin microbiocenosis acne-like dermatoses complicated by demodex is characterized by a wide range of species composition. The greatest diversity was found in bacteria of the genus Staphylococcus, which identified seven species (in the comparison group – 5 species). For all acne-like dermatoses complicated by demodex, with the greatest frequency from the surface of affected areas allocated Staphylococcus haemolyticus. This species was found in patients with rosacea in 18, perioral dermatitis – 9 times more likely than the comparison group. At the same time, Staphylococcus epidermidis occurred in patients with rosacea to 6 times, with and perioral dermatitis – 3 times less than healthy. Microbial skin in patients acne-like dermatoses complicated by demodex is also increased due to the appearance of species such as Staphylococcus kruseu, Streptococcus mitis and Acinetobacter calcoaceticus, which do not sow in healthy people.

Keywords: biofilm, rosacea, perioral dermatitis, demodex, microflora

В последние годы показано, что бактерии для своего выживания широко используют преимущества, которые дает коллективное существование. Одним из основных открытий в этой области следует считать установление факта существования бактерий в составе различных сообществ, получивших общее название – биопленки. Биопленки – физические структуры с уникальными характеристиками, образуемые связанными с поверхностями микробными сообществами [5].

Поражение кожи лица остается одной из самых актуальных проблем дерматологии и косметологии. Одними из самых распространенных нозологий являются розацеа, периоральный дерматит и вульгарные угри [1, 3]. По данным Н.И. Сюч (2004 г.), носительство паразита обнаружено у 89 % больных, в то время как у здоровых людей в разные возрастные периоды оно составляет 19,3–61,2 %. Демодекоз сопровождается закупоркой сальных желез, что создает благоприятные условия для размножения бактерий, вызывающих воспалительный процесс [2]. Однако до сих пор роль условно-патогенного клеща рода *Demodex* в формировании биопленки кожи остается неизученной.

Целью исследования явилось изучение особенностей микробных компонентов кожи лица при акнеподобных дерматозах, осложненных демодекозом.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 165 пациентов с клиническими проявлениями заболеваний в возрасте 16–72 года, из них 92 больных розацеа (Р) и 73 – периоральным дерматитом (ПД). В группу сравнения входили 62 клинически здоровых людей, репрезентативных по возрасту и полу.

У обследованных определяли состав микробиоты кожи [6]. Материал брали у больных с пораженных участков кожи в период разгара заболевания. Количество бактерий рассчитывали по числу колоний и перевода их в lg колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 $см^2$ кожи.

Результаты исследований и их обсуждение

В ходе выполнения работы были выделены микроорганизмы, относящиеся к 7 родам и 5 семействам (табл. 1).

Таблица 1

Распределение выделенных микроорганизмов по семействам, родам, видам

Семейство	Род	Количество видов		
		у больных		в группе сравнения
		Р	ПД	
Micrococcaceae	*Staphylococcus*	7	6	5
	Micrococcus	1	-	-
Streptococcaceae	*Streptococcus*	1	2	1
	Enterococcus	-	1	1
Corynebacteria-ceae	*Corynebacterium*	1	1	1
-	*Acinetobacter*	1	-	-
Blastomycetes	*Candida*	1	1	1

Из табл. 1 видно, что микробиоценоз кожи при акнеподобных дерматозах, осложненных демодекозом, характеризовался более широким спектром видового состава (12 видов), чем в группе сравнения (9 видов). Наибольшее видовое разнообразие было обнаружено у бактерий рода *Staphylococcus* – 7 видов, тогда как клинические изоляты микрококков, энтерококков, ацинетобактерий и коринебактерий были представлены только 1 видом, стрептококки и грибы рода *Candida* – 2 видами.

При всех акнеподобных дерматозах, осложненных демодекозом, с наибольшей частотой с поверхности пораженных участков выделялись *Staphylococcus haemolyticus*. Данный вид встречался у больных с розацеа в 18, периоральным дерматитов – в 9 раз чаще, чем в группе сравнения. *Staphylococcus epidermidis* был выявлен у пациентов с розацеа в 6 раз и периоральным дерматитом – в 3 раза реже, чем у здоровых. Следует также отметить высокую степень колонизации кожи в зонах высыпаний при всех нозологических форах *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus capitis* по сравнению со здоровыми. *Corynebacterium xerosis* при всех нозологиях были выделены значительно реже, чем у лиц без клинических проявлений (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости представителей микроценоза кожи больных в зонах высыпаний, %

Микроорганизмы	Розацеа	Периоральный дерматит	Группа сравнения
Staphylococcus aureus	3,3*	2,7	1,6
Staphylococcus capitis	7,6*	4,1*	1,6
Staphylococcus epidermidis	13,0*	23,3*	72,6
Staphylococcus haemolyticus	58,6*	28,8*	3,2
Staphylococcus hominis	8,7*	12,3*	4,9
Staphylococcus saprophyticus	2,2	4,1	3,2
Staphylococcus kruseu	-	1,1*	-
Streptococcus pyogenes	-	2,7	1,6
Streptococcus mitis	2,2	1,4	-
Enterococcus faecalis	-	2,7	3,2
Corynebacterium xerosis	1,1*	1,4*	6,5
Acinetobacter calcoaceticus	2,2	-	-
Candida spp.	3,3*	16,5*	1,6

Примечание: * – достоверность различий показателей с группой сравнения ($p < 0,05$).

Спектр идентифицированных видов микроценоза кожи у больных акнеподобными дерматозами, осложненными демодекозом, расширился также за счет появления *Staphylococcus kruseu, Streptococcus mitis* и *Acinetobacter calcoaceticus,* которые не обнаружены у здоровых.

Таким образом, установлено, что у больных акнеподобными дерматозами, осложненными демодекозом, биопленка кожи в зонах высыпаний характеризовалась более широким спектром видового состава микроорганизмов (12 видов), чем в группе сравнения (9 видов). Наибольшее видовое

разнообразие было обнаружено у бактерий рода *Staphylococcus.* В составе микробиоценоза кожи появились такие виды, как *S. kruseu, S. mitis* и *A. Calcoaceticus,* которые отсутствовали у здоровых людей.

Список литературы

1. Ахметов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология. – М.: Медицина, 2003 – С. 277–279.

2. Вострокнутова Т.М., Мокроносова М.А. Клещи-железницы и проблемная кожа лица // Лечащий врач. – 2007. – №9. – С. 10–12.

3. Полушкина Н.Н. Диагностический справочник дерматовенеролога. – М.: АСТ, 2007. – С. 284.

4. Сюч Н.И. Паразитарные болезни кожи. Демодикоз: этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 191–194.

5. Тец В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов. – СПб.: КЛЕ-Т, 2006. – 128 с.

6. Покатилов А.Б. Колонизация и адгезия микробами кожи больных хирургического стационара в экологически неблагоприятной обстановке: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгогр. гос. мед. ин-т. – Волгоград, 1993. – 20 с.

References

1. Akhmetov SN, Butov Yu. S. Practical dermatocosmetology. – M., Medicine, 2003 pp. 277–279.

2. Vostroknutova T. M., Mokronosova M.A. Follicle mite and problem skinface. The attending physician. 2007. no. 9 pp. 10–12.

3. Polushkina N.N. Diagnostic reference dermatologist. M.: AST, 2007. pp. 284.

4. Szucs N. Parasitic diseases of the skin. Demodikoz: etiology, pathogenesis, clinical manifestations, laboratory diagnosis. Sonsilium medicum, 2004.T.6. no. 3. pp. 191–194.

5. Tets V. Micro-organisms and antibiotics. Infections of the skin, softtissues, bones and joints. St. Petersburg.: CLE-T, 2006. 128 p.

6. Pokatilov A. Colonization and adhesion of microbes of the skin of patients with surgical hospital in the ecologically unfavorable environment. Abstract of thesis candidate medical sciences. Volgogr. State. medical Inst. Volgograd. 1993. 20 p.

Рецензенты:

Кан Н.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой последипломного образования и семейной медицины Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск;

Мишин В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 14.08.2012.

УДК 616.5-002.525.2: 616.72-002.772: 577.15: 616-097

АНТИТЕЛА К ФЕРМЕНТАМ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Зборовская И.А., Александров А.В., Алехина И.Ю., Александрова Н.В., Бенедицкая Е.В., Курбанова Р.Д.

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

Для диагностики ранних симптомов и выделения клинических форм ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) были разработаны новые диагностические тесты с использованием иммобилизированных антигенных препаратов на основе ферментов гуаниновой ветви пуринового метаболизма (ПМ). Выявлены существенные изменения содержания антител к пуриннуклеозидфосфорилазе (ПНФ), 5-нуклеотидазе (5-НТ) и гуанозиндезаминазе (ГДА) при воспалительных ревматических заболеваниях. Высокие уровни данных антител ассоциировались с наличием ревматоидного васкулита у больных РА. У больных СКВ, имеющих повышенные уровни антител к ПНФ, наблюдалось достоверно более частое поражение почек ($p = 0,006$) и сердечно-сосудистой системы ($p = 0,048$). Анализ связей уровня антител к 5-НТ с лабораторными показателями СКВ позволил выделить статистически значимые корреляции с протеинурией ($p = 0,039$), лейкоцитурией ($p = 0,012$) и эритроцитурией ($p = 0,026$), что позволяет рассматривать антитела к 5-НТ в качестве дополнительного индикатора волчаночной нефропатии. Наиболее высокие уровни антител к ГДА отмечались у больных СКВ с поражением печени ($p = 0,024$) и при выраженном цитопеническом синдроме ($p = 0,039$). Наличие аутоантител к ферментам пуринового метаболизма свидетельствует о глубине нарушения анаболических и деструктивных процессов у больных РА и СКВ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, антитела, пуриновый метаболизм

ANTIBODIES TO ENZYMES OF PURINE METABOLISM: NEW POSSIBILITIES OF LABORATORY DIAGNOSIS OF SYSTEM RHEUMATIC DISEASES

Zborovskaya I.A., Aleksandrov A.V., Alekhina I.Y., Aleksandrova N.V., Beneditskaya E.V., Kurbanova R.D.

Research Institute for clinical and experimental rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, e-mail: imlab@mail.ru

A new diagnostic tests with usage of immobilized antigenic preparations on the basis of enzymes of guanine branch of purine metabolism (PM) have been elaborated for diagnosis of early symptoms and selection of clinical forms of rheumatoid arthritis (RA) and system lupus erythematosus (SLE). Significant changes of content of antibodies to purine nucleoside phosphorilase (PNPh), 5-nukleotidase (5-NT) and guanine deaminase (GDA) are revealed in inflammatory rheumatic diseases. High levels of these antibodies are associated with rhematoid vasculitis in RA patients. We founded more frequent lesion of kidney ($p = 0,006$) and cardiovascular system ($p = 0,048$) in SLE patients having elevated levels of antibodies to PNPh. The analysis of correlations of level of antibodies to 5-NT with laboratory indexes of SLE has allowed to define statistically significant correlations with proteinuria ($p = 0,039$), leukocyturia ($p = 0,012$) and erythrocyturia ($p = 0,026$) that allows to consider antibodies to 5-NT as additional marker of lupoid nephropathy. Especially high levels of antibodies to GDA were founded in SLE patients with hepar lesion ($p = 0,024$) and in significant cytopenic syndrome ($p = 0,039$). Presence of autoantibodies to enzymes of purine metabolism is the evidence of depth of disturbances of anabolic and destructive processes in RA and SLE patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, antibodies, purine metabolism

Ревматические заболевания (РЗ) занимают важное место в структуре заболеваемости населения и имеют огромное социально-экономическое значение [4]. Хроническое прогрессирующее, нередко инвалидизирующее течение большинства РЗ ставит перед врачами задачу возможно более ранней клинико-лабораторной диагностики. Однако распознавание РЗ на ранней стадии представляет значительные трудности (не найдено строго специфичных лабораторных тестов, при диагностике РЗ следует опираться только на сочетание многих клинических и лабораторных признаков и т.д.). В связи с этим остается актуальной проблема как ранней диагностики начальных проявлений активации и прогрессирования патологического процесса, так и своевременной диагностики поражения отдельных органов и систем у ревматических больных [2].

В настоящий момент сохраняется интерес к изучению метаболизма пуриновых соединений в норме и при патологии [1]. Это связано не только со значением данного цикла в обмене нуклеиновых кислот, но и с той важной биологической ролью, которую выполняют его отдельные, составные части: ферменты и промежуточные субстраты. Так хорошо известно, что с активностью ряда ферментов гуаниновой ветви пуринового метаболизма (ПМ) связаны процессы со-

зревания Т-клеток и развитие Т-клеточного иммунитета в организме, процессы деградации пуринового нуклеозида – гуанозина, обладающего выраженными регуляторной и физиологической активностями. В то же время процессам аутоантителообразования к ферментам гуаниновой ветви ПМ при РЗ уделяется значительно меньшее внимание. В связи с этим представляется перспективным комплексное исследование у больных системными РЗ антител к основному энзиму гуаниновой ветви пуринового метаболизма (ПМ) – гуаниндезаминазе (ГДА), также антител к 5'-нуклеотидазе (5'-НТ) и пуриннуклеозидфосфорилазе (ПНФ), принимающих участие в распаде гуанозина.

Целью работы явилась разработка дополнительных критериев иммунодиагностики висцеральных проявлений ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) с использованием иммобилизированных антигенных наносистем (АНС) на основе пуриннуклеозидфосфорилазы (ПНФ, ЕС 2.4.2.1), 5'-нуклеотидазы (5'-НТ, ЕС 3.1.3.5) и гуаниндезаминазы (ГДА, ЕС 3.5.4.3) в качестве антигенной матрицы.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 30 практически здоровых лиц – доноров станции переливания крови (группа контроля), 89 больных РА и 60 больных СКВ. Диагноз РА и СКВ ставился на основании критериев ACR/EULAR 2010 г. [5] и критериев Американской ревматологической ассоциации, пересмотренных в 1982 году и дополненных Американской коллегией ревматологов в 1997 г. [6], соответственно.

Под наблюдением находились 89 больных РА, из которых 63 (70,8%) женщины и 26 (29,2%) мужчин. Средний возраст больных – 48,9 ± 13,2 года. Инвалидность по основному заболеванию (РА) установлена у 34 (38,2%) больных. Средняя продолжительность РА составила 11,14 ± 2,33 года. I (минимальная) степень активности выявлена у 17 (19,1%), II (умеренная) – у 64 (71,9%) и III (максимальная) – у 8 (9%) больных РА.

На основании результатов проведенного комплексного клинико-инструментального и иммуно-биохимического обследования больных РА внесуставные проявления выявлены у 34 (38,2%) пациентов. Наиболее часто отмечались поражения ретикулоэндотелиальной системы (анемия, полиаденопатия, спленомегалия) – у 12 (35,29%); почек (нефрит, гломерулосклероз) – у 12 (35,29%); сердца (миокардит, миокардиодистрофия) – у 11 (32,35%) больных; легких (адгезивный плеврит, пневмосклероз) – у 5 (14,71%); полинейропатия – у 7 (20,59%); ревматоидный васкулит отмечен у 8 (23,53%) больных.

Наиболее часто у больных РА наблюдался суставной синдром, характеризующийся симметричным поражением суставов, включающий утреннюю скованность, боли при движениях и при пальпации, ограничение движений в пораженных суставах и их припухлость. Чаще поражались мелкие суставы кистей и стоп, лучезапястные и коленные суставы. У большинства больных (91,01%) выявлялся полиартрит. У 65 (73,03%) больных в крови методом латекс-агглютинации был обнаружен ревматоидный фактор (РФ) класса IgM.

Также под наблюдением находилось 60 больных СКВ. Средний возраст больных СКВ составил 36,32 ± 15,27 (M ± SD) лет, средний возраст лиц контрольной группы (30 доноров крови) – 26,0 ± 5,56 лет. Среди больных СКВ преобладали женщины (91,7%), абсолютное большинство составляли лица трудоспособного возраста (90%). Продолжительность СКВ составила 7,97 ± 7,36 лет, возраст дебюта болезни 28,5 ± 13,2 лет.

Активность СКВ оценивалась с помощью индексов SLEDAI (исходный показатель, M ± SD: 8,9 ± 5,7; 95% доверительный интервал для M – 7,5…10,4) и ECLAM (исходный показатель, M ± SD: 5,3 ± 2,8; 95% доверительный интервал для M – 4,6…6,0), а также по критериям, предложенным В.А. Насоновой (1985 г.): низкая – 9, умеренная – 34, высокая – 17 человек. Повреждение (необратимые изменения в состоянии здоровья) измерялось с помощью индекса SLICC/ACR (исходный показатель, M ± SD: 1,9 ± 1,7; 95% доверительный интервал для M – 1,5…2,4). При оценке течения СКВ по критериям В.А. Насоновой были получены следующие результаты: у 2 пациентов имело место острое течение СКВ, у 44 – подострое, у 14 – хроническое.

Объектом исследований служила сыворотка крови. Для определения активности 5-НТ использовалась методика, предложенная Wood R., Williams D. (1981), основанная на измерении количества неорганического фосфора в результате дефосфорилирования АМФ под влиянием 5′-НТ. Активность ПНФ определялась по методике Robertson B.C. и Hoffe P.A. (1973). Для определения активности гуаниндезаминазы использовалась методика Caraway W.T. (1966), основанная на колориметрическом определении свободного аммиака, образующегося при дезаминировании гуанина в ксантин, с использованием цветной реакции Бертелота.

Антитела к ПНФ, 5-НТ и ГДА выявляли твердофазным иммуноферментным анализом в модификации Гонтаря И.П. и соавт. (2002) с использованием АНС, для получения которых применяли метод эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала и соответствующей антигенной матрицы.

Результаты исследования и их обсуждение

Предварительно нами были определены оптимальные условия получения и применения АНС:

1) АНС создавались на основе 20% полиакриламидного геля и представляли собой гранулы сферической формы размером 10–100 мкм;

2) антигенную матрицу АНС формировали, используя водные растворы антигенов: оптимальная концентрация для 5-НТ составила 100 мкг/мл, для ПНФ – 50 мкг/мл, для ГДА – 20 мкг/мл;

3) изучение влияния времени хранения на АНС с белковой матрицей показало, что максимальное количество белка удаляется

из полиакриламидных гранул на 2–3 сутки хранения, а затем процесс резко замедляется; общее количество антигена, оставшееся в гранулах после 6 суток хранения, составило в среднем 96,6%, после 30 суток – 95,3%;

4) потери иммобилизированного антигена из АНС изучали при температуре + 4,20 и 37°С; реальные потери белка при максимальной температуре составили 0,095%. По-видимому, на поверхности гранул АНС имеются молекулы антигена, частично включенные в пространственную решетку геля, а при хранении и воздействии разных температур полиакриламидный гель несколько набухает, что и приводит к потерям белка.

Содержание антител к ферментам ПМ у здоровых лиц (контрольная группа)

Предварительно, установив среднюю концентрацию антител к изучаемым ферментам в 30 донорских сыворотках, вычислили уровень нормальных показателей оптической плотности ($M \pm 3\sigma$). Значения оптической плотности 0,08 е.о.п. для 5-НТ, 0,097 е.о.п. для ПНФ и 0,072 е.о.п. для ГДА (в ELISA-тесте с использованием АНС) были приняты за верхнюю границу нормы (показатели, превышающие эти значения, считались положительными по соответствующим антителам).

Содержание антител к ферментам ПМ у больных ревматоидным артритом

Количество больных РА с повышенным уровнем антител к 5'-НТ составило 53,9% (48 человек), к ПНФ – 59,5% (53 человек), к ГДА – 44,9% (40 человек). У больных РА (при поступлении на лечение) по сравнению со здоровыми лицами обнаружено увеличение содержания антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА ($p < 0,0001$). По окончании курса стационарного лечения, на фоне улучшения клинического состояния больных, содержание антител к 5-НТ и ПНФ существенно уменьшилось ($i < 0,001$), но, тем не менее, оставалось выше показателей здоровых лиц ($p < 0,001$). Также была отмечена тенденция к снижению уровня антител к ГДА ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели уровня антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА в сыворотке крови больных РА ($n = 89$) и СКВ ($n = 60$) до и после лечения ($M \pm \sigma$)

Контингент обследуемых	Антитела к 5-НТ		Антитела к ПНФ		Антитела к ГДА	
	А	Б	А	Б	А	Б
Здоровые	0,027 ± 0,0164		0,032 ± 0,0219		0,023 ± 0,0164	
РА	0,123 ± 0,051	0,076 ± 0,032	0,137 ± 0,052	0,082 ± 0,034	0,075 ± 0,029	0,069 ± 0,035
СКВ	0,131 ± 0,083	0,088 ± 0,065	0,361 ± 0,092	0,102 ± 0,058	0,183 ± 0,084	0,129 ± 0,076

Примечание: А – до лечения; Б – после лечения

Клинико-лабораторное многообразие РА обусловили целесообразность более детального рассмотрения изучаемых показателей в зависимости от различных клинических форм заболевания. Примечательно, что проведение дисперсионного анализа позволило выявить зависимость уровней антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА от выраженности ревматоидного васкулита ($p = 0,006$, $p = 0,005$, $p = 0,002$, соответственно); уровней Ат к 5-НТ и Ат к ПНФ от тяжести поражения органов сердечно-сосудистой системы (ССС) ($p = 0,041$, $p = 0,017$, соответственно); уровней антител к 5-НТ и антител к ПНФ от тяжести поражения почек ($p = 0,017$, $p < 0,0001$, соответственно), а также зависимость уровней антител к ПНФ и антител к ГДА от тяжести поражения печени ($p = 0,007$, $p = 0,001$, соответственно).

Следует отметить, что ревматоидный васкулит отмечался значительно чаще в группах больных с повышенным содержанием всех исследуемых антител (для антител к 5-НТ χ^2 с поправкой Йетса = 5,61, $p = 0,0179$; для антител к ПНФ χ^2 с поправкой Йетса = 4,27, $p = 0,0388$; для антител к ГДА χ^2 с поправкой Йетса = 8,46, $p = 0,0036$).

Содержание антител к ферментам ПМ у больных системной красной волчанкой

При поступлении на лечение больных СКВ (группа в целом) по сравнению со здоровыми лицами обнаружено увеличение содержания антител к ПНФ, 5-НТ и ГДА ($p = 0,005$, $p = 0,009$, $p < 0,001$ соответственно дисперсионный анализ в варианте с неравными дисперсиями) (табл. 1). При анализе содержания антител к изучаемым ферментам были выявлены статистически значимые корреляции с показателями активности СКВ (табл. 2).

Таблица 2

Корреляции уровня антител к ПНФ, 5-НТ и ГДА со значениями индексов активности СКВ (SLEDAI и ECLAM)

Показатель	SLEDAI		ECLAM	
	r	*p*	*r*	*p*
Антитела к ПНФ (Ед)	0,317	0,012	0,328	0,012
Антитела к 5-НТ (Ед)	0,325	0,017	0,344	< 0,001
Антитела к ГДА (Ед)	0,407	0,011	0,372	0,009

Антитела к ПНФ были выявлены у 25 (41,7%) больных СКВ и коррелировали со снижением активности ПНФ в сыворотке крови ($r = –0,72$; $p < 0,001$). В группе больных СКВ, имеющих повышенные уровни антител к ПНФ, наблюдалось достоверно более частое поражение почек (χ^2 с поправкой Йетса = 7,34, $p = 0,006$) и сердечно-сосудистой системы (χ^2 с поправкой Йетса = 3,78, $p = 0,048$). Несколько чаще, но статистически незначимо, у больных с наличием анти-ПНФ отмечалось поражение мышц ($p = 0,064$). Более частое обнаружение антител к ПНФ у больных СКВ с поражением почек, положительная корреляционная связь с величиной протеинурии при этом заболевании, а также положительная динамика уровня антител к ПНФ на фоне терапии могут служить косвенными доказательствами важной роли данных антител в патогенезе нефропатии при СКВ. Наряду с этим, при анализе подгрупп больных СКВ с продолжительностью заболевания менее 1 года антитела к ПНФ были обнаружены у 40% (2 из 5) больных.

Количество больных СКВ с повышенным уровнем антител к 5-НТ составило 53,3% (32 человека). Анализ связей уровня антител к 5-НТ с лабораторными показателями позволил выделить ряд статистически значимых корреляций: с протеинурией ($r = 0,27$; $p = 0,039$), лейкоцитурией ($r = 0,35$; $p = 0,012$) и эритроцитурией ($r = 0,29$; $p = 0,026$), что позволяет рассматривать антитела к 5-НТ в качестве дополнительного индикатора волчаночной нефропатии. Сравнение между собой групп больных СКВ, позитивных и негативных по наличию антител к 5-НТ, продемонстрировало статистически достоверное увеличение частоты выявления признаков поражения почек ($p = 0,032$) и ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) ($p = 0,021$). Среди пациентов с наличием антител к 5-НТ была отмечена большая доля больных с наличием васкулопатии ($p = 0,053$). Несколько чаще, но статистически недостоверно, у больных СКВ с наличием антител к 5-НТ отмечались признаки поражения вегетативной нервной системы ($p = 0,115$).

Количество больных СКВ с повышенным уровнем антител к ГДА составило 46,7% (28 человек). При СКВ отмечена положительная корреляция уровня антител ГДА со значениями индекса SLEDAI ($r = 0,361$) и отрицательная корреляция с биохимической активностью гуаниндезаминазы в сыворотке крови ($r = –0,35$). Наиболее высокие уровни антител к ГДА отмечались у больных СКВ с поражением печени ($p = 0,024$) и у больных с выраженным цитопеническим синдромом ($p = 0,039$).

В патогенезе воспалительных РЗ важную роль играют разнообразные иммунологические нарушения, которые в значительной степени определяют клинический вариант, характер течения и прогноз данного заболевания. Большое количество антител, направленных против различных антигенов и клеточных структур, часто ассоциируется с определенными клиническими проявлениями РЗ и используется в клинической практике для диагностики конкретного заболевания и выделения сходных по патогенезу и прогнозу клинических подклассов [3].

В настоящем исследовании нам впервые удалось продемонстрировать связь ферментных и иммунных механизмов развития ревматоидного артрита через выработку антител к основным ферментам гуаниновой ветви пуринового катаболизма (5-НТ, ПНФ и ГДА). Достаточный процент положительных результатов определения антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА у больных РА и СКВ позволяет предположить, что механизм образования аутоантител к данным ферментам должен подчиняться общим закономерностям индукции аутоантител при аутоиммунной патологии.

Было установлено, что ревматоидный васкулит отмечается значительно чаще в группах больных РА с повышенным содержанием всех исследуемых антител (для антител к 5-НТ $p = 0,0179$; для антител к ПНФ $p = 0,0388$; для антител к ГДА $p = 0,0036$). Кроме того, сравнение между собой групп больных РА, позитивных и негативных по антителам к 5-НТ, продемонстрировало большую тяжесть поражения почек, сердца и органов РЭС ($p < 0,05$) у больных, имевших антитела к 5-НТ. Определенный интерес вызывает связь данных клинических

проявлений и известными, по данным литературы, симптомами у больных с наличием антинуклеарных антицитоплазматических антител, которые чаще обнаруживаются именно при тяжелых формах РА, протекающих с синдромами Фелти и Шегрена, а также при некоторых системных васкулитах. Показано, что анти-ANCA встречаются у 30% больных РА с поражением почек и только у 9% пациентов, не имеющих нефропатии, а также часто коррелируют с тяжестью почечного поражения. Учитывая то, что 5-НТ является цитоплазматическим энзимом, связанным с клеточной мембраной, можно подтвердить высказанные ранее предположения, что антитела к 5-НТ являются отдельным видом антицитоплазматических антител, определяемых при РА.

В патогенезе разнообразных почечных нарушений при РЗ могут играть роль иммунные комплексы и антинейтрофильные цитоплазматические антитела. Мезангиальный нефрит с депозитами IgA и IgM связывают с высокими уровнями ревматоидных факторов, принадлежащих к данным классам иммуноглобулинов. Отмечено, что больные РА с поражением почек чаще серопозитивны по перинуклеарным антинейтрофильным цитоплазматическим антителам по сравнению с больными без нефропатии. Более частое обнаружение антител к 5-НТ и ПНФ у больных РА и СКВ с поражением почек, положительная корреляционная связь с величиной протеинурии при этом заболевании, а также положительная динамика антител к 5-НТ и ПНФ на фоне терапии могут служить косвенными доказательствами важной роли данных антител в патогенезе нефропатии при РА и развитии нефрита при СКВ.

Учитывая то, что определение антител к индивидуальным антигенам методом иммуноферментного анализа с использованием иммобилизированной формы антигена обладает большей чувствительностью и специфичностью для целого ряда ревматических заболеваний по сравнению с классическим вариантом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунофлюоресценцией (ИФЛ), дающей информацию только об их локализации в клетке, можно надеяться, что определение антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА расширит возможности лабораторной диагностики РА и СКВ.

Выводы

Выявленная достоверная зависимость между количеством антител к 5-НТ, ПНФ, ГДА и клиническими вариантами РА и СКВ может быть связана с теми обстоятельствами, что более высокие значения антител к данным ферментам коррелируют с более тяжелым течением воспалительных РЗ, характеризующимся большей иммунологической активностью. Другой возможной причиной зависимости клинических проявлений РА и СКВ от уровня антител к 5-НТ, ПНФ и ГДА могут быть особенности иммунопатологических реакций в различных органах и тканях. Показатели ферментативной активности и содержания антител к ферментам гуаниновой ветви ПМ могут использоваться в диагностике ранних клинических проявлений РА и СКВ, а также в качестве дополнительного критерия оценки эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. Зборовский А.Б. Клинико-диагностическое значение исследования активности ферментов гуаниловой ветви пуринового метаболизма у больных анкилозирующим спондилоартритом / Е.Э. Мозговая, В.Ф. Мартемьянов, О.П. Слюсарь, М.Ю. Стажаров, С.А. Бедина. // Терапевтический архив. – 2010. – № 4. – С. 48–52.

2. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тогизбаев Г. Современные принципы ведения больных ранним ревматоидным артритом // Русским медицинский журнал. – 2008. – № 24. – С. 1610–1614.

3. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний: Пособие для врачей. – СПб.: Человек, 2006. – 128 с.

4. Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах Российской Федерации // Научно-практическая ревматология. – 2006. – №2. – С. 4–10.

5. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. – 2010. – №69. – P. 1580–8.

6. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. – 1997. – Vol. 40, № 9. – P. 1725.

References

1. Zborovskij A.B., Mozgovaja E.Je., Martem'janov V.F., Sljusar' O.P., Stazharov M.Ju., Bedina S.A. *Terapevticheskij arhiv.*, 2010, no. 4, pp. 48–52.

2. Karateev D.E., Luchihina E.L., Togizbaev G. *Russkij medicinskij zhurnal*, 2008, no. 24, pp. 1610–1614.

3. Lapin S.V., Totoljan A.A. *Immunologicheskaja laboratornaja diagnostika revmaticheskih zabolevanij: Posobie dlja vrachej*. [Immunological laboratory diagnostics of rheumatic diseases: A grant for doctors]. SPb.: Chelovek, 2006, 128 p.

4. Folomeeva O.M., Jerdes Sh. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*, 2006, no.2., pp. 4–10.

5. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1580–8.

6. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. 1997. Vol. 40, no. 9. pp. 1725.

Рецензенты:

Бакумов П.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой профессиональных болезней с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград;

Бабаева А.Р., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 10.09.2012.

УДК 572.512-057.857-079.7

ИЗМЕНЧИВОСТЬ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ МОЛОДЫХ МУЖЧИН-СТУДЕНТОВ ПО ДАННЫМ 20-ЛЕТНЕГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1]Казакова Г.Н., [1]Синдеева Л.В., [1]Ефремова В.П., [2]Мартиросов Э.Г.

[1]ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России», Красноярск, e-mail: kazakova_gn@kspu.ru;

[2]Московское городское физкультурно-спортивное объединение Москомспорта, Москва, e-mail: mgfso_martirosov@mail.ru

Данная статья посвящена изучению вопросов конституциональных особенностей юношей-студентов на начальном этапе обучения в университете. Авторы сравнили антропометрические и конституциональные характеристики двух поколений юношей в возрасте 17–21 года с разницей в обследовании 20 лет. Распределение по группам: обследованные в 1990 году – группа 1, обследованные в 2010 году – группа 2. Установлено, что достоверно уменьшался рост у юношей 2 группы по отношению к юношам 1 группы. При этом достоверно уменьшилось доля абсолютной массы мышечной ткани и соответственно увеличилось количество жировой ткани. Паралелльно с этим наблюдается уменьшение показателей динамометрии как правой, так и левой кистей. Рассчитаны индексы Ропера, Кетле, Таннера, Rees-Eisenck. В группе 2 увеличилась доля лиц с хронической энергетической недостаточностью и доля лиц с ожирением, а также в этой группе отмечено увеличение доли лиц с гинекоморфным и мезоморфным типом полового диморфизма. При распределении по соматотипам установлено увеличение доли лиц пикнического телосложения и уменьшение доли лиц нормостенического телосложения.

Ключевые слова: конституция человека, состав тела, антропометрия, соматотипы, индексы, студенты

VARIABILITY OF CONSTITUTIONAL INDICATIONS IN YOUNG MEN-STUDENTS ACCORDING TO 20-YEAR RETROSPECTIVE RESEARCH

[1]Kazakova G.N., [1]Sindeeva L.V.,[1]Efremova V.P., [2]Martirosov E.G.

[1]Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: kazakova_gn@kspu.ru;

[2]Moscow municipal association of physical cultural and sports, Moscow, e-mail: mgfso_martirosov@mail.ru

This article is devoted to the study of questions of constitutional features of the young students at the initial stage of education at the University. The authors compared the anthropometric and constitutional characteristics of two generations of young men at the age of 17–21 championship with a difference in a survey of 20 years. Distribution by groups of surveyed: in 1990 – group 1, surveyed in 2010 – group 2. Found significant reduction in the length of the body in boys 2 group in relation to the young men of the 1 group. In this reliably decreased the number of absolute mass of muscle tissue and increased the number of adipose tissue in the second group. In the smaller side of the parameters have changed dynamometry of both hands. . In group 2 has increased the share of persons with chronic energy deficiency and the share of people with obesity and also, in this group there was increase in the share of persons with gynaecomorphic and mesomorphic type of sexual dimorphism. The distribution of installed somatotypes increase the proportion of persons of pyknics constitution and the decrease of the share of persons of asthenic physique.

Keywords: physical development, anthropometry, somatotypes, indexes, students

Студенты – это наиболее динамичная общественная группа, находящаяся в периоде формирования социальной и физиологической зрелости, вынужденная адаптироваться к комплексу факторов социального и природного окружения и вместе с тем в силу ряда причин подверженная высокому риску нарушений в состоянии здоровья. Поэтому в отношении данной когорты населения актуален индивидуально-типологический подход, оценивающий особенности организма с учетом пола, возраста, конституционального типа, что может помочь в разработке рекомендаций для адаптации человека к конкретным условиям обитания [5]. Подавляющее большинство молодых людей пополняют когорту студентов в возрасте от 17 до 21 года, т.е. в юношеский период. Юношеский период в онтогенетическом аспекте представляет собой интервал, когда заканчивается биологическое созревание человека, и все морфофункциональные показатели достигают своих дефинитивных размеров. Кроме того, этот период совпадает с активизацией репродуктивной функции, в связи с чем любые негативные воздействия могут отразиться на здоровье будущего поколения [2, 3]

Междисциплинарный подход к проблеме адаптации студентов-первокурсников к специфическим условиям пребывания в вузе обладает новизной и имеет практи-

ческую значимость, особенно в условиях модернизации высшего образования в России [6]. Одной из важнейших задач в рамках курса, выбранного правительством, на настоящем этапе является воспитание физически крепкого молодого поколения с гармоничным развитием физических и духовных сил, повышение у студентов мотивации к здоровому образу жизни. Для осуществления этой задачи необходимо знание закономерностей растущего организма, особенно в связи с изменениями, которые внесены в сроки жизненного цикла и его стадий такими признаками эволюционного процесса, как акселерация, деселерация, ретардация, астенизация, половая инверсия. Требуется изучение того, в каком соотношении они находятся у каждого человека, насколько они выражены у людей разных поколений. Эпохальная динамика размеров тела за последние 40 лет у мальчиков и девочек в целом имеет одинаковое направление – увеличение длины тела и длины ноги, уменьшение обхвата и сагиттального диаметра груди. Однако для ряда признаков отмечаются некоторые половые различия, которые являются территориально специфичными [1, 8]. В связи с вышеизложенным считаем наше исследование своевременным и актуальным.

Цель исследования: на основании сопоставления данных обследования юношей-студентов XXI века с предыдущим поколением выявить закономерности изменчивости антропометрических параметров, состава тела и типов телосложения.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 582 лиц юношеского возраста (от 17 до 21 года) согласно схеме возрастной периодизации онтогенеза человека. Все юноши являлись европеоидами, проживали в Красноярске, обучались на 1 курсе высшего медицинского учебного заведения. Измерения проводились на добровольной основе в первой половине дня, в светлом помещении стандартным набором антропометрических инструментов и приборов, прошедших метрическую поверку по общепринятым методикам [4, 7]. Первая выборка (n = 316) была сформирована в 1990 г. (группа 1), вторую выборку (n = 266) составили студенты, обследованные в 2010 г. (группа 2). Обе группы имеют одинаковые характеристики по всем другим показателям, а именно: регион проживания, возраст, пол, место учебы, и тем самым относятся к одной генеральной совокупности, что обеспечивает правомерность сравнений и достоверность выводов.

Программа измерений включала 26 параметров, необходимых для расчета компонентного состава тела и вычисления антропометрических индексов: габаритные размеры (длина и масса тела), толщина кожно-жировых складок на туловище и конечностях, обхватные размеры сегментов конечностей, диаметры дистальных эпифизов длинных трубчатых костей, размеры грудной клетки (обхват и диаметры во фронтальной и сагиттальной плоскостях), размеры таза и тазового пояса (межгребневый диаметр и обхват ягодиц), диаметр плеч.

Определение компонентного состава тела (абсолютных значений жировой, костной и мышечной массы) проводилось по аналитическим формулам J. Matiegka. Наряду с абсолютными показателями определялось также соотношение тканевых компонентов, выраженное в процентах от массы тела. Оценка массо-ростовых соотношений определялась по индексу Кетле. Результаты индексной оценки трактовались в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1989). Конституциональный тип определяли по схеме L Rees-H.J. Eisenck, вид гендерной инверсии устанавливали по индексу полового диморфизма Таннера [4, 7]. Обследования были проведены в рамках ежегодного медицинского осмотра первокурсников медицинского вуза (Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого). Результаты исследований фиксировались в индивидуальных протоколах и в электронной базе данных. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Soma», разработанной специально для антропологических расчетов с применением методик параметрической и непараметрической статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам обследования обеих групп установлено достоверное уменьшение длины тела ($p < 0{,}001$) без существенных изменений массы тела ($p > 0{,}05$). При этом значимо уменьшилась абсолютная масса мышечной ткани и увеличилось общее количество жировой (таблица). Абсолютная костная масса оказалась несколько выше у юношей, обследованных в 2010 году.

Снижение общего количества мышечной ткани безусловно отражается на мышечной активности. Так, показатели динамометрии как правой, так и левой кисти в группе 2 были достоверно меньше. Сила правой кисти изменилась с $52{,}52 \pm 0{,}56$ до $43{,}29 \pm 0{,}66$ кг ($p < 0{,}001$), левой – с $49{,}24 \pm 0{,}55$ до $40{,}73 \pm 0{,}60$ кг ($p < 0{,}001$).

Количественное перераспределение жирового и мышечного компонента неизбежно приводит к изменению доли того или иного типа телосложения в популяции. Наше наблюдение показывает, что одновременно с увеличением доли жировой компоненты в когорте студентов увеличилась доля лиц пикнического телосложения от 4,1 до 11,3 %. Также на 6,6 % уменьшилась доля представителей нормостенического типа (рис. 1). Количество юношей, относящихся к астеническому типу осталось практически неизменным.

Индексная оценка по Кетле демонстрирует увеличение доли лиц с крайними значениями индекса (рис. 2). Доля лиц с недо-

статочной массой тела возросла от 2,53 % в группе 1 до 9,02 % в группе 2. В такой же степени увеличилась доля лиц с избыточной массой тела и ожирением. Соответственно этому факту число мужчин, имеющих нормальную массу тела, за последние 20 лет резко сократилось (от 82,3 % в 1990 году до 68,8 % в 2010 году). Такой характер временной изменчивости по всей видимости отражает общую тенденцию чередования процессов акселерации и децелерации, имеющей место в настоящее время.

Морфофункциональные признаки молодых мужчин двух поколений

Показатели	Группа 1 (M ± m)	Группа 2 (M ± m)	Достоверность различий
Длина тела, см	177,47 ± 0,35	175,87 ± 0,63	$p < 0,001$
Масса тела, кг	71,26 ± 0,50	70,21 ± 0,84	$p > 0,05$
Общее количество жира, кг	11,12 ± 0,28	12,88 ± 0,55	$p < 0,01$
Абсолютная масса мышечной ткани, кг	35,41 ± 0,34	32,75 ± 0,35	$p < 0,001$
Абсолютная масса костной ткани, кг	11,24 ± 0,09	11,95 ± 0,11	$p > 0,05$
Динамометрия правой кисти, кг	52,52 ± 0,56	43,29 ± 0,66	$p < 0,001$
Динамометрия левой кисти, кг	49,24 ± 0,55	40,73 ± 0,60	$p < 0,001$

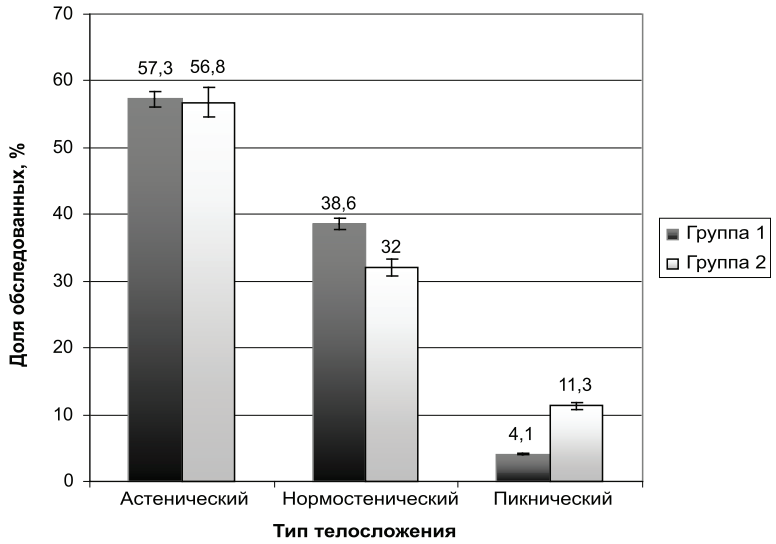


Рис. 1. Типы телосложения обследованных мужчин

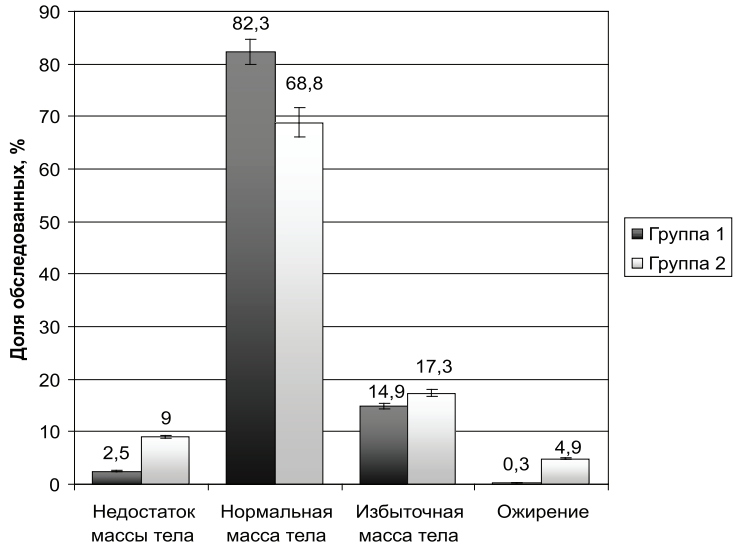


Рис. 2. Результаты индексной оценки телосложения мужчин

Настораживает наметившаяся в последние десятилетия тенденция к сдвигу гендерных морфологических показателей в сторону противоположного пола [5]. Доля «мужественного» андроморфного типа за 20 лет уменьшилась вдвое одновременно с увеличением доли гинекоморфного типа (рис. 3).

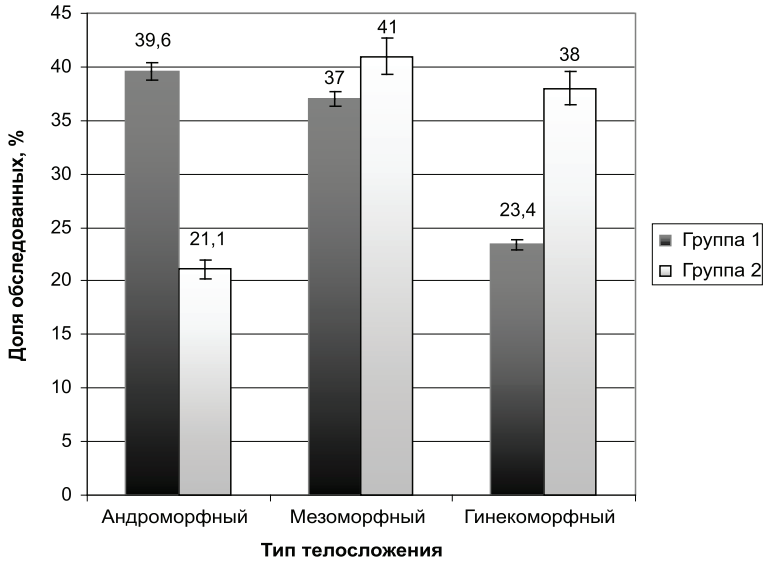


Рис. 3. Типы полового диморфизма мужчин

Гинекоморфия телосложения, по всей видимости, может негативно отражаться на морфофункциональном статусе мужского организма. В подтверждение этого предположения приводим наши данные по оценке биологического возраста представителей разных типов полового диморфизма. У всех гинекоморфных юношей выявлено несоответствие календарного возраста биологическому в сторону увеличения последнего. В среднем коэффициент скорости старения гинекоморфов составил 1,79 ± 0,06, т.е. биологический возраст данной группы обследованных составил в среднем 31,4 ± 1,6 лет при среднем календарном возрасте 18,6 ± 1,2 лет. У андроморфов КСС был равен в среднем 1,05 ± 0,02, что можно расценивать как соответствие биологического взраста календарному. Мужчины мезоморфного типа занимали промежуточное положение (коэффициент скорости старения – 1,32 ± 0,08).

Таким образом, наблюдения показывают, что в мужской популяции отмечается стойкая тенденция к антропологической инверсии пола в виде гинекоморфии телосложения, что, возможно, является проявлением ретардации физического развития. Данный факт подтверждается также более низкими значениями длины тела, снижением доли мышечного компонента у юношей XXI века. Инверсию антропологического пола в виде гинекоморфии у мужчин можно считать предиктором ускоренного старения.

Работа выполнена при поддержке гранта ККФПН и НТД (2012) конкурса социальных и гуманитарных исследований, разработок и инноваций в соответствии с приоритетными направлениями государственной поддержки научной, научно-технической и инновационной деятельности в Красноярском крае, утвержденными постановлением Законодательного собрания Красноярского края от 07.07.2009 № 8-3635П (доп. соглашение № 07/12 от 06.07.2012).

Список литературы

1. Дерябин В.Е. Возрастная динамика величины полового диморфизма соматических свойств у детей 8–17 лет / В.Е. Дерябин, Т.К. Федотова, Ю.А. Ямпольская // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – №5. – С. 176.

2. Кретова И.Г. Мониторинг физического развития и функциональных возможностей студентов / И.Г. Кретова, Е.А. Косцова, С.Е. Чигарина // Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия. – 2010. – № 4. – С. 178–184.

3. Мишкова Т.А. Морфофункциональные особенности и адаптационные возможности современной студенческой молодежи в связи с оценкой физического развития: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2010. – 19 с.

4. Никитюк Б.А. Новая техника соматотипирования / Б.А. Никитюк, А.И. Козлов // Вопросы спортивной и медицинской антропологии. – 1990. – Вып. 3. – С. 121–141.

5. Щедрина А.Г. Онтогенез и теория здоровья. – Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 163 с.

6. Якубенко О.В. Влияние морфофункциональных особенностей юношей на адаптацию к условиям обучения в вузе / О.В. Якубенко, И.Н. Путалова // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 115–120.

7. Grimm H. Grundriss der Konstituinsbiologie und antropometie. – Berlin: Springer, 1966. – 291 p.

8. Negasheva M.A. Morphofunctional parameters and adaptation capabilities of students at the beginning of the thrid millennium / M.A. Negasheva, T.A. Mishkova // J. Physiol. Anthropol. Appl. Human Sci. – 2005. – Vol. 24, №4. – P. 397–402.

References

1. Deryabin V.E., Fedotova T.K., Yampolskaya Yu.A. *Voprosy sovremennoy pediatrii*, 2006, no. 5, p. 176.

2. Kretova I.G., Kostsova E.A., Chigarina S.E. *Vestnik SamGU. Estestvennonauchnaya seria*, 2010, no. 4, pp. 178–184.

3. Mishkova T.A. *Morfofunktsionalnye osobennosti i adaptatsionnye vozmozhnosti sovremennoi studencheskoi molodezhi v svyazi s otsenkoi fizicheskogo razvitiya: avtoref. diss. kand. boil. nauk* [Morpho-function features and adaptable possibilities in modern student's youth in connection with an assessment of physical development Thesis of Candidate of Biological Sciences]. Moscow. 2010. p. 19.

4. Nikityuk B.A., Kozlov A.I. *Voprosy sportivnoy i medizinskoy antropologii*, 1990, vyp. 4, pp. 121–141.

5. Schedrina A.G. *Ontogenez i teoriya zdorovya* [Ontogenez and health theory]. Novosibirsk: SO RAMN. 2003. pp. 163.

6. Yakubenko O.V., Putalova I.N. *Byulleten SO RAMN*, 2011, no. 2, pp. 115–120.

7. Grimm H. Grundriss der Konstituinsbiologie und antropometie. Berlin: Springer. 1966. pp. 291.

8. Negasheva M.A. Mishkova T.A. Morphofunctional parameters and adaptation capabilities of students at the beginning of the thrid millennium. J. Physiol. Anthropol. Appl. Human Sci, 2005, no. 4. pp. 397–402.

Рецензенты:

Лесовская М.И., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой психологии и экологии человека Института международного менеджмента и образования Красноярского государственного аграрного университета, г. Красноярск;

Шилов С.Н., д.м.н., профессор, директор института психолого-педагогического образования Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 24.08.2012.

УДК 614.2:618.19-006.6

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАМКАХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРОЕКТА «ОНКОПАТРУЛЬ»

Казанцева М.В., Самойлик Б.М.

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1 Министерства здравоохранения Краснодарского края», Краснодар, e-mail:kkod@kkod.ru.

«Онкопатруль» – полинозологический проект популяционного скрининга и ранней диагностики злокачественных опухолей, стартовавший на территории Краснодарского края. 52399 человек было обследовано в рамках проекта за период с марта 2011 по август 2012 года, а у 401 определены показания к специальной диагностике рака предстательной железы. У 73 пациентов из этой группы выявлен рак предстательной железы, при этом доля 1 и 2 стадий опухолей составила 53,4%, при общепопуляционном показателе 36% ($p < 0,05$). Результаты хирургического лечения 368 пациентов в объеме радикальной простатэктомии показали лучшую безрецидивную 5-летнюю выживаемость в 1 и 2 стадиях – 88,1% в сравнении с 3 стадией 52,1% ($p < 0,05$). В рамках проекта «Онкопатруль» на территории Краснодарского края ранняя диагностика рака предстательной железы была выше на 16,6%, что демонстрирует хороший эффект сочетания элементов популяционного скрининга и ранней диагностики в рамках одной программы.

Ключевые слова: «Онкопатруль», профилактика, ранняя диагностика, рак предстательной железы

ONKOPATRUL AS A NEW PROJECT FOR EARLY PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS

Kazantseva M.V., Samoylik B.M.

Klinical Oncological Center No1 of Health Ministry of Krasnodar Region, Krasnodar, e-mail:kkod@kkod.ru.

«Oncopatrul» the polynosological population cancer screening and early diagnostics project, starting in the Krasnodar Region. 52399 people were surveyed within the project from March 2011 till August 2012, and 401 men were selected for special diagnostics of prostate cancer. In 73 patients from this group the prostate cancer of 1st and 2nd stages was found in 53,4%, vs. the general population indicator of 36% ($p < 0,05$). Results of radical prostatectomy of 368 patients showed the best 5 years recurrence free survival rate in 1stand 2nd stages of 88,1% in comparison with the 3rd stage of 52,1% ($p < 0,05$). In the «Oncopatrul» project in the Krasnodar Region early diagnostics of prostate cancer that was higher for 16,6% that shows good effect of population screening and early diagnostics combination within one program.

Keywords: «Onkopatrul», prophylaxis, early diagnostics, prostate cancer

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из самых значимых медицинских проблем среди мужского населения. В Европе и США заболеваемость раком предстательной железы лидирует, опережая рак легких и колоректальный рак. Рак предстательной железы в развитых странах занимает 2 место среди причин смерти мужчин от злокачественных новообразований [8]. Когда мы говорим о проблеме рака предстательной железы в России и в частности в Краснодарском крае, то в первую очередь имеем в виду рост заболеваемости и смертности, а также высокую долю новообразований предстательной железы выявленных в запущенной стадии. Действительно, за период с 1999 по 2011 г. число ежегодно заболевших,регистрируемых в Краснодарском крае, увеличилось с 464 до 1149 человек. Заболеваемость РПЖ с 2002 по 2011 г. выросла с 19,8 до 48,7 на 100000 населения. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Краснодарском крае рак предстательной железы с 2008 года прочно вышел на 3 место и составил в 2011 году 11,9%, уступая только раку легкого и кожи среди мужского населения. В структуре контингентов рак предстательной железы в 2011 г. в Краснодарском крае вышел на 7 место, составив 248,6 на 100000 населения. В свою очередь отмечается рост смертности от рака предстательной железы с 9,8 в 1999 г. до 17,6 в 2011. В структуре смертности доля рака предстательной железы в 2011 г. составила 4,0%, что соответствует 9 месту. Социальную значимость данной патологии придает и тот факт, что к 2011 г. на учете в крае состояли 6034 пациента, имеющих рак предстательной железы, из которых более 5 лет живут 35,6%, и эти пациенты постоянно нуждаются в дорогостоящем лечении гормональными препаратами. Наиболее эффективным лечением рака предстательной железы попрежнему остается хирургическое вмешательство в объеме радикальной простатэктомии. Данный метод позволяет добиться 10-летней безрецидивной выживаемости в группе пациентов с локализованным новообразованием и хорошим прогнозом до 98% [7]. Эффективность лечения рака предстательной железы напрямую зависит

от степени распространенности опухоли на момент её выявления, а стадия опухолевого процесса является достоверным фактором прогноза заболевания [1]. Сложности диагностики рака предстательной железы связаны в первую очередь с длительным латентным периодом, когда клиника заболевания минимальна [3]. Успехи в раннем выявлении злокачественных новообразований предстательной железы напрямую связывают с внедрением различных программ скрининга и ранней диагностики. Популяционный скрининг предусматривает обследование мужчин, входящих в группу риска, не имеющих симптомов заболевания, инициированное исследователем. В отличие от этого ранняя диагностика проводится в отдельных клинических случаях и инициируется пациентом, проходящим обследование, или его лечащим врачом [2]. Именно с широким внедрением скрининга рака предстательной железы по уровню ПСА связывают снижение смертности от РПЖ в США [6]. Тем не менее в литературе имеются данные показывающие как эффективность скрининга рака предстательной железы, так и его экономическую нецелесообразность. Из последних данных отмечено исследование PLCO, проведенное в США, и европейское исследование ERSPC. В первом исследовании охвачено 76693 пациента, обследовавшихся в 10 медицинских центрах США и наблюдаемых более 7 лет. Авторами сделан вывод, что смертность от рака предстательной железы оказалась низка как в группе скрининга, так и в контрольной группе без скрининга ПСА, и это соотношение не изменилось за 10 лет наблюдения [5]. Европейское исследование включало 162243 пациента из 7 стран, наблюдаемых 9 лет. Авторы сделали вывод о том, что для снижения смертности от РПЖ на 1 единицу необходимо провести скрининг 1410 пациентов и лечение 48 случаев рака предстательной железы. Это позволило авторам снизить уровень смертности в наблюдаемой группе на 27% за 9 лет и на 56% за 14 лет. Вывод авторов – использование в настоящее время только скрининга по уровню ПСА экономически нецелесообразно, необходимо использовать и раннюю диагностику, т.е. внеплановое обследование населения [9]. Изменения структуры заболеваемости РПЖ можно ожидать к 5 годам, а снижения смертности к 10 годам проведения программ скрининга [4]. В 2011 году в Краснодарском крае стартовал проект «Онкопатруль», целью которого является снижение смертности от злокачественных новообразований путем организации раннего выявления злокачественных новообразований. Уникальность проекта состоит в объединении скрининга и ранней диагностики опухолей, проводимых в один этап по месту проживания контингента обследуемых, затем детальное высокотехнологичное обследование отобранной группы высокого риска в условиях специализированного лечебного учреждения – клинического онкологического диспансера № 1 г. Краснодара (КОД№1). В перечень нозологических форм проекта включен и рак предстательной железы. В настоящее время мы имеем возможность оценить первые результаты проекта.

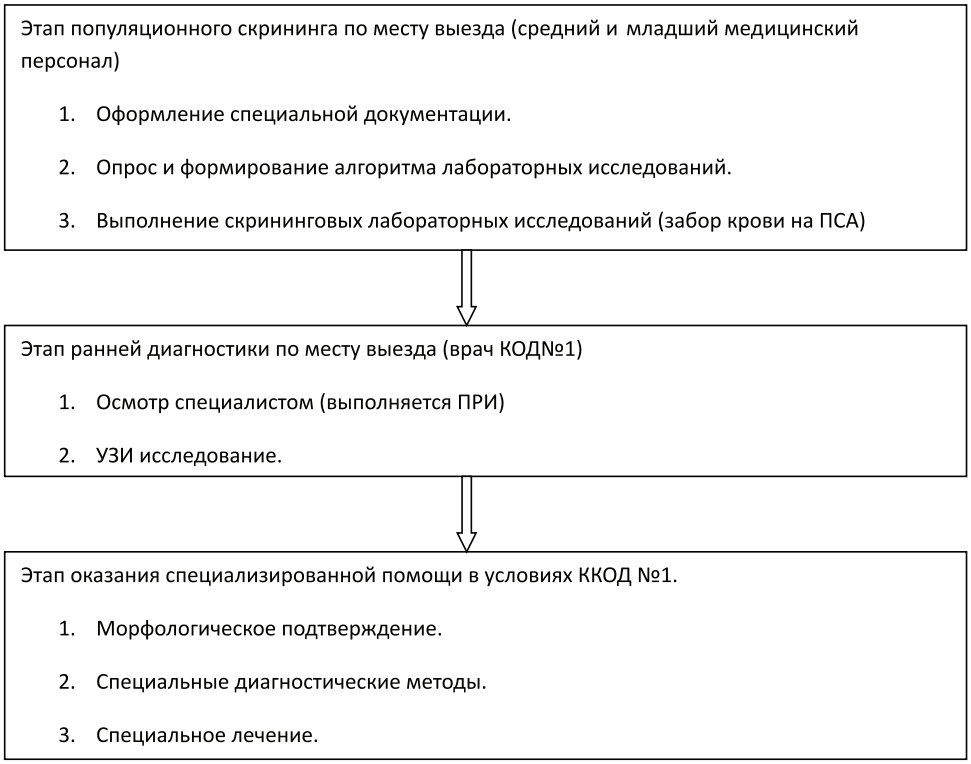
Цель работы: изучение результатов внедрения нового профилактического проекта «Онкопатруль» с целью активного выявления ранее не диагностированных, латентно текущих случаев рака предстательной железы, в первую очередь его локализованных форм, когда имеется возможность проведения радикального лечения, для снижения смертности от онкологической патологии среди мужчин.

Материалы и методы исследовагия

В работе представлены данные, полученные путем анализа 52399 обследованных в ходе реализации проекта «Онкопатруль» на территории Краснодарского края за период с марта 2011 по август 2012 г. Из 7733 пациентов обследованных урологами-онкологами 401 после проведения популяционного скрининга были рекомендованы и выполнены процедуры ранней диагностики рака предстательной железы. В последующем у 73 пациентов был выявлен рак предстательной железы.

Эффективность хирургического лечения рака предстательной железы в различных стадиях заболевания оценена на группе 368 пациентов, получивших хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии, наблюдаемых в последующем не менее 6 месяцев, отобранных методом сплошного статистического анализа 6034 больных раком предстательной железы, состоящих на учете в КОД №1 к концу 2011 г. В проекте «Онкопатруль» реализован принцип комплексного подхода к скринингу и ранней диагностике злокачественных новообразований в одной программе. Универсальность методики позволяет легко, путем формирования опроса с учетом факторов риска, составления алгоритма дополнительного лабораторного обследования, включающего опухолевые маркеры, и малоинвазивных врачебных манипуляций адаптировать метод к различным локализациям новообразований. В одно обращение пациент посещает специалистов различной направленности, согласно сформированным при опросе направлениям. В рамках проекта формируется группа высокого риска выявления злокачественных новообразований для дальнейшего обследования с применением специальных методов в условиях КОД №1 г. Краснодара. Наглядно мы представляем схему проекта «Онкопатруль» на примере рака предстательной железы (схема). В алгоритм раннего выявления рака простаты на различных этапах включены анализ крови на простат-специфический антиген (ПСА), пальцевое ректальное исследование (ПРИ), ультразвуковое исследование (УЗИ) предстательной железы и мочевого пузыря.

Этап, проводимый по месту проживания обследуемых, позволяет разгрузить диагностические службы специального учреждения высокого уровня. В ходе акции формируется группа пациентов с четко обоснованными показаниями к специальным методам обследования в КОД№1, что позволяет минимизировать «гиперобследование». Проведение акции врачами КОД№1 исключает дублирование и обеспечивает полную преемственность информации. Ультразвуковые исследования в рамках проекта выполнялись на переносных аппаратах абдоминальным доступом датчиком 3,5 МГц. Анализ крови на ПСА выполнялся по методике хемилюминесценции с использованием сыворотки крови пациента. Статистический анализ полученной информации проведен с использованием прикладной программы Statistica 6.0.



Этапы обследования населения в рамках проекта «Онкопатруль»

Результаты исследования и их обсуждение

В 2002 г. в КОД№1 внедрена обязательная полифокальная секстантная биопсия предстательной железы с последующим морфологическим исследованием биоптатов, что обеспечило достоверность установленного морфологически диагноза. С 2003 г. лабораториями края выполняется анализ крови на ПСА. С 2005 г. в КОД № 1 внедрен метод полифокальной биопсии предстательной железы из 12 точек под ТРУЗИ контролем. Тем не менее за указанный период доля опухолей предстательной железы выявленных в 1 и 2 стадии оставалась крайне низкой, в то время как запущенность и годичная летальность оставались высокими (табл. 1). Особенно отметим, что за исследуемый период в Краснодарском крае мероприятия скрининга и ранней диагностики рака предстательной железы не проводились.

Таблица 1

Онкоэпидемиологические показатели рака предстательной железы в Краснодарском крае в 2002–2010 гг.

Показатель	Год				
	2002	2004	2006	2008	2010
Одногодичная летальность	18,1	14,9	13,8	10,4	8,9
Запущенность	19,5	19,5	21,0	14,3	14,7
Отношение: одногодичная летальность/запущенность	0,9	0,76	0,6	0,6	0,5
Доля 1 и 2 стадий	31,4	32,6	32,4	34,4	34,6

В 2011 году в рамках проекта «Онкопатруль» в Краснодарском крае начата программа скрининга и ранней диагностики рака предстательной железы. Отдавая отчет в том, что реальную эффективность программы достоверно мы сможем оценить спустя не менее 5–7 лет, оценка первичных результатов проекта проведена в сравнении с показателями, полученными на этапе оценки онкоэпидемиологической ситуации. Как отмечено выше, проектом «Онкопатруль» в популяцинном скрининге охвачено 52399 человек. Из них 7733 обращения пришлось на долю мочеполовой системы, в том числе 401 человек по результатам скрининга был включен в группу ранней диагностики рака предстательной железы. На этапе специализированного обследования рак предстательной железы был выявлен у 73 пациентов, прошедших через «Онкопатруль», при этом 1–2 стадии у 39 (53,4%) пациентов, 3 стадии у 31 (42,5%) и в метастатической форме у 3 (4,1%). Сравним данные результаты и эпидемиологические показатели 2011 г. с полученными ранее (табл. 2). Как видим, в 2011 году отмечено снижение годичной летальности от РПЖ и увеличение доли опухолей, выявленных в 1–2 стадиях распространенности процесса. Сравним также и распределение выявленных злокачественных новообразований предстательной железы в рамках акции «Онкопатруль» и выявленных по обращаемости (табл. 3).

Таблица 2

Сравнение онкоэпидемиологических показателей

Показатель	Год	
	2010	2011
Годичная летальность	8,9	8,7
Запущенность	14,7	16,0
Отношение: одногодичная летальность/запущенность	0,5	0,6
Доли 1 и 2 стадий%	34,4	36

Таблица 3

Стадии РПЖ

Показатель	«Онкопатруль»	2011 год	Критерий *p*
1–2 стадии, %	53,4	36	< 0,05
3 стадия, %	42,5	48	–
4 стадия, %	4.1	16	< 0,05

Обращает на себя внимание достоверное преобладание новообразований, выявленных в 1 и 2 стадиях среди пациентов акции «Онкопатруль», так же достоверна низкая доля 4 стадии среди них в сравнении с общей группой.

В целом, при оценке по первичным показателям, можно четко констатировать положительный эффект проводимой КОД № 1 акции «Онкопатруль» в рамках раннего выявления рака предстательной железы и улучшения оказания медицинской помощи пациентам, страдающим данным заболеванием.

Мы сравнили результаты хирургического лечения местно распространенного и локализованного рака предстательной железы. Из 368 пациентов, подвергшихся радикальной простатэктомии, больные, имеющие 2 стадию распространенности опухоли (локализованный рак предстательной железы) составили 294 (79,9%) случая, 3 стадию (местно-распространенный рак предстательной железы) – 71 (19.3%) и 4 стадию – 3 (0,8%) человека. Среди всех пациентов у 71 (19,3%) за исследуемый период выявлено прогрессирование опухоли. Количество пациентов, имевших прогрессирование среди группы локального рака предстательной железы – 35 (11,9%) человек, среди местно-распространенного рака – 34 (47,9%) и у пациентов, имеющих поражение опухолью регионарных лимфоузлов – 2 (66,7%) (табл. 4).

Таблица 4

Прогрессирование после хирургического лечения РПЖ

Показатель	Прогрессирование,%	Сроки, месяцы
Локализованный РПЖ	11,9%	19,6 ± 12,3
Местно-распространенный РПЖ	47,9%	14,5 ± 11,2
Критерий *p*	< 0,001	< 0,246

Сроки наблюдения до прогрессирования опухоли среди пациентов, имеющих локализованный РПЖ, составили от 4 до 49 месяцев (в среднем 19,6 ± 12,3), среди пациентов 3 стадии – от 3 до 62 месяцев (в среднем 14,5 ± 11,2) и в 4 стадии оба прогрессирования отмечены в срок до 4 месяцев. Как мы видим, в группе пациентов, имеющих местно распространенный рак предстательной железы, прогноз достоверно худший по сравнению с локализованным раком предстательной железы. Это показывает приоритет ранней диагностики РПЖ.

Выводы

Раннее выявление заболевания путем внедрения скрининга и улучшения диагностики является приоритетным направ-

лением в решении проблемы рака предстательной железы. Первые результаты акции «Онкопатруль» на Кубани объективно показывают эффективность сочетания метода популяционного скрининга с программой ранней диагностики в одном проекте.

Список литературы

1. Воробьев Н.В., Алексеев Б.Я., Филимонов В.В., Землянский А.Ю. Комплексный анализ факторов прогноза у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы // Онкоурология. – 2009. – № 1. – С. 56–63.

2. Клинические рекомендации европейской ассоциации урологов // ООО «АБВ-пресс». – 2010. – С. 12–13.

3. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. – Харьков: Факт, 2004. – 231 с.

4. Скрининг рака предстательной железы: методические рекомендации / А.В. Сивков, И.В. Чернышев, Т.С. Перепанова, В.Н. Ощепков, Н.Г. Кешишев. – 2006. – №543-ПД/623.

5. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial / G.L. Andriole, E.D. Crawford, R.L. Grubb 3rd, S.S. Buys, D. Chia, T.R. Church, M.N. Fouad, E.P. Gelmann, P.A. Kvale, D.J. Reding, J.L. Weissfeld, L.A. Yokochi, B. O'Brien, J.D. Clapp, J.M. Rathmell, T.L. Riley, R.B. Hayes, B.S. Kramer, G. Izmirlian, A.B. Miller, P.F. Pinsky, P.C. Prorok, J.K. Gohagan, C.D. Berg // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360 (13). – P. 1310–1319.

6. Ilic D., O'Connor D., Green S., Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochran systematic review // Cancer Causes Control. – 2007. – Vol. 18(3). – P. 279–285.

7. Hull GW., Rabbani F., Abbas F., Wheeler TM., Kattan MW., Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutiv patients // J Urol. – 2002. – Vol. 167 (2) Pt 1. – P. 528–34.

8. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T., Thun M.J. // Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. – 2008. – Vol. 58(2). – P. 71–96.

9. Shroder F.N., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L., Ciatto S. Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Lilja H., Zappa M., Denis L.J., Recker F., Berenguer A., MaattanenL., Bangma C.H., Aus G. Villers A., Rebillard X., van der Kwast T., Blijenberg B.G., Moss S.M., de Koning Y.J., Auvinen A.; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. NEnglJMed. – 2009. – Vol. 360 (13). – P. 1320–1328.

References

1. Vorobiov N.V., Alekseev B.Y., Filimonov V.V., Zemlianskiy A.Y. *Onkourologia,* 2009, no. 1. pp. 56–63.

2. *Klinicheskie Recomendacii Evropeiskoy Associacii Urologov.* [Clinical Recommendations of The European Urologist's Association] OOO «ABV-press», 2010, pp. 12–13.

3. Pereverzev A.S., Kogan M.I. *RakProstaty* [Prostate Cancer]. Kharkov, «Fakt», 2004. 231 p.

4. Sivkov A.V., Chernishov I.V., Perepanova T.S., Oschepkov V.N., Kechichev N.G. *Metodicheskie Recomendacii* [Methodical Recommendations], 2006, no. 543-PD/623.

5. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd, Buys S.S., Chia D., Church T.R., Fouad M.N., Gelmann E.P., Kvale P.A., Reding D.J., Weissfeld J.L., Yokochi L.A., O'BrienB., Clapp J.D., Rathmell J.M., Riley T.L., Hayes R.B., Kramer B.S., Izmirlian G., Miller A.B., Pinsky P.F., Prorok P.C., Gohagan J.K., Berg C.D. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial // N Engl J Med 2009 Vol. 360 (13) pp. 1310–1319.

6. Ilic D., O'Connor D., Green S., Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochran systematic review. Cancer Causes Control 2007. Vol. 18(3) pp. 279–285.

7. Hull GW., Rabbani F., Abbas F., Wheeler TM., Kattan MW., Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutiv patients. J Urol 2002. Vol. 167 (2) Pt 1 pp. 528–34.

8. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T., Thun M.J. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008. Vol. 58(2) pp. 71–96.

9. Shroder F.N., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L., Ciatto S. Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Lilja H., Zappa M., Denis L.J., Recker F., Berenguer A., MaattanenL., Bangma C.H., Aus G. Villers A., Rebillard X., van der Kwast T., Blijenberg B.G., Moss S.M., de Koning Y.J., Auvinen A.; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. NEnglJMed. 2009. Vol. 360 (13) pp. 1320–1328.

Рецензенты:

Порханова Н.В., д.м.н., заведующая 10-м онкологическим отделением, врач-онколог ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар;

Давиденко И.С., д.м.н., заведующая онкологическим химиотерапевтическим отделением, врач-онколог ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 06.09.2012.

УДК: 616.833.15:616-08-092

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Карпов С.М., Христофорандо Д.Ю., Батурин В.А., Карпов А.С.

Ставропольская государственная медицинская академия, Ставрополь, e-mail: karpov25@rambler.ru;

Обследовано 11 больных в период выраженного болевого синдрома одной из ветвей тройничного нерва. Средний возраст больных составил 43 ± 2,8 лет. Продолжительность заболевания составила в 6 случаях 8 лет, в 4 случаях – 3 года, в 1 одном случае – 6 месяцев. Проведённое исследование показало, что при нейропатии тройничного нерва происходит увеличение титра антител к основному белку миелина, что указывает на процесс демиелинизации. Распад миелина приводит к нарушению целостности миелиновой оболочки и тем самым к «оголению» тройничного нерва. Данный процесс является строго патологическим, приводя к так называемому «короткому замыканию» в структуре проведения экстероцептивной чувствительности, вследствие чего генерируя интенсивные болевые ощущения. Проведенная терапия глюкокортикоидами дала выраженный стойкий положительный эффект. Нами было выдвинуто предположение, что болевые ощущения могут являться следствием процессов демиелинизации в данных структурах и быть источниками болевой парадигмы. На это указывали анамнестические данные, где больные подтверждали, что болевые ощущения возникали после простудных заболеваний или стоматологических вмешательств. Для этого нами была предпринята попытка количественно оценить течение иммунологических процессов, где мы анализировали реакции по типу аутоиммунной агрессии, которая может приводить к процессам демиелинизации. Проведённое исследование показало, что при нейропатии тройничного нерва происходит увеличение титра антител к основному белку миелина, что указывает на процесс демиелинизации. Распад миелина приводит к нарушению целостности миелиновой оболочки и тем самым к «оголению» тройничного нерва. Данный процесс является строго патологическим, приводя к так называемому «короткому замыканию» в структуре проведения экстероцептивной чувствительности, вследствие чего генерируя интенсивные болевые ощущения. Проведенная терапия глюкокортикоидами дала выраженный стойкий положительный эффект.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва, аутоиммунные процессы, демиелинизация

A NEW LOOK AT THE PATHOGENESIS AND TREATMENT TRIGEMINAL NEURALGIA

Karpov S.M., Christoforando D.Y., Baturin V.A., Karpov A.S.

Stavropol State Medical Academy, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru

A total of 11 patients during the period of marked pain syndrome of one of the branches of the trigeminal nerve. The average age of patients was 43 ± 2,8 years. The duration of the disease in 6 cases was 8 years old, in 4 cases – 3 years in a single case – 6 months. The study showed that the trigeminal nerve neuropathy is an increase in the titer of antibodies to myelin basic protein, indicating that the process of demyelinization. The disintegration of myelin leads to disruption of the integrity of the myelin sheath and thus to «expose the» trigeminal nerve. This process is severely abnormal, leading to the so-called «short circuit» in the structure of exteroceptive sensitivity, thus generating intense pain. Glucocorticoid therapy is carried out gave a pronounced positive impact resistant. We have suggested that pain can be caused by demyelinazation processes in these structures and be a source of pain paradigm. In a pointed history data, where patients confirmed that the pain occurred after colds or dental procedures. To do this, we attempted to quantify for the immunological processes, where we analyzed the responses by type of autoimmune aggression, which may lead to the processes of demyelinazation. The study showed that the trigeminal nerve neuropathy is an increase in the titer of antibodies to myelin basic protein, indicating that the process of demyelinazation. The disintegration of myelin leads to disruption of the integrity of the myelin sheath and thus to «expose the» trigeminal nerve. This process is severely abnormal, leading to the so-called «short circuit» in the structure of exteroceptive sensitivity, thus generating intensive pain. Glucocorticoid therapy is carried out gave a pronounced positive impact resistant.

Keywords: trigeminal neuralgia, autoimmune processes, demyelinazation

Невралгия тройничного нерва (НТН) – самый частый и наиболее известный вариант прозопалгии. Большой удельный вес заболевания, сложность и малоэффективность проводимой терапии, нежелание врачей длительно заниматься данной патологией, а также отсутствие четких рекомендаций в тактике ведения больных с данной патологией, предопределяют значимость этого заболевания, как в научном, так и в практическом плане [6, 8, 10].

Основной причиной развития НТН является аномальное расположение сосудов головного мозга (чаще верхней мозжечковой артерии), которые сдавливают нерв в области его выхода из полости черепа через узкий костный канал; аневризма; переохлаждение лица; хронические инфекции в области лица (кариес зубов, хронический гайморит). Нередко первые симптомы невралгии тройничного нерва появляются после удаления больного зуба; опухоли головного мозга; нарушения кровообращения в сосудах мозга, например, при атеросклерозе; рассеянный склероз [6, 8].

За последние десятилетия были проведены многочисленные исследования, посвященные различным аспектам НТН, однако

в данной проблеме имеется ещё много дискуссионных и нерешенных вопросов, относящихся, прежде всего, к основным ее разделам – этиологии, патогенезу и принципам терапии. Так, остаются нераскрытыми все патофизиологические составляющие болевого синдрома, в частности, не существует единого мнения о значении иммунологических процессов в возникновении боли [1, 6, 8, 10].

Проведенный нами анализ, посвященный терапии НТН, позволил отметить, что на сегодняшний день проблема терапевтической помощи остается достаточно актуальной, т.к. предложенные подходы в тактике лечения больных с НТН не приводят к стойким положительным результатам. Так, в настоящее время для облегчения болей при НТН используют лекарства, из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антидепрессанты (амитриптиллин, дулоксетин) и местные обезболивающие средства (ранее широко использовались спиртоновокаиновые блокады, дающие облегчение до 6 месяцев). Наиболее эффективным консервативным и, по сути, главенствующим методом купирования болевого синдрома при НТН остается предложенное в 1962 году использование антиконвульсантов (карбамазепин, финлепсин) [10]. При неэффективности вышеперечисленных мер может быть рекомендована хирургическая операция.

Цель: выявить дополнительные патогенетические особенности течения невралгии тройничного нерва и улучшить исходы заболевания.

Материалы и методы исследования

На протяжении многих лет доказывается значимость при разных заболеваниях аутоиммунного процесса [1, 2, 3, 4, 5, 7, 9], для подтверждения которого определяют антитела к основному белку миелина (ОБМ) – одному из главных структурных, нейроспецифических белковых компонентов миелина, входящих в состав периферических нервных волокон и белого вещества головного и спинного мозга, который составляет около 30% общего содержания протеинов в миелине [3, 4, 5].

В этой связи нами были проанализированы возможные происходящие аутоиммунные процессы при НТН и оценена их активность. Для этого нами были проведенны исследования, связанные с определением антител к основному белку миелина (ОБМ). ОБМ является наиболее иммуногенным и на него направлены многие аутоиммунные реакции. Кроме того, нарушение его метаболизма связывают с развитием демиелинизирующего процесса. В этой связи представляет интерес определение титра антител к ОБМ в сыворотке крови у больных с НТН.

Основной функцией миелина является быстрое проведение нервного импульса по аксонам, которые он окружает. Мембраны клеток, формирующих миелин, плотно соприкасаются, что обеспечивает высокое сопротивление и малую емкость, обеспечивая, таким образом, аксону эффективную изоляцию и предотвращая продольное распространение импульса. Миелин прерывается только в области перехватов Ранвье, которые встречаются через правильные промежутки длинной примерно 1 мм. В связи с тем, что ионные токи не могут проходить сквозь миелин, вход и выход ионов осуществляется лишь в области перехватов. Это ведет к увеличению скорости проведения нервного импульса. Таким образом, по миелинизированным волокнам импульс проводится приблизительно в 5–10 раз быстрее, чем по немиелинизированным [6].

Нами была выдвинуто предположение, что болевой синдром при НТН является следствием аутоиммунных процессов структур тройничного нерва, на что указывали простудные заболевания у больных с НТН в анамнезе, а также воспалительные реакции при оказании стоматологических манипуляций, после чего развивалась НТН.

В этой связи нами проводился клинико-иммунологический анализ крови с определением содержания антител к основному белку миелина (ОБМ). Исследование антител к ОБМ осуществляли при помощи разработанного в лаборатории аллергодиагностики НИИВС им. И.И.Мечникова РАМН иммуноферментного метода количественного определения IgE и IgG антител к ОБМ в сыворотке [2, 4].

Метод основан на твердофазном иммуноферментном анализе (ИФА) с использованием в калибровочной системе иммуноглобулиновых реагентов. Так, калибровочная система для количественного определения IgG антител к ОБМ включает твердую фазу, иммобилизированную мышиными анти-IgG МкАТ, набор калибрантов из IgG человека и конъюгат анти-IgG МкАТ с пероксидазой из корня хрена. Для определения специфических антител к ОБМ IgE и IgG и в сыворотке крови больного используют твердую фазу, иммобилизированную ОБМ свиньи, сыворотку больного в рабочем разведении и соответствующий искомому изотипу антител конъюгат. Контрольную группу составили 15 практически здоровых людей аналогичного возраста и пола. Критериями исключения явились больные с аллергическими заболеваниями и сопутствующими соматическими заболеваниями на период исследования. Для уточнения проводимости по периферическим волокнам тройничного нерва использовался нейрофизиологический метод с исследованием мигательного рефлекса с оценкой латентного периода.

Нами было обследовано 11 больных в период выраженного болевого синдрома одной из ветвей тройничного нерва. Средний возраст больных составил 43 ± 2,8 лет. Продолжительность заболевания составила в 6 случаях 8 лет, в 4 случаях – 3 года, в одном случае – 6 месяцев. Все больные были женского пола. Проводилось клинико-неврологическое, стоматологическое, иммунологическое и нейрофизиологическое обследование.

Учитывая, что чувствительные ветви V пары являются дендритами первого нейрона, нами было выдвинуто предположение, что болевые ощущения могут являться следствием процессов демиелинизации в данных структурах и быть источниками болевой парадигмы. На это указывали анамнестические данные, где больные указывали, что болевые ощущения возникали после простудных заболеваний или стоматологических вмешательств. Для этого нами была предпринята попытка количественно оценить течение иммунологических процессов, где мы анализировали

реакции по типу аутоиммунной агрессии, которая может приводить к процессам демиелинизации. В этой связи проводилось исследование показателей антител к основному белку миелину (ОБМ) в сыворотке крови по IgE и IgG.

Предварительные результаты исследования позволили выявить высокий титр антител к ОБМ преимущественно IgG. В этой связи нами была предложена терапия с использованием глюкокортикоидов (ГК). В частности нами использовался препарат «Метипред» в дозе 250 мг в\в капельно на 200 мл. физиологического раствора ежедневно или через день № 3–5. Учитывая, что использование ГК позволяет блокировать аутоиммунную агрессию, логично было предложить, что следующий этап проводимой терапии следует направить на обеспечение нейротрофических процессов. В этой связи нами был использован препарат «Тиогамма» в дозе 600 мг в\в капельно на 200 мл. физиологического раствора ежедневно. Комплекс проводимой терапии дополнял препарат «Нейромультивит» в дозе по 1 таб. 2 раза в день. В предложенной терапии принципиально не использовались НПВС и антиконвульсанты. Весь курс проводился в течение 10 дней в условиях стационара с последующей рекомендацией амбулаторного приема «тиогаммы» в дозе 600 мг 2 раза в сутки в течение месяца.

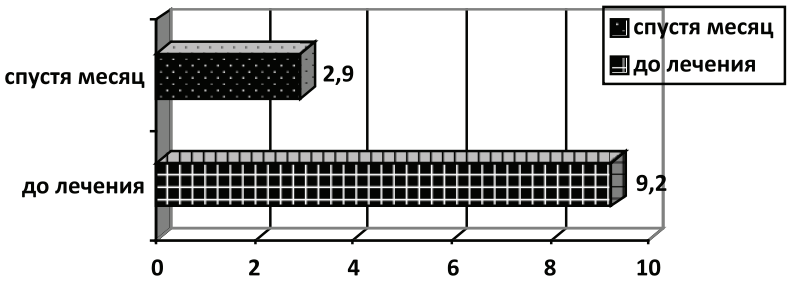
Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-неврологическое обследование выявило, что в 6 случаях в процесс вовлекалась 2-я ветвь справа, в 4 случаях 2-я ветвь слева и в одном случае 3-я ветвь слева. Во всех случаях боль носила интенсивный, нестерпимый характер, усиливаясь при разговоре, при чихании, кашле, в одном случае без видимой причины. По болевой аналоговой шкале (БАШ) интенсивность боли определялась больными как 8–9 баллов.

Результаты иммунологического исследования позволили выявить до начала терапии высокие титры антител к ОБМ только для IgG. В 8 случаях титр антител был выше контрольной группы и составил 650 мг/л (норма 50 мг/л). В 2 случаях 560 мг/л и в 1 случае 100 мг/л. Клинико-иммунонологический анализ позволил отметить, что чем интенсивнее протекал болевой синдром, тем максимально высоким был выявлен титр антител IgG. Повторное исследование антител к ОБМ спустя месяц у больных, проведших комплекс предложенной терапии, позволил уточнить характер аутоиммунного процесса. Было отмечено, что во всех случаях титр IgG был ниже 100 мг/л. и составил в среднем 89,6 ± 2,29 мг/л. Следует отметить, что ни в одном случае титр антител не достигал нормальных величин.

Анализ общей эффективности лечения проводился на основе подсчёта удельного веса пациентов, состояние которых заметно улучшилось в результате предложенной терапии. Критерием улучшения состояния было снижение выраженности болевого синдрома по БАШ боли на 50% и более, при обследовании после курса лечения, по сравнению с фоновым обследованием до лечения.

Анализ по БАШ спустя месяц после проведенного лечения позволил отметить, что интенсивность боли значительно снизилась и была оценена больными как 2 балла. Было отмечено, что в 2-х случаях боль полностью была купирована (в одном случае больная смогла сменить зубной протез, в другом случае болевые ощущения вновь появились лишь после отмены препарата «тиогамма», после возобновления приема препарата боль вновь исчезла). По совокупности болевых ощущений в исследуемой когорте больных по шкале БАШ спустя месяц после лечения составили 2,9 балла, до лечения 9,2 балла, графически представлено на рисунке.



Показатели БАШ у больных с НТН до лечения и спустя месяц

Использование мигательного рефлекса, как показателя скорости проведения импульса в рефлекторной дуге (V и VII пары) дало возможность выявить увеличение латентного периода, что позволяет утверждать, что скорость импульсного потока по периферическим волокнам данного рефлекса была снижена на стороне пораженного тройничного нерва. Данный факт дополнительно, объективно свидетельствует о демиелинизирующем процессе имеющихся результатов.

Известно, что демиелинизация – это универсальная форма реакции нервной системы на патологическое воздействие, в основе которой лежит разрушение мие-

лина. Проведённое исследование показало, что при НТН происходит увеличение титра антител к ОБМ, что указывает на процесс демиелинизации. Распад миелина приводит к нарушению целостности миелиновой оболочки и тем самым к «оголению» тройничного нерва. *Данный процесс является строго патологическим, приводя к так называемому «короткому замыканию» в структуре проведения экстероцептивной, и в частности болевой чувствительности, вследствие чего генерируя интенсивные болевые ощущения.*

Заключение

Таким образом, проведенное исследование подтвердило важнейшую роль аутоиммунных нарушений в патогенезе НТН. Отмечено достоверное повышение титра антител к ОБМ в сыворотке крови, с максимальной концентрацией у больных с выраженным по интенсивности болевым синдромом. Результаты исследования позволяют утверждать, что антитела к ОБМ могут служить уникальными маркерами аутоиммунного процесса демиелинизации периферической нервной системы и быть дифференциально-диагностическим критерием при НТН, позволяя судить о том, что уровень антител к ОБМ может быть чувствительным индикатором выраженности патологического процесса.

Использование глюкокортикоидов и препаратов α-липоевой кислоты в лечении НТН не только позволяет уменьшить болевые ощущения, но и снизить процессы демиелинизации, тем самым создавая предпосылки к восстановлению структуры нерва, и, как следствие этого, к длительной ремиссии.

Список литературы

1. Аванесян Р.А. Нейрофункциональные методы терапии (Биологическая обратная связь) в комплексном лечении невралгии тройничного нерва, автореф. дис. ... канд. мед. наук., – М., 2009. – С. 18.

2. Бойко А.Н., Фаворова О.О. Молекулярная биология. – 1995. – Т. 29. – № 4. – С. 727–749.

3. Белогуров А.А. Каталитическое расщепление основного белка миелина антителами: дис. ... канд. хим. наук. – М., 2008. – 32 с.

4. Гервазиева В.Б., Воробьева Н.Л. Иммуноферментный метод количественного определения IgG антител к основному белку миелина // Иммунология. – 2006. – №2. – С. 52–56.

5. Нейротрофические факторы и антитела к ним: участие в развитии нейроиммунных реакций при различных нарушениях нервной системы / М.А. Грудень, В.В. Шерстнев, Н.М. Ефремова и др. // Нейроиммунология: материалы X конференции. – СПб., 2007, – С. 57.

6. Карлов В.А. Неврология лица. – М.: Медицина, 1991. – 175 с.

7. Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. – М. 2006.– С. 160.

8. Пузин М.Н. Лицевая боль. – М.: РУДН, 1992. – 310 с.

9. Качество жизни при синдроме болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / Р.Р. Семенов, К.С. Гандылян, С.М. Карпов, А.С. Карпов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – С. 160–162.

10. Sindrup S.H. Jensen, Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia // Clin J Pain TS. – 2002. – №18 (1). – P. 22–7.

References

1. Avanesyan R.A. Neyrofunkcionalnye metody terapii (Biologicheskaya obratnaya svyaz) v kompleksnom lechenii nevralgii troynichnogo nerva, avtoref. k.m.n., Moskva 2009, pp. 18.

2. Boyko A. N., Favorova O. O. Molekulyarnaya biologiya. 1995. T. 29. no. 4. pp. 727–749.

3. Belogurov A.A. Kataliticheskoe rasscheplenie osnovnogo belka mielina antitelami dissertatsiya kand. khim. nauk, g. Moskva, 2008, 32 p.

4. Gervazieva V.B., Vorobeva N.L. Immunofermentnyy metod kolichestvennogo opredeleniya IgG antitel k osnovnomu belku mielina. Immunologiya, no. 2, 2006. pp. 52–56.

5. Gruden M.A., SHerstnev V.V., Efremova N.M. I dr. Neyrotroficheskiy factory i antitela k nim: uchastie v razvitii neyroimmunnykh reaktsiy pri razlichnykh narusheniyakh nervnoy sistemy. Materialy X konferentsii Neyroimmunologiya, S-Peterburg. 2007, pp. 57.

6. Karlov V.A. Nevrologiya litsa. M.: Meditsina, 1991. 175 p.

7. Magaeva S.V., Morozov S.G. Neyroimmunofiziologiya. M. 2006, pp. 160.

8. Pyzin M.N. Litsevaya bol. M.: RYDN, 1992. 310 p.

9. Semenov R.R., Gandylyan K.S., Karpov S.M., Karpov A.S. Kachestvo zhizni pri sindrome bolevoy disfunktsii visochno- nizhnechelyustnogo sustava. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik no. 2 (131) 2012, pp. 160-162.

10. Sindrup, SH; Jensen, Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia Clin J. Pain TS (2002). 18 (1): 22–7.

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 поступила в редакцию 10.09.2012.

УДК: 618.3-008.6:616-005.6-072:612.115.2

ВЫЯВЛЕНИЕ ТРОМБООПАСНОСТИ КАК РАННЕГО МАРКЕРА ГЕСТОЗА МЕТОДОМ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ

[1]Клименкова В.Ф., [1]Бочков Ю.А., [2,3]Шписман М.Н., [2]Тютрин И.И.

[1]ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», Томск, e-mail: melnichuk@mail15.com;
[2]ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, Томск;
[3]ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» СО РАМН, Томск

В основе развития гестоза лежит дисфункция эндотелия, поэтому диагностика характерных изменений системы гемостаза может быть маркером гестоза еще на доклинической его стадии**.** **В** исследование включено 152 женщины с гестозами различной степени тяжести. Методом низкочастотной пьезотромбоэластографии выявлено увеличение скорости спонтанной агрегации форменных элементов крови (в 2,4 раза) и интенсивности контактной фазы коагуляции (в 9 раз) у пациенток с гестозом в сравнении со здоровыми беременными женщинами. Эти изменения сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза могут служить ранним маркером дисфункции эндотелия, что позволяют диагностировать данную патологию еще до момента появления первых клинических признаков, а следовательно, своевременно начать лечение.

Ключевые слова: гестоз, ранний маркер гестоза, низкочастотная пьезотромбоэластография.

EXPOSURE THE RISK OF THROMBOSIS AS EARLY INDICATOR OF GESTOSIS BY LOW-FREQUENCY PIEZOTHROMBOELASTOGRAPHY

[1]Klimenkova V.F., [1]Bochkov Y.A., [2,3]Shpisman M.N., [2]Tyutrin I.I.

[1]Regional Perinatal Center, Tomsk, e-mail: melnichuk@mail15.com;
[2]Siberian State Medical University, Tomsk;
[3]FSBI «Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Perinatology»SB RAMS, Tomsk

The basic reason for gestosis is endothelium dysfunction, so diagnosis of specific changes of hemostasis might reveal the pre-clinical forms of disease. Results of examination of 152 women with different forms of gestosis were included into the study. Increasing velocity of spontaneous blood aggregation (in 2,4 times) and intensity of contact coagulation phase (in 9 times) was shown in women, having gestosis in comparison with healthy pregnant women. It is supposed that such changes of angio-thrombocyte hemostasis to be an early indicator of endothelium disfunction, and therefore, to ensure a timely provided assistance.

Keywords: gestosis, early indicator of gestosis, low-frequency piezothromboelastography

Несмотря на внедрение новых технологий в медицине и повышение качества медицинской помощи, гестоз по-прежнему остается ведущей проблемой современного акушерства, занимая одно из первых мест в структуре материнской смертности. По данным отечественных авторов, гестоз занимает третье место в структуре летальности у беременных: на его долю приходится 15–25% случаев материнской смертности [7].

Как известно, причиной гестоза является иммунопатологический процесс, приводящий к развитию эндотелиоза во второй половине беременности. При физиологической беременности наблюдаются стимуляция и активация фетоплацентарного комплекса, что приводит к возрастанию коагуляционного потенциала, почти в 2 раза увеличивается содержание всех факторов свертывания на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности. Начиная со II триместра беременности отмечается повышение продукции эндотелием и секреции в кровь фактора Виллебранда, тромбоксана, эндотелина-1, тромбомодулина и фибронектина, что позволяет высказать предположение о формировании синдрома эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе даже при физиологическом течении беременности [7, 3, 4].

В системе гемостаза во время беременности возникают характерные изменения – повышение коагуляционного потенциала крови, с одной стороны [8], снижение фибринолитической активности, с другой [1, 6]. Кроме того, у беременных отмечается усиление дилатации вен и замедление оттока крови из нижних конечностей в результате механического сдавливания полой и подвздошных вен (чаще левой) увеличенной к третьему триместру маткой [1]. При гестозе появляется третий компонент вирховской триады – эндотелиальная дисфункции, что неизбежно ведет к замыканию «порочного круга» и, как следствие, наибольшему раскрытию тромбогенного потенциала крови.

Еще до развития клинической картины гестоза возникает состояние повышенной наклонности к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию, обусловленное нарушением резервных возможностей ключевых звеньев системы

гемостаза [2]. Поэтому диагностика тромбоопасности еще на доклинической стадии является важным маркером гестоза.

Целью исследования является разработка, апробация и внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики тромбоопасности, как раннего маркера гестоза, методом низкочастотной пьезотромбоэластографии.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ОГАУЗ «Областного перинатального центра» г. Томска с участием 152 пациенток с гестозом в возрасте от 21 до 36 лет (средний возраст 29,62 ± 4,67) и у 91 здоровых беременных в возрасте от 20 до 35 лет (средний возраст 28,42 ± 3,54). В качестве группы сравнения аналогичное исследование проведено у 82 здоровых небеременных женщин (средний возраст 31,16 ± 5,12).

Исследование было выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, после подписания всеми участниками информированного согласия.

Для проведения исследования у беременных женщин с гестозом в условиях стандартизации процесса забора (силиконированным шприцом объемом 5 мл без наложения жгута из кубитальной вены) брали для исследования 0,5 мл цельной нестабилизированной венозной крови и в течение 5–10 секунд помещали в кювету прибора Аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд» (Регистрационное удостоверение N ФСР 2010/09767 от 30 декабря 2010 года), с программным обеспечением ИКС ГЕМО-3). Для исследования и оценки свертывающей системы использовали метод низкочастотной пьезотромбоэластографии (Патент на изобретение МПК6 G01 N33/48 от 6 марта 1995 г. «Способ оценки функционального состояния системы гемостаза»).

Время исследования составляло 60 ± 10 минут.

Оценивали следующие показатели:

1. *Показатели, характеризующие начальные этапы свертывания крови*:

«А0» – начальный показатель агрегатного состояния крови.

«t0» – время начала исследования.

«А1» – показатель, характеризующий максимальное изменение агрегатного состояния исследуемой крови на этапе контактной активации.

«t1» – показатель, отражающий время достижения А1(мин).

«ИКК» – интенсивность контактной фазы коагуляции, вычисляется эмпирически, отношением А0-А1/t1.

2. *Показатели, характеризующие интенсивность тромбинобразования и процесс полимеризации фибрина:*

«КТА» – константа тромбиновой активности, определяется как время, прошедшее от конца периода реакции до увеличения значений амплитуды на 100 относительных единиц от уровня минимального значения амплитуды за период реакции.

«А3» – показатель, характеризующий агрегатное состояние крови на этапе начала процесса полимеризации. На ПКГ «А3» определяется изменением наклона угла кривой на (≥ 50°).

«t3» – (ВСК)- время достижения «А3» .

«ИКД» – (А3-А0)/ВСК – интенсивность коагуляционного драйва – показатель, характеризующий интегративное влияние про- и антикоагулянтных систем на скорость образования сгустка.

«А4» – показатель, характеризующий агрегатное состояние крови через 10 мин после достижения величины «А3».

«ИПС» – интенсивность полимеризации сгустка, определяется как tgβ = (А4-А3)/(t4 = 10мин) – показатель, характеризующий скорость соединения мономерных молекул «бок-в-бок», «конец-в-конец», формирующую сеть фибрина.

3. *Показатели, характеризующие интенсивность ретракции сгустка и фибринолитическую активность:*

«А5» – показатель, отражающий агрегатное состояние крови в заключительном, стабилизационном этапе тромбообразования.

«Т» – время формирования сгустка (константа тотального времени свёртывания крови).

«ИТС» – интенсивность тотального свертывания крови, отражает плотность фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка. Определяется эмпирически (А5-А1)/(Т5-Т1).

«ИРЛС» – интенсивность ретракции и лизиса сгустка. Показатель, характеризующий, спонтанный лизис сгустка.

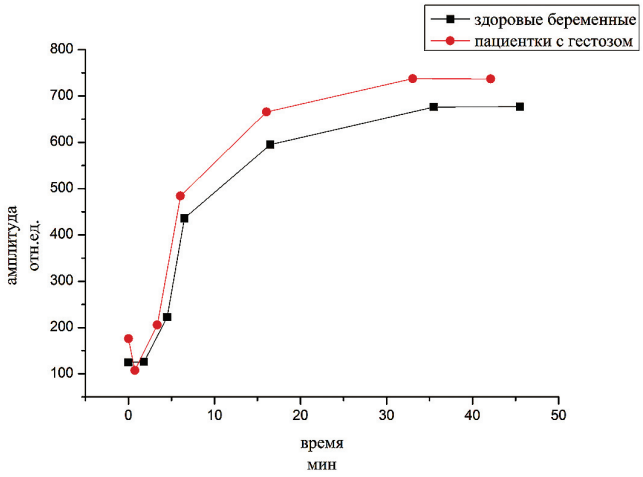
Полученные данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с привлечением программ Microsoft Excel и SPSS 13.0 forWindows. Количественные данные представлены в виде Me [LQ; UQ] (где Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль). Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (где p – достигнутый уровень значимости).

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из проведенного исследования, нормальная низкочастотная пьезотромбоэластограмма (НПТГ) беременных женщин в сравнении с небеременными характеризуется повышением прокоагулянтной активности за счет коагуляционного звена, поскольку у беременных женщин достоверно выше константа тромбиновой активности ($p < 0,05$) и интенсивность коагуляционного драйва ($p < 0,001$). Кроме того, отмечается статистически значимое снижение начального показателя агрегатного состояния крови ($p < 0,01$) и интенсивности контактной фазы коагуляции ($p < 0,05$). Достоверного снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности не выявлено.

При сравнении основных показателей НПТГ здоровых беременных и пациенток с гестозом были выявлены следующие статистически значимые различия: в сосудисто-тромбоцитарном звене произошло

увеличение скорости спонтанной агрегации форменных элементов крови ($p < 0,05$) и интенсивности контактной фазы коагуляции ($p < 0,05$); достоверных изменений коагуляционного и фибринолитического звена не выявлено.



Суммарная НПТГ здоровых беременных и пациенток с гестозом

Как и у здоровых беременных женщин, у пациенток с гестозом наблюдается усиление прокоагулянтной активности за счет коагуляционного звена. Кроме того, удалось выявить статистически значимое увеличение скорости спонтанной агрегации форменных элементов крови (в 2,4 раза) и интенсивности контактной фазы коагуляции (в 9 раз) у пациенток с гестозом в сравнении со здоровыми беременными женщинами (таблица). Эти изменения сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза являются проявлением эндотелиальной дисфункции, имеющей место при гестозе. Выявление их на ранних этапах развития гестоза может служить ранним маркером дисфункции эндотелия, лежащей в основе патогенеза данного патологического состояния, вызванного беременностью.

Основные показатели НПТГ у здоровых беременных в сравнении со здоровыми небеременными женщинами и пациентками с гестозом, Me [LQ; UQ]

Показатель	Здоровые небеременные женщины ($n = 82$)	Здоровые беременные женщины ($n = 91$)	Беременные женщины с гестозом ($n = 152$)
A0	191,00 [147,00; 236,00]	125,00 [116,00; 138,00] **	176,00 [105,00; 243,00]
A1	154,50 [107,00; 186,00]	126,00 [60,00; 134,00]	107,50 [76,00; 181,00]
T1	1,30 [0,80; 1,80]	1,80 [1,00; 1,90]	0,75 [0,60; 0,90] ^
ИКК	–18,71 [–33,30; –10,67]	–3,00 [–23,67; 0,56] *	–27,22 [–66,67; –13,75]^
A2	253,00 [208,00; 290,00]	223,00 [159,00; 232,00]	206,00 [178,00; 281,00]
T2	5,15 [4,00; 6,40]	4,50 [3,20; 4,80]	3,35 [2,40; 4,60]
КТА	30,3 [20,00; 34,48]	50,00 [28,57; 55,56] *	40,00 [29,41; 58,82]
A3	424,00 [335,00; 517,00]	436,00 [408,00; 475,00]	484,00 [424,00; 531,00]
T3	7,35 [6,00; 14,80]	6,50 [5,40; 8,80]	6,05 [4,90; 7,50]
ИКД	30,30 [21,42; 36,56]	50,18 [44,43; 53,57] ***	49,65 [41,36; 72,80]
A4	607,00 [488,00; 689,00]	595,00 [553,00; 692,00]	665,50 [607,00; 700,00]
T4	17,35 [16,00; 24,80]	16,50 [15,40; 18,80]	16,05 [14,90; 17,50]
ИПС	17,90 [14,70; 23,40]	15,10 [13,70; 20,40]	16,55 [15,50; 20,50]
A5	688,00 [552,00; 778,00]	676,00 [622,00; 792,00]	737,50 [659,00; 799,00]
T5	30,50 [24,40; 38,10]	35,50 [28,90; 37,40]	33,05 [27,90; 42,60]
MA	506,50 [422,00; 614,00]	549,00 [506,00; 747,00]	577,50 [533,00; 625,00]
ИТС	16,25 [14,49; 19,92]	18,48 [13,90; 21,04]	16,86 [13,31; 19,53]
A6	664,50 [565,00; 758,00]	677,00 [621,00; 781,00]	737,00 [655,00; 801,00]
T6	40,50 [34,40; 48,10]	45,50 [38,90; 47,40]	42,10 [37,90; 50,60]
ИРЛС	0,76 [-0,74; 3,16]	0,18 [-0,64; 0,99]	0,00 [-0,36; 1,26]

Примечание: * – $p_1 < 0,05$;** – $p_1 < 0,01$; *** – $p_1 < 0,001$ – статистически значимые различия между здоровыми беременными и небеременными женщинами; ^ – $p_2 < 0,05$; ^^ – $p_2 < 0,01$; ^^^ – $p_2 < 0,001$ – статистически значимые различия между здоровыми беременными женщинами и пациентками с гестозом.

Заключение

Изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, выявляемые методом низкочастотной пьезотромбоэластографии, могут служить ранним маркером гестоза и позволить диагносцировать данную патологию еще до момента появления первых клинических признаков, а следовательно, своевременно начать лечение этого серьезного осложнения беременности.

Список литературы

1. Баешко А.А. Клинико-патологоанатомический анализ послеоперационной ТЭЛА / А.А. Баешко, А.Г. Крючок, С.И. Корсак, В.А. Юшкевич // Архив патологии. – 2001. – С. 23–27.

2. Балуда В.П. Физиология гемостаза / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деянов, И.К. Тлепшуков. – М.: Медицина, 1995. – 238 с.

3. Василенко Л.В. Некоторые аспекты патогенеза и диагностики гестозов / Л.В.Василенко, Л.А. Лернер // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 2. – С. 98–100.

4. Зайнулина М.С. Дисфункция эндотелия при осложненном течении беременности / М.С. Зайнулина, Е.В.Мозговая // Патофизиология микроциркуляции и гемостаза: сб. науч. раб. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1998. – С. 389–405.

5. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: ФЭН, 2007. – 364 с.

6. Савельева Г.М. Гестоз в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 50–53.

7. Салахиева Г.С. О значении эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестоза / Г.С. Салахиева, Е.В. Понукалина // Мать и дитя: Материалы VIII Российского форума. – М., 2006. – С. 223.

8. Шмаков Р.Г. Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфофункциональных характеристик тромбоцитов во время беременности / Р.Г. Шмаков, А.В. Савушкин, В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 17–21.

Referecens

1. Baeshko A.A. Kliniko-patologoanatomicheskijj analiz posleoperacion-nojj TEhLA / A.A. Baeshko, A.G. Krjuchok, S.I. Korsak, V.A. Jushkevich // Arkhivpatologii. 2001. pp. 23–27.

2. Baluda V.P. Fiziologijagemostaza / V.P. Baluda, M.V. Baluda, I.I. Deja-nov, I.K. Tlepshukov. M.: Medicina, 1995. 238 p.

3. Vasilenko L.V. Nekotorye aspekty patogeneza i diagnostiki gestozov / L.V.Vasilenko, L.A. Lerner // Vestnik rossijjskojj associacii akusherov-ginekologov. 1999. no. 2. pp. 98–100.

4. Zajjnulina M.S. Disfunkcija ehndotelija pri oslozhnennom techenii beremennosti / M.S. Zajjnulina, E.V. Mozgovaja // Patofiziologija mikrocirkuljacii i gemostaza: sb. nauch. rab. SPb.: Izdatelstvo SPbGMU, 1998. pp. 389–405.

5. Zubairov D.M. Molekuljarnye osnovy svertyvanija krovi i tromboobrazovanija / D.M. Zubairov. Kazan' :FEhN, 2007. 364 p.

6. Saveleva G.M. Gestoz v sovremennom akusherstve / G.M. Saveleva, R.I. Shalina // Russkij jmedicinskijj zhurnal. 2006. no. 6. pp. 50–53.

7. Salakhieva G.S. O znachenii ehndotelialnojj disfunkcii v patogeneze gestoza / G.S. Salakhieva, E.V. Ponukalina // Mat iditja: Materialy VIII Rossijjskogo foruma. – M., 2006. – P. 223.

8. Shmakov R.G. Sravnitelnaja ocenka adaptacionnykh izmenenijj sistemy gemostaza i morfofunkcionalnykh kharakteristik trombocitov vo vremja beremennosti / R.G. Shmakov, A.V. Savushkin, V.M. Sidelnikova // Akusherstvo i ginekologija. 2003. no. 3. pp. 17–21.

Рецензенты:

Каиров Г.Т., д.м.н., профессор, заместитель главного врача по организационно-методической работе муниципального бюджетного лечебно-профилактического учреждения «Родильный дом № 1» управления здравоохранения администрации, г. Томск;

Подоксенов Ю.К., д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 31.08.2012.

УДК 617.7-089.243:612.017.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАКЦИИ ТКАНЕЙ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА НА ДЛИТЕЛЬНОЕ НОШЕНИЕ МЯГКИХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Козлова А.В., Витковский Ю.А., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Максименя М.В., Козлов С.А.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, e-mail: kozlovcoz@yandex.ru

Проведено изучение динамики цитокинов (IL-1β, IL-4, IL-10, IL-12, TNF-α и IFNγ) в слезной жидкости пациентов с миопией, использующих мягкие контактные линзы из различных материалов. Показано, что ношение гидрогелевых линз более 2 лет при отсутствии клинических проявлений осложнений вызывает увеличение концентрации IL-10, TNF-α и IFNγ; снижение содержания IL-12. На фоне развивающихся осложнений уровень всех изучаемых цитокинов в слезной жидкости резко возрастает, за исключением IL-4, содержание которого падает. При ношении силикон-гидрогелевых линз, клинических изменений роговицы не зафиксировано, однако, регистрируются менее выраженные, чем у пользователей гидрогелевых линз, снижение уровня IL-12 и повышение значений TNF-α и IFNγ. Полученные данные помогут прогнозировать риск возникновения негативных процессов, осуществлять их патогенетически обоснованную коррекцию.

Ключевые слова: мягкие контактные линзы, цитокины, слезная жидкость, осложнения

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TISSUE REACTION IN EYE ANTERIOR PART WHEN USING SOFT CONTACT LENS FROM DIFFERENT MATERIALS

Kozlova A.V., Vitkovsky Y.A., Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Maksimenya M.V., Kozlov S.A.

State-Financed Educational Establishment of Higher Vocational Traning Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: kozlovcoz@yandex.ru

Cytokins dinamics (IL-1β, IL-4, IL-10, IL-12, TNF-α and INFγ) in lecrimal fluid of patients with myopia when using soft contact lens from different materials was studied. Wearing of hydrogel lens for more than 2 years without any clinical complications was stated to cause the increase in concentration of IL-10, TNF-α and IFNγ; decrease of IL-12 content. In the development of complications the level of all cytokins studied in lecrimal fluid sharply increases excepting IL-4, its content drops. When using silicone hydrogel lens cornea clinical changes were not registered but decrease in IL-12 level and increase of TNF-α and IFNγ levels were less marked than in hydrogel lens. The data obtained may predict risk of negative processes and carry out their pathogenetic correction.

Keywords: soft contact lens, cytokins, lecrimal fluid, complications

Контактные линзы (КЛ) являются распространенным и эффективным средством оптической коррекции зрения во всем мире. В 2006 году по данным Холдена пользователей КЛ насчитывалось 130 млн человек. Между тем линзы влияют на морфологию роговицы, физиологию и иммунный ответ глаза, в связи с чем пользователи контактных линз требуют пристального внимания офтальмологов. Контактные линзы оказывают на роговицу механическое воздействие, а также в зависимости от кислородной проницаемости линз (Dk/t), свойств материала, режима ношения у пациентов, длительно пользующихся мягкими контактными линзами (МКЛ), могут возникать эпителиальные микроцисты, отек стромы, полимегатизм и полиморфизм эндотелия.

Известно, что иммунная система, являясь регуляторной, способна оказывать влияние на течение регенераторных процессов, в том числе и роговицы. Не последнюю роль в этом процессе играют IL-lß,TNF-a и IL-4 [3,4]. При физиологическом течении процессов регенерации локальное содержание данных иммуноцитокинов в очаге повреждения обычно тонко сбалансировано. При нарушениях их равновесия в регенерирующей ткани возникают патологические сдвиги, и восстановительный процесс биохимически и морфологически приобретает дисадаптивную и апоптогенную направленность [4, 7].

Вместе с тем, несмотря на очевидную важность изучения биохимических изменений у пациентов при ношении контактных линз с позиций иммунологии, мы подобных работ в литературе не обнаружили. Интересен и сравнительный аспект таких исследований, необходима оценка влияния линз из различных материалов на иммунологические показатели в зависимости от длительности ношения.

Доступным и информативным методом, позволяющим получить представления об иммунологических процессах в тканях глаза, является анализ слезной жидкости [1].

Целью работы явилось изучение содержания цитокинов (IL-1β, IL-4, IL-10, IL-12, TNF-α и IFNγ) в слезной жидкости

пациентов с миопией при ношении мягких контактных линз из различных материалов.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением в течение 3 лет находились 60 пациентов с миопией средней степени тяжести, возраст которых в среднем составил 24,9 ± 7,5 года. Из исследования исключали лиц с синдромом сухого глаза, воспалительными заболеваниями. Обследуемые были разделены на 2 группы.

Первую составили 40 пациентов (средняя величина близорукости –4,11 ± 0,99 дптр), которым были рекомендованы гидрогелевые линзы (ГЛ) «Maxima 55 UV», изготовленные из материала 45% Окуфилкон Д, с 55% влагосодержанием, пропусканием кислорода 28,2 (Dk/t). Во второй группе, в которую вошли 20 пациентов (средняя величина близорукости – 3,75 ± 0,25 дптр), были применены силикон-гидрогелевые линзы (СГЛ) «Air Optixs Aqua», с биасферической поверхностью, материал Лотрафилкон В, влагосодержание 33%, пропускание кислорода 138 (Dk/t). В обеих группах режим ношения линз был дневной. Каждые 6 месяцев все пациенты проходили стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, биомикроскопическое исследование структур переднего отрезка глазного яблока, офтальмометрию, пробы по Норну, Ширмера I и II и, при необходимости, периметрию. При выявлении сопутствующей офтальмологической патологии объем диагностических мероприятий был расширен. Следует отметить, что у 9 (22,5%) пользователей из первой группы после двух лет ношения линз возникли осложнения в виде новообразованных сосудов в роговице как реакция на гипоксию. Они были отнесены в отдельную подгруппу и переведены на СГЛ. Во второй группе осложнения не отмечены. У пациентов до начала применения контактной коррекции (очковая коррекция), через 12 и 24 месяца после начала ношения КЛ, а также через 36 месяцев проводили анализ слезной жидкости.

Контрольную группу составили 15 здоровых человек соответствующего возраста и пола с нормальной рефракцией.

Слезную жидкость брали стерильной микропипеткой из внутреннего угла глаза в количестве 40–50 мкл, хранили при –20°С, во время проведения исследования разводили в 10 раз буфером Cytokine Assay Buffer (Upstate-Millipore, Watford, UK). В слезной жидкости методом твердофазного иммуноферментного анализа оценивали содержание IL-1β, IL-4, IL-10, TNF-α, IFNγ с использованием тест-наборов фирм «ВекторБест» (Россия) и IL-12 с помощью наборов «Invitrogen» (Германия).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistika® 6.1 (StatSoft). Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с тем, что изучаемые показатели не подчинялись закону нормального распределения, применяли непараметрические методы: описательную статистику представляли медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); сравнение независимых выборок проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для парных признаков. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

До начала использования контактной коррекции значения изучаемых цитокинов не отличались от контрольных (табл. 1).

Таблица 1

Уровень интерлейкинов в слезной жидкости у пациентов с миопией при использовании гидрогелевых контактных линз (Me (25-й; 75-й))

	IL1β, пг/мл	IL4, пг/мл	IL10, пг/мл	IL12, нг/мл	TNFα, пг/мл	IFNγ, пг/мл
1	2	3	4	5	6	7
Контрольная группа (n = 15)	0,00 (0,00; 0,00)	0,30 (0,10; 0,88)	0,25 (0,00; 0,50)	1,04 (0,88; 1,48)	0,42 (0,00; 0,65)	0,00 (0,00; 0,00)
До начала использования линз (очковая коррекция) (n = 60)	0,00 (0,00; 0,00)	0,24 (0,09; 0,73)	0,22 (0,00; 0,49)	1,12 (0,93; 1,31)	0,48 (0,00; 0,74)	0,00 (0,00; 0,00)
Ношение 12 мес. (n = 40)	0,00 (0,00; 0,00)	0,40 (0,11; 0,53)	0,80 (0,19; 0,89) p = 0,042 p_1 = 0,037	0,88 (0,86; 0,97) p = 0,039 p_1 = 0,026	1,49 (0,81; 2,02) p < 0,001 p_1 < 0,001	0,56 (0,14; 1,56) p < 0,001 p_1 < 0,001
Ношение 24 мес. (n = 40)	0,00 (0,00; 0,00)	0,12 (0,07; 0,25) p_2 = 0,039	0,68 (0,17; 0,85) p = 0,046 p_1 = 0,040	0,29 (0,21; 0,59) p < 0,001 p_1 < 0,001 p_2 < 0,001	0,81 (0,41; 1,15) p = 0,029 p_1 = 0,041 p_2 = 0,036	1,96 (0,78; 5,23) p < 0,001 p_1 < 0,001 p_2 = 0,024
Ношение 36 мес. без осложнений (n = 31)	0,00 (0,00; 0,00)	0,10 (0,05; 0,14) p_2 = 0,035	0,93 (0,31; 1,30) p = 0,032 p_1 = 0,027 p_3 = 0,031	0,25 (0,18; 0,43) p < 0,001 p_1 < 0,001 p_2 < 0,001	0,98 (0,82; 1,27) p < 0,001 p_1 < 0,001	6,84 (3,20; 11,72) p < 0,001 p_1 < 0,001 p_2 < 0,001 p_3 = 0,027

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
Ношение 36 мес. с осложнениями (n = 9)	16,78 (13,85; 21,22) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,00 (0,00; 0,06) $p = 0,009$ $p_1 = 0,028$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,015$ $p_4 = 0,021$	10,03 (4,10; 17,73) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	1,90 (1,33; 2,08) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	2,75 (1,94; 3,47) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	8,11 (5,01; 13,74) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,012$ $p_4 = 0,047$

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с очковой коррекцией; p_2 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой до 12 мес. ношения контактных линз; p_3 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой 12–24 мес. ношения контактных линз; p_4 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой более 24 мес. ношения контактных линз; p_5 – уровень статистической значимости различий между группами контактной коррекции.

У пациентов, носивших ГЛ, концентрация IL-12 снизилась относительно контрольных значений: в период 12 месяцев на 13,9% ($p = 0.39$), при использовании линз 24 месяца – на 72,3% ($p < 0,001$). В период ношения 36 месяцев у пользователей без осложнений уровень цитокина остался на низком уровне (22,8% ($p < 0,001$) от контроля). Снижение концентрации IL-12, вероятно, связано с недостаточной выработкой его клетками роговицы в условиях гипоксии.

Уровень TNF-α, напротив, при ношении линз около года поднялся относительно контроля на 261,0% ($p < 0,001$), но в дальнейшем уменьшился на 45,3% относительно предыдущего периода, однако при этом превышал контроль на 97,6% ($p = 0,03$). При ношении ГЛ линз на протяжении 36 месяцев и отсутствии осложнений – незначительно возрос и был выше контроля на 141,5% ($p < 0,001$).

IFNγ у лиц группы сравнения и контрольной в слезной жидкости не обнаруживался; у пользователей ГЛ около года он составил 0,56 пг/мл. Более длительное ношение линз приводило к увеличению концентрации на 250% ($p < 0,001$). При сроке ношения линз на протяжении 36 месяцев в подгруппе без осложнений его концентрация возросла еще на 249,0% (p < 0,001) от значений предыдущего периода.

На фоне ношения ГЛ наблюдалось некоторое увеличение IL-10: при пользовании линзами в течение 12 месяцев его значения превышали контроль на 220,0% ($p = 0,042$), через 24 месяца –на 172,0% ($p = 0,046$), а в последующем при отсутствии осложнений – на 272,0% ($p = 0,032$). После двух лет пользования ГЛ у лиц без осложнений уровень цитокина был статистически выше, чем в период ношения 24 месяца на 36,8%.

Увеличение концентрации TNF-α, IFNγ и IL-10 объясняется активацией клеток макрофагального ряда, которые выделяют эти цитокины только при встрече с патогенном [4], в данном случае, вероятно, с клетками, погибшими под воздействием контактных линз.

В подгруппе лиц, где возникли осложнения после двух лет пользования гидрогелевыми линзами, наблюдалось (табл. 1) резкое увеличение концентрации IL-10 и IL-12, составившей 4012,0% ($p < 0,001$) и 189,1% ($p < 0,001$) от контрольных значений соответственно и 1078,5% ($p < 0,001$) и 830,4% ($p < 0,001$) от результатов, полученных в подгруппе без осложнений. В этой группе уровень TNF-α в слезной жидкости превысил показатели контрольной группы на 578,1% ($p < 0,001$), а у пациентов подгруппы без осложнений – на 180,8% ($p < 0,001$). В подгруппе с осложнениями содержание IFNγ составляло 8,11 пг/мл, превышая при этом значения у лиц подгруппы без осложнений на 18,65% ($p = 0,047$). Кроме того, произошло значительное увеличение содержания IL-1β и уменьшения IL-4. Подобные изменения, на наш взгляд, связаны с имеющимися скрытыми или явными воспалительными процессами в роговице или коньюнктиве. Во второй группе, где для коррекции использовали линзы из силикон-гидрогеля, концентрации IL-1β, IL-4 и IL-10 не имели различий ни с контролем, ни с результатами, полученными до начала ношения линз (табл. 2).

При коррекции миопии с помощью СГЛ концентрация IL-12 в период ношения линз 12 месяцев снизилась на 41,6% ($p < 0,001$) и была ниже, чем у пациентов 1 группы на 32,2% ($p < 0,001$). Дальнейшее использование СГЛ не привело к изменению уровня IL-12, и через 24 месяца он оказался ниже контроля на 43,6% ($p < 0,001$). Однако в этот период времени его содержание оказалось выше, чем у лиц 1 группы на 103,6%

($p = 0,043$). Через 36 месяцев ношения линз 36 месяцев концентрация IL-12 оставалась ниже контроля на 37,6% ($p = 0,007$), и выше, чем у лиц первой группы без осложнений при том же сроке ношения на 173,9% ($p < 0,001$).

Таблица 2

Содержание интерлейкинов в слезной жидкости у пациентов с миопией при использовании силикон-гидрогелевых контактных линз (Me (25-й; 75-й))

	IL1β, пг/мл	IL4, пг/мл	IL10, пг/мл	IL12, нг/мл	TNFα, пг/мл	IFNγ, пг/мл
Контрольная группа ($n = 15$)	0,00 (0,00; 0,00)	0,30 (0,10; 0,88)	0,25 (0,00; 0,50)	1,04 (0,88; 1,48)	0,42 (0,00; 0,65)	0,00 (0,00; 0,00)
До начала использования линз (очковая коррекция) ($n = 60$)	0,00 (0,00; 0,00)	0,24 (0,09; 0,73)	0,22 (0,00; 0,49)	1,12 (0,93; 1,31)	0,48 (0,00; 0,74)	0,00 (0,00; 0,00)
Ношение 12 мес. ($n = 20$)	0,00 (0,00; 0,00)	0,40 (0,22; 0,80)	0,15 (0,00; 0,58) $p_5 = 0,029$	0,61 (0,48; 0,75) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	0,88 (0,60; 1,24) $p = 0,015$ $p_1 = 0,024$ $p_5 = 0,027$	0,11 (0,09; 0,25) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,009$
Ношение 24 мес. ($n = 20$)	0,00 (0,00; 0,00)	0,31 (0,20; 0,45)	0,23 (0,07; 0,35) $p_5 = 0,021$	0,59 (0,43; 0,71) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,043$	0,94 (0,76; 1,72) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	0,23 (0,12; 0,39) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,001$
Ношение 36 мес. ($n = 20$)	0,00 (0,00; 0,00)	0,23 (0,09; 0,34) $p_2 = 0,033$	0,31 (0,14; 0,47) $p_5 = 0,017$	0,63 (0,57; 0,89) $p = 0,007$ $p_1 = 0,001$ $p_5 < 0,001$	0,79 (0,62; 1,11) $p = 0,003$ $p_1 = 0,017$	0,33 (0,18; 0,69) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,039$ $p_3 = 0,031$ $p_5 < 0,001$

Примечание: см. табл. 1.

Концентрация TNF-α при ношении линз менее года возросла так же, как и у лиц 1 группы, и превысила контроль на 114,6%, но тем не менее оказалась ниже, чем у последних на 40,5% ($p = 0,027$). В дальнейшем содержание цитокин возросло и составило 229,3% ($p < 0,001$) от контроля, однако после двух лет ношения линз превышало контроль лишь на 92,7% ($p = 0,003$). В данные сроки обследования значения TNF-α не отличались от таковых у пациентов без осложнений, использовавших гидрогелевые линзы.

В слезной жидкости пользователей СГЛ появился IFNγ, причем со временем его уровень возрастал. Но, его концентрация была ниже, чем у лиц первой группы на соответствующих сроках обследования: через 12 месяцев – на 80,4% ($p = 0,009$), в период 24 месяца – на 88,3% ($p < 0,001$) и в период 3 лет ношения – на 95,2% ($p < 0,001$).

Таким образом, при использовании гидрогелевых линз изменения в содержании цитокинов слезной жидкости выражены значительнее, чем при ношении силикон-гидрогелевых линз. Использование гидрогелевых линз вызывает развитие гипоксических осложнений таких, как лимбальная гиперемия, неоваскуляризация роговицы и изменение цитокинового статуса слезы. У пользователей силикон-гидрогелевыми линзами изменения концентрации цитокинов были менее выражены и не зависели от времени ношения линз, что говорит о гораздо меньшем повреждении ими роговицы.

На наш взгляд, полученные данные помогут прогнозировать риск возникновения негативных процессов, осуществлять их патогенетически обоснованную коррекцию, устраняя возможность развития осложнений и способствуя повышению эффективности контактной коррекции зрения.

Выводы

Ношение гидрогелевых линз в дневном режиме более 2 лет, даже при отсутствии клинически выраженных осложнений, вызывает увеличение в слезной жидкости концентрации IL-10, TNF-α и IFNγ, снижение уровня IL-12; тогда как концентрация IL-1β, IL-4 и IL-10 при этом не изменяются. На фоне развивающихся осложнений уровень провоспалительных цитокинов

в слезной жидкости резко возрастает, за исключением IL-4, уровень которого падает. При ношении силикон-гидрогелевых линз клинических изменений роговицы, характерных для гипоксического повреждения, не зафиксировано, однако, регистрируются менее выраженные, чем у пользователей гидрогелевых линз, снижение уровня IL-12 и повышение TNF-α и IFNγ.

Список литературы

1. Биохимический анализ слезы в диагностике заболеваний / Н.А. Терехина, Ю.А. Петрович, Н.В. Майчук, и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №10. – С. 77–79.

2. Гиллон М. Отдаленные эффекты влияния дневного ношения силикон-гидрогелевых контактных линз из сенофилкона А на ткани глаза / М. Гиллон, С. Маисса // Вестник оптометрии. – 2011. – № 3. – С. 33–37.

3. Изучение иммуноцитокинового профиля слезной жидкости и его влияние на характер регенераторных реакций роговицы при фоторефракционной коррекции миопии / В.В. Егоров, И.В. Дутчин, Г.П. Смолякова и др. // IV Евро-Азиатская конференция по офтапьмохирургии: материалы конф – Екатеринбург, 2006. – С. 37.

4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – М.: Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.

5. Роль и значение провоспалительных иммуноцитокинов в патогенезе субэпителиального флера роговицы при хирургической коррекции методом ФРК / В.В. Егоров, И.В. Дутчин, Г.П. Смолякова и др. // Новые технологии микрохирургии глаза: Сб. ст. юбил. конф. – Оренбург, 2004. – С. 140–143.

6. Функциональная оценка эффективности коррекции аметропий сферическими и асферическими мягкими контактными линзами. / Г.Б. Егорова, Н.В. Бородина, Ю.С. Зуева, Н.В., Бобровских // Глаз. – 2008. – № 3 (61). – С. 6–12.

7. Хышиктуев Б.С. Прикладные и фундаментальные аспекты изучения адаптационных и дизадаптационных реакций в норме и патологии [Электронный ресурс] / Б.С. Хышиктуев // Забайкальский медицинский вестник. – 2008. – № 2. – С. 15–21. – Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv.

References

1. Biokhimicheskijj analiz slezy v diagnostike zabolevanijj / N.A. Terekhina, Ju.A. Petrovich, N.V. Majjchuk, i dr. – // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2005. no. 10. pp. 77–79.

2. Gillon M. Otdalennye ehffekty vlijanija dnevnogo noshenija silikon-gidrogelevykh kontaktnykh linz iz senofilkona A na tkani glaza / M. Gillon, S. Maissa // Vestnik optometrii. 2011. no. 3. pp. 33–37.

3. Izuchenie immunocitokinovogo profilja sleznojj zhidkosti i ego vlijanie na kharakter regeneratornykh reakcijj rogovicy pri fotorefrakcionnojj korrekcii miopii / V.V. Egorov, I.V. Dutchin, G.P. Smoljakova i dr. // IV Evro-Aziatskaja konferencija po oftap'mokhirurgii Mater. konf Ekaterinburg, 2006. pp. 37.

4. Ketlinskijj S.A., Simbircev A.S. Citokiny. Izdatelstvo: Foliant. 2008. 552 p.

5. Rol i znachenie provospalitelnykh immunocitokinov v patogeneze subehpitelialnogo flera rogovicy pri khirurgicheskojj korrekcii metodom FRK / V.V. Egorov, I.V. Dutchin, G.P. Smoljakova i dr. // Novye tekhnologii mikrokhirurgii glaza Sb. st. jubil. Konf. Orenburg, 2004. pp. 140–143.

6. Funkcionalnaja ocenka ehffektivnosti korrekcii ametropijj sfericheskimi i asfericheskimi mjagkimi kontaktnymi linzami. / G.B. Egorova, N.V. Borodina, Ju.S. Zueva, N.V., Bobrovskikh // Glaz. 2008. no. 3 (61). pp. 6–12.

7. Khyshiktuev B.S. Prikladnye i fundamentalnye aspekty izuchenija adaptacionnykh i dizadaptacionnykh reakcijj v norme i patologii [Ehlektronnyjj resurs] / B.S. Khyshiktuev // Zabajjkalskijj medicinskijj vestnik. 2008. no. 2. pp. 15-21. – Rezhim dostupa: http://medacadem.chita.ru/zmv/

Рецензенты:

Патеюк А.В., д.м.н., профессор кафедры СПП и ППС, ФБГОУ ВПО «Забайкальский государственный университет», г. Чита;

Цыбиков Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО Читинской государственной медицинской академии, г. Чита.

Работа поступила в редакцию 30.08.2012.

УДК 616.24-002.5-097.3:616.155.348/.35

ИЗМЕНЕНИЕ ЭФФЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Чумакова С.П., Новицкий В.В.

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Томск, e-mail: office@ssmu.ru

Эозинофильные гранулоциты – агрессивные эффекторные клетки воспаления, обладающие широким арсеналом цитотоксических белков и фагоцитарной активностью. С привлечением современных иммунологических методов исследования проведена оценка цитотоксических свойств, фагоцитарной и адгезионной способности эозинофилов периферической крови при туберкулезе легких. В ходе проведенного исследования у пациентов с туберкулезной инфекцией установлено усиление адгезивных свойств и фагоцитарной функции эозинофилов в сочетании с понижением активности эозинофильной пероксидазы. Причем у больных туберкулезом легких с эозинофилией содержание CD18-презентирующих эозинофилов и активность эозинофильной пероксидазы оказались выше, чем у больных без эозинофилии. Туберкулез легких (особенно в сочетании с эозинофильной реакцией крови) характеризуется высокой активностью эозинофильных гранулоцитов в отношении дальнейшей аккумуляции в очаге гранулематозного воспаления, способных реализовывать свой цитотоксический потенциал как в отношении Micobacterium tuberculosis, так и «здоровой» ткани легкого.

Ключевые слова: туберкулез легких, эозинофилы, молекулы адгезии, пероксидаза, фагоцитоз

CHANGE OF EFFECTOR PROPERTIES OF EOSINOPHIL GRANULOCYTES IN PULMONARY TUBERCULOSIS

Kolobovnikova Y.V., Urazova O.I., Chumakova S.P., Novitskiy V.V.

State budget educational institution of higher professional education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health Care and Social Development of the Russian Federation, Tomsk, e-mail: office@ssmu.ru

Eosinophil granulocytes are aggressive inflammatory effector cells which have a wide range of cytotoxic proteins as well as phagocytic activity. With the attraction of modern immunological research methods, we assessed the cytotoxic properties as well as the phagocytic and adhesive abilities of peripheral blood eosinophils in pulmonary tuberculosis. In the course of the conducted research, we established an increase in the adhesive properties and the phagocytic function of eosinophils in combination with a decrease in the activity of eosinophil peroxidase in TB patients. Moreover, in patients with pulmonary tuberculosis with eosinophilia the content of CD18-presenting eosinophils and the activity of eosinophil peroxidase turned out to be higher than in patients without eosinophilia. Pulmonary tuberculosis (especially in conjunction with eosinophilic blood reaction) is characterized by high activity of eosinophil granulocytes – in relation to their further accumulation in the focus of granulomatous inflammation – which can realize their cytotoxic potential with respect to both Micobacterium tuberculosis and «healthy» lung tissue.

Keywords: pulmonary tuberculosis, eosinophils, adhesion molecules, peroxidase, phagocytosis

Несмотря на то, что эозинофилия не является характерным симптомом бактериальных инфекций, туберкулез легких нередко сопровождается возникновением данной гематологической реакции. Доказано также присутствие эозинофильных лейкоцитов в составе гранулемы, образующейся в легочной ткани при внедрении *Micobacterium tuberculosis*.

Эозинофилы – агрессивные эффекторные клетки – при активации экспрессируют на своей поверхности разнообразные рецепторные структуры, опосредующие их вовлечение и миграцию в очаг воспаления, секретируют широкий спектр цитотоксических протеинов: главный основной протеин, эозинофильный катионный протеин, эозинофильный нейротоксин и эозинофильную пероксидазу [8]. Последняя при участии перекиси водорода, галогенидов и псевдогалогенидов формирует потенциальную цитотоксическую систему, эффективную против бактерий [2]. В современной литературе представлены также данные о фагоцитарных свойствах эозинофильных клеток. Несмотря на меньшую фагоцитарную активность, чем у макрофагов и нейтрофилов, эозинофилы способны осуществлять эффективное поглощение вирулентных и авирулентных штаммов микобактерий [5, 8].

Современные знания о функциональных возможностях эозинофильных гранулоцитов позволяют рассматривать эти малоизученные (в контексте бактериальной инфекции) клетки в качестве полноценных участников эффекторных механизмов антибактериальной защиты.

В связи с этим, **целью** настоящего исследования явилась оценка цитотоксических свойств, фагоцитарной и адгезионной способности эозинофильных гранулоцитов при туберкулезе легких.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 35 больных с впервые выявленным распространенным деструктивным туберкулезом легких (инфильтративный, диссеминированный) в возрасте от 18 до 55 лет. Диагноз устанавливали на основании клинической картины заболевания, рентгенологического исследования органов грудной клетки, данных микроскопического и бактериологического анализа мокроты. В зависимости от абсолютного и относительного количества эозинофилов в периферической крови были сформированы две основные группы исследования: первую группу составили 16 пациентов с туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией (абсолютное число эозинофилов соответствовало (0,85 ± 0,01) Г/л, относительное – (8,00 ± 0,46)%), во вторую группу вошли 19 больных туберкулезом легких без эозинофилии (абсолютное число эозинофилов – (0,29 ± 0,01) Г/л, относительное – (3,00 ± 0,30)%).

Группу сравнения (контроль) составили 14 здоровых доноров (абсолютное число эозинофилов – (0,07 ± 0,01) Г/л, относительное – (1,23 ± 0,30)%), сопоставимых по полу и возрасту.

Все обследованные лица отрицали наличие в анамнезе аллергических заболеваний, отягощенной наследственности, лекарственной и пищевой аллергии. При проведении иммуноферментного анализа у всех обследованных лиц диагностически значимых титров антител (иммуноглобулинов класса G) к антигенам описторхисов, трихинелл, токсокар и эхинококков в сыворотке крови не обнаруживалось.

Все исследования у больных туберкулезом легких проводили до начала специфической противотуберкулезной терапии.

Материалом исследования служила венозная кровь. Все исследования проводили на эозинофильных гранулоцитах, предварительно выделенных на прерывистом градиенте плотности Percoll (p = 1,133 г/л) («Sigma Life Science», США). Для определения уровня экспрессии CD9 и CD18 на мембране эозинофильных гранулоцитов применяли метод лазерной проточной цитометрии с использованием меченых моноклональных антител к соответствующим рецепторным структурам. Процедуру окрашивания поверхностных маркеров проводили согласно протоколу фирмы-производителя («Becton Dickinson», США). Для оценки фагоцитарной способности эозинофилов пробоподготовку осуществляли согласно инструкции, прилагаемой производителем тест-системы PHAGOTEST («Glycotope Biotechnology GmbH», Германия). Измерения производили на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США), укомплектованном аргоновым лазером длиной волны 488 нм и стандартными фильтрами. Анализ полученных данных осуществляли при помощи программного приложения BD: CellQuest for Mac OS® X. Активность пероксидазы в лизате эозинофильных гранулоцитов оценивали по методу, предложенному E. Sato в модификации D. Quaglino. Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Привлечение эозинофилов в очаг гранулематозного воспаления осуществляется при участии хемокинов, экспрессии соответствующих рецепторов и молекул адгезии на мембране клеток. Посредством L-селектина и сиалил-Le^X осуществляется первоначальное прикрепление и «роллинг» циркулирующих эозинофилов in vivo [9]. Прочная адгезия и трансмиграция эозинофилов через сосудистый эндотелий обеспечивается молекулами адгезии семейства β_2- (CD11a/CD18 (Mac-1) и CD11b/CD18 (LFA-1)) и β_1- интегринов (VLA-4), а также CD9 (семейство тетраспанинов). Последние имеют наибольшее значение в агрегации эозинофильных гранулоцитов и их адгезии к фибронектину [4]. По данным литературы, при воспалении происходит значительное усиление экспрессии α- и β-цепей интегрина Mac-1, CD66b и CD9 на мембране эозинофилов, тогда как презентация других молекул адгезии (CD69, CD29, CD49b и CD44) существенно не изменяется [1].

Проведенное нами *in vitro* исследование уровня экспрессии молекул CD9 и CD18 (общая субъединица Mac-1, LFA-1 и CR4) на эозинофилах, выделенных из крови больных туберкулезом легких, позволило констатировать достоверное увеличение абсолютного и относительного количества CD18-позитивных клеток у больных туберкулезом легких с эозинофилией и без таковой. Количество эозинофилов, несущих молекулу CD9, у всех больных соответствовало контрольным значениям. При этом у пациентов с туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией, содержание CD18-презентирующих эозинофилов достоверно превышало аналогичный параметр у больных без эозинофилии (табл. 1).

Это может быть связано со способностью IL-5 (концентрация которого оказалась достоверно повышенной у больных туберкулезом с эозинофилией) усиливать экспрессию на мембране эозинофилов Mac-1 и LFA-1, имеющих общую субъединицу (CD18).

На ряду с молекулами адгезии эозинофильные гранулоциты презентируют toll-подобные рецепторы типа 2 (TLR-2) и γδT-клеточный рецептор, посредством которых они взаимодействуют с *M. tuberculosis*, в результате чего происходит высвобождение α-дефензинов и эозинофильной пероксидазы, обладающих выраженным бактерицидным действием [4, 5]. Используя перекись водорода, галогениды (бромид, хлорид или иодид) и псевдогалогениды (тиоционат), эозинофильная пероксидаза опосредует образование высокореакционных продуктов, взаимодействующих с тиоловыми группами клеточной стенки бактерий, что приводит к усилению её проницаемости. В свою очередь, анион гипотиоциановой кислоты, образующийся в ходе реакции,

блокирует гликолиз и НАДФ-зависимые реакции бактерий [1]. Эозинофильная пероксидаза способна также потенцировать цитотоксичность лизосомальных катионных белков, которые повышают клеточную проницаемость, усиливают хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления, опосредуют фагоцитарную активность клеток [3].

Таблица 1

Содержание CD9- и CD18-позитивных эозинофилов в крови у больных туберкулезом легких (Me (Q_1–Q_3))

Группы обследованных лиц	Ед.	CD9-позитивные эозинофилы	CD18-позитивные эозинофилы
Здоровые доноры	%	3,020 (2,010–3,740)	5,360 (3,370–6,750)
	$\times 10^9$	0,002 (0,001–0,002)	0,003 (0,002–0,004)
Больные туберкулезом легких с эозинофилией	%	3,386 (3,125–5,120) $p_1 > 0,05$	21,540 (19,49–24,36) $p_1 < 0,05$
	$\times 10^9$	0,036 (0,310–0,050) $p_1 > 0,05$	0,204 (0,185–0,273) $p_1 < 0,05$
Больные туберкулезом легких без эозинофилии	%	4,425 (3,620–5,193) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	12,670 (9,85–20,48) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	$\times 10^9$	0,009 (0,008–0,010) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,027 (0,020–0,043) $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров; p_2 – у больных туберкулезом легких с эозинофилией.

Изучение активности эозинофильной пероксидазы при туберкулезе легких позволило констатировать снижение данного показателя у всех больных, независимо от наличия эозинофильной реакции крови (по сравнению с нормой) (табл. 2). Данные изменения могут являться следствием усиления функциональной активности эозинофильных клеток, обладающих повышенной чувствительностью к различным эндо- и экзогенным стимулам, что способствует их дегрануляции. При этом у больных туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией, активность эозинофильной пероксидазы оказалась достоверно выше, чем у больных туберкулезом без эозинофилии (табл. 2). Данный факт позволяет судить о более высоком цитотоксическом потенциале эозинофильных клеток, реализация которого может иметь несомненно позитивное значение, опосредуя повреждение и эффективный лизис *M. tuberculosis*. Однако цитотоксические протеины, высвобождающиеся при дегрануляции эозинофилов, способны инициировать специфические морфологические изменения легочной ткани, оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов и миелиновые нервные волокна, стимулировать процессы фиброзирования и тем самым осложнять течение инфекционного процесса [6].

Таблица 2

Активность пероксидазы эозинофильных гранулоцитов у больных туберкулезом легких, мккат/г (Me (Q_1-Q_3))

Группы обследованных лиц	Содержание эозинофилов в периферической крови
Здоровые доноры	236,17 (181,50–299,80)
Больные туберкулезом легких с эозинофилией	142,13 (114,5–181,15) $p_1 < 0,05$
Больные туберкулезом легких без эозинофилии	96,65 (85,10–176,50) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Противомикробный потенциал эозинофильных гранулоцитов может быть реализован за счет способности этих клеток к фагоцитозу. Известно, что эозинофилы поглощают бактерии с последующим их расщеплением путем генерации высокотоксичных супероксидных и нитроксидных радикалов, инициирующих процессы перекисного окисления

мембранных липидов бактериальной стенки. Вместе с тем процесс деградации микробной клетки происходит под влиянием кислой реакции, создаваемой внутри фаголизосомы при участии гидролитических ферментов и лизосомальных белков [4, 7].

В ходе настоящего исследования было зарегистрировано увеличение содержания фагоцитирующих эозинофилов у больных туберкулезом легких с эозинофилией и без таковой. При этом абсолютное содержание фагоцитирующих клеток у больных туберкулезом, сопровождающимся эозинофилией, достоверно превышало соответствующий параметр у больных, в крови которых количество эозинофилов соответствовало норме (табл. 3). Полученные нами данные согласуются с результатами Л.С. Литвиновой и соавт. [2007], констатирующими факт увеличения числа эозинофилов с высоким биоцидным потенциалом (по отложению гранул диформазана в НСТ-тесте) у лиц, страдающих лимфопролиферативными заболеваниями системы крови, и у пациентов с описторхозом, ассоциированными с эозинофилией крови. Усиление фагоцитарной активности эозинофильных гранулоцитов крови при заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы опосредует эффективную элиминацию патогена (в том числе микобактерий) из организма. Однако, учитывая способность особо вирулентных *M. tuberculosis* снижать бактерицидный потенциал эффекторных клеток, высока вероятность формирования незавершенного фагоцитоза, в результате чего эозинофилы могут являться дополнительным резервуаром персистенции микобактерий.

Таблица 3

Фагоцитарная активность эозинофилов крови у больных туберкулезом легких (Me (Q1-Q3))

Группы обследованных лиц	Ед.	Содержание эозинофилов в периферической крови	Количество фагоцитирующих *E. coli* эозинофилов
Здоровые доноры	%	1,230 (0,890–1,570)	8,790 (6,170–10,340)
	$\times 10^9$	0,070 (0,030–0,080)	0,006 (0,004–0,007)
Больные туберкулезом легких с эозинофилией	%	8,810 (6,870–12,830) $p_1 < 0,05$	19,290 (16,200–23,350) $p_1 < 0,05$
	$\times 10^9$	0,950 (0,740-1,390) $p_1 < 0,05$	0,178 (0,149-0,234) $p_1 < 0,05$
Больные туберкулезом легких без эозинофилии	%	2,110 (1,230-3,790) $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	13,030 (9,810-15,520) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
	$\times 10^9$	0,210 (0,110–0,370) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,027 (0,018–0,320) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Таким образом, при туберкулезе легких (особенно в сочетании с эозинофильной реакцией крови) эозинофильные гранулоциты обладают высокой активностью в отношении дальнейшей аккумуляции в очаге гранулематозного воспаления (за счет повышенной экспрессии молекул адгезии) с последующей реализацией своего микробицидного потенциала, действие которого может быть направлено как в отношении бактерий, так и «здоровой» ткани легкого.

Выводы

1. У больных туберкулезом легких вне зависимости от наличия эозинофильной реакции крови усиление адгезивных свойств и фагоцитарной функции эозинофилов сочетается с понижением активности эозинофильной пероксидазы.

2. У больных туберкулезом легких с эозинофилией содержание CD18-презентирующих эозинофилов и активность эозинофильной пероксидазы выше, чем у больных без эозинофилии.

Исследование выполнено в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (Соглашения №14.A18.21.0206 и №14. A18.21.0174).

Список литературы

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3т. – 3-е изд. перераб. и доп. – М.: Ньюдиализ, 2003. – Т.2. – 312 с.

2. Borelli V., Vita F., Shankar S., Soranzo M.R. Human Eosinophil Peroxidase Induces Surface Alteration, Killing, and Lysis of Mycobacterium tuberculosis // Infection and immunity. – 2003. – Vol.71. – P. 605–613.

3. Kirman J., Zakaria Z., McCoy K. Role of eosinophils in the pathogenesis of Mycobacterium bovis BCG infection in gamma interferon receptor-deficient mice // Infect Immun. – 2009. – Vol. 68, №5. – P. 2976–2978.

4. Kunkel E.J., Butcher E.C. Chemokines and the tissuespecific migration of leucocytes // Immunity. – 2002. – Vol. 16. – P. 1–4.

5. Lacy P., Abdel Latif D., Steward M., Musat-Marcu S., Man S.F., Moqbel R. Divergence of mechanisms regulating respiratory burst in blood and sputum eosinophils and neutrophils from atopic subjects // J Immunol. – 2003. – Vol. 170. – P. 2670–2679.

6. Legrand F., Driss V., Woerly G. A Functional γδTCR / CD3 Complex Distinct from γδT Cells Is Expressed by Human Eosinophils // PLoS ONE. – 2009; 4(6): e5926. www.plosone.org (дата обращения 23.05.12).

7. Nagase H., Okugawa S., Ota Y. Expression and function of Toll-like receptors in eosinophils: activation by Toll-like receptor 7 ligand // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171. – P. 3977–3982.

8. Rothenberg M.E., Hogan S.P. The eosinophil // Annu Rev Immunol. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 147–174.

9. Tachimoto H., Bochner B.S. The surface phenotype of human eosinophils // Chem Immunol. – 2000. – Vol. 76. – P. 45–62.

Reference

1. Vorobev A.I. Rukovodstvo po gematologii: v 3t.- 3-e izd. pererabotannoe i dopolnennoe. – M.: N'judializ, 2003, T.2, pp. 312.

2. Borelli V., Vita F., Shankar S., Soranzo M.R. Human Eosinophil Peroxidase Induces Surface Alteration, Killing, and Lysis of Mycobacterium tuberculosis. Infect. and Immun., 2003, Vol. 71, pp. 605–613.

3. Kirman J., Zakaria Z., McCoy K. Role of eosinophils in the pathogenesis of Mycobacterium bovis BCG infection in gamma interferon receptor-deficient mice. Infect. and Immun., 2009, Vol. 68, no. 5, pp. 2976–2978.

4. Kunkel E.J., Butcher E.C. Chemokines and the tissuespecific migration of leucocytes. Immunity, 2002, Vol. 16, pp. 1–4.

5. Lacy P., Abdel Latif D., Steward M., Musat-Marcu S., Man S.F., Moqbel R. Divergence of mechanisms regulating respiratory burst in blood and sputum eosinophils and neutrophils from atopic subjects. J Immunol., 2003, Vol. 170, pp. 2670–2679.

6. Legrand F., Driss V., Woerly G. A Functional γδTCR / CD3 Complex Distinct from γδT Cells Is Expressed by Human Eosinophils. PLoS ONE, 2009; 4(6): e5926. www.plosone.org (data obrascheniya 23.05.12)

7. Nagase H., Okugawa S., Ota Y. Expression and function of Toll-like receptors in eosinophils: activation by Toll-like receptor 7 ligand, J Immunol., 2003, Vol. 171, pp. 3977–3982.

8. Rothenberg M.E., Hogan S.P. The eosinophil. Annu Rev Immunol., 2006, Vol. 24, no. 1, pp. 147–174.

9. Tachimoto H., Bochner B.S. The surface phenotype of human eosinophils. Chem Immunol., 2000, Vol. 76, pp. 45–62.

Рецензенты:

Карпова М.Р., д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, г. Томск;

Филинюк О.В., д.м.н., доцент, и.о. зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 28.07.2012.

УДК 616-006.66+611.69

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТЕПЕНИ УПОРЯДОЧЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ ИНФИЛЬТРИРУЮЩЕМ ПРОТОКОВОМ ТИПЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кометова В.В., Хайруллин Р.М.

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: vladastasiatema@mail.ru

Авторы изучали гистологические препараты от 69 пациенток с инфильтрирующим протоковым раком молочной железы. Качественный и количественный компьютерный анализ показал значительную неравномерность распределения тканевых компонентов и структур, составляющих опухолевую ткань не только в отдельных случаях наблюдения, но также и в различных микроскопических полях зрения одного и того же гистологического препарата. Для адекватного отражения вариабельности неравномерного распределения и степени упорядоченности эпителиальных и стромальных компонентов опухолевой ткани были использованы стандартные статистические показатели изменчивости переменных. Авторы обнаружили, что наиболее информативным и объективным параметром является индивидуальный коэффициент вариации числа раковых структур и долей паренхиматозного или стромального компонента в некотором оптимальном числе анализируемых полей зрения гистологического микропрепарата одной и той же пациентки. Доверительные интервалы исследованных параметров не перекрываются. Полученные результаты показывают, что они являются высоконадёжными параметрами для прогнозирования пятилетней выживаемости пациенток с инфильтрирующим протоковым раком молочной железы.

Ключевые слова: прогноз рака молочной железы, структура опухолевой ткани, морфометрия

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INDIVIDUAL PARAMETERS OF THE DEGREE OF THE TUMOR TISSUE STRUCTURAL COMPONENTS ORDERING OF THE INFILTRATING DUCTAL TYPE BREAST CANCER

Kometova V.V., Khayrullin R.M.

Ul'yanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: vladastasiatema@mail.ru

The authors studied the histological preparations of 69 patients with infiltrating ductal breast cancer. Qualitative and quantitative computer analysis revealed a significant uneven distribution of tissue components and structures that make up the tumor tissue is not only the differently case of observations, but also in different microscopic fields of view of the same histological preparations. For the adequately reflect of the variability of uneven distribution and the degree of ordering of the epithelial and stromal components of the tumor tissue were used standard statistical indicators of variability of variables. The authors found that the most informative and objective parameter is the individual coefficient of variation in the number of cancer structures and the proportion of parenchymal or stromal component in some optimal number of analyzed microscopic fields of view of the one histological preparation of the same patient. Confidence intervals of the study parameters do not overlap. The results obtained show that they are high reliable parameters for predicting five-year survival rate of patients with infiltrating ductal type of breast cancer.

Keywords: breast cancer prognosis, tumor tissue structure, morphometry

Рак молочной железы (РМЖ) по своим клиническим, морфологическим и молекулярно-генетическим параметрам является гетерогенным заболеванием [6]. В структуре онкологической заболеваемости женского населения РФ РМЖ занимает I место. РМЖ является наиболее распространенной формой рака у женщин с ежегодной заболеваемостью 109,8 на 100000 лиц. Он также является второй ведущей причиной онкологической смертности. С конца 1980-х годов число смертей, связанных с РМЖ, значительно сократилось, отчасти в связи с улучшением диагностики и профилактики, а отчасти улучшения его системной терапии. С широким внедрением программ скрининга частоты обнаружения инвазивных и неинвазивных поражений РМЖ сместился сегодня в сторону меньших опухолей. РМЖ имеет множество подтипов различающихся клиническими исходами. Многие из этих различий связаны с неоднородностью, которая существует на молекулярном уровне, и, как следствие, открытие и развитие его молекулярных маркеров в последнее время занимают центральное место. Несмотря на это, патоморфологическая верификация РМЖ составляет 95,6%, в пределах одного и того же гистологического варианта, одинаковой стадии процесса его прогноз может существенно варьироваться.

Было предложено множество морфологических параметров для их учёта в плане прогноза и риска развития рецидивов [3]. Однако интерпретация их достаточно сложна. В патоморфологии удачным способом улучшения информативности является унификация результатов с использованием количественных методов исследования [1]. Особый интерес в прогностическом пла-

не представляет степень упорядоченности структур и компонентов опухолевой ткани. Опыт морфологического исследования микропрепаратов разных гистологических вариантов РМЖ демонстрирует значительную степень неравномерности распределения тканевых компонентов и структур, составляющих опухолевую ткань не только от случая наблюдения, но и в разных полях зрения у одной и той же пациентки [7]. Так, например, число раковых структур от наблюдения к наблюдению может варьироваться в десятки раз. Установлено, что не только морфология опухолевой ткани, но и её радиочувствительность определяется характером межтканевой интеграции компонентов и структур, которая может быть изучена с помощью анализа паренхиматозно-стромальных взаимоотношений. Используемый при этом комплекс морфометрических параметров для корреляционного анализа взаимосвязей способен привлечь широкий спектр показателей для усиления и углубления информативности исследования одного и того же участка ткани. Например, согласно данным некоторых авторов, построенное на указанных принципах сравнительное исследование тканей молочной железы больных РМЖ до и после лучевой терапии позволило прийти к заключению о том, что повреждающее опухоль лучевое воздействие приводит к заметным нарушениям и изменениям паренхиматозно-стромальных взаимоотношений не только в опухоли, но и в окружающих тканях [2]. При этом стабильность количественных показателей после проведённой радиотерапии, как и определённая сохранность количественного баланса показателей при сравнении опухоли и окружающих её тканей свидетельствуют о широких компенсаторных возможностях опухоли в условиях местного и общего гомеостаза даже при повреждении опухоли. Отсутствие каких-либо закономерностей указанной выше гетерогенности распределения и упорядоченности тканевых структур приводит к заключению о необходимости поиска показателей, которые могли бы адекватно отражать эту гетерогенность и одновременно быть достаточно информативными. В количественных морфометрических исследованиях такой группой показателей являются показатели вариабельности переменных, и к ним относятся абсолютная разность экстремумов (максимум и минимум значений), относительный показатель размаха (относительная разность лимитов), среднее квадратичное отклонение и, наконец, коэффициент вариации (CV) [1].

Целью настоящего исследования явилось обнаружение закономерностей распределения структурных элементов опухолевой паренхимы и стромы при инфильтрирующем протоковом типе РМЖ для прогноза заболевания.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили 69 биоптатов опухолевой ткани пациенток с РМЖ в возрасте 59,3 ± 8,8 лет, находившихся на лечении в ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер» с 2004 по 2006 г. На все исследования было получено разрешение этической комиссии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет». Исследования проводились с соблюдением законодательства РФ, этических норм и принципов Декларации Хельсинки (1964) со всеми последующими дополнениями и изменениями, регламентирующими научные исследования на биоматериалах, полученных от людей, а также международным руководством для биомедицинских исследований с вовлечением человека (International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects) Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS). Все первичные данные пациенток были обезличены в соответствии с требованиями п. 3 ст. 6 действующего Федерального закона РФ 152-ФЗ «О персональных данных». Для морфометрического анализа проводили фотографирование микроскопических препаратов с помощью цифровой фотокамеры при разрешении 96 пикселей на дюйм. В каждом из 69 случаев наблюдения препараты фотографировались в 30 полях зрения с помощью окуляра 10х/0,25, объектива 10х/0,65. Полученные файлы сохранялись в формате *.JPG. Всего получено 2070 фотографий. В каждом из 69 случаев на 30-ти полученных цифровых изображений производили количественный морфометрический анализ с помощью специализированной компьютерной программы Image Tool 3.0 (USA). В единичном поле зрения определяли количество раковых структур, долю площади паренхиматозного компонента железы. Соответствующий анализ показателей вариабельности был произведен для количественных значений величин, полученных в проанализированных нами 30 полях зрения препарата каждой пациентки, т.е. число наблюдений равнялось 30. Таким образом, для каждой пациентки нами были получены значения показателей вариабельности, отражающие распределение и степень упорядоченности тканевых структур и элементов, которые статистически нами анализировались как исходные индивидуальные значения переменной величины. Ноттингемский прогностический индекс (далее – НПИ) рассчитывали по формуле: НПИ = $G + L + (S \cdot 0{,}2)$, в которой G – степень злокачественности, L – количество поражённых метастазами лимфоузлов, S – максимальный размер опухолевого узла с точностью до миллиметра [5]. Для оценки суммарного балла злокачественности (далее – СБЗ) использовали следующие критерии [4]: степень дифференцировки – от 1 до 4 баллов; клеточный полиморфизм – от 1 до 3 баллов; митотическую активность – от 1 до 3 баллов; характер инвазивного роста – от 1 до 4 баллов; наличие опухолевых эмболов в сосудах стромы – от 1 до 3 баллов; клеточную реакцию в строме опухоли – от 1 до 3 баллов. СБЗ определяли как простую сумму баллов критериев. Полученные данные обрабатывались с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica for Windows 8.0. (StatSoft Inc., USA).

Достоверность результатов оценивалась при помощи критериев Стьюдента. Для анализа статистической значимости различий групп наблюдений числом более двух использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с критерием Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение

Предварительный дисперсионный однофакторный анализ ANOVA по критерию пятилетней выживаемости продемонстрировал отсутствие значимых различий в группе наблюдений умерших пациенток в зависимости от длительности их жизни после установленного диагноза РМЖ. Критические статистически значимые различия были получены нами только при разделении по критерию пятилетней выживаемости в бинарной шкале «жива по настоящее время (условное значение 0)» – «умерла спустя 1–5 лет после установления диагноза (условное значение 1)». В соответствии с целью и задачами настоящего исследования и выявлением прогностического значения количественных показателей, в том числе показателей, характеризующих степень упорядоченности (или иначе гетерогенности) структуры тканевых компонентов опухолевой ткани, нами были определены их значения для указанных выше двух групп больных.

Таблица 1

Средние значения и доверительные интервалы индивидуальных показателей вариабельности числа раковых структур, определённых в 30 полях зрения для каждой пациентки (случая наблюдения)*

Наименование параметра вариабельности	Прогностическая группа	M ± m	95%-й доверительный интервал	Уровень значимости различий
Абсолютная разность экстремумов	Выживаемость свыше 5 лет $n = 46$	44 ± 4,47	35–53	$p < 0,02$
	Выживаемость менее 5 лет $n = 23$	72 ± 13,7	43–100	
Относительная разность экстремумов	Выживаемость свыше 5 лет $n = 46$	1,47 ± 0,15	1,17–1,77	$p < 0,02$
	Выживаемость менее 5 лет $n = 23$	2,39 ± 0,46	1,44–3,34	
Среднее квадратичное отклонение	Выживаемость свыше 5 лет $n = 46$	9,57 ± 1,14	9,6–14,2	$p < 0,009$
	Выживаемость менее 5 лет $n = 23$	12,2 ± 4,18	12,2–29,6	
Коэффициент вариации (CV)	Выживаемость свыше 5 лет $n = 46$	14,5 ± 1,02	12,5-16,6	$p < 0,0001$
	Выживаемость менее 5 лет $n = 23$	23,8 ± 2,49	18,6-29,0	

Примечание: * – полученный для характеристики каждой пациентки статистический показатель вариабельности (для $n = 30$ полей зрения) соответствующей переменной рассматривался как самостоятельный индивидуальный параметр.

Исследование показало, что во всех группах исследованных случаев инфильтрирующего протокового типа РМЖ стромальный компонент опухоли составляет 65,3 ± 0,48%, а на паренхиму приходится 34,7 ± 0,48% всего объёма новообразования. Значения долей паренхиматозного и стромального компонентов варьируются в широких пределах от 7,24 до 92,76%, соответственно. Доля паренхиматозного компонента была статистически значимо ниже стромального. Строма опухолей большей частью была построена из зрелых коллагеновых волокон, хорошо прокрашивающихся пикрофуксином, чаще отмечались зоны незрелой соединительной ткани, зоны отёка стромального компонента, выраженный миксоматоз. Паренхима опухоли была представлена железистыми и солидными структурами, а также изолированными клетками в различном их соотношении.

Главным морфологическим признаком, обращающим на себя внимание, были гетерогенность и неупорядоченность расположения раковых комплексов в строме. Их количество варьировалось в широких пределах, от 8 до 898 структур в одном поле зрения площадью 0,152 мм^2. Как видно из табл. 1, из всех анализируемых индивидуальных показателей вариабельности наибольший уровень значимости различий был получен для коэффициента вариации числа рако-

вых структур в полях зрения. Он составил 14,5 ± 1,02 для пациенток с длительностью выживания свыше 5 лет и 23,8 ± 2,49 для пациенток, умерших в течение 5 лет после установления диагноза РМЖ ($p < 0,0001$). Наименьшая статистическая значимость различий отмечалась для абсолютной и относительной разности экстремумов (см. табл. 1). Таким образом, наиболее информативным и объективным со статистической точки зрения параметром, характеризующим степень упорядоченности и распределения тканевых элементов в опухолевой ткани протокового типа РМЖ, является индивидуальный коэффициент вариаций числа раковых структур в 30 полях зрения. Другими объективными показателями, характеризующими гетерогенность опухолевой ткани протокового типа РМЖ, являются индивидуальные показатели вариабельности доли паренхиматозного компонента для 30 полей зрения. Из табл. 2 следует, что 95%-е доверительные интервалы значений этих показателей не перекрываются и могут служить надежными параметрами для прогнозирования срока выживаемости минимум в 5 лет.

Таблица 2

Средние значения и доверительные интервалы индивидуальных показателей вариабельности доли паренхимы опухолевой ткани, определённой в 30 полях зрения для каждой пациентки (случая наблюдения)*

Наименование параметра вариабельности	Прогностическая группа	M ± m	95%-й доверительный интервал	Уровень значимости различий
Абсолютная разность экстремумов	Выживаемость свыше 5 лет $n = 46$	9,03 ± 0,74	7,54–10,53	$p < 0,000001$
	Выживаемость менее 5 лет $n = 23$	18,8 ± 2,13	14,4–23,2	
Относительная разность экстремумов	Выживаемость свыше 5 лет $n = 46$	0,30 ± 0,025	0,25–0,35	$p < 0,000001$
	Выживаемость менее 5 лет $n = 23$	0,63 ± 0,071	0,48–0,77	
Среднее квадратичное отклонение	Выживаемость свыше 5 лет $n = 46$	2,59 ± 0,20	2,19-2,99	$p < 0,000001$
	Выживаемость менее 5 лет $n = 23$	5,50 ± 0,64	4,16-6,73	
Коэффициент вариации (CV)	Выживаемость свыше 5 лет $n = 46$	9,34 ± 0,76	7,8-10,9	$p < 0,000003$
	Выживаемость менее 5 лет $n = 23$	14,07 ± 1,84	14,1-21,7	

Примечание: * – полученный для характеристики каждой пациентки статистический показатель вариабельности (для $n = 30$ полей зрения) соответствующей переменной рассматривался как отдельный индивидуальный параметр.

Для дополнительного подтверждения объективности обнаруженных закономерностей нами дополнительно была проанализирована закономерность вариабельности известных и широко апробированных интегральных морфологических прогностических индексов НПИ и СБЗ в исследованных двух группах пациенток. Как видно из данных, представленных в табл. 3, их статистические различия также оказались высокозначимыми ($p < 0,0005$).

Гистопатологические особенности РМЖ являются основой для патоморфологического заключения, в ней, как правило, содержится вся необходимая информация для принятия решений в отношении прогноза и лечения. Большинство случаев РМЖ возникает из ацинарно-протоковых единиц, а гистоморфологические различия рассматриваются как проявление различных молекулярных профилей опухоли. Преобладающим типом инфильтрирующего типа РМЖ является протоковая карцинома. Отсюда следует, что исследование морфометрических параметров протоковой карциномы с помощью современных компьютерных программ для прогноза и уточнения тактики лечения является насущной задачей современной патоморфологии. Содержательная сторона предлагаемых авторами критериев во многом зависит от квалификации и стиля изложения заключения врача-морфолога, зачастую содержит большой объем специальной морфологической информации, трудной для восприятия и обобщения врачом-клиницистом в решении вопросов лечебной тактики [3]. В последние годы предпринимаются ин-

тенсивные попытки создания оптимальных шкал патоморфологической оценки РМЖ для улучшения диагностики. Однако методологические подходы, реализуемые в них, основываются на стандартных статистических средних значениях переменных или, чаще всего, частот. Толкование таких данных вызывает большую сложность и не лишено абстрактности в отношении конкретного пациента.

Таблица 3

Средние значения и доверительные интервалы индивидуальных показателей вариабельности интегральных морфологических прогностических индексов для каждой пациентки (случая наблюдения)*

Наименование параметра вариабельности	Прогностическая группа	M ± m	95%-й доверительный интервал	Уровень значимости различий
НПИ	Выживаемость свыше 5 лет $n = 46$	3,77 ± 0,12	3,53–4,01	$p < 0,0005$
	Выживаемость менее 5 лет $n = 23$	4,61 ± 0,22	4,15–5,07	
СБЗ	Выживаемость свыше 5 лет $n = 46$	13,9 ± 0,33	13,2–14,6	$p < 0,0005$
	Выживаемость менее 5 лет $n = 23$	15,8 ± 0,34	15,1–16,5	

Примечание: * – полученный для характеристики каждой пациентки статистический показатель вариабельности соответствующей переменной рассматривался как отдельный индивидуальный параметр.

Согласно полученным нами результатам в целом, наиболее объективным индивидуальным показателем прогнозирования пятилетней выживаемости для пациенток с протоковым вариантом РМЖ, следует считать коэффициент вариации долей паренхиматозного (равным образом стромального) компонентов и числа раковых структур для анализируемого числа полей зрения (в нашем случае для 30 полей зрения). Иными словами для пациенток с протоковым типом РМЖ, имеющим индивидуальный CV числа раковых структур в пределах не более 17% для 30 полей зрения микропрепарата, с 95%-й вероятностью следует прогнозировать пятилетнюю выживаемость. В случаях с индивидуальным CV более 19% прогноз пятилетней выживаемости неблагоприятен.

Еще более точным прогностическим показателем выживаемости для данного гистологического варианта РМЖ является индивидуальный CV долей паренхимы. Пациентки с CV не более 11% имеют 95%-ю статистическую вероятность прожить 5 лет и более, а с индивидуальным CV более 14% – требуют особой тактики лечения и наблюдения. Как видно из результатов исследования, доверительные интервалы исследуемых параметров не перекрываются. Однако крайние максимальные значения первой группы пациенток с выживаемостью 5 лет и более и минимальные значения второй группы пациенток с выживаемостью менее 5 лет имеют промежуточный интервал в несколько единиц значений, которые также могут иметь место. Мы полагаем, что пациентки, имеющие такие промежуточные варианты значений, находятся в зоне риска прогрессирования заболевания, либо представляют собой группу с сомнительным прогнозом выживаемости. Выявление пациенток с такими промежуточными значениями индивидуального CV исследуемых параметров могут составить цель отдельного исследования.

Обобщая результаты проведенного исследования, следует сделать вывод, что инфильтрирующий протоковый вариант РМЖ характеризуется статистически значимыми различиями в степени упорядоченности раковых структур опухолевой ткани, вариабельности соотношений эпителиального и стромального тканевых компонентов, которые могут быть высоконадёжными параметрами для прогнозирования пятилетней выживаемости пациенток с инфильтрирующим протоковым РМЖ.

Авторы заявляют об отсутствии каких бы то ни было конфликтов интересов с кем бы то ни было в отношении идеи, планирования, выполнения и опубликования результатов настоящего исследования и их последующего использования в коммерческих или иных целях.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.

2. Дубенская Л.И. О значении стабильности ряда морфофункциональных параметров тканей рака молочной железы после лучевой терапии // Математическая морфология: электронный математический и медико-биологический журнал. – 1996. – Том 1. – № 1. – С. 98.

3. Завьялова М.В. Особенности течения рака молочной железы в зависимости от морфологического варианта опухоли и фоновых диспластических процессов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2004. – 20 с.

4. Занкин В.В. Гистологическая степень злокачественности эпителиальных опухолей как фактор прогноза их рецидивирования и метастазирования после радикального лечения (взгляд патоморфолога на клинические проблемы) / В.В. Занкин, В.В. Кометова, М.М. Лазаревский // Высокотехнологичные методы диагностики и лечения в онкологии. Модниковские чтения: материалы VI Российской научно-практической конференции. – Ульяновск, 2009. – С. 48–50.

5. Филатов А.В. Определение степени злокачественности рака молочной железы // Архив патологии. – 2009. – №1. – С. 53–57.

6. Diaz-Cano S.J. Tumor Heterogeneity: Mechanisms and Bases for a Reliably Application of Molecular Marker Design // Int. J. Mol. Sci. – 2012. – Vol. 13. – P. 1951–2011.

7. Hasebe T., Mukai K., Tsuda H., Ochiai A. New prognostic histological parameter of invasive ductal carcinoma of the breast: clinicopathological significance of fibrotic focus // Pathol. Int. – 2000. – Vol. 50. – № 4. – P. 263–272.

References

1. Avtandilov G.G. Medicinskaja morfometrija. Rukovodstvo. M.: «Medicina», 1990. 384p.

2. Dubenskaja L.I. O znachenii stabilnosti rjada morfofunkcionalnyh parametrov tkanej raka molochnoj zhelezy posle luchevoj terapii// Matematicheskaja morfologija: jelektronnyj matematicheskij i mediko-biologicheskij zhurnal. 1996. Tom 1. no. 1. pp. 98.

3. Zavjalova M.V. Osobennosti techenija raka molochnoj zhelezy v zavisimosti ot morfologicheskogo varianta opuholi i fonovyh displasticheskih processov. Avtoref. diss. na soisk. uch. st. kand. med. nauk. Tomsk, 2004. 20 p.

4. Zankin V.V. Gistologicheskaja stepen zlokachestvennosti jepitelialnyh opuholej kak faktor prognoza ih recidivirovanija i metastazirovanija posle radikalnogo lechenija (vzgljad patomorfologa na klinicheskie problemy)/ V.V. Zankin, V.V. Kometova, M.M. Lazarevskij // Materialy VI Rossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Vysokotehnologichnye metody diagnostiki i lechenija v onkologii. Modnikovskie chtenija». Uljanovsk, 2009. pp. 48–50.

5. Filatov A.V. Opredelenie stepeni zlokachestvennosti raka molochnoj zhelezy // Arhiv patologii. 2009. no. 1.pp. 53–57.

6. Diaz-Cano S.J. Tumor Heterogeneity: Mechanisms and Bases for a Reliably Application of Molecular Marker Design// Int. J. Mol. Sci. 2012. Vol. 13. pp. 1951–2011.

7. Hasebe T., Mukai K., Tsuda H., Ochiai A. New prognostic histological parameter of invasive ductal carcinoma of the breast: clinicopathological significance of fibrotic focus // Pathol. Int. 2000. Vol. 50. no. 4. pp. 263–272.

Рецензенты:

Ильина Н.А., д.б.н., профессор, первый проректор, проректор по научной работе ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова» Министерства образования и науки РФ, г. Ульяновск;

Музурова Л.В., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 06.09.2012.

УДК [616.5-002+616.5-006.441]:612.42-078.33

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯДЕР ДЕРМАЛЬНЫХ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И Т-КЛЕТОЧНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЛИМФОМОЙ КОЖИ

[1]Кунгуров Н.В., [1]Кохан М.М., [1]Куклин И.А., [1]Сафонова Г.Д., [2]Кадушников Р.М.

[1]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург;
[2]ООО «СИАМС», Екатеринбург, e-mail: mkokhan@yandex.ru

С использованием метода компьютеризированной морфометрии в гистологических образцах кожи здоровых лиц, пациентов с атопическим дерматитом и больных с Т-клеточной злокачественной лимфомой кожи (грибовидный микоз) на свето-оптическом уровне изучены удельная плотность и планиметрические характеристики ядер дермальных лимфоцитов. Установлены морфометрические параметры ядер дермальных лимфоцитов (площадь ядер, периметр ядер, диаметр Фере, фактор формы) достоверно различающиеся у больных с грибовидным микозом и атопическим дерматитом взрослых. В условиях недостаточной информативности клинической и морфологической симптоматики, когда установление диагноза ГМ на ранних этапах развития и его дифференцирование с проявлениями взрослой фазы атопического дерматита затруднено, установленные морфометрические характеристики могут служить дополнительным объективизированным критерием в дифференциальной диагностике указанных заболеваний.

Ключевые слова: кожа, лимфоциты, морфометрия, атопический дерматит, грибовидный микоз

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF NUCLEUSES OF DERMAL LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND THE T-CELL MALIGNANT LYMPHOMA OF THE SKIN

[1]Kungurov N.V., [1]Kokhan M.M., [1]Kuklin I.A., [1]Safonova G.D., [2]Kadushnikov R.M.

[1]Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg;
[2]SIAMS Ltd., Ekaterinburg, e-mail: support-siams@siams.com

Applying computerized morphometry of histologic samples of skin of healthy subjects, patients with atopic dermatitis and patients with the T-cellular malignant skin lymphoma (mycosis fungoides) the specific density and planimetric characteristics of nucleuses of dermal lymphocytes are studied. Morphometric parameters of nucleuses (area, perimeter, Fere diameter and form factor) authentically differing at patients with mycosis fungoides and atopic dermatitis of adults. In the conditions of an insufficient specificity of clinical and morphological semiology, when differentiation between early stages of mycosis fungoides and adult phase of atopic dermatitis is difficult, the established morphometric characteristics of dermal lymphocytes can serve as additional objective criterion in differential diagnostics of the specified diseases.

Keywords: skin, lymphocytes, morphometry, atopic dermatitis, mycosis fungoides

Среди иммуно-медиированных заболеваний кожи особое место занимает атопический дерматит (АтД), широко распространенный в мире и встречающийся у 15–20% детей и 2–5% взрослых пациентов [11]. Клинические проявления АтД у взрослых, в особенности у больных старшего возраста, многообразны и отличаются от типичных для детей и подростков; чаще встречаются эритематозно-бляшечные, инфильтрированные, экскориированные высыпания в области головы и шеи, разгибательных поверхностях верхних конечностей, нередко развивается состояние эритродермии, при этом выявляется выраженный белый дермографизм [14]. Ведущим иммуноморфологическим феноменом в коже у больных в хронической стадии АтД является наличие инфильтрата, преимущественно Th2-лимфоцитарного, различной степени выраженности, локализующегося периваскулярно или диффузно в верхних слоях собственно дермы [9].

У пациентов зрелого и пожилого возраста нередко диагностируются также первичные злокачественные лимфомы кожи, чаще Т-клеточного происхождения (Т-ЗЛК), заболеваемость которыми, по данным литературы, варьируется от 0,3 до 1,18 случаев на 100 тыс. населения, и количество таких больных во всем мире продолжает увеличиваться [3, 10]. Т-ЗЛК являются серьезной междисциплинарной проблемой, поскольку эти тяжелые хронические заболевания характеризуются формированием злокачественных лимфопролиферативных очагов в коже, неуклонной опухолевой прогрессией и неблагоприятным прогнозом, в том числе с летальным исходом. До 80% случаев Т-ЗЛК представлены грибовидным микозом (ГМ). Развитие ГМ также сопровождается накоплением активированных лимфоцитов в дерме и эпидермисе, формированием инфильтрата различной степени выраженности [5].

Установление диагноза ГМ и его дифференцирование на ранних этапах развития с проявлениями взрослой фазы АтД и хронической экземы являются сложной клинико-лабораторной проблемой, вследствие сходства клинических симптомов и нередким отсутствием специфических патоморфологических признаков [6, 4, 13].

При анализе гистологических срезов в светооптическом микроскопе одним из важных диагностических критериев, отличающих доброкачественные хронические дерматозы, в том числе АтД, от ГМ, является описательная характеристика самого лимфоидного инфильтрата в дерме (плотность, расположение); свойства формирующих его лимфоцитов и их ядер: размеры, форма, плотность расположения глыбок хроматина и др. В то же время рутинное гистологическое описание образца кожи подчас носит субъективный характер, зависит от особенностей эксперта, с позиций современной доказательной медицины не всегда убедительно [15, 8].

Для объективизации оценки патоморфологических проявлений заболеваний по гистологическим образцам разработаны системы количественной морфометрии клеток, в том числе компьютеризированной, где квантификация, метрический, численный подход позволяют изучить ткань наиболее глубоко, полностью исключая субъективизм исследователя [1]. В диагностике Т-ЗЛК стандартная свето-оптическая морфометрия также использовалась, и в ранних исследованиях были описаны выявленные особенности ядер лимфоидных клеток – вариабельность их величины, формы, особенности контура ядер, «рисунок» ядерного хроматина, его дислокация [7, 2, 12]. В настоящее время компьютеризированная морфометрия лимфоцитов кожи и периферической крови остается актуальным методом исследования, воспроизводима в условиях патоморфологических подразделений клинико-диагностических лабораторий кожно-венерологических диспансеров и других учреждений, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология».

Цель исследования – изучение морфометрических характеристик ядер дермальных лимфоцитов у больных АтД и ГМ, оценка возможностей использования компьютеризированной морфометрии в дифференциальной диагностике заболеваний.

Материал и методы исследования

Проведено рутинное гистологическое исследование (окраска гематоксилин-эозином; аппаратное увеличение 400) и морфометрия ядер лимфоцитов дермального инфильтрата 46 образцов кожи, в том числе 5 от здоровых лиц (проанализировано 595 клеток), 15 от больных АтД (1972 клетки), 26 образцов кожи больных ГМ (2687 клеток). Использован аппаратный видео-компьютерный комплекс, состоящий из свето-оптического микроскопа Leica DM 4000, снабженного системой видеоввода изображений, персонального компьютера, оснащенного компьютерной программой SIAMS-Photolab (Программное решение «Анализатор фрагментов микроструктуры твердых тел», Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007614623 от 2 ноября 2007 г.; Свидетельство об утверждении типа средства измерений RU.C.31.005.A №36493 от 10.10.2009 г.).

Метрологическое обеспечение процедуры измерений заключалось в калибровке масштаба системы: съемка горизонтально и вертикально расположенного объект-микрометра и установка действительной величины одного пикселя в микронах, при расхождении в измерении действительного участка линейки размером 100 < 0,5 мкм.

Автоматизированно определялись:

- удельная плотность ядер лимфоцитов на 1 мкм^2 (УПЯ);
- площадь ядер в мкм^2 (S);
- периметр ядер в мкм (P);
- стандартный фактор формы (Ff) – отношение периметра, эквивалентного по площади круга, к периметру частицы;
- средний диаметр Фере (DF) – усредненный диаметр частицы, не имеющей формы круга.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлены параметры указанных показателей для кожи здоровых лиц и у больных АтД, ГМ (табл. 1).

Исследования показали, все изученные параметры у пациентов с АтД достоверно отличаются от таковых в коже здоровых лиц, так же как и у больных ГМ, за исключением среднего показателя площади ядер лимфоцитов, демонстрирующего лишь тенденцию к увеличению в сравнении с нормой.

В то же время выделены векторные направления изменений параметров у здоровых лиц в сравнении с больными АтД, а также у данных больных в сравнении с ГМ. Показано, что различия между АтД и ГМ являются статистически значимыми для всех исследованных планиметрических показателей морфометрии ядер дермальных лимфоцитов (табл. 2).

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о возможности использования представленного набора планиметрических характеристик ядер дермальных лимфоцитов в качестве дифференцирующего у больных АтД и ГМ, что может служить обоснованием применить данный морфометрический (кариометрический) подход при изучении гистологических образцов кожи на свето-оптическом уровне, в том числе в качестве дополнительного критерия постановки диагноза ГМ. Предпо-

лагаемая последовательность осуществления метода диагностики:

• Проводится эксцизионная биопсия кожи на участке с выраженными клиническими проявлениями дерматоза у пациентов с подозрением на наличие ГМ.

• По стандартной методике изготовляются парафинированные блоки и стекла, окрашенные гематоксилином и эозином.

• Проводится автоматизированная компьютеризированная морфометрия ядер лимфоцитов (УПЯ, площадь, периметр, DF, Ff) на участке среза на уровне дермы, где обнаруживаются максимальные скопления лимфоцитов: не менее 5 полей зрения, не менее 100 клеток, производится интегрированная оценка полученных показателей с исчислением M ± m; (ДИ).

• Проводится сравнение полученных результатов морфометрии ядер дермальных лимфоцитов у исследуемого пациента с данными обучающей выборки (табл. 1 и 2).

• Анализируется векторная направленность изменений в морфометрических параметрах исследуемого образца и статистическая оценка различий. На основании полученных данных делается предварительное заключение о вероятности наличия у больного АтД или ГМ.

Таблица 1

Данные морфометрических исследований ядер дермальных лимфоцитов у здоровых лиц, больных с АтД и ГМ (M ± m; ДИ)

Показатель	Здоровые	Больные АтД	Больные ГМ
Удельная плотность ядер (УПЯ)	0,0045 ± 0,0030 (0,0026; 0,0049)	0,0120 ± 0,0050* (0,0090; 0,0070)	0,0141 ± 0,0016 **,*** (0,0130; 0,0193)
Площадь (S)	13,1900 ± 0,0110 (12,2780; 13,0011)	11,6889 ± 0,0582* (9,8790; 12,3455)	13,6610 ± 0,0802 *** (12,9120; 14,9934)
Периметр (P)	12,8700 ± 0,0900 (11,3210; 12,9780)	13,8330 ± 0,0740* (12,2780; 14,1712)	15,0500 ± 0,0890 **,*** (14,5178; 17,2189)
Средний диаметр Фере (DF)	4,4120 ± 0,0230 (3,9790; 4,5738)	4,5254 ± 0,0177* (4,0322; 4,6583)	4,5900 ± 0,014 **,*** (4,4879; 4,9745)
Фактор формы (Ff)	0,8780 ± 0,0050 (0,8600; 0,8837)	0,8699 ± 0,0063* (0,8455; 0,8707)	0,8452 ± 0,0050 **,*** (0,8311; 0,8423)

Примечания:
* – достоверность различий между показателями у здоровых и больных с АтД ($p < 0,05$);
** – достоверность различий между показателями у здоровых и больных ГМ ($p < 0,05$);
*** – достоверность различий между показателями у больных АтД и ГМ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Достоверные различия морфометрических показателей и векторная направленность отклонений в клинических параллелях у здоровых лиц, больных АтД и ГМ

Параллели	УПЯ	S	P	DF	Ff
Здоровые и АтД	+ ↑	+ ↓	+ ↑	+ ↑	+ ↓
АтД и ГМ	+ ↑	+ ↑	+ ↑	+ ↑	+ ↓

Примечания:
↑ ↓ – *векторная направленность отклонений при сравнении между группами;*
+ – наличие статистически достоверных различий показателей.

Описанные возможности иллюстрирует следующий клинический пример:

Больная КММ, 59 лет поступила в клинику Института для уточнения диагноза. Больна в течение 5 лет, когда появились зудящие пятна на коже верхних конечностей и на коже живота. Высыпания полностью регрессировали после применения топических глюкокортикостероидных (ГКС) гормонов сильного действия (адвантан, акридерм). Однако появлялись свежие высыпания после инсоляции и/или после контакта с предметами бытовой химии. В течение последних 2-х лет зудящие пятна появились также на коже лица, боковых поверхностей туловища. Лечение топическими ГКС приводило к уменьшению зуда, однако регресса высыпаний не было. В анамнезе: аллергические реакции на цитрусовые, пыльцу растений в форме ринита. Из семейного анамнеза выявлено наличие аллергического дерматита (диагноз устовлен клинически) у дочери.

Объективный статус: При общем осмотре патологических отклонений по системам и органам не выявлено.

Локальный статус: Процесс носит распространенный характер: в области предплечий на сгибательных и разгибательных поверхностях, на коже живота, боковых поверхностей туловища, а также на коже лба и в зоне пограничной с волосистой частью головы мономорфные слегка элевирующие пятна и тонкие бляшки с неправильными очертаниями размерами до 8,5×12 см застойного розово-красного цвета с четкими границами, мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Дермографизм скорый, белый.

Учитывая указания на аллергические реакции у пациентки и аллергического дерматита у дочери больной, характер клинических проявлений и белый дермаграфизм, дифференциальная диагностика проводилась между диагнозами: атопический дерматит, взрослая фаза и грибовидный микоз на ранней стадии развития.

Данные общеклинического обследования патологических изменений не выявили. Проведенное гистологическое исследование кожи установило интактный эпидермис, наличие умеренно выраженного лимфоцитарного инфильтрата вокруг посткапиллярных венул и собственно в дерме. Признаки эпидермотропизма – минимальные. Эксперт-патоморфолог не установил всех необходимых признаков атопического дерматита, а также не исключил возможности наличия ранних проявлений ГМ.

Гистологические препараты кожи больной были подвергнуты компьютеризированной морфометрии с использованием компьютерной программы SIAMS-Photolab, установленные показатели:

Средняя УПЯ – 0, 01534 ± 0,004.
Средняя площадь ядер (S) – 15,152 ± 0,06.
Средний периметр ядер (P) – 16,033 ± 0,080.
Средний диаметр Фере (DF) – 5, 215 ± 0,07.
Средний фактор формы (Ff) – 0,8281 ± 0,006.

При сравнении с обучающей выборкой все показатели у данной пациентки имели векторную направленность и числовые параметры, характерные для ГМ. Таким образом, больной КММ был выставлен предварительный диагноз ГМ Ib стадии, в последующем проведенное иммунофенотипирование образца кожи подтвердило установленный нами диагноз.

Данные компьютеризированной морфометрии ядер дермальных лимфоцитов на свето-оптическом уровне являются дополнительными критериями, свидетельствующими о наличии у больной злокачественной Т-клеточной лимфомы кожи в ранней стадии развития, что позволяет специалисту обоснованно применить высокотехнологичные диагностические методы исследований, необходимые для окончательной верификации диагноза.

Выводы

1. С использованием компьютеризированной морфометрии в коже здоровых лиц, а также у больных АтД взрослых и также пациентов с ГМ (Т-ЗЛК) определена удельная площадь ядер лимфоцитов дермы и их планиметрические характеристики.

2. Установлены морфометрические параметры ядер дермальных лимфоцитов (площадь ядер, периметр ядер, диаметр Фере, фактор формы) достоверно различающиеся у больных ГМ и АтД, что может служить дополнительным объективизированным критерием в дифференциальной диагностике указанных заболеваний кожи.

3. Рациональны дальнейшие исследования в данном направлении с целью установления чувствительности и специфичности метода исследования, дифференцирующего АтД и ГМ с использованием морфометрии образца кожи на свето-оптическом уровне.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.

2. Современные подходы к диагностике Т-клеточных злокачественных лимфом кожи / З.З. Кардашова, В.Н. Шабалин, И.А. Василенко, В.Б. Метелин, С.В. Бабакова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2007. – №1. – С. 33–34.

3. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика / Н.В. Кунгуров, Н.П. Малишевская, М.М. Кохан, В.А. Игликов. – Курган: Зауралье, 2010. – С. 176–192.

4. Лезвинская Е.М., Вавилов А.М. Лимфопролиферативные опухоли кожи: руководство для врачей. – М.: Практическая медицина, 2010 – 366 с.

5. Молочков В.А., Ковригина А.М., Овсянникова Г.В. Т-клеточные лимфомы кожи: современные подходы к клинико-морфологической диагностике согласно классификации WHO/EORTC (2006) Часть I. // Российский журнал кожных и венерических болезней. –2009. – №2. – С. 4–15.

6. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Клинические, гистологические и иммуногистохимические особенности лимфом кожи на современном этапе // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – №1. – С. 3–6.

7. Овсянникова Г.В., Лезвинская Е.М. Злокачественные лимфомы кожи // Consilium medicum. – 2005. – № 07. – С. 7–14.

8. Arafah M., Zaidi S. N., Kfoury H. K., Rikabi A.A., Ghamdi K. The Histological Spectrum of Early Mycosis Fungoides: A Study of 58 Saudi Arab patients // Oman Medical Journal. – 2012. –Vol. 27. –P. 134–139.

9. Bieber T. Atopic Dermatitis // Ann. Dermatol. – 2010. – Vol. 22 (2). –P. 125–137.

10. Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W.F., Toro1 J.R. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases // Blood. – 2009. – Vol. 113 (21). – P. 5064–5073.

11. ETFADÆADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis / U. Darsow, A. Wollenberg, D. Simon, A. Taı¨eb, T. Werfel, A. Oranje, C. Gelmetti, A. Svensson, M. Deleuran, M. Calza, F. Giusti, J. Ring // JEADV. – 2010. –Vol. 24. –P. 317–328.

12. Marchevsky A.V., Gal A.A., Shah S., Koss M.N. Morphometry Confirms the Presence of Considerable Nuclear Size Overlap Between «Small Cells» and «Large Cells» in High-Grade Neoplasms // Am J Clin Pathol. – 2001. –Vol.116. – P. 466–472.

13. Meyer N., Mazereeuw-Hautier J., Launay F., Lamant L., Paul C. Cutaneous T cell lymphoma complicating severe atopic dermatitis. Is making a diagnosis the main challenge? // Dermatology. – 2009. –Vol. 218(2). –P. 168–171.

14. Tanei R., Katsuoka K. Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged // J Dermatol. –2008. –Vol. 35(9). – P. 562–569.

15. Yeh Y.A., Hudson A.R., Prieto V.G., Shea C.R., Smoller B.R. Reassessment of lymphocytic atypia in the diagnosis of mycosis fungoides // Mod Pathol. – 2001. – Vol. 14(4). – P. 285–288.

References

1. Avtandilov G.G. – Medicinskaya morfometriaя. M.: Medicina, 1990. 384 p.

2. Kardashova Z.Z., Shabalin V.N., Vasilenko I.A., Metelin V.B., Babakova S.V. Sovremennie podkhody k diagnostike T-kletochnykh zlokachestvennykh lymphoma kozhi // Vestnik postdiplomnogo medicinskogo obrazovaniya. 2007. no. 1. pp. 33–34.

3. Kungurov N.V., Malishevskaya N.P., Kokhan M.M., Iglikov V.A. Zlokachestvennye novoobrazovaniya kozhi: zabolevaemost, oshibki diagnostiki, organizaciya rannego vyavlenia, profilaktika. Kurgan: «Zauralie»; 2010. pp. 176–192.

4. Lezvinskaya E.M., Vaviliv A.M. Limphoprolipherativnye opukholi kozhi: Rukovodstvo dlya vrachey. – M.: Practicheskaya medicina, 2010 – 366 p.

5. Molochkov V.A., Kovrigina A.M., Ovsyannikova G.V. T-kletochnye lumphomy kozhi: sovremennye podkhody k kliniko-morphologicheskoy diagnostike soglasno klassifikacii WHO/EORTC (2006) Chast I // Rossiyskiy zurnal kozhnych I venericheskikh bolezney. 2009. no. 2. pp. 4–15.

6. Samtsov A.V., Belousova I.E. Klinicheskie, gistologicheskie i immunogistokhimicheskie osobennosti lymphoma kozhi na sovremennom etape // Vestnik dermatologii I venerologii. 2006. no.1. pp. 3–6.

7. Ovsyannikova G.V., Lezvinskaya E.M. Zlokachestvennye lymphomy kozhi //Consilium medicum. 2005. no. 07. pp. 7–14.

8. Arafah M., Zaidi S.N., Kfoury H.K., Rikabi A.A., Ghamdi K. The Histological Spectrum of Early Mycosis Fungoides: A Study of 58 Saudi Arab patients // Oman Medical Journal. 2012. Vol. 27. pp. 134–139.

9. Bieber T. Atopic Dermatitis // Ann. Dermatol. 2010. Vol. 22 (2). pp. 125–137.

10. Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W.F., Toro1 J.R. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases // Blood. 2009. Vol. 113 (21). pp. 5064–5073.

11. Darsow U., Wollenberg A., Simon D., Taı¨eb A., Werfel T., Oranje A. Gelmetti C., Svensson A., Deleuran M., Calza M., Giusti F., Ring J. ETFADÆADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // JEADV. 2010. Vol. 24. pp. 317–328.

12. Marchevsky A.V., Gal A.A., Shah S., Koss M.N. Morphometry Confirms the Presence of Considerable Nuclear Size Overlap Between «Small Cells» and «Large Cells» in High-Grade Neoplasms // Am J Clin Pathol. 2001. Vol.116. pp. 466–472.

13. Meyer N., Mazereeuw-Hautier J., Launay F., Lamant L., Paul C. Cutaneous T cell lymphoma complicating severe atopic dermatitis. Is making a diagnosis the main challenge? // Dermatology. 2009. Vol. 218(2). pp. 168–171.

14. Tanei R., Katsuoka K. Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged // J Dermatol. 2008. Vol.35(9). pp. 562–569.

15. Yeh Y.A., Hudson A.R., Prieto V.G., Shea C.R., Smoller B.R. Reassessment of lymphocytic atypia in the diagnosis of mycosis fungoides // Mod Pathol. 2001. Vol. 14(4). pp. 285–288.

Рецензенты:

Зиганшин О.Р., д.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Челябинск;

Базарный В.В., д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и микробиологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 24.08.2012.

УДК 616.12 -005.4 – 072.1 – 089.168.1:615.825 – 036.8 (045)

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ДЛИТЕЛЬНЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Лямина Н.П., Носенко А.Н., Котельникова Е.В., Разборова И.Б., Карпова Э.С., Орликова О.В.

ФГБУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития России, Саратов

Целью исследования являлось изучение кардиопротективного эффекта длительных контролируемых физических тренировок (КФТ) умеренной интенсивности у больных ИБС после эндоваскулярных вмешательств на амбулаторном этапе реабилитации. В исследовании приняли участие 64 больных ИБС мужского пола, средний возраст 54,3 ± 1,02 года, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), давностью 3–6 недель к моменту включения. Больные, вошедшие в исследование, были рандомизированы в 2 группы, сопоставимые исходно по клиническому статусу, степени реваскуляризации, показателям ЭхоКГ и уровня ТФН: I группу составили 34 больных ИБС, которые были включены в программу КФТ умеренной интенсивности, II группу составили 30 больных ИБС, находившихся на амбулаторном наблюдении, но не включенных в программу физической реабилитации. Применение в комплексе реабилитационно-профилактических мероприятий на амбулаторном этапе длительных КФТ умеренной интенсивности у больных ИБС после ЧКВ способствует формированию кардиопротективного эффекта, улучшению показателей миокардиальной функции, стабилизации гемодинамики.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, физическая реабилитация, кардиопротективный эффект

CARDOPROTECTIVE EFFECT OF LONGTERM CONTROLLED PHYSICAL EXERCISES IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AFTER ENDOVASCULAR TREATMENT

Lyamina N.P., Nosenko A.N., Kotelnikova E.V., Razborova I.B., Karpova E.S., Orlikova O.V.

Federal state budgetary institution «Saratov Research Institute of Cardiology» Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Saratov

Investigation of cardioprotective effect of the long-term controlled physical exercises (LCPE) of moderate intensity in patients with coronary artery disease (CAD) after endovascular treatment in outpatient rehabilitation stage was the main aim of the study. 64 CAD male patients (mid.age 54,3 ± 1,02 yrs.) after percutaneous coronary interventions (PCI) of 3–6 weeks by the time of inclusion were enrolled in the study. All enrolled patients were randomized in 2 groups which were comparable on the clinical status, the degree of revascularization, data of EChHO and ECG and the level of TPA: 34 patients with CAD and LCPE of moderate intensity were enrolled in the I group, the II group was composed by 30 outpatient CAD persons not included in the program of physical rehabilitation. We showed that long-term controlled physical exercises in the complex of outpatient rehabilitation and preventive measures in CAD patients after PCI promotes formation of cardioprotective effect, improvement of myocardial function indices and stabilization of haemodynamics.

Keywords: coronary artery disease, physical rehabilitation, cardioprotective effect

Внедрение эндоваскулярных методов лечения в настоящее время определяет актуальность проблемы реабилитации больных ИБС после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Учитывая выраженность модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ИБС, перенесших ЧКВ, часто преобладание многососудистого поражения коронарного русла, целесообразно использование в реабилитационно-профилактических программах эффективных мероприятий, направленных на сохранение эффекта реваскуляризации и обладающих кардиопротективным эффектом. Известно, что регулярная физическая активность играет доказанную роль в снижении смертности и модификации факторов риска при вторичной профилактике ИБС [9, 13]. Кроме того, физические тренировки (ФТ) способствуют метаболической адаптации миокарда, улучшению сократительной способности миокарда, уменьшению частоты сердечных сокращений не только в состоянии покоя, но и при физических нагрузках (ФН), что может служить основой в формировании кардиопротективного эффекта [9, 13].

В связи с этим целью исследования являлось изучение кардиопротективного эффекта длительных контролируемых физических тренировок (КФТ) умеренной интенсивности у больных ИБС после эндоваскулярного вмешательства на амбулаторном этапе реабилитации.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 64 больных ИБС мужского пола, перенесших ЧКВ, давностью 3–6 недель к моменту включения, средний возраст 54,3 ± 1,02 лет, имеющих ФВ левого желудочка (ЛЖ)

≥ 50% и нарушение диастолической функцией (ДФ) ЛЖ, но не имеющие противопоказаний для проведения стресс-теста с ФН. Исходно, через 6 и 9 месяцев проводились клиническое обследование, мониторинг показателей миокардиальной функции, мониторинг показателей гемодинамики, оценка толерантности к физической нагрузке (ТФН), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), суточное мониторирование ЭКГ.

Оценку размеров и объемов полостей сердца, глобальную сократительную способность миокарда с определением фракции выброса ЛЖ, оценку ДФ проводили на аппарате УЗИ «PhilipsiE», Германия, 2009 год. Анализ ДФ ЛЖ проводился по трансмитральному кровотоку и тканевому допплеровскому исследованию: с помощью импульсного допплеровского исследования (ДЭхоКГ) трансмитрального кровотока определяли максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е) и наполнение в систолу предсердий (А), отношение (Е/А); время изоволюмического расслабления (ВИР); по тканевому допплеровскому исследованию (ТДЭхоКГ) – диастолический подъем основания ЛЖ, с определением максимальных скоростей диастолического подъема основания ЛЖ по септальной (Е´med) и латеральной (Е´lat) частям и соотношения Е/Е´med и Е/Е´lat.

Толерантность к физической нагрузке (ТФН) определялась по стресс-тесту на тредмиле, по стандартному протоколу Bruce (субмаксимальная нагрузочная проба) [1]. Оценивались продолжительность нагрузки, метаболический эквивалент потребления кислорода – METS, реакция сердечно-сосудистой системы на ФН (двойное произведение – RPP) и переносимость ФН (причина прекращения пробы).

Для исследования показателей гемодинамики всем больным исходно, через 6 и 9 месяцев проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), суточное мониторирование ЭКГ, все больные вели дневники самоконтроля с целью регистрации гемодинамических параметров (ЧСС, АД) и клинических проявлений. У больных, выполняющих КФТ, дополнительно оценивались динамика ЧСС, субъективное состояние до начала ФТ, во время их проведения и после завершения, измерение АД проводилось перед началом ФТ и по окончании занятия.

Больные, вошедшие в исследование, были рандомизированы в 2 группы, сопоставимые исходно по клиническому статусу, степени реваскуляризации, показателям ЭхоКГ и уровня ТФН (табл. 1, 2, 3). I группу составили 34 больных ИБС, которые на амбулаторном этапе реабилитации были включены в программу КФТ умеренной интенсивности (60% от максимальной ЧСС, достигнутой при выполнении исходного стресс-теста) на тредмиле ATEMIBT-5400, не реже 3-х раз в неделю, в течение 9 месяцев в условиях поликлинического отделения ФГБУ «СарНИИК» Минздравсоцразвития России. Выбор тренировок проводился по «Программе ЭВМ выбора режима тренировок у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное вмешательство» [7]. II группу составили 30 больных ИБС, находившихся на амбулаторном наблюдении, но не включенных в программу физической реабилитации. Больные обеих групп получали стандартную медикаментозную терапию для больных ИБС, перенесших ЧКВ [15], с учетом клинического статуса и рекомендации по коррекции образа жизни. Работа выполнялась с разрешения локального этического комитета, больные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Excell (пакет программ MicrosoftOffice 2010) и пакет программ Statistics 6.0. При анализе результатов рассчитывались среднее групповое значение величины (M), стандартные ошибки среднего (*m*). При анализе достоверности динамики показателей использовали критерий Стьюдента (*t*) для парных измерений. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка кардиопротективного эффекта длительных КФТ у больных ИБС после ЧКВ проводилась с учетом ТФН, объема реваскуляризации миокарда, количества и степени поражения коронарных артерий по показателям, характеризующим диастолическую и систолическую функцию миокарда, центральную гемодинамику.

При определении ТФН в период наблюдения на амбулаторном этапе у больных в I группе прирост ТФН был выше, чем во II группе, хотя в начале исследования уровень ТФН в группах был сравним (рис. 1). К 6-му месяцу в I группе определялось увеличение ТФН на 28% по сравнению с исходной у больных с полной реваскуляризацией и на 14,5% у больных с неполной реваскуляризацией, а к 9 месяцу уже на 33% у больных с полной реваскуляризацией и на 25% у больных с неполной реваскуляризацией. Во II группе увеличение ТФН через 6 месяцев по сравнению с исходной было в 2 раза меньше, чем у больных в I группе: на 13% у больных с полной реваскуляризацией и на 7,6% у больных с неполной реваскуляризацией, а к 9 месяцу ТФН у большинства оставалась на прежнем уровне и у части больных снизилась (см. рис. 1).

При оценке ДФ в начале исследования в I группе у 30 (88,2%) больных выявлено нарушение ДФ по релаксационному типу, среди них полная реваскуляризация была выполнена у 16 (53,3%), неполная у 14 (46,7%); и у 4 (11,7%) по псевдонормальному типу, из них у двух больных была проведена полная реваскуляризация и у двух неполная. Во II группе нарушение ДФ по релаксационному типу определялось у 27 (90%) больных, из которых полная реваскуляризация была проведена у 17 (62,9%), неполная у 10 (37,1%); и у остальных 3 (10%) больных – псевдонормальный тип ДД, имеющих неполную реваскуляризацию миокарда. Рестриктивный тип наполнения ЛЖ среди больных ИБС обеих групп выявлен не был. Таким образом, выявлено, что у больных ИБС с неполной реваскуляризацией преобладали более тяжелые нарушения ДФ.

При динамическом анализе показателей ДФ в процессе наблюдения на амбулаторном этапе установлено, что через 6 месяцев в I группе улучшение ДФ ЛЖ наступило у 14,7% (5) и все они имели полную реваскуляризацию миокарда после ЧКВ (табл. 2). Улучшение ДФ сопровождалось увеличением скорости кровотока через митральное отверстие в раннюю фазу диастолы и уменьшение в период предсердной систолы с нормализацией Е/А, положительной динамикой скоростей Е´lat, Е´med, что отражало увеличение скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю фазу диастолы. У больных с псевдонормальным типом значимого изменения показателей ДФ за первые 6 месяцев ФТ не наблюдалось. У больных II группы, которые не выполняли КФТ, через 6 месяцев улучшение ДФ ЛЖ наблюдалось только у 6,6% (2), с релаксационным типом ДД и полной реваскуляризацией миокарда. Улучшение ДФ у этих больных характеризовалось увеличением кровенаполнения ЛЖ в раннюю фазу диастолы и сопровождалось увеличением Е/А, тенденцией к уменьшению ВИР, увеличением скорости движения фиброзного кольца митрального клапана Е´lat, Е´med.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС после ЧКВ

Показатели	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 30)
Возраст, лет	51,5 ± 1,6	53,4 ± 1,08
ИМ в анамнезе, %	38,2	40
ФВ ЛЖ, %	60,7 ± 1,2	59 ± 1,13
Число пораженных коронарных сосудов: 1 2 3	 29,4 44,2 26,4	 26,6 40 33,3
Степень реваскуляризации: Полная Неполная	 52,9 47,1	 54 46
ХСН, %	20	23,3
Стенокардия напряжения, %	17,6	16
Артериальная гипертония, %	41	50

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

Показатели миокардиальной функции ЛЖ и гемодинамики у больных ИБС, перенесших ЧКВ, на фоне кардиопротективной терапии и контролируемых физических тренировок

Сроки / Показатели	До тренировок n = 34	Через 6 мес. n = 34	Через 9 мес. n = 34
Е, см/с	52,1 ± 2,3	59,1 ± 2,4	66,1 ± 3,1*
А, см/с	72,52 ± 1,9	68 ± 1,7	66,1 ± 1,2
Е\А	0,79 ± 0,078	0,82 ± 0,069	1,01 ± 0,06*
Е´lat, см/с	8,4 ± 0,7	9 ± 0,8	9,5 ± 0,9*
Е´med, см/с	6,8 ± 0,6	7 ± 0,5	8,4 ± 0,8*
Е\ Е´lat, см/с	7,8 ± 1,3	7,5 ± 1,2	7,7 ± 1,3
Е\ Е´med, см/с	9,37 ± 3,7	9,4 ± 2,7	9,3 ± 3,5
ИВР, мс	87,38 ± 8,7	82,21 ± 6,7*	76 ± 6,2*
КДО, мл	130,1 ± 4,7	128,1 ± 4,1	126,1 ± 4,6
КСО,мл	59,4 ± 2,1	56,5 ± 1,9	56 ± 2,1
КДР, см	5,48 ± 0,7	5,4 ± 0,7	5,35 ± 0,6
КСР, см	3,35 ± 0,3	3,3 ± 0,4	3,35 ± 0,2
ФВ, %	60,7 ± 1,2	64,8 ± 1,4	66 ± 1,7
АД систолическое	143,5 ± 3,6	137 ± 2,4	126,2 ± 1,2*
АД диастолическое	89 ± 1,12	85 ± 1,2	82 ± 1,14*
ЧСС	74,8 ± 1,9	67 ± 1,5	62 ± 1,6*

Примечание. Данные представлены как среднее значение в группе ± стандартная ошибка среднего; * – $p < 0,05$ – по сравнению с исходными данными.

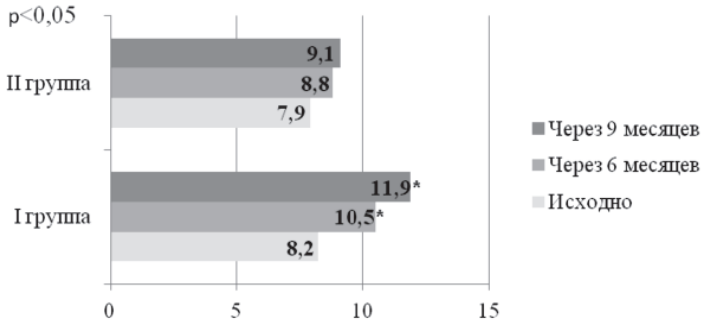


*Рис. 1. Динамика толерантности к физической нагрузке у больных ИБС, перенесших ЧКВ. Примечание: *– p < 0,05 – по сравнению с исходными данными*

При оценке ДФ через 9 месяцев наблюдения и выполнения КФТ в I группе ее восстановление определялась уже у 26,4% (9) больных, все они имели релаксационный тип ДД. Из них у 14,7% (5) первые признаки восстановления ДФ определялись через 6 месяцев выполнения КФТ умеренной интенсивности, это были больные с полной реваскуляризацией миокарда, а у остальных 11,7% (4) улучшение ДФ наблюдалось к 9-му месяцу ФТ и они имели неполную реваскуляризацию миокарда. Позитивные изменения ДФ характеризовались увеличением кровенаполнения ЛЖ в раннюю фазу диастолы с нормализацией E/A, тенденцией к увеличению скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана E´lat, E´med, уменьшением ВИР, что характеризует скорость релаксации ЛЖ. Во II группе через 9 месяцев нормализация ДФ определялась только у одного больного, с релаксационным типом ДД, имеющего полную реваскуляризацию миокарда после ЧКВ, с увеличением E/A, E´lat, уменьшением ВИР. В итоге во II группе за 9 месяцев наблюдения нормализация ДФ отмечена в 2,5 раза реже и только – у 10% больных. В течение всего времени наблюдения динамика показателей ДФ у остальных больных во II группе, как по показателям тканевого допплеровского исследования, так и по трансмитральному кровотоку, не была статистически значимой (табл. 3). Данных за прогрессирование ДД в обеих группах в течение 9 месяцев наблюдения и ФТ получено не было.

При проведении анализа показателей центральной гемодинамики в период наблюдения у больных I группы независимо от степени реваскуляризации отмечалась тенденция к уменьшению КДО ЛЖ на 3,1%, КСО на 5,1%, КДР на 2,4%, КСР не изменился; у больных II группы уменьшение было менее выраженным: КДО ЛЖ на 2%, КСО на 2,1%, КСР на 1,4%, КДР не изменился. ФВ ЛЖ в I группе увеличилась в среднем на 2,7%, а во II группе на 2,3%. Данные изменения определялись при стабилизации цифр АД (по результатам СМАД): у больных I группы усредненное систолическое АД в дневные часы снизилось на 15,5% и ночные часы на 12,5% (см. табл. 2), у больных II группы снижение усредненного систолического АД в дневные часы на 11,2% и в ночные часы на 9,5% (табл. 3).

По результатам суточного мониторирования ЭКГ определялось уменьшение эктопической активности миокарда и средней ЧСС за сутки. Независимо от степени реваскуляризации среднее значение ЧСС за сутки у больных I группы снизилось на 17,2% к 9-му месяцу наблюдения и физической реабилитации (табл. 2), у больных II группы среднее значение ЧСС за сутки снизилось только на 9,1%, т.е. почти в 2 раза меньше, чем у больных I группы (табл. 3).

Использование у больных ИБС после ЧКВ на этапе реабилитации медикаментозных и немедикаментозных мероприятий, обладающих кардиопротективным эффектом и направленных на предупреждение прогрессирования атеросклероза, является необходимым и целесообразным [2, 4, 5, 15]. Согласно полученным в нашем исследовании данным, у больных ИБС, перенесших эндоваскулярные вмешательства, проводимые реабилитационно-профилактические мероприятия с программой физической реабилитации способствовали повышению ТФН и развитию кардиопротективного эффекта. Установлено, что применение длительных КФТ умеренной интенсивности способствовало более выраженному и раннему формированию кардиопротективного эффекта у больных ИБС после ЧКВ, по сравнению с больными, получавшими только стандартную медикаментозную терапию – антиагреганты, β-блокаторы, статины, иАПФ и рекомендации по коррекции образа жизни.

Таблица 3

Показатели миокардиальной функции ЛЖ и гемодинамики у больных ИБС, перенесших ЧКВ, на фоне кардиопротективной терапии без контролируемых физических тренировок

Сроки / Показатели	Исходно $n = 30$	Через 6 мес. $n = 30$	Через 9 мес. $n = 30$
E, см/с	54,3 ± 1,8	56,1 ± 2,2	62,1 ± 2,2
A, см/с	70,5 ± 1,4	68,3 ± 1,7	66,2 ± 1,4
E\A	0,81 ± 0,068	0,83 ± 0,06	0,87 ± 0,06
E´lat, см/с	9,1 ± 0,9	9,3 ± 1,5	9,8 ± 1,1
E´med, см/с	6,9 ± 0,9	6,98 ± 1,3	7,4 ± 0,8
E\ E´lat, см/с	7,4 ± 1,2	7,5 ± 1,1	7,7 ± 1,1
E\ E´med, см/с	9,1 ± 3,2	9,2 ± 1,8	8,9 ± 2,7
ИВР, мс	84,4 ± 7,7	82,2 ± 5,7	83 ± 5,2
КДО, мл	123,6 ± 3,9	124,9 ± 3,2	124 ± 3,8
КСО, мл	52,5 ± 3,2	51,3 ± 3,1	51,4 ± 3,05
КДР, см	5,32 ± 0,5	5,3 ± 0,5	5,33 ± 0,4
КСР, см	3,59 ± 0,4	3,57 ± 0,3	3,55 ± 0,4
ФВ,%	59 ± 1,13	62 ± 1,5	64 ± 1,3
САД	147 ± 1,2	140 ± 1,12	135 ± 1,14*
ДАД	90,1 ± 1,2	86 ± 1,15	83 ± 1,25
ЧСС	69,5 ± 1,5	65 ± 1,9	63,2 ± 1,7

Примечание. Данные представлены как среднее значение в группе ± стандартная ошибка среднего, * – $p < 0,05$ – по сравнению с исходными данными.

В настоящее время известно, что регулярная физическая активность, являясь неотъемлемой частью комплексных программ реабилитации и вторичной профилактики, снижает общий сердечно-сосудистый риск, выступает активатором метаболических процессов в миокарде [11, 14]. Длительные КФТ носят адаптивно-тренирующий характер, приводят к снижению активности симпатической нервной системы, способствуя урежению ЧСС, снижению АД и в покое и во время физических тренировок [3, 6, 11]. Формирование кардиопротективного эффекта ФН обеспечивается за счет механизмов эндогенной кардиопротекции миокарда – изменения метаболизма клеток, активизации метаболической коррекции и метаболической защиты миокарда от ишемии [6, 12]. По результатам проведенного исследования, кардиопротективный эффект комплекса реабилитационно-профилактических мероприятий, включающего длительные КФТ умеренной интенсивности, медикаментозную терапию, рекомендации по коррекции образа жизни у больных ИБС, перенесших ЧКВ, способствовал достоверному улучшению показателей миокардиальной функции. Улучшение ДФ миокарда ЛЖ у больных ИБС после ЧКВ, включенных в программу длительных КФТ, наблюдалось в 2,5 раза чаще по сравнению с больными, находившимися на амбулаторном наблюдении и не выполнявшими КФТ (рис. 2). Нормализация ДФ произошла у больных с релаксационным типом ДД, что сопровождалось достоверным улучшением показателей диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана и трансмитрального кровотока, характеризующих период раннего диастолического наполнения ЛЖ и позднего диастолического наполнения, совпадающих с систолой ЛП и скоростью релаксации ЛЖ (рис. 3). У половины этих больных (14,7%), имеющих полную реваскуляризацию миокарда, позитивные изменения ДФ наблюдались уже через 6 месяцев и дальнейшее участие в программе физической реабилитации сопровождалось положительной динамикой скоростей диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана. У больных ИБС с неполной реваскуляризацией значимый кардиопротективный эффект (11,7%) наступил позже – через 9 месяцев выполнения КФТ. У больных ИБС после эндоваскулярных вмешательств длительные КФТ способствовали достоверному улучшению показателей центральной гемодинамики: снижению усредненного систолического АД в дневные и ночные часы, снижению среднего значения ЧСС за сутки. Данные изменения наблюдались независимо от степени реваскуляризации коронарных артерий.

Учитывая патогенетические механизмы действия ФТ на сердечно-сосудистую систему, анализ кардиопротективного эффекта физической реабилитации проводился при оценке ТФН [6, 8, 10]. В нашем исследова-

нии, по данным тредмил-теста у больных, выполнявших умеренные КФТ, достоверный прирост ТФН был достигнут к 6-му месяцу наблюдения, и прирост был выше у больных с полной реваскуляризацией миокарда. Хотя у больных с неполной реваскуляризацией отмечалась более низкая начальная METS, что, по данным литературы, ассоциируется со значительной пользой от ФТ у большинства больных [8, 9, 10]. Однако прирост ТФН к 6-му месяцу у этих больных был менее выражен, что можно связать с бóльшим количеством сомнительных и недоведенных до диагностических критериев проб, значимый кардиопротективный эффект получен при более длительных ФТ, то есть к 9-му месяцу. У больных, не выполнявших КФТ, на фоне медикаментозной терапии также увеличилась ТФН, но увеличение было статистически незначимым к 6 месяцу и осталось на прежнем уровне к 9-му месяцу (см. рис. 1). В результате, кардиопротективный эффект на фоне используемых мероприятий у этой категории больных был меньше, чем у больных которые выполняли в течение 9 месяцев КФТ.

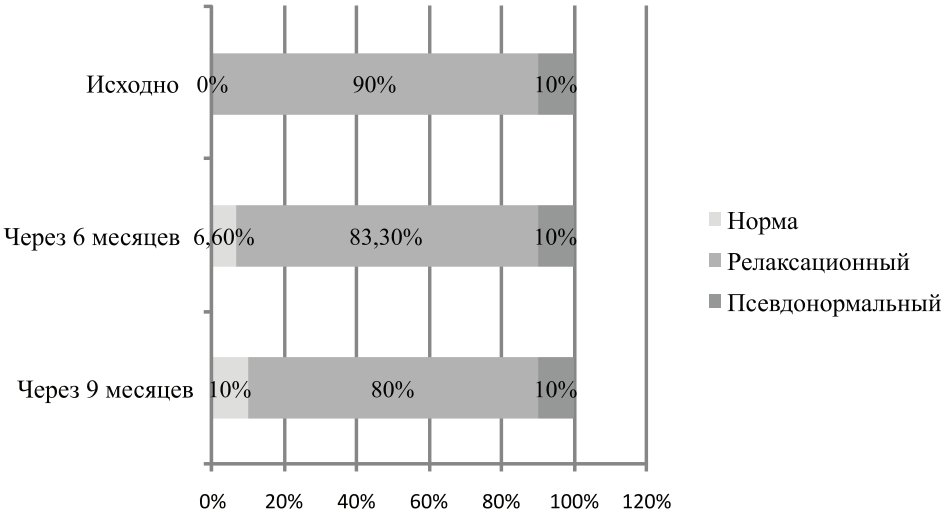


Рис. 2. Динамика типов диастолической функции левого желудочка больных ИБС, перенесших ЧКВ, на фоне кардиопротективной терапии без контролируемых физических тренировок

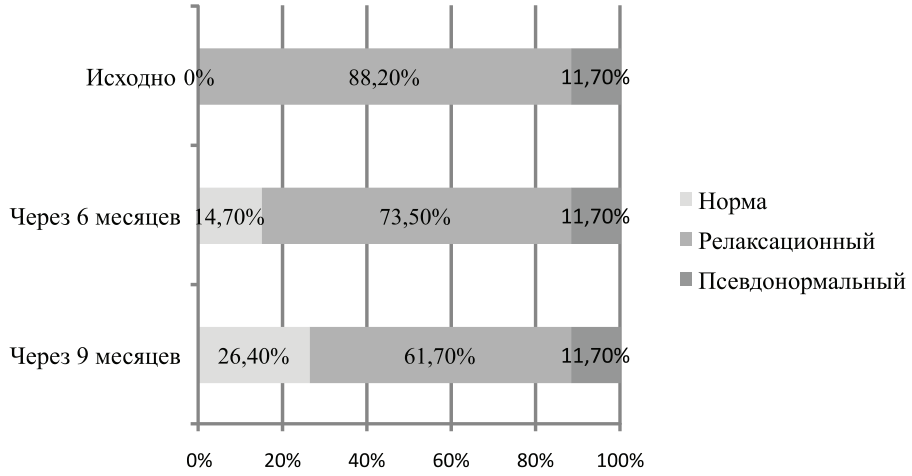


Рис. 3. Динамика типов диастолической функции левого желудочка у больных ИБС, перенесших ЧКВ, на фоне кардиопротективной терапии и контролируемых физических тренировок

Заключение

Применение в комплексе реабилитационно-профилактических мероприятий на амбулаторном этапе длительных КФТ умеренной интенсивности у больных ИБС, перенесших эндоваскулярные вмешательства, способствует формированию кардиопротективного эффекта, улучшению миокардиальной функции, стабилизации гемодинамики. Установлено, что у больных ИБС с полной реваскуляризацией позитивные изменения ДФ отмечались уже после 6 месяцев КФТ, а у больных с неполной реваскуляризацией

требуется более длительный период физической реабилитации – 9 месяцев и более. Участие больных в программе реабилитации с применением длительных КФТ умеренной интенсивности способствовало также достоверным положительным изменениям показателей гемодинамики – снижению АД, ЧСС, независимо от степени реваскуляризации.

Список литературы

1. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: Медицина; 2002.

2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. Серд. недост. – 2002. – №3(2). – Р. 57–58.

3. Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда в анамнезе до и после операции артокоронарного шунтирования / Ю.И. Бузиашвили, Е.М. Хананашвили, Н.М. Бурдули и др. // Кардиология. – 2001. – №12. – Р. 30–35.

4. Кастанаян А.А., Неласов Н.Ю. Что мы знаем и чего не знаем о диастолической сердечной недостаточности в XXI веке // Серд. недост. – 2009. – №6(56). – Р. 310–311.

5. Применение короткой программы физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных (коронарных) вмешательств в комплексной программе реабилитации и вторичной профилактики на диспансерно-поликлиническом этапе / В.Б. Красницкий, Е.В. Сеченова, М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов и др. // Кардиология. – 2010. – №10. – Р. 30–32.

6. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988.

7. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Патент РФ №2009613090, 15.06.2009.

8. American College of Sports Medicine. Positionstand. Exercise for patients with coronary artery disease // Med. Sci. Sports Exerc. – 1994. – №26. – P. 1.

9. Belardinelli R., Paolini I., Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial // J Am CollCardiol. – 2001. – № 37. – P. 1891–1900.

10. Cox M.H. Exercise training programs and cardiorespiratory adaption // Clin. SportsMed. – 1991. – №10. – P. 19.

11. Fenton R. Aging Reduces the Cardioprotective Effect of Ischemic Preconditioning in the Rat Heart // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2000. – Vol. 32. – P. 1371–1375.

12. Kruger M, Linke W.A. Titin-based mechanical signaling in normal and failing myocardium // J. Mol Cell Cardiol. – 2009. – №46. – P. 490–498.

13. Jolliffe J.A., Rees K., Taylor R.S. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease (Cochrane Rewiev). TheCochraneLibrary. – 2003. – Issue 1 (Oxford: UpdateSoftware).

14. Pantos C., Mourouzis I. Protection of the abnormal heart // Heart Fail Rev. – 2007. – Vol. 12. – P. 319–330.

15. Recommendations of the European Society of Cardiology for the treatment of stable angina // European Heart Journal. – 2010. –№31. – P. 2501–2555.

References

1. Aronov D. M., Lupanov V. P. Funkcional'nye proby v kardiologii. M.: Medicina; 2002.

2. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Ehpidemiologicheskie issledovanija serdechnojj nedostatochnosti: sostojanie voprosa. Serd. nedost. 2002;3(2): 57–58.

3. Buziashvili Ju.I., Khananashvili E.M., Burduli N.M. i dr. Diastolicheskaja funkcija levogo zheludochka u bol'nykh ishemicheskojj bolezn'ju serdca bez infarkta miokarda v anamneze do i posle operacii artokoronarnogo shuntirovanija. Kardiologija 2001;12:30–35.

4. Kastanajan A.A., Nelasov N.Ju.Chto my znaem i chego ne znaem o diastolicheskojj serdechnojj nedostatochnosti v XXI veke. Serd. nedost. 2009; 6(56): 310–311.

5. Krasnickijj V.B., Sechenova E.V., Bubnova M.G., Aronov D.M.i dr. Primenenie korotkojj programmy fizicheskikh trenirovok u bol'nykh ishemicheskojj bolezn'ju serdca posle ehndovaskuljarnykh (koronarnykh) vmeshatel'stv v kompleksnojj programme reabilitacii i vtorichnojj profilaktiki na dispansernopoliklinicheskom ehtape. Kardiologija 2010; 10:30–32.

6. Meerson F.3., Pshennikova M.G. Adaptacija k stressornym situacijam i fizicheskim nagruzkam. M.: Medicina, 1988.

7. Ljamina N.P., Kotel'nikova E.V.Patent RF №2009613090, 15.06.2009.

8. American College of Sports Medicine. Positionstand.Exercise for patients with coronary artery disease.Med. Sci. Sports Exerc. 1994; 26: 1.

9. Belardinelli R., Paolini I., Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. J Am CollCardiol. 2001 no. 37. pp. 1891–1900.

10. Cox M.H. Exercise training programs and cardiorespiratory adaption. Clin. SportsMed. 1991; 10: 19.

11. Fenton R. Aging Reduces the Cardioprotective Effect of Ischemic Preconditioning in the Rat Heart // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2000. Vol. 32. pp. 1371–1375.

12.Kruger M, Linke W.A. Titin-based mechanical signaling in normal and failing myocardium.J. Mol Cell Cardiol 2009; 46:490–498.

13. Jolliffe J.A., Rees K., Taylor R.S. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease (Cochrane Rewiev). TheCochraneLibrary. 2003. Issue 1 (Oxford: UpdateSoftware).

14. Pantos C., Mourouzis I. Protection of the abnormal heart // Heart Fail Rev. 2007. Vol. 12. pp. 319–330

15. Recommendations of the European Society of Cardiology for the treatment of stable angina. European Heart Journal 2010; 31: 2501–2555.

Рецензенты:

Шварц Ю.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов;

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 09.08.2012.

УДК 591.111.3

АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ВТОРОГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

Медведев И.Н., Кутафина Н.В.

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, e-mail: zsyu@046.ru

Данная работа посвящена исследованию агрегационной активности тромбоцитов у здоровых лиц второго зрелого возраста. В группу исследования включены 146 клинически здоровых людей второго зрелого возраста, ведущих здоровый образ жизни и неимеющих обменных и сердечно-сосудистых заболеваний. У здоровых людей 36–45 лет отмечено отсутствие достоверной динамики антиоксидантной защиты тромбоцитов и уровня в них перекисного окисления липидов. Агрегация тромбоцитов с целым рядом индукторов у лиц с 36 по 60 лет подтвердила зависимое от возраста усиление агрегативной функции кровяных пластинок. После 45-летнего возраста у здоровых людей постепенно повышается агрегационная активность тромбоцитов, что ведет к увеличению содержания в их крови активных форм кровяных пластинок, неизбежно приводя к повышению числа циркулирующих агрегатов различных размеров. Это сопровождает отмечающуюся с возрастом морбидную отягощенность, усиливая негативные влияния на организм факторов среды, способствуя реализации наследственной предрасположенности к различным, в первую очередь, сердечно-сосудистым заболеваниям.

Ключевые слова: тромбоциты, второй зрелый возраст, агрегация, внутрисосудистая активность тромбоцитов, онтогенез

AGGREGATIVE PLATELET ACTIVITY IN HEALTHY PERSONS THE SECOND COMING OF AGE

Medvedev I.N., Kutafina N.V.

Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, e-mail: zsyu@046.ru

This work is dedicated to the study of the aggregation of platelet activity in healthy persons the second coming of age. The study group included 146 clinically healthy people of the second coming of age, leading a healthy lifestyle and metabolic and cardiovascular diseases. In healthy people 36–45 years noted the lack of reliable antioxidant dynamics of platelets and levels of lipid peroxidation. Platelet aggregation with a range of inductors with 36 to 60 years of age-dependent increase was confirmed agregativnoj platelet function. After 45 years of age in healthy people gradually increases the activity of platelet aggregative, leading to an increase in their blood platelet active forms, inevitably leading to the increase in the number of circulating units of various sizes. This tendency is accompanied by painful with age, increasing negative impact of property exposure environmental factors, contributing to the realization of the hereditary predisposition to various, primarily, cardiovascular diseases.

Keywords: platelets, second adulthood, aggregation, intra-vascular activity of platelets, ontogenesis

Практически для всех органов и систем человеческого организма свойственна онтогенетическая динамика их функциональных способностей [9]. Имея определенную активность в детстве, они достигают своего функционального расцвета в юности, сохраняют большинство параметров в зрелости и испытывают признаки увядания в пожилом и старческом возрастах [1, 3]. Большую роль в данном процессе играет система гемостаза, физиологические особенности которой в каждом конкретном случае способны либо ускорить геронтогенез, либо его затормозить [7, 8]. Представляют большой практический интерес агрегационные свойства тромбоцитов в онтогенезе [5, 6] и, в частности, во втором зрелом возрасте – этапе индивидуального развития, непосредственно предшествующем периоду явного увядания организма [1]. Определение нормативных значений у здоровых лиц данного возраста позволит оценивать возрастные изменения агрегационных возможностей тромбоцитов у пожилых, являясь желаемыми ориентирами для коррекционных воздействий на гемостаз у лиц старше 60 лет. В этой связи была поставлена цель настоящего исследования – определить динамику активности тромбоцитов у здоровых людей второго зрелого возраста.

Материалы и методы исследования

В группу исследования включены 146 клинически здоровых людей второго зрелого возраста, ведущих здоровый образ жизни и неимеющих обменных и сердечно-сосудистых заболеваний (26 человек 36 лет, 23 человека 40 лет, 25 человек 45 лет, 27 человек 50 лет, 23 человека 55 лет и 22 человека в возрасте 60 лет). У обследованных оценивали внутритромбоцитарное перекисное окисление липидов (ПОЛ) по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [4] и по уровню в них ацилгидроперекисей (АГП) [2]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [7]. У всех обследованных производился подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С. (1999) [11] со стандартным количеством тромбоцитов в плазме $200 \cdot 10^9$ тр./л с использованием в качестве индукторов АДФ ($0{,}5 \cdot 10^{-4}$ М.),

коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл.), ристомицина (0,8 мг/мл) (НПО «Ренам»), адреналина ($5 \cdot 10^{-6}$ М., завод Гедеон Рихтер), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена в аналогичных дозах. Внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) определялась визуально с использованием фазовоконтрастного микроскопа [12] по Шитиковой А.С. и соавт. (1997). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У взятых в исследование людей все оцениваемые основные физиологические параметры, морфологический и биохимический анализы крови, находились в границах общепринятой нормы.

Количество первичных продуктов ПОЛ-АГП в тромбоцитах здоровых 36-летних лиц составляло 2,40 ± 0,16 $Д_{233}/10^9$тр., достоверно не меняясь до 40 лет и непрерывно увеличиваясь с 45 лет (2,51 ± 0,14 $Д_{233}/10^9$тр.) до 60 лет (2,77 ± 0,15 $Д_{233}/10^9$тр.) на 10,3 %. При этом уровень МДА в тромбоцитах – конечного продукта ПОЛ – у 36-летних обследованных достигал 0,65 ± 0,05 нмоль/10^9тр., оставался неизменным до 40 лет и начинал нарастать с 45 лет, достигая у 60-летних 0,77 ± 0,13 нмоль/10^9тр.

Активность каталазы и СОД в кровяных пластинках, находившихся под наблюдением здоровых людей второго зрелого возраста, не имела достоверной динамики до 40 лет, составляя в этом возрасте 9410,0 ± 94,7 МЕ/10^9тр. и 1569,0 ± 12,5 МЕ/10^9тр., соответственно. У более старших обследованных отмечена более низкая активность каталазы и СОД (в 45 лет 9210,0 ± 60,4 МЕ/10^9тр., 1502,1 ± 11,9 МЕ/10^9тр., в 55 лет – 8650,0 ± 62,0 МЕ/10^9тр., 1408,0 ± 14,0 МЕ/10^9тр., в 60 лет – 8411,2 ± 56,8 МЕ/10^9тр., 1372,3 ± 12,6 МЕ/10^9тр., соответственно).

У здоровых 36-летних лиц время развития АТ под влиянием коллагена составляло 33,0 ± 0,14 с., находясь на сходном уровне у 40-летних обследованных (табл. 1). Аналогично невысокая активность АТ у здоровых 36-летных отмечена под влиянием АДФ (43,9 ± 0,08 с.) и ристомицина (48,6 ± 0,16 с.). В более поздние сроки развивалась тромбиновая и адреналиновая АТ, составляя у 36-летних 54,2 ± 0,10 и 102,6 ± 0,22 с. соответственно достоверно не отличаясь от таковой у 40-летних. Установлено также отсутствие динамики АТ у здоровых лиц между 36 и 40 годами при сочетанном применении индукторов. При этом уже у 45-летних выявлено достоверное ускорение АТ с изолированными индукторами и особенно их сочетаниями, максимально выраженное в группе обследованных 60 летнего возраста: для АДФ + адреналин – 27,3 ± 0,23 с., для АДФ+коллаген – 19,2 ± 0,15 с., для адреналин+коллаген – 24,0 ± 0,07 с. (табл. 1).

Таблица 1

Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых людей второго зрелого возраста

Параметры	Здоровые лица второго зрелого возраста, $n = 146$ $M \pm m$					
	36 лет, $n = 26$	40 лет, $n = 23$	45 лет, $n = 25$	50 лет, $n = 27$	55 лет, $n = 23$	60 лет, $n = 22$
Агрегация с АДФ, с.	43,9 ± 0,08	43,8 ± 0,12	40,1 ± 0,10 $p < 0,05$	38,2 ± 0,16 $p < 0,05$	35,6 ± 0,07 $p < 0,05$	32,5 ± 0,09 $p < 0,05$
Агрегация с коллагеном, с.	33,0 ± 0,14	32,8 ± 0,12	31,0 ± 0,07 $p < 0,05$	29,6 ± 0,05 $p < 0,05$	27,2 ± 0,11 $p < 0,05$	25,4 ± 0,06 $p < 0,05$
Агрегация с тромбином, с.	54,2 ± 0,10	54,4 ± 0,08	52,1 ± 0,14 $p < 0,05$	50,2 ± 0,12 $p < 0,05$	48,2 ± 0,16 $p < 0,05$	45,7 ± 0,13 $p < 0,05$
Агрегация с ристомицином, с.	48,6 ± 0,16	48,2 ± 0,02	46,1 ± 0,09 $p < 0,05$	43,8 ± 0,11 $p < 0,05$	41,4 ± 0,15 $p < 0,05$	38,2 ± 0,12 $p < 0,05$
Агрегация с H_2O_2, с.	48,3 ± 0,16	48,2 ± 0,07	45,8 ± 0,13 $p < 0,05$	43,4 ± 0,08 $p < 0,05$	41,2 ± 0,09 $p < 0,05$	39,0 ± 0,14 $p < 0,05$
Агрегация с адреналином, с.	102,6 ± 0,22	101,9 ± 0,18	97,2 ± 0,06 $p < 0,05$	92,2 ± 0,24 $p < 0,05$	89,4 ± 0,21 $p < 0,05$	86,3 ± 0,26 $p < 0,05$
Агрегация с АДФ + + адреналином, с.	35,7 ± 0,16	35,9 ± 0,19	33,0 ± 0,20 $p < 0,05$	31,4 ± 0,15 $p < 0,05$	29,8 ± 0,14 $p < 0,05$	27,3 ± 0,23 $p < 0,05$
Агрегация с АДФ + коллагеном, с.	26,4 ± 0,16	26,5 ± 0,14	24,7 ± 0,06 $p < 0,05$	23,1 ± 0,10 $p < 0,05$	20,8 ± 0,10 $p < 0,05$	19,2 ± 0,15 $p < 0,05$
Агрегация с адреналином + коллагеном, с.	28,1 ± 0,12	28,3 ± 0,10	27,0 ± 0,06 $p < 0,05$	25,4 ± 0,03 $p < 0,05$	23,5 ± 0,05 $p < 0,05$	24,0 ± 0,07 $p < 0,05$

Условные обозначения: p – достоверность различий оцениваемых показателей в различные возрастные периоды. В последующей таблице обозначения сходные.

Количественное содержание дискоцитов в крови у здоровых лиц 36- и 40-летнего возраста составило 81,4 ± 0,16, и 81,2 ± 0,07 %, соответственно (табл. 2). Число диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов в их кровотоке было невысоко и достоверно не различалось. Вследствие этого сумма активных форм тромбоцитов в 36 лет также была сравнима с таковой в 40 лет (18,8 ± 0,24 %). Однако уже в 45 лет у здоровых людей отмечено достоверное усиление показателей ВАТ, постепенно повышающееся к 60 годам жизни. Так, к концу второго зрелого возраста количественное содержание дискоцитов в крови обследованных составило 71,3 ± 0,12 %, число диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов также достоверно превышало таковое у 36-летних. Вследствие этого сумма активных форм тромбоцитов также претерпела достоверное увеличение, составляя к 60 годам 28,7 ± 0,15 %. В крови обследованных людей уровни свободноциркулирующих малых и больших агрегатов тромбоцитов не имели достоверных различий в начале второго зрелого возраста, составляя к 40 годам 3,4 ± 0,07 и 0,30 ± 0,06 на 100 свободнолежащих тромбоцитов, в последующем постепенно нарастая и достигная к 60 годам 6,9 ± 0,12 и 0,71 ± 0,14 на 100 свободнолежащих тромбоцитов ($p < 0,01$) соответственно. Количество тромбоцитов, вовлеченных в процесс агрегатообразования, у обследованных также не менялось между 36 до 40 годами, составляя у 40-летних 6,5 ± 0,03 %, нарастая у более старших наблюдаемых до 9,4 ± 0,11 % в 60 лет.

Таблица 2

Внутрисосудистая активность тромбоцитов ***у*** здоровых людей второго зрелого возраста

Параметры	Здоровые лица второго зрелого возраста, $n = 146$ $M \pm m$					
	36 лет, $n = 26$	40 лет, $n = 23$	45 лет, $n = 25$	50 лет, $n = 27$	55 лет, $n = 23$	60 лет, $n = 22$
Дискоциты, %	81,4 ± 0,16	81,2 ± 0,07	79,3 ± 0,09 $p < 0,05$	76,8 ± 0,11	74,3 ± 0,05	71,3 ± 0,12 $p < 0,01$
Диско-эхиноциты, %	9,9 ± 0,07	10,0 ± 0,10	10,1 ± 0,09	11,8 ± 0,14 $p < 0,05$	12,9 ± 0,20 $p < 0,05$	14,1 ± 0,16 $p < 0,05$
Сфероциты, %	4,4 ± 0,09	4,5 ± 0,08 $p < 0,05$	5,2 ± 0,04 p < 0,01	5,7 ± 0,03	6,8 ± 0,09 $p < 0,05$	7,9 ± 0,12 $p < 0,01$
Сферо-эхиноциты, %	3,1 ± 0,11	3,2 ± 0,08 $p < 0,05$	4,0 ± 0,03 $p < 0,01$	4,5 ± 0,05	4,9 ± 0,06 p < 0,05	5,4 ± 0,04 $p < 0,01$
Биполярные формы, %	1,2 ± 0,05	1,1 ± 0,04	1,4 ± 0,03	1,2 ± 0,02	1,1 ± 0,03	1,3 ± 0,02 $p < 0,01$
Сумма активных форм, %	18,6 ± 0,14	18,8 ± 0,24 $p < 0,05$	20,7 ± 0,16 $p < 0,01$	23,2 ± 0,09	25,7 ± 0,12	28,7 ± 0,15 $p < 0,01$
Число тромбоцитов в агрегатах, %	6,7 ± 0,08	6,5 ± 0,03 $p < 0,05$	7,2 ± 0,06 $p < 0,01$	7,8 ± 0,08	8,3 ± 0,05	9,4 ± 0,11
Число малых агрегатов по 2–3 тромбоцита на 100 свободнолежащих тромбоцитов, %.	3,2 ± 0,05	3,4 ± 0,07	4,3 ± 0,08 $p < 0,05$	5,4 ± 0,06 $p < 0,05$	6,1 ± 0,07 $p < 0,05$	6,9 ± 0,12 $p < 0,05$
Число средних и больших агрегатов, 4 и более тромбоцита на 100 свободнолежащих тромбоцитов, %	0,30 ± 0,06	0,31 ± 0,07	0,38 ± 0,11	0,46 ± 0,16	0,58 ± 0,20 $p < 0,05$	0,71 ± 0,14

Таким образом, у здоровых лиц второго зрелого возраста отмечается стабильность тромбоцитарной активности между 36 и 40 годами жизни и последующее ее постепенное усиление к 60 годам.

Морфология и функции организма, обеспечивающие его жизнеспособность, во многом зависят от адекватности реологических свойств крови [5, 6] и, тем самым, от объема поступления питательных веществ и кислорода к тканям, которые неизбежно меняются в онтогенезе под действием массы внутренних и внешних факторов [1, 3]. Видную роль в динамике микроциркуляции играет активность кровяных пластинок, находящаяся под серьезным влиянием процессов ПОЛ [8, 9].

В исследовании у здоровых людей 36–45 лет отмечено отсутствие достоверной динамики антиоксидантной защиты тромбоцитов и уровня в них ПОЛ, что во многом обусловливало сохранение невысокой активности кровяных пластинок. Интенсификация ПОЛ у более старших обследованных

сопровождалась более высокой активностью у них тромбоцитов, максимально выраженной в 60-летнем возрасте. Очевидно, это связано с ростом чувствительности рецепторов тромбоцитов к экзогенным влияниям на тромбоциты, к которым относится и повышение концентрации в крови фактора Виллебранда – кофактора адгезии тромбоцитов с одновременным нарастанием числа рецепторов к нему – (GPI в) на поверхности кровяных пластинок. Рецепторные перестройки на мембранах кровяных пластинок, обусловленные реакцией системы гемостаза на динамику функционального состояния всего организма, несомненно, являются следствием сложных приспособительных реакций и мембранного состава тромбоцитов, обусловливающих в конечном счете их адаптацию к сложившимся возрастным изменениям в тканях и органах.

Регистрация АТ с целым рядом индукторов у лиц с 36 по 60 лет подтвердила возрастзависимое постепенное усиление агрегативной функции кровяных пластинок. При этом ускорение АТ при связывании, в т.ч. сильных агонистов агрегации – коллагена и тромбина с рецепторами на мембране тромбоцитов может обусловливаться во многом активацией фосфолипазы С, стимулирующей фосфоинозитольный путь через диацилглицерол и протеинкиназу С с фосфолированием белков сократительной системы. Образующееся при этом повышающееся количество инозитолтрифосфата способствует более активному выходу Ca^{2+} из внутритромбоцитарных депо. Усиление этих механизмов обусловливает выраженную интенсификацию сокращения актомиозина. Возможно, что большую роль в ускорении АТ также играет постепенное зависимое от возраста усиление активности ферментных систем тромбоцитов, в т.ч. тромбоксанообразования, вызывающее более раннюю реакцию кровяных пластинок на стимул.

Выявленное ускорение с возрастом АТ со слабыми агонистами агрегации тромбоцитов – АДФ и адреналином, взаимодействующими с рецепторами их мембраны и стимулирующими экспрессию фибриногеновых рецепторов (GPIIв-IIIа) и активность фосфолипазы A_2, несомненно, имеет в основе увеличение с возрастом выхода из фосфолипидов арахидоновой кислоты и усиление образования тромбоксана A_2.

Оценка АТ с применением двух индукторов показала их взаимопотенциирующее действие, подтвердив закономерности, выявленные при исследовании АТ с изолированными агонистами.

Найденное увеличение ВАТ у лиц второго зрелого возраста после 45-летнего возраста косвенно указывает на повышение в крови с возрастом уровня индукторов агрегации (тромбина, АДФ, адреналина) и рост базальной чувствительности к ним тромбоцитов. При этом у здоровых лиц с 45 лет в кровотоке начинает развиваться достоверное снижение количества интактных дискоидной формы тромбоцитов, что указывает на увеличение активности их рецепторов. Нарастание в крови здоровых лиц 45–60-летнего возраста числа дискоэхиноцитов и других активных форм тромбоцитов совпадает с повышением агрегационной активности тромбоцитов и связано в первую очередь с усилением экспрессии на их мембране фибриногеновых рецепторов (GP IIв – IIIа).

Заключение

Таким образом, после 45-летнего возраста у здоровых людей постепенно повышается агрегационная активность тромбоцитов, что ведет к увеличению содержания в их крови активных форм кровяных пластинок, неизбежно приводя к повышению числа циркулирующих агрегатов различных размеров. Это усиливает отмечающуюся с возрастом морбидную отягощенность, усиливая негативные влияния на организм факторов среды, способствуя реализации наследственной предрасположенности к различным, в первую очередь, сердечно-сосудистым заболеваниям.

Список литературы

1. Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И. Медицина антистарения: фундаментальные основы / предисловие В.Е. Шабалина. – М.: КРАСАНД, 2010. – 680 с.

2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С. 33–36.

3. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 976 с.

4. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1979. – №5. – С. 414–417.

5. Медведев И.Н., Савченко А.П. Агрегационная готовность тромбоцитов у студентов, тренирующихся в секции рукопашного боя // Вестник РУДН, серия «Экология и безопасность жизнедеятельности». – 2010. – №3. – С. 40–44.

6. Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю. Тромбоцитарная активность у молодых людей, не тренирующихся физически // Вестник Российского университета дружбы народов, серия «Экология и безопасность жизнедеятельности». – 2010. – №4. – С. 54–59.

7. Момот А.П. Патология гемостаза. – СПб.: Форма Т, 2006. – 208 с.

8. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути продления жизни. – Л.: Наука, 1988. – 248 с.

9. Хавинсон В.Х., Коновалов С.С. Избранные лекции по геронтологии. – СПб.: Прайм-Еврознак, 2008. – 890 с.

10. Чевари С., Андял Т., Штренгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Терапевтический архив. – 1998. – №12. – С. 19–23.

11. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов // Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний; под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. – СПб., 1999. – С. 49–53.

12. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1997. – № 2. – С. 23–35.

References

1. Doncov V.I., Krutko V.N., Truhanov A.I. Medicina antistarenija: fundamentalnye osnovy / Predisl. V.E.Shabalina [Anti-Aging Medicine: Fundamentals / Foreword By V.E. Shabalina]. Moscow: KRASAND, 2010. 680 p.

2. Gavrilov V.B., Mishkorudnaja M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie soderzhanija gidrope-rekisej lipidov v plazme krovi [Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in plasma]. Laboratory business. 1983, no. 3, pp. 33–36.

3. Kishkun A.A. Biologicheskij vozrast i starenie: vozmozhnosti opredelenija i puti korrekcii: rukovodstvo dlja vrachej [Biological age and ageing: opportunities and ways of correction: a guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-media, 2008. 976 p.

4. Kubatiev A.A., Andreev S.V. Perekisi lipidov i tromboz [Lipid peroxide and thrombosis]. Bulletin of experimental biology and medicine. 1979. no. 5. pp. 414–417.

5. Medvedev I.N., Savchenko A.P. Agregacionnaja gotovnost' trombocitov u studentov, trenirujuwihsja v sekcii rukopashnogo boja [Aggregative readiness, training students of platelets in the hand-to-hand fighting]. Bulletin of the Russian peoples Friendship University series of ecology and safety of vital functions. 2010. no 3. pp. 40–44.

6. Medvedev I.N., Savchenko A.P., Zavalishina S.Ju. Trombocitarnaja aktivnost' u molodyh ljudej, ne trenirujuwihsja fizicheski [Thrombocyte activity in young people not practicing physically]. Bulletin of the Russian peoples Friendship University, series of ecology and safety of vital functions. 2010. no.4. pp. 54–59.

7. Momot A.P. Patologija gemostaza [Disorders of hemostasis] St. Petersburg: form t, 2006. 208 p.

8. Frolkis V.V., Muradjan H.K. Jeksperimental'nye puti prodlenija zhizni [The experimental way of life extension]. Leningrad: Nauka, 1988. 248 p.

9. Havinson V.H., Konovalov S.S. Izbrannye lekcii po gerontologii [Selected lectures on Gerontology]. St. Petersburg: Prime-Evroznak, 2008. 890 p.

10. Chevari S., Andjal T., Shtrenger Ja. Opredelenie antioksidantnyh parametrov krovi i ih diagnosticheskoe znachenie v pozhilom vozraste [Determination of antioxidant parameters of blood and its diagnostic value in old age]. Therapy archive. 1998. no. 12. pp. 19–23.

11. Shitikova A.S. Vizual'nyj mikrometod issledovanija agregacii trombocitov. V kn. Gemostaz. Fiziologicheskie mehanizmy, principy diagnostiki osnovnyh form gemorragicheskih zabole-vanij. Pod red. N.N. Petriweva, L.P. Papajan. [Visual mikrometod study of platelet aggregation. In the book of hemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnosis of the main forms of hemorrhagic sickness studies. ed. Petrishcheva N.N., Papayan L.P.]. St. Petersburg, 1999. pp. 49–53.

12. Shitikova A.S., Tarkovskaja L.R., Kargin V.D. Metod opredelenija vnutrisosudistoj aktivacii trombocitov i ego znachenie v klinicheskoj praktike [Method for determination of intravascular activate platelets and its value in clinical practice]. Clinical and laboratory diagnosis. 1997. no. 2. pp. 23–35.

Рецензенты:

Смахтин М.Ю., д.б.н., профессор кафедры биохимии Курского государственного медицинского университета, г. Курск;

Фурман Ю.В., д.б.н., профессор, декан факультета социальной работы, педагогики и психологии Курского института социального образования (филиал) РГСУ, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 25.07.2012.

УДК 616.15-006-097

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИМОПОЭЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю.

ФГБОУВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, e-mail: anatomy@chuvsu.ru

С помощью иммуногистохимического метода исследован тимус крыс с экспериментальной опухолью толстой кишки, индуцированной введением 1,2-диметилгидразина. Установлено, что уже на стадии предопухолевых изменений в слизистой оболочке толстой кишки в дольке тимуса достоверно изменяется экспрессия маркеров клеточной пролиферации и апоптоза по сравнению с животными из группы контроля. Сформировавшаяся опухоль толстой кишки так же достоверно меняет морфологию и молекулярный фенотип тимуса по сравнению с животными соответствующего возраста из групп контроля. В структурах железы опытных крыс отмечается повышение экспрессии Bcl-2 на фоне снижения его антагониста белка p53. При этом в тимусе крыс экспериментальной группы наряду с инволютивными изменениями отмечаются признаки повышения экспрессии маркеров клеточной пролиферации, а также увеличение числа зрелых форм тимоцитов коркового вещества.

Ключевые слова: инволюция тимуса, апоптоз, тимопоэз, опухолевая иммуносупрессия

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF SOME INDICATORS OF THYMOPOIESIS AT EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS

Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Y.

Chuvash State University named after I.N. Ulianov, Cheboksary, e-mail: anatomy@chuvsu.ru

Thymus of rats with experimental large intestine tumour, induced by 1,2- dimethylhydraze, was studied with the help of immune histochemical method. It was found that at the pretumorous stage marker expression of cellular proliferation and apoptose change in mucosa of large intestine in the thymic lobe if compared to the animals in the control group. The tumour of the large intestine definitely changes the thymic morphology and molecular phenotype in comparison with the animals of the same age in the control group. In the glands structures of experimental rats noted increased expression of Bcl-2 in on the background decreased of his antagonist – p53 protein. At the same time except the involutory changes of rat thymus in the experimental group we can see the signs of marker expression increase of cellular proliferation and also increase in number of mature thymocyte forms in cortical substance.

Keywords: thymic involution, apoptosis, thymopoesis, tumor immunosuppression

Рост злокачественных новообразований зачастую сопровождается угнетением иммунного ответа, при этом опухоль перестает распознаваться как чужеродная ткань и ускользает от иммунного надзора [5, 10]. Существует несколько механизмов иммуносупрессивного действия опухоли [8]. Один из них реализован на способности опухоли к образованию иммуносупрессивных T-reg клеток с фенотипом CD3+/CD4+/CD25+/Foxp3 в зоне локального иммунного ответа, которые угнетают местный иммунитет [4]. Известно, что иммуносупрессивные T-reg клетки могут происходить из зрелых периферических Т-хелперов, число которых значительно возрастает при опухолевом росте [1]. Другой механизм основан на прямом иммуносупрессивном влиянии продуктов метаболизма опухоли и ее биологически активных веществ на иммунные органы, что снижает продукцию ими иммунокомпетентных клеток либо приводит к выработке дефектных цитотоксических лимфоцитов [7], кроме того, опухоль способна нарушать поступление клеток предшественников в иммунокомпетентные органы без снижения их синтеза в костном мозге.

Тимус – центральный орган иммуногенеза, который подвергается инволютивным изменениям при канцерогенезе, в некоторых случаях это приводит к снижению тимопоэза [9], однако механизмы инволюции изучены недостаточно. Доступные литературные данные немногочисленны и, зачастую, противоречивы. Так, например, одни авторы указывают на недостаточное поступление в железу костномозговых предшественников тимопоэза [2], в то время как другие это нарушение отрицают [9]. В работах Becky Adkins с соавт. (2000) [3] было сделано предположение, что злокачественные опухоли могут усиливать апоптоз, а также нарушать созревание и дифференцировку тимоцитов в зрелые формы, однако это предположение не было доказано экспериментально. На основании вышеизложенного целью исследования явилось исследование характеристик клеточной

пролиферации, дифференцировки и апоптоза тимоцитов, а также компонентов их микроокружения в тимусе крыс с экспериментальной опухолью толстой кишки.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 50 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–220 г. Уход и содержание животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Крысы были разделены на три группы. Первой группе (30 крыс) внутрибрюшинно водили 1,2-диметилгидразин из расчета 20 мг/кг массы 1 раз в неделю в течение 5 недель в соответствие с экспериментальной моделью [6]. Второй группе животных (группа контроля – 10 крыс) вводили изотонический раствор хлорида натрия. Изменения в опытной и контрольной группе сравнивали с интактными животными третьей группы соответствующего возраста (10 крыс). Выведение животных из эксперимента проводилось через 30, 90, и 150 суток после окончания курса введения канцерогена путем декапитации. Одновременно выводились и контрольные животные соответствующего возраста. Объектом исследования служил тимус. В работе применялись следующие методы:

1. Иммуногистохимический метод с использованием четырех коммерческих моноклональных антител (МКАТ) фирм Santa Cruze (США):

а) МКАТ к кластеру дифференцировки лимфоцитов 3 типа (CD 3);

б) МКАТ к маркеру клеточной пролиферации Ki-67;

в) МКАТ к белку-регулятору апоптоза p-53;

г) МКАТ к антиапоптотическому белку bcl-2.

Материал для исследования иммуногистохимическими методами фиксировали 10% нейтральным забуференным формалином в течение 24 ч, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм. Срезы наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37°С в течение 18 часов. Демаскировка и иммуногистохимическая окраска проводилась на иммуногистохимическом автостейнере Thermo Autostainer 360 (Великобритания). Контролем иммуногистохимической реакции служила неиммунизированная кроличья и мышиная сыворотка. Результат реакции оценивали с применением микроскопа Leica DM4000B (Германия) путем подсчета позитивно окрашенных клеток на 100 клеток в десяти полях зрения, выражая результаты в процентах и единицах в поле зрения.

2. Окраска гематоксилином и эозином для оценки общегистологической картины и проведения морфометрических измерений.

3. Компьютерная морфометрия с использованием лицензионных программ Leica application suite 3.6.0 (Германия) и Микроанализ (Россия).

4. Статистическая обработка с использованием лицензионного пакета программ MS Office 2003, достоверность определялась t-критерием Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Обработка препаратов тимуса молодых интактных крыс 4 месяцев антителами к CD 3 выявляет многочисленные зрелые тимоциты, которые занимают 14,13% поля зрения коркового и 56,9% мозгового вещества. Окраска препаратов антителами к bcl-2 выявляет единичные клетки, расположенные в мозговом веществе и на границе мозгового и коркового вещества. Их число не превышает $2,72 \pm 0,18$ в поле зрения. Исследование экспрессии p-53 демонстрирует позитивную реакцию в единичных клетках коркового и мозгового вещества. Обработка препаратов тимуса маркером клеточной пролиферации Ki-67 выявляет многочисленные пролиферирующие клетки в корковом и мозговом веществе. Установлено, что положительную реакцию с Ki-67 дают 9,42% клеток мозгового и 34,8% клеток коркового вещества.

Через месяц после окончания введения канцерогена в слизистой оболочке толстой кишки крыс формируются очаговые пролифераты крипт без признаков клеточной атипии. При окраске тимуса антителами к CD 3 отмечается положительная реакция в многочисленных клетках коркового и мозгового вещества, число которых достоверно не отличается от интактных и контрольных животных соответствующего возраста. Обработка препаратов тимуса антителами к белкам-регуляторам апоптоза bcl-2 и p-53 выявляет немногочисленные клетки, локализованные в корковом и мозговом веществе, число которых также достоверно не отличается от значений у интактных и контрольных животных. Исследование маркера клеточной пролиферации не выявляет достоверных отличий в количестве пролиферирующих клеток по сравнению с интактными животными соответствующего возраста и крысами с введением физиологического раствора.

Через три месяца после окончания введения канцерогена в пролифератах кишечных крипт на фоне локальной иммунной реакции прослеживаются явления клеточной дисплазии. Окраска препаратов тимуса крыс экспериментальной группы антителами к CD 3 демонстрирует достоверное снижение количества клеток, экспрессирующих этот антиген, в корковом веществе по сравнению с интактными и контрольными животными, тогда как в мозговом веществе достоверные изменения отсутствовали. Обработка препаратов тимуса антителами к антиапоптотическому белку bcl-2 демонстрирует более чем трехкратное увеличение экспрессии этого антигена в клетках коркового и мозгового вещества по сравнению с интактными и контрольными животными соответствующего возраста. Определение белка p-53 не выявило достоверных отличий в его экспрессии в группах экспериментальных и контрольных животных. При

исследовании маркера клеточной пролиферации Ki-67 отмечено небольшое, но достоверное увеличение экспрессии этого антигена в структурах коркового вещества до 46,4%, тогда как экспрессия Ki-67 в структурах мозгового вещества достоверно не изменялась.

Через пять месяцев после окончания введения канцерогена в толстой кишке формируется одна, реже две злокачественные опухоли, имеющие морфологию дифференцированной аденокарциномы. В тимусе крыс экспериментальной группы на этом сроке определяются признаки инволюции в виде уменьшения площади дольки и мозгового вещества, а также толщины коркового вещества. Снижение морфометрических характеристик сопровождается уменьшением относительной массы железы, а также замещением тимической паренхимы жировой тканью. Обработка препаратов тимуса антителами к CD 3 выявляет достоверное увеличение количества зрелых тимоцитов в корковом веществе по сравнению с интактными крысами и животными из группы контроля, при этом изменения в количестве этих клеток в мозговом веществе достоверно не отличаются от других групп (рис. 1, 2).

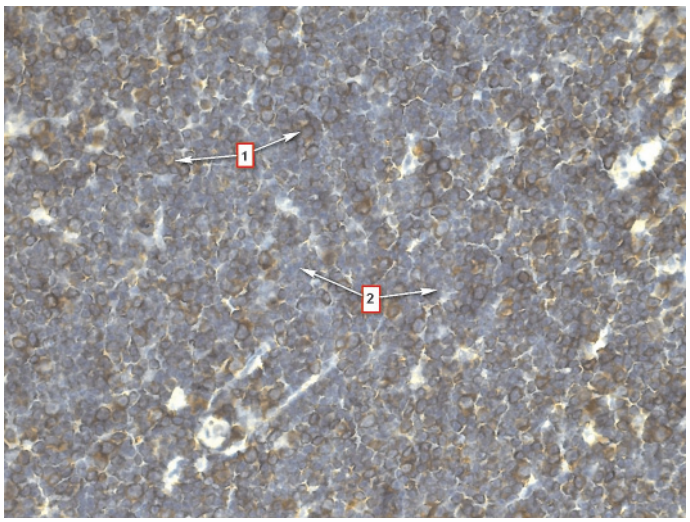


Рис. 1. Тимус интактной крысы 9 месяцев. Экспрессия CD3 в тимоцитах коркового вещества: 1 – тимоциты, дающие мембранную реакцию с CD3; 2 – незрелые тимоциты. Иммуногистохимическая реакция с CD3. Ув. 400

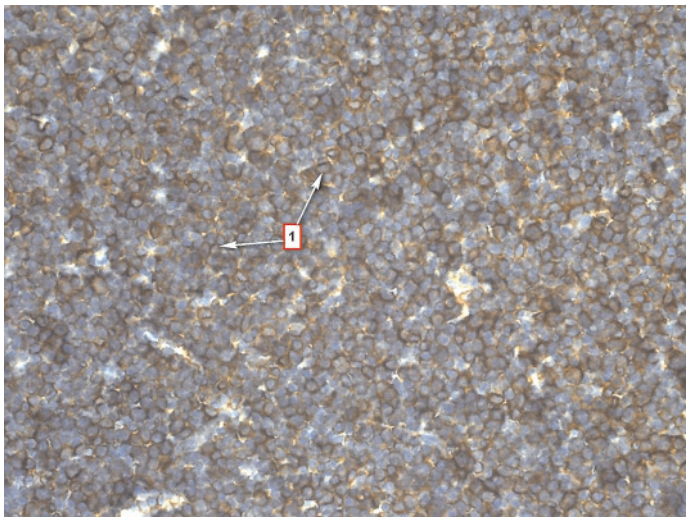


Рис. 2. Тимус крысы через 5 месяцев после введения канцерогена. Увеличение числа клеток, экспрессирующих CD3 в корковом веществе: 1 – тимоциты, дающие мембранную реакцию с CD3. Иммуногистохимическая реакция с CD3. Ув. 400

Мы считаем, что увеличение количества зрелых форм тимоцитов в корковом веществе может быть обусловлено как нарушением поступления незрелых костно-мозговых предшественников вследствие токсического влияния опухоли, так и увеличением числа дифферен-

цированных форм [2]. Окраска тимуса антителами к маркеру клеточной пролиферации Ki-67 выявляет достоверное увеличение числа пролиферирующих клеток в корковом и мозговом веществе по сравнению с интактными крысами соответствующего возраста, а также контрольными животными с введением физиологического раствора (рис. 3, 4).

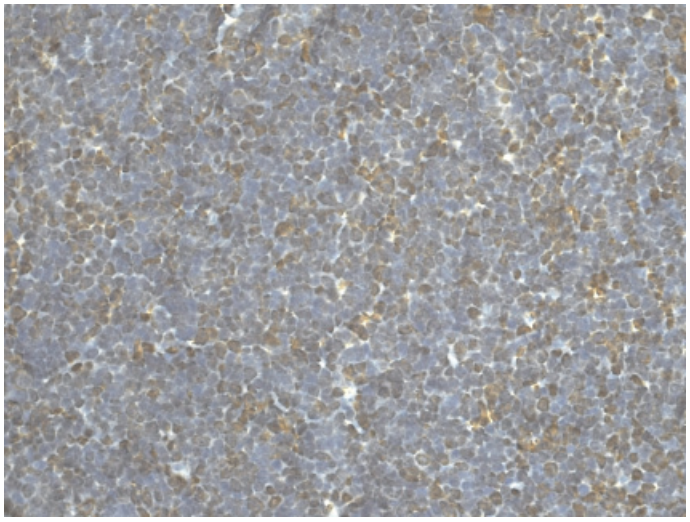


Рис. 3. Тимус интактной крысы 9 месяцев. Экспрессия Ki-67 в ядрах клеток коркового вещества. Иммуногистохимическая реакция к Ki-67. Ув. 400

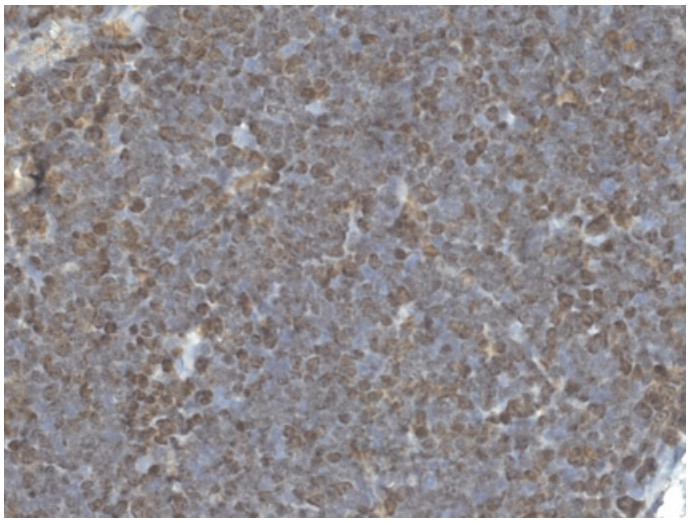


Рис. 4. Тимус крысы через 5 месяцев после введения канцерогена. Увеличение клеток, экспрессирующих Ki-67 в корковом веществе. Иммуногистохимическая реакция к Ki-67. Ув. 400

Исследование белка-ингибитора апоптоза bcl-2 в структурах тимуса демонстрирует более чем двукратное увеличение его экспрессии в структурах коркового и мозгового вещества у экспериментальных крыс по сравнению с интактными и контрольными животными соответствующего возраста. Обработка препаратов тимуса антителами к p-53 демонстрирует небольшое, но достоверное снижение экспрессии этого белка в структурах коркового вещества тимуса по сравнению с интактными и контрольными животными.

Нами установлено, что развивающаяся злокачественная опухоль толстой кишки у крыс оказывает существенное влияние на морфологию тимуса, при этом достоверные изменения в железе регистрируются уже на этапе предопухолевых изменений слизистой оболочки кишки через три месяца после введения канцерогена. Это проявляется в увеличении экспрессии антиапоптотического белка bcl-2, а также в повышении экспрессии Ki-67 в корковом веществе тимуса. Мы считаем, что подобное усиление клеточной пролиферации следует рассматривать как иммунную реакцию организма на канцерогенез. Предопухолевые изменения в толстой кишке также сопровождаются

достоверным снижением числа зрелых кортикальных тимоцитов, что, в свою очередь, может быть обусловлено как усиленным поступлением в тимус незрелых костномозговых предшественников с фенотипом CD3-, так и миграцией зрелых клеток в зону локального иммунного ответа в слизистой оболочке толстой кишки.

Сформировавшаяся опухоль толстой кишки оказывает еще более существенное влияние на морфологию и молекулярный фенотип тимуса, при этом в железе, наряду с морфологическими изменениями, характерными для инволюции, отмечаются признаки усиления дифференцировки тимоцитов. Это проявляется в достоверном повышении экспрессии маркеров клеточной пролиферации, увеличении числа кортикальных тимоцитов, экспрессирующих CD3, а также в значительном увеличении экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 в структурах мозгового вещества на фоне снижения экспрессии его антагониста – белка p-53 в корковом веществе железы. Таким образом, при экспериментальной опухоли толстой кишки в тимусе на фоне изменений, характерных для инволюции, регистрируются признаки усиления пролиферации и дифференцировки тимоцитов в зрелые формы, что, по-видимому, обусловлено формированием опухолевой иммунной толерантности [1, 5].

Работа выполнена в рамках государственного контракта №02.740.11.0708 ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.

Список литературы

1. Барышников Ю.А. Взаимодействие опухоли и иммунной системы // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, №3. – С. 127–130.

2. Киселева Е.П. Механизмы инволюции тимуса при опухолевом росте // Успехи современной биологии. – 2004. – Т. 124. – С. 589–601.

3. Adkins B. Early Block in Maturation Is Associated with Thymic Involution in Mammary Tumor-Bearing Mice / Adkins B., Charyulu V., Sun Qi-Ling // The Journal of Immunology. – 2000. – Vol. 164. – P. 5635–5640.

4. Clarke S.L. CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells suppress anti-tumor immune responses in patients with colorectal cancer / Clarke S.L., Betts G.J., Plant A // PLoS One. 2006. – Vol.1, №27. – P. 129.

5. Costello R.T. Mechanisms of tumor escape from immunologic response / Costello R.T., Gastaut J.A., Olive D. // Rev Med Intern. – 1999. – Vol. 7, №20. – P. 579–588.

6. Gilbert J.M. Experimental colorectal cancer as a model of human disease // Ann R Coll Surg Engl. – 1987 – Vol. 69, №2. – P. 48–53.

7. Joyce E.O. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression // Blood, June 2003. – Vol. 101, №12. – P. 4878–4886.

8. Kavanaugh D.Y. Immunologic dysfunction in cancer / Kavanaugh D.Y., Carbone D.P. // Hematol Oncol Clin North Am. – 1996 Aug. – Vol. 10, №4. – P. 927–951.

9. Lopez D.M. Influence of breast cancer on thymic function in mice / Lopez D.M., Charyulu V., Adkins B. // J Mammary Gland Biol Neoplasia. – 2002. – Vol. 7, №2. – P. 191–199.

10. Whiteside T.L. The role of immune cells in the tumor microenvironment // Cancer Treat Res. – 2006. – Vol. 130. – P. 103–124.

References

1. Baryshnikov Ju.A. Vzaimodejstvie opuholi i immunnoj sistemy // Prakticheskaja onkologija 2003, T. 4, no. 3. pp. 127–130.

2. Kiseleva E.P. Mehanizmy involjucii timusa pri opuholevom roste // Uspehi sovremennoj biologii 2004 t. 124, pp. 589–601.

3. Adkins B. Early Block in Maturation Is Associated with Thymic Involution in Mammary Tumor-Bearing Mice / Adkins B., Charyulu V., Sun Qi-Ling // The Journal of Immunology, 2000 Vol. 164 pp. 5635–5640.

4. Clarke S.L. CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells suppress anti-tumor immune responses in patients with colorectal cancer / Clarke S.L., Betts G.J., Plant A // PLoS One. 2006 Vol.1. no. 27 pp. 129.

5. Costello R.T. Mechanisms of tumor escape from immunologic response / Costello R.T., Gastaut J.A., Olive D. // Rev Med Intern. 1999. Vol. 7. no. 20 pp. 579–588.

6. Gilbert J.M. Experimental colorectal cancer as a model of human disease // Ann R Coll Surg Engl. 1987 Vol. 69. no. 2 pp. 48–53.

7. Joyce E.O. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression // Blood, June 2003 Vol. 101. no. 12 pp. 4878–4886.

8. Kavanaugh D.Y. Immunologic dysfunction in cancer / Kavanaugh D.Y., Carbone D.P. // Hematol Oncol Clin North Am. 1996 Aug. Vol. 10. no. 4 pp. 927–951.

9. Lopez D.M. Influence of breast cancer on thymic function in mice / Lopez D.M., Charyulu V., Adkins B. // J Mammary Gland Biol Neoplasia 2002 Vol. 7. no. 2 pp. 191–199.

10. Whiteside T.L. The role of immune cells in the tumor microenvironment // Cancer Treat Res. 2006 Vol. 130 pp. 103–124.

Рецензенты:

Киясов А.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Казань;

Суворова Г.Н., д.б.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека Самарского государственного медицинского университета, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 14.08.2012.

УДК 616.12-008.331.1:616-056.5(571.15)

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ТУБАЛАРОВ И НЕКОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АЛТАЙ

[1,2]Мулерова Т.А., [1]Филимонов С.Н., [1,3]Онищенко Е.Г., [1]Архипова С.В., [1]Краюшкина Н.А., [1]Аверченкова Г.Н., [1]Колбаско А.В.

[1]ГБОУ ДПО НГИУВ Минздравсоцразвития России, Новокузнецк, e-mail: postmastergiduv@rambler.ru;

[2]НИИ КПССЗ СО РАМН, лаборатория эпидемиологии ССЗ, Кемерово, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

[3]МЛПУ «ГКБ №1», кардиодиспансер, Новокузнецк, e-mail: onishchenko63@mail.ru

Проведено клинико-эпидемиологическое обследование населения Республики Алтай (выборка 935 человек, из них 663 человека – тубалары, 272 человека – некоренное население) в возрасте от 18 до 88 лет. Изучаемые группы по полу и возрасту не различались. Артериальная гипертензия выявлена у 38,6% тубаларов и 40,8% некоренного населения. У тубаларов средние значения общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и индекса атерогенности ниже по сравнению с некоренными жителями. Наибольшее влияние на риск развития АГ у тубаларов оказывают гиперхолестеринемия и повышенные показатели холестерина липопротеидов низкой плотности, а у некоренных жителей – также наличие гипертриглицеридемии. Выявлены более высокие средние значения АД у лиц с нарушениями липидного спектра в обеих этнических группах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, коренное население

ARTERIAL HYPERTENSION AND DISTURBANCE OF THE LIPID METHABOLISM AMONG TUBALARS AND NONINDIGENOUS POPULATION IN THE ALTAI REBUBLIC

[1,2]Mulerova T.A., [1]Filimonov S.N., [1,3]Onishchenko E.G., [1]Archipova S.V., [1]Krayshkina N.A., [1]Averchenkova G.N., [1]Kolbasko A.V.

[1]State Educational Institution for Higher Professional Training, State Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Public Health and Social Affairs, Novokuznetsk, e-mail: postmastergiduv@rambler.ru;

[2]Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular disease, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular disease, Kemerovo, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

[3]Municipal Medical and Prophylactic Organization «City Clinical Hospital №1» Cardiodispensary, Novokuznetsk, e-mail: onishchenko63@mail.ru

There was clinico-epidemiologic survey of the Altai Republic population (sample of 935 people, 663 people of them are Tubalars, 272 people are nonindigenous) aged from 18 till 88 years. There was no statistical difference concerning gender and age in the studied groups. 38,6% Tubalars and 40,8% nonindigenous population were diagnosed with arterial hypertension. Mean values of the general cholesterol, cholesterol of the low density lipoproteins, triglycerides and the index of the atherogeneity are lower among tubalars in comparison with nonindigenous population. Hypercholesteremia and increased indicators of the cholesterol of the low density lipoproteins have the greatest effect on the risk of development of AG among Tubalars, and also hypertriglyceridemia has such an effect among nonindigenous population. There were brought out higher mean values of the arterial pressure (AP) among people with disturbance of the lipid spectrum in both ethnic groups.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, indigenous population

Артериальная гипертензия (АГ) и дислипопротеидемия признаны ведущими факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы [11]. Во многих исследованиях отмечено, что при АГ часто выявляется гиперхолестеринемия (ГХС) [7, 12]. Метаболические нарушения значительно ухудшают прогноз у больных АГ: риск смертности при ГХС увеличивается на 30%, при гипертриглицеридемии (ГТГ) – на 27%, при ожирении – на 23% [10, 14].

По данным исследований, проведённых в ГНИЦ профилактической медицины, повышенная концентрация общего холестерина (ОХС) (более 5 ммоль/л) выявлена у 65,2% мужчин и 62,1% женщин старше 30 лет. Обращает на себя внимание высокая частота ГХС в молодом возрасте, достигающая 41% у мужчин и 51% у женщин, причём в группе 55–64 лет она увеличивается до 75,7 и 82,4% соответственно. Доля лиц со сниженным холестерином липопротеи-

дов высокой плотности (ХС-ЛПВП) (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин) в российской популяции составляет 16,6 и 20,8 % соответственно, а с ГТГ (более 1,7 ммоль/л) составляет среди мужчин среднего возраста 18,0 %, среди женщин – 12,6 % [2].

В ряде работ отмечены особенности метаболизма липидов у представителей разных этнических групп [6, 13]. В результате проживания в экстремальных условиях (высокогорье), в удаленных, изолированных местностях у коренных жителей таких регионов формируются определенные традиции в поведении и питании. Высокое потребление жиров, как наиболее энергоемких компонентов, разумно при учете высоких энергозатрат коренных жителей при осуществлении традиционных промыслов (охота, рыбалка, животноводство, сбор грибов и растений) и, по сути, являющихся одним из механизмов антиатерогенной защиты [9]. Во многих сравнительных исследованиях установлено, что представители коренных национальностей имеют более благоприятный липидный спектр крови по сравнению с пришлым некоренным населением [5].

Цель исследования – оценить долю лиц с АГ и нарушениями липидного обмена у населения Республики Алтай с учетом пола, этнической принадлежности и оценить взаимосвязь АГ с показателями липидного спектра у коренного населения (тубаларов) в сравнении с некоренным.

Материал и методы исследования

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование населения Республики Алтай (выборка 935 человек, из них 663 человека – тубалары, 272 человека – некоренное население). По полу и возрасту группы статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Измерение артериального давления (АД) проводилось ртутным сфигмоманометром после десятиминутного отдыха двукратно на обеих руках по методике ВОЗ (1980) с интервалом в пять минут. Результаты первого и второго измерений с точностью до 2 мм рт. ст. вносились в анкету, после чего вычислялось среднее арифметическое двух измерений. Артериальная гипертензия определялась по критериям ВОЗ/МОАГ 1999 года: САД больше или равно 140 мм рт. ст., ДАД больше или равно 90 мм рт. ст. Кроме этого, диагноз артериальной гипертензии устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема гипотензивных препаратов.

У 511 человек (54,7 %) (из них 288 человек (43,4 %) – тубалары, 223 человека (82,0 %) – некоренное население) были изучены показатели липидного обмена (уровень ОХС плазмы крови, ХС-ЛПВП, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и индекс атерогенности (ИА)). Группы обследуемых были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст тубаларов составил 45,9 ± 0,8 лет, некоренного населения – 46,2 ± 0,8 лет ($p > 0,05$).

Содержание ОХС и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом по конечной точке с помощью набора реактивов фирмы «Вектор-Бест», ХС-ЛПВП прямым иммунологическим методом с помощью реагента Diasys Diagnostic Systems GMBH (Германия). Определение этих показателей проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Selectra junior, Vitalab, фирмы Vital Scientific (Нидерланды). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями III пересмотра 2003 года. На основе этих показателей расчетным способом определяли уровень ХС-ЛПНП и индекса атерогенности (ИА).

Содержание ХС-ЛПНП рассчитывалось по формуле W. Friedewald с соавторами (1972): ХС-ЛПНП = ОХС – 0,45·ТГ – ХС-ЛПВП (при уровне ТГ менее 4,5 ммоль/л).

ИА определялся по формуле: ИА (ед) = (ОХС – ХС-ЛПВП)/ХС-ЛПВП.

Для характеристики количественных показателей рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические аналоги. По качественным показателям рассчитывался удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «STATISTICA 6.1».

Результаты исследования и их обсуждение

Доля лиц с АГ в целом среди обследованного населения Республики Алтай составила 39,3 %. Среди мужчин АГ была выявлена у 37,9 % респондентов, среди женщин у 40,0 %. Доля лиц с АГ у тубаларов составила 38,6 %, у некоренных жителей – 40,8 % ($p > 0,05$). Среди женщин коренной этнической группы число лиц с АГ выявлено в 39,5 % случаев, среди некоренной национальности – в 41,1 % ($p > 0,05$), среди мужчин: в 37,0 и 40,2 % случаев соответственно ($p > 0,05$).

Среднее значение ОХС у тубаларов ниже, чем у некоренных жителей: 5,06 ± 0,07 ммоль/л против 5,70 ± 0,09 ммоль/л ($p < 0,001$). Показатели ХС-ЛПНП и ТГ также ниже у коренных представителей по сравнению с некоренными: 3,02 ± 0,05 и 1,57 ± 0,06 ммоль/л против 3,51 ± 0,07 ммоль/л ($p < 0,05$) и 1,82 ± 0,09 ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). ИА выше в некоренной этнической группе – 3,22 ± 0,06 против 2,88 ± 0,05 у тубаларов ($p < 0,001$). Статистически значимых различий по уровню ХС-ЛПВП выявлено не было: 1,33 ± 0,02 ммоль/л у тубуларов,

1,37 ± 0,02 ммоль/л у некоренных жителей ($p > 0,05$). Значения липидов и липопротеидов в двух этнических группах в зависимости от пола представлены в табл. 1. Противоположные данные получены Л.Н. Гончаровой с соавт. (2010 г.) при обследовании коренного населения Республики Мордовия: более высокие уровни ОХС у мордовской национальности (мокшан) (5,50 ± 0,2 ммоль/л) по сравнению с русскими (5,39 ± 0,1 ммоль/л), что свидетельствует о национальных особенностях [1].

Таблица 1

Показатели липидного обмена в обследованных этнических группах в зависимости от пола

Липидограмма	Женщины			Мужчины		
	Тубаларки (n = 196)	Некоренные жительницы (n = 153)	p	Тубалары (n = 92)	Некоренные жители (n = 70)	p
ОХС	5,13 ± 0,09**	5,75 ± 0,11	0,0001	4,91 ± 0,11**	5,59 ± 0,15	0,0002
ХС-ЛПВП	1,34 ± 0,02	1,39 ± 0,02	0,110	1,32 ± 0,04	1,32 ± 0,03	0,958
ТГ	1,64 ± 0,08	1,83 ± 0,11	0,133	1,44 ± 0,09*	1,79 ± 0,15	0,040
ХС-ЛПНП	3,05 ± 0,07**	3,53 ± 0,08	0,0001	2,95 ± 0,08**	3,46 ± 0,11	0,0002
ИА	2,88 ± 0,06**	3,19 ± 0,07	0,0005	2,86 ± 0,09*	3,29 ± 0,09	0,002

Примечание: – *$p < 0,05$, **$p < 0,001$– достоверность различий между коренными и некоренными жителями.

Среди женщин ГХС чаще встречалась среди представительниц некоренного населения по сравнению с тубаларками – 68,6 и 54,1% соответственно ($p < 0,05$), среди мужчин выявлена аналогичная закономерность – 68,6 и 44,6% соответственно ($p < 0,05$). Высокие значения ХС-ЛПНП также чаще встречались среди некоренных женщин (69,3%) по сравнению с коренными (49,5%) ($p < 0,001$), также среди мужчин – 68,6 и 46,7% соответственно ($p < 0,05$). Высокий уровень ТГ обнаружен у 38,6% женщин-тубаларок и 35,2% некоренных жительниц, у 34,3% мужчин-тубаларов и 26,1% некоренных жителей ($p > 0,05$). Гипоальфахолестеринемия (ГАХС) выявлена у 27,5 и 32,1% женщин некоренной и коренной этнических групп ($p > 0,05$), а среди мужчин – у 5,7 и 12,0% соответственно ($p > 0,05$). Повышенный ИА зарегистрирован у 8,2% женщин-тубаларок и 19,0% некоренных жительниц ($p < 0,05$), у мужчин данные значения составили 9,8 и 18,6% соответственно ($p > 0,05$). Еще более высокие показатели были получены Г.И. Симоновой с соавт. (2011 г.) при обследовании городской популяции мужчин и женщин 45–69 лет г. Новосибирска: высокий уровень ХС-ЛПНП был отмечен у 85,8% женщин и 78,0% мужчин, высокий уровень ТГ – у 31,6 и 25,4% соответственно [8]. Среди жителей Чувашии распространенность ГХС значительно меньше: 42,8% у женщин и 35,9% у мужчин [4].

Мы проанализировали взаимосвязь АГ с различными нарушениями липидного обмена. Так, среди тубаларов, не имеющих АГ, доля лиц с ГХС меньше и составила 41,7% против 64,2% среди лиц, имеющих АГ ($p < 0,001$), среди тубаларов без АГ число лиц с высокими значениями ХС-ЛПНП также меньше и составило 41,1%, тогда как среди лиц с АГ – 59,2% ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между здоровыми и больными АГ по высоким показателям ТГ и ИА выявлено не было: 28,6 и 37,5%; 6,6 и 11,7% соответственно ($p > 0,05$). Не было выявлено значимых различий между обследуемыми с АГ и без неё по ГАХС: 25,0 и 26,2% соответственно ($p > 0,05$). Среди некоренного населения, не имеющего АГ, доля лиц с ГХС меньше и составила 60,6% против 79,2% среди лиц, имеющих АГ ($p < 0,05$), среди лиц без АГ число лиц с высокими значениями ХС-ЛПНП и ТГ также меньше и составило 63,8 и 29,9%, тогда как среди лиц с АГ – 76,0 и 46,9% соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между здоровыми и больными АГ по высокому ИА выявлено не было: 16,5 и 21,9% ($p > 0,05$), также как и по ГАХС: 19,7% и 21,9% соответственно ($p > 0,05$).

Похожие данные получены при обследовании жителей Чувашии: женщины и мужчины с АГ чаще имели повышенный ОХС (55,9 и 43,5% соответственно), по сравнению с лицами без АГ (40,0 и 32,8% соответственно) [4]. При обследовании молодых жителей Якутии у здоровых лиц уровень ОХС составил 5,11 ± 0,87 ммоль/л, у больных АГ – 5,43 ± 0,26 ммоль/л [14], в Чувашии эти показатели составили – 4,8 ± 0,0 и 5,7 ± 0,1 ммоль/л [13]. Также

С.Г. Кривощековым выявлено, что у жителей Якутии среди здоровых лиц уровень ТГ ниже (0,87 ± 0,08 ммоль/л), чем у больных АГ (0,97 ± 0,15 ммоль/л), как и уровень ХС-ЛПНП–3,42 ± 0,16и 3,86 ± 0,21 ммоль/л соответственно [3].

Оценка средних значений АД у лиц с нарушениями липидного спектра показала, что в обследованных этнических группах были более высокие показатели САД и ДАД у лиц с повышенными уровнями липидов (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязь показателей липидного спектра со средними значениями САД и ДАД в обследованных этнических группах

Показатели липидного спектра	Тубалары (n = 288)		Некоренное население (n = 223)	
	АД систол.	АД диастол.	АД систол.	АД диастол.
Высокий уровень ОХС	137,2 ± 1,9˅˅	87,9 ± 1,1˅˅	142,2 ± 2,0˅	87,7 ± 0,9˅
Нормальный уровень ОХС	124,9 ± 1,7	80,2 ± 1,0	131,8 ± 2,6	83,3 ± 1,5
p	0,0001	0,0001	0,002	0,007
Низкий уровень ХС-ЛПВП	131,1 ± 2,8	83,4 ± 1,6	139,2 ± 3,8	85,2 ± 2,0
Нормальный уровень ХС-ЛПВП	132,2 ± 1,5	84,4 ± 0,9	138,8 ± 1,8	86,6 ± 0,8
p	0,988	0,570	0,929	0,459
Высокий уровень ТГ	135,5 ± 2,1˅	86,7 ± 1,3˅	145,4 ± 3,0˅	88,4 ± 1,4˅
Нормальный уровень ТГ	129,0 ± 1,6	82,9 ± 0,9	135,1 ± 1,7	85,1 ± 0,9
p	0,020	0,022	0,002	0,041
Высокий уровень ХС-ЛПНП	136,2 ± 1,9˅˅	87,4 ± 1,1˅˅	140,1 ± 1,8	87,2 ± 0,9
Нормальный уровень ХС-ЛПНП	126,4 ± 1,7	81,0 ± 1,0	136,2 ± 3,3	84,4 ± 1,6
p	0,0002	0,0001	0,258	0,088
Высокий ИА	141,3 ± 3,7˅	88,3 ± 2,2	144,4 ± 4,0	87,9 ± 1,6
Нормальный ИА	130,2 ± 1,4	83,7 ± 0,8	137,7 ± 1,7	86,0 ± 0,9
p	0,016	0,092	0,100	0,341

Примечание: – ˅$p < 0,05$, ˅˅$p < 0,001$ – достоверность различий между лицами с высокими и нормальными показателями липидного спектра крови.

У тубаларов общий прирост АД между лицами с нормальными значениями ОХС и ГХС составил 12,3 мм рт. ст. (САД) и 7,7 мм рт. ст. (ДАД) ($p < 0,001$), между лицами с нормальными показателями ТГ и ГТГ прирост анализируемых показателей составил 6,5 и 3,8 мм рт. ст. ($p < 0,05$), между группами с нормальными и высокими значениями ХС-ЛПНП – 9,8 и 6,4 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Между лицами с нормальным и высоким ИА выявлен статистически значимый прирост САД, который составил 11,1 мм рт. ст. ($p < 0,05$) и статистически незначимый прирост ДАД на 4,6 мм рт. ст. ($p > 0,05$). Также не было выявлено различий по САД и ДАД между лицами с нормальными показателями ХС-ЛПВП и ГАХС – 132,2 ± 1,5 и 131,1 ± 2,8 мм рт. ст.; 84,4 ± 0,9 и 83,4 ± 1,6 мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$).

У некоренных представителей общий прирост АД между лицами с нормальными значениями ОХС и ГХС составил 10,4 мм рт. ст. (САД) и 4,4 мм рт. ст. (ДАД) ($p < 0,05$), между лицами с нормальными показателями ТГ и ГТГ – 10,3 и 3,3 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Уровни САД и ДАД у лиц с нормальными и низкими показателями ХС-ЛПВП не различались – 138,8 ± 1,8 и 139,2 ± 3,8 мм рт. ст.; 86,6 ± 0,8 и 85,2 ± 2,0 мм рт. ст. ($p > 0,05$), также как у лиц с нормальными и высокими показателями ХС-ЛПНП – 136,2 ± 3,3 и 140,1 ± 1,8 мм рт. ст.; 84,4 ± 1,6 и 87,2 ± 0,9 мм рт. ст. ($p > 0,05$). Не было выявлено статистически значимых различий между лицами с нормальным и высоким ИА – 137,7 ± 1,7 и 144,4 ± 4,0 мм рт. ст.; 86,0 ± 0,9 и 87,9 ± 1,6 мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Выводы

1. Частота артериальной гипертензии среди коренного (38,6%) и некоренного населения (40,8%) Республики Алтай статистически значимо не различалась и сопоставима со среднероссийскими показателями.

2. У тубаларов средние значения общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и индекса атерогенности значимо ниже по сравнению с некоренными жителями.

3. С риском развития артериальной гипертензии у тубаларов ассоциированы наличие гиперхолестеринемии и повышенных показателей холестерина липопротеидов низкой плотности, а у некоренных жителей – дополнительно наличие гипертриглицеридемии.

4. Выявлены более высокие средние значения систолического и диастолического артериального давления у лиц с нарушениями липидного спектра в двух этнических группах.

Список литературы

1. Гончарова Н.Г. Распространенность факторов риска артериальной гипертонии среди коренного населения Республики Мордовия / Н.Г. Гончарова, В.А. Снеговской, О.Н. Кузовенкова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, №1. – С. 97–101.

2. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркёры, диагностика и лечение: руководство для врачей / под ред. проф., акад. РАМН Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 160 с.

3. Кривощеков С.Г. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и метаболические показатели у молодых жителей Якутии с нормальным и повышенным уровнем артериального давления / С.Г. Кривощеков, И.А. Пинигина, Н.В. Махарова // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – №6. – С. 100–108.

4. Макарова Н.В. Научное обоснование применения эпидемиологических технологий для формирования приоритетов профилактики артериальной гипертонии на примере общих врачебных практик: автореф. дис. …д-ра. мед. наук. – М., 2009. – 50 с.

5. Малакшинова З.Х. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска среди коренного и некоренного населения города Улан-Удэ по материалам одномоментного и проспективного наблюдения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1997. – 21 с.

6. Механизм обратного транспорта холестерина и холелитиаз у северных народностей / В.В. Цуканов, К.Г. Ноздрачев, Ю.Л. Тонких и др. // Клиническая медицина. – 2007. – №2. – С. 33–36.

7. Оганов Р.Г. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study / Р.Г. Оганов, А.А. Александров // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т.10, №11. – С. 486–491.

8. Симонова Г.И. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске / Г.И. Симонова, С.В. Мустафина, Е.А. Печенкина // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т.31, №5.– С. 100–106.

9. Степчук М.А. Энергетические затраты оленеводов Камчатки / М.А. Степчук, А.И. Соколова // Социально-экономическое развитие и здоровье малочисленных народов Севера: Тез. докл. республ. семинара. – Красноярск, 1990. – С. 152.

10. Шальнова С.А. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.7, №6. – С. 60–63.

11. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (< 55 years) men and women / F. Thomas, K. Beah, L. Guize et al. // Eur Heart J. – 2002. – Vol.23. – P. 528–35.

12. Dyslipidemia and the Risk of Incident Hypertension in Men / R.O. Halperin, H D. Sesso, J. Ma et al. // Hypertension. – 2006. – Vol.47. – P. 45–50.

13. Genetic Variants of Y Chromosome Are Associated With a Protective Lipid Profile in Black Men / P. Russo, A. Siani, M.A. Miller, S. Karanam et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio. – 2008. – Vol. 28. – P. 1569–1574.

14. Sposito A.C. Emerging insights into hypertension and dyslipidaemia synergies / A.C. Sposito // Eur. Heart J. (Suppl.). – 2004. – 6 (suppl. G). – G8–G12.

References

1. Goncharova N.G. Rasprostranennost faktorov riska arterialnoy gipertonii sredi korennogo naseleniya Respubliki Mordoviya // N.G.Goncharova, V.A. Snegovskoy, O.N. Kuzovenkova // Kazanskiy medicinskiy gurnal. 2010. T.91, no. 1. pp. 97–101.

2. Dyslipidemia i ateroskleros. Biomarkerae, diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlya vrachey / Pod red. prof. akad. RAMN R.G. Oganova. M..: GAOTAR-Media, 2009. 160 p.

3. Krivoschekov S.G. Strukturno-funkcionalnae osobennosti serdechno-sosudistoy sistemae i metabolicheskie pokazateli u molodaech giteley Yakutii s normalnaem i povarschennaem urovnem arterialnogo davleniya / S.G.Krivoschekov, I.A. Pinigina, N.V. Macharova // Bulleten SO RAMN. 2009. no. 6. pp. 100–108.

4. Makarova N.V. Nauchnoe obosnovanie primeneniya aepidemiologicheskish teshnologiy dlya formirovaniya prioritetov profilaktiki arterialnoy gipertonii na primere obcshish vrachebnaesh praktik: Avtoref. dis. …d-ra med. nauk. Moskva, 2009. 50 p.

5. Malakschinova Z.Ch. Ischemiceskaya bolezn serdca i factorae riska sredi korennogo i nekorennogo naseleniya goroda Ulan-Udae po materialam odnomomentnogo i prospektivnogo nabludeniya: Avtoref. dis. …k-da med. nauk / Z.Ch. Malakschinova SPb, 1997. 21 p.

6. Mechanizm obratnogo transporta cholesterina i cholelitiaz u severnaech narodnostey / V.V. Cukanov, K.G. Nozdrachev, U.L. Tonkich i dr. // Klinicheskaya medicina. 2007. no. 2. pp. 33–36.

7. Oganov R.G. Gyperinsulinaemiya i arterialnaya gipertoniya: vozvraschayas k vaevodam United Kingdom Prospective Diabetes Study / R.G. Oganov, A.A. Alexandrov // Russkiy medicinskiy gurnal. 2002. T.10, no. 11. pp. 486–491.

8. Simonova G.I. Rasprostranennost metabolicheskogo sindroma v Sibiri: populyacionnoe issledovanie v g. Novosibirske / G.I.Simonova, S.V. Mustafina, E.A. Pechenkina // Bulleten SO RAMN. 2011. T.31, no. 5. pp. 100–106.

9. Stepchuk M.A. Aenergeticheskie zatratae olenevodov Kamchatki / M.A.Stepchuk, A.I. Sokolova // Socialno-aekonomicheskoe razvitie i zdorowe malochislennaeh narodov Severa: Tes. doc. respubl. Seminara. Krasnoyarsk, 1990. pp.152.

10. Shalnova S.A. Massa tela u mugchin i genshin (rezultatae obsledovaniya rossiyskoy, nacionalnoy, predstavitelskoy vaeborki naseleniya) / S.A.Shalnova, A.D. Deev // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008. T.7, no. 6. pp. 60–63.

11. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (< 55 years) men and women / F. Thomas, K. Beah, L. Guize et al. // Eur Heart J. 2002. Vol.23. pp. 528–35.

12. Dyslipidemia and the Risk of Incident Hypertension in Men / R.O. Halperin, H D. Sesso, J. Ma et al. // Hypertension. 2006. Vol.47. pp. 45–50.

13. Genetic Variants of Y Chromosome Are Associated With a Protective Lipid Profile in Black Men / P. Russo, A. Siani, M.A. Miller, S. Karanam et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio. – 2008. Vol.28. pp. 1569–1574.

14. Sposito A.C. Emerging insights into hypertension and dyslipidaemia synergies / A.C. Sposito // Eur. Heart J. (Suppl.). 2004. 6 (suppl. G). G8–G12.

Рецензенты:

Чурляев Ю.А., д.м.н., проф., директор Филиала ФГБУ «НИИОР» РАМН, г. Новокузнецк;

Редлих С.М., д.м.н., проф., ректор ГБОУ ВПО КузГПА, г. Новокузнецк.

Работа поступила в редакцию 14.08.2012.

УДК 616.345

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОГНОЗА РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СКРИНИНГОВЫХ ТЕСТОВ

[1]Омельченко В.П., [2]Бурцев Д.В., [3]Кит О.И., [1]Демидова А.А.

[1]ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aaanet.ru;
[2]ГБУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aaanet.ru;
[3]ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития, Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aaanet.ru

Проведен анализ взаимосвязи риска прогнозирования рака толстой кишки после радикального хирургического лечения от исходных результатов скрининговых серологических, генетических и эпигенетических тестов с последующим построением математических моделей. Учитывались результаты определения гемоглобина в стуле, уровни раковоэмбрионального антигена (РЭА), онкоантигена СА 19-9, метилированной ДНК септина 9 в крови, фекального опухолевого метаболита Tumor M2-PK, наличие генных мутаций в ДНК кала. Наибольшее влияние на прогноз течения заболевания оказывали стадия болезни (Statistica Walda 19,4), осложнения опухолевого процесса (Statistica Walda 15,8), инвазия нервов и сосудов (Statistica Walda 15,8), кровь в стуле, определяемая лабораторным способом (Statistica Walda 11,6), превышение в крови уровня онкофетального белка РЭА выше 60 нг/мл (Statistica Walda 8,23), наличие метилирования ДНК гена SEPT9 (Statistica Walda 4,62). Методом логистической регрессии получено математическое выражение, позволяющее рассчитать риск прогрессирования рака толстой кишки в первые пять лет после операции по итогам выполнении скрининговых тестов до операции.

Ключевые слова: рак толстой кишки, моделирование, риск прогрессирования заболевания

MODELLING OF THE FORECAST OF THE CANCER OF THE THICK GUT AFTER RADICAL OPERATIVE TREATMENT BY RESULTS OF SCREENINGS TESTS

[1]Omelchenko V.P., [2]Burtsev D.V., [3]Kit O.I., [1]Demidova A.A.

[1]Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aaanet.ru;
[2]Regional consultative-diagnostic centre, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aaanet.ru;
[3]Rostov Institute of cancer research, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aaanet.ru

Analysis of the relationship of risk prediction of colon cancer after radical surgical treatment of initial results of serological screening, genetic and epigenetic tests, followed by the construction of mathematical models. Take into account the results of the hemoglobin in stool, levels of carcinoembryonic antigen (CEA), oncoantigena SA 19-9, methylated DNA sept 9 in blood, fecal tumor metabolite Tumor M2-PK, the presence of gene mutation in the DNA of feces. The greatest influence on the prediction of the course of the disease by stage of disease (Statistica Walda 19,4), complications of tumor process (Statistica Walda 15,8), invasion of nerves and vessels (Statistica Walda 15,8), blood in stool, defined by laboratory methods (Statistica Walda 11,6), excess in the blood level of oncofetals protein of CEA above 60 ng/ml (Statistica Walda 8,23), the presence of DNA methylation SEPT9 gene (Statistica Walda 4,62). Logistic regression method received a mathematical expression. Logistic regression method received a mathematical expression, allowing to calculate the risk of colon cancer progression in the first five years after surgery, according to the results of the screening tests before surgery.

Keywords: colon cancer, modeling, risk of disease progression

Нарушения в опухолевых клетках экспрессии белков, контролирующих процессы апоптоза, пролиферации и ангиогенеза, эпигенетические изменения ДНК белков, контролирующих жизнедеятельность опухолевых клеток, влияют на клиническое течение опухолевого процесса [6]. Различия в экспрессии определенных белковых маркеров, эпигенетические изменения могут объяснить, почему сравнимые по стадии, гистологической структуре и степени злокачественности опухоли различаются по течению заболевания [4–5]. Большое внимание исследователей привлекает возможность создания молекулярной классификации опухолей, которая позволит выделить группы больных с разным риском метастазирования. Проводимые в России в последние годы исследования по анализу генетических, биохимических и белковых изменений опухолевых клеток и их связи с прогнозом заболевания вносят значительный вклад в решение этой проблемы [1–3].

Целью работы явилось создание математических методов прогнозирования течения опухолевого процесса у больных раком толстой кишки на основе определения наличия крови в стуле, повышения концентрации в крови серологических маркеров, экспрессии онкобелков, контролирующих апоптоз, пролиферацию и ангиогенез, наличия метилированной ДНК белков наряду

с учетом общепризнанных факторов риска – возраст, пол, стадия заболевания, осложнения опухоли, инвазии нервов и сосудов, число пораженных лимфатических узлов.

Материал и методы исследования

Клиническую группу пациентов составили 204 больных, у которых рак толстой кишки был выявлен при проведении скрининговых мероприятий в ГБУ РО «Областной научно-консультативный центр» и подтвержден с помощью колоноскопии с гистологическим исследованием биоптатов. В клинической группе мужчин было 99 (48,5%), а женщин – 105 (51,5%). Средний возраст пациентов составил 61,4 ± 1,56 года и колебался от 33 до 76 лет (медиана 63 года). На момент постановки диагноза в основной группе преобладала II стадия заболевания (n = 141, 69,1%). I стадия встречалась у 45 (22,1%) больных, а III – у 18 (8,8%) больных. У пациентов чаще других локализаций выявлялся рак сигмовидной (25,5%) и прямой (21,6%) кишки. На третьем и четвертом месте по встречаемости были злокачественные новообразования поперечной ободочной (11,3%) и слепой (10,8%) кишки.

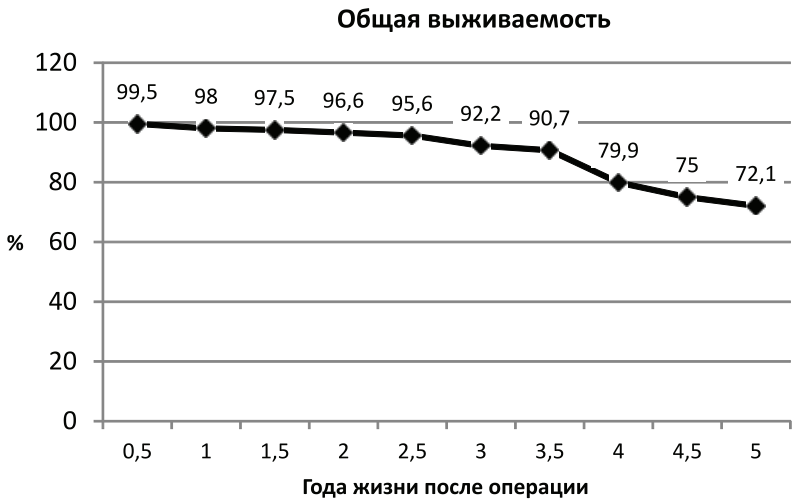
Характер оперативного вмешательства на первичной опухоли, а также объем лимфодиссекции определялся стадией процесса. Все больные раком толстой кишки были подвергнуты хирургическому лечению различного объема: право/левосторонняя гемиколэктомии, резекции сигмовидной, поперечно-ободочной, прямой кишки. Адъювантную химиотерапию после радикального хирургического лечения (оксалиплатин, кселода) назначали при II-III стадиях заболевания.

Анализ кала на скрытую кровь проводили с помощью иммунохроматографического теста (Hexagon OBTI). Определение онкомаркера РЭА в крови базировалось на принципе твердофазового ферментносвязанного иммуносорбентного теста с использованием набора DRG CEA ELISA. Определение уровней онкоантигена CA 19-9, CA 242 в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом (ELISA) с использованием специфичного набора Calbiotech ELISA ИФА. Метилированную ДНК для синтеза белка септина 9 в крови определяли с помощью ПЦР в реальном времени на амплификаторе (Roche Applied Science, Indianapolis, Indiana). Опухолевый метаболит Tumor M2-PK в каловых экстрактах определяли иммунологически при помощи количественного ИФА-теста сэндвич-типа (ScheBo ® Tumor M2-PK (TM)), который основан на использовании двух типов моноклональных антител (ScheBo ® Biotech AG, Германия). Мутации в генах TP53 и KRAS методом ПЦР определяли в ДНК колоноцитов, полученных из кала путем иммуномагнитной сепарации клеточного материала с использованием магниточувствительных микросфер.

Влияние изученных факторов на выживаемость оценивалось с помощью регрессионной модели Кокса и метода логистической регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

Общее количество летальных исходов за пятилетний срок наблюдения составило 57 (27,9%). Выживаемость больных основной группы в течение четырех лет наблюдения была высокой и только к 4-му году снизилась с 99,5 до 79,9%, а к пятому году – до 72,1% (рисунок).



Динамика общей выживаемости в клинической группе

В табл. 1 представлены результаты статистического анализа влияния различных факторов на общую выживаемость больных основной группы.

Наибольшее влияние на прогноз течения заболевания оказывали стадия болезни (Statistica Walda 19,4), осложнения опухолевого процесса (Statistica Walda 15,8), инвазия нервов и сосудов (Statistica Walda 15,8), кровь в стуле, определяемая лабораторным способом (Statistica Walda 11,6), превышение в крови уровня онкофетального белка РЭА выше 60 нг/мл (Statistica Walda 8,23), наличие метилирования ДНК гена SEPT9 (Statistica Walda 4,62). Остальные факторы имели значимое, но не такое выраженное влияние на общую выживаемость.

Таблица 1

Результаты регрессионного анализа по Коксу влияния факторов на общую выживаемость больных основной группы

Показатели	β-стандартизированный критерий регрессии	Статистика Вальда	Критерий χ^2 Пирсона	*p*
Возраст	-0,89	4,78	4,03	0,047
Мужской пол	1,24	5,12	4,19	0,041
Стадия заболевания	3,27	19,4	19,1	0,00001
Опухолевые осложнения (непроходимость, перфорация)	6,72	17,3	15,8	0,0002
Инвазия нервов и сосудов	7,03	15,8	13,2	0,00001
Кровь в стуле по результатам FOBT	5,43	11,6	10,8	0,024
РЭА крови выше 10 нг/мл	2,05	5,38	4,96	0,032
РЭА крови выше 30 нг/мл	3,46	7,95	5,92	0,021
РЭА крови выше 60 нг/мл	5,78	8,23	6,38	0,018
СА19-9 выше 40 ед./мл	1,45	4,93	4,39	0,05
Фекальная Tumor M2-PK выше 4 ед./мл	1,27	3,81	3,90	0,05
Точковые мутации в онкогене KRAS	1,14	4,16	3,94	0,05
Мутации в гене TP53	1,36	4,89	4,11	0,04
Метилирование ДНК гена SEPT9 в крови	1,78	4,62	4,48	0,03

Методом множественной логистической регрессии была объединена взаимосвязь между риском появления рецидивов и/или метастазов и такого комплекса показателей, как уровни в крови РЭА и СА 19-9, содержания фекального Tumor M2-PK и наличия метилированной ДНК белка SEPT9. Подобное объединение продуктивно потому, что в этом случае общая информативность прогнозирования больше, чем простая аддитивная сумма информативностей отдельных предикторов. Это обусловлено тем, что предикторы взаимосвязаны между собой, наблюдается мультипликативный эффект взаимодействия, когда влияние одного предиктора усиливается другим предиктором.

Выражение, описывающее эту зависимость, имело вид:

$$z = \exp(-11{,}9 + (,036)\cdot x + (,2)\cdot y + (0{,}63)\cdot v + (2{,}6)\cdot w)/(1 + \exp(-11{,}9 + (,036)\cdot x + (,2)\cdot y + (0{,}63)\cdot v + (2{,}6)\cdot w)),$$

где z – вероятность появления рецидива или метастаза рака толстой кишки в долях единицы; x – уровень в крови РЭА в нг/мл; y – уровень в крови СА 19-9 в ед./мл; v – уровень фекального Tumor M2-PK в ед/мл; w – наличие или отсутствие метилированной ДНК белка SEPT9 в крови.

При достижении дискриминантных уровней онкомаркеров: РЭА крови 10 нг/мл, СА 19–9 40 ед./мл, уровня фекального Tumor M2-PK 4 ед/мл и наличии в крови метилированной ДНК SEPT9 вероятность появления рецидивов или метастазов равна 0,83.

Математические выражения, описывающие зависимость между вероятностью риска прогрессирования колоректального рака (в долях единицы) и онкомаркерами, отражены в табл. 2.

Полученные уравнения позволяли рассчитать индивидуальный риск прогрессирования рака толстой кишки. Например, с повышением РЭА крови повышался риск прогрессирования рака толстой кишки: при концентрации в плазме РЭА, равной 20 нг/мл, риск прогрессирования заболевания составлял 25,6%, а при уровне 30 и 40 нг/мл повышался соответственно, до 46,2 и 68,1%. При высоких концентрациях онкофетального белка – 50 и 60 нг/мл риск прогрессирования заболевания повышался соответственно до 84,2 и 93%.

Таким образом, с прогрессированием рака толстой кишки были ассоциированы повышение в крови уровня РЭА, онкогена СА 19-9, повышение содержания фекальной Tumor M2-PK, обнаружение в крови метилированной ДНК септина-9. Изучение влияния комплекса факторов на прогрессирование болезни в группе скрининга позволило создать инструмент для прогнозирования течения рака толстой кишки в зависимости от уровня биохимических, генетических, эпигенетических и молекулярных онкомаркеров.

Таблица 2

Уравнения математической аппроксимации между вероятностью риска прогрессирования рака толстой кишки (y) и онкомаркерами

Фактор (ы)	Уравнения экспоненциального роста величины риска прогрессирования КРР (y)	χ^2	p
РЭА крови в нг/мл (x)	$y = \exp(-2{,}8949 + (,091369)\cdot x)/(1 + \exp(-2{,}8949 + (,091369)\cdot x))$	6,43	0,011
CA19-9 крови в ед./мл (x)	$y = \exp(-6{,}3053 + (,182948)\cdot x)/(1 + \exp(-6{,}3053 + (,182948)\cdot x))$	3,78	0,05
Фекальная Tumor M2-PK в ед./мл (x)	$y = \exp(-4{,}0207 + (,956863)\cdot x)/(1 + \exp(-4{,}0207 + (,956863)\cdot x))$	5,88	0,015
РЭА крови в нг/мл (x) и CA19-9 крови в ед./мл (z)	$y = \exp(-6{,}6061 + (,083115)\cdot x + (,123839)\cdot z)/(1 + \exp(-6{,}6061 + (,083115)\cdot x + (,123839)\cdot z))$		
РЭА крови в нг/мл (x), CA19-9 крови в ед./мл (z), фекальная Tumor M2-PK в ед./мл (v), мДНК SEPT9 (1/0) (w)	$z = \exp(-11{,}9 + (,036)\cdot x + (,2)\cdot z + (0{,}63)\cdot v + (2{,}6)\cdot w)/(1 + \exp(-11{,}9 + (,036)\cdot x + (,2)\cdot z + (0{,}63)\cdot v + (2{,}6)\cdot w))$	3,85	0,05

Вывод

Проведение молекулярно-генетических методов скрининга рака толстой кишки позволяет не только своевременно выявить опухолевое заболевание, но еще по разработанным моделям определить риск прогрессирования заболевания.

Список литературы

1. Иванцов А.О., Мацко Д.Е. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей // Практическая онкология. – 2011. – Т.12, №4. – С. 185–193.

2. Имянитов Е.Н. Высокопроизводительные молекулярно генетические методы нового поколения в диагностике и лечении новообразований // Практическая онкология. – 2011. – Т.12, №4. – С. 194–202.

3. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы // Практическая онкология. – 2010. – Т.11. – №2. – С. 110–119.

4. El-Badry A., Sedrak H., Rashed L. Faecal Calprotectin in Differentiating between Functional and Organic Bowel Diseases // Arab Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol.11. – P. 70–73.

5. Engstrom P.F. Colorectal cancer // Clinical Oncology. – 2009. – Vol.79. – P. 361–370.

6. Kahlenberg M.S., Sullivan J.M., Witmer D.D., Petrelli N.J. Molecular prognostics in colorectal cancer // Surg. Oncol. – 2008. – Vol.12. – P. 173–186.

References

1. Ivantsov A.O., Matsko D.E. *Prakticheskaja onkologija,* 2011, vol. 12, no.4, pp. 185–193.

2. Imyanitov E.N. *Prakticheskaja onkologija,* 2011, vol. 12, no. 4, pp. 194–202.

3. Sergeyev N.s., Marshutina N.v. *Prakticheskaja onkologija,* 2010, vol. 11, no. 2, pp. 110–119.

4. El-Badry A., Sedrak H., Rashed L. *Arab Journal of Gastroenterology*, 2010, no. 11, pp. 70–73.

5. Engstrom P.F. *Clinical Oncology*, 2009, vol. 79, pp. 361–370.

6. Kahlenberg M.S., Sullivan J.M., Witmer D.D., Petrelli N.J. *Surg. Oncol.,* 2008, vol. 12, pp. 173–186.

Рецензенты:

Абоян И.А., д.м.н., профессор, главный врач МЛПУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростов-на-Дону;

Фатхи В.А., д.т.н., профессор, заведующий кафедрой «Вычислительные системы и информационная безопасность» ГБОУ ВПО «Институт энергетики и машиностроения Донского государственного технического университета», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 03.08.2012.

УДК 617-001.17+612.017.11

ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И МОРФОЛОГИЯ ОЧАГА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Осиков М.В., Лихачева А.Г., Телешева Л.Ф.

ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», Челябинск, www.chelsma.ru

Исследование выполнено на 60 белых нелинейных крысах. Термическую травму кожи IIIA степени площадью 4% моделировали контактом с нагретой до 100°С поверхностью. В периферической крови определяли количество лейкоцитов и их популяций, поглотительную и килинговую способность фагоцитов, в микропрепаратах кожи исследовали клеточный состав инфильтрата дермы дна и края ожоговой раны. Установлено, что при экспериментальной термической травме в периферической крови наблюдаются нейтрофильный лейкоцитоз и лимфоцитопения, возрастают поглотительная и спонтанная киллинговая способности фагоцитов, функциональный резерв киллинговой способности фагоцитов падает по мере увеличения спонтанной активности. Количественный состав и функциональная способность фагоцитов восстанавливается к 28 суткам после термической травмы. Морфогенез очага повреждения представлен инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами, затем – лимфоцитами и гистиоцитами и наконец фибробластами. Количество нейтрофилов в очаге повреждения нарастает по мере их увеличения в периферической крови, а количество лимфоцитов в кровотоке уменьшается по мере увеличения их представительства в очаге.

Ключевые слова: термическая травма, эксперимент, врожденный иммунитет, фагоциты, количество, функция, морфология очага повреждения

THE INNATE IMMUNITY INDICATORS AND LESION MORPHOLOGY IN EXPERIMENTAL THERMAL INJURY

Osikov M.V., Likhacheva A.G., Telesheva L.F.

Chelyabinsk State Medical Academy of Health Ministry of Russia, Chelyabinsk, www.chelsma.ru

The study analyzes 60 white non-linear rats. Third-A degree skin burn injury, covering 4% of the surface, was modeled by the application of a 100°C heat source. The number of leukocytes and their populations, as well as absorption and killing capacity of phagocytes were determined in the peripheral blood. The cellular composition of the infiltrate in the bottom part of the dermis and the edge of the burn wound was examined in micropreparations. Neutrophilic leukocytosis and lymphocytopenia are found to be observed in the peripheral blood in induced thermal injury. Absorption and spontaneous phagocytic killing capacity increases, and functional reserve of phagocytic killing capacity decreases with the spontaneous activity increase. The quantitative composition and functional capacity of phagocytes is restored by 28 day following thermal injury. Morphogenesis of the lesion presents infiltration of polymorphonuclear leukocytes, and then – lymphocytes and histiocytes, and finally fibroblasts. The number of neutrophils in the focus of the injury increases with their increase in the peripheral blood and the lymphocytes number in the blood decreases with their increase in the injury focus.

Keywords: thermal injury, experiment, innate immunity, phagocytes, quantity, function, morphology of the lesion

Термическая травма является актуальной медико-социальной проблемой. В РФ в 2009 году ожоги зарегистрированы у 313,5 тыс. человек, их распространенность не имеет тенденции к уменьшению [7]. По данным ВОЗ, термические поражения занимают 3 место среди других травм, в РФ на долю термической травмы приходится 10–11%. Неуклонный рост числа обожженных связан с увеличением техногенных катастроф, обусловленных взрывами и пожарами, боевыми травмами в зоне военных конфликтов, бытовыми и другими факторами. Высокая летальность при термической травме обусловлена быстрым развитием полиорганной недостаточности в связи с интенсивной болевой импульсацией, гиповолемией и гемоконцентрацией, гипоксией, эндогенной интоксикацией, эскалацией процессов свободнорадикального окисления, а также изменением иммунного статуса организма [2, 3, 9, 10, 11]. Понимание иммунологических аспектов течения термической травмы является предпосылкой для совершенствования методов диагностики и терапии, а также профилактики гнойно-септических осложнений в комбустиологии. Экспериментальное моделирование термической травмы позволяет детально, в установленные сроки проследить динамику изменений иммунореактивности организма в сопоставлении с морфогенезом ожоговой раны.

Цель исследования – изучить количественные и качественные показатели клеточного врожденного иммунитета и их связь с морфологией очага повреждения при экспериментальной термической травме.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на 60 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–220 г., находящихся в стандартных условиях вивария на типовом рационе в соответствии с нормами, утвержденными Приказом Минздрава СССР № 1179 от 10.10.1983 г., свободном

доступе к пище и воде при 12–14-часовом световом дне. Все манипуляции с экспериментальными животными выполнялись в соответствии с правилами гуманного отношения к животным, методическими рекомендациями по их выведению из опыта и эвтаназии, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.) и положениями Хельсинской Декларации ВОЗ (1997).

Для создания модели термической травмы использовали плоскодонный стеклянный стакан из химического стекла с диаметром дна 4 см, наполненный дистиллированной водой с температурой 100 °С. Время контакта с кожей для моделирования термической травмы IIIA степени составляет 30 секунд. Морфологическим критериями термической травмы IIIA степени являлся коагуляционный некроз до сосочкового слоя дермы. При расчете поверхности тела с использованием формулы Мее-Рубнера в модификации Lee (1929) относительная площадь ожога составила около 4 %. Периферическую кровь забирали из хвостовой вены на 1, 3, 7, 14, 28 сутки от термической травмы, для приготовления микропрепаратов иссекали кожу с подлежащей подкожной жировой клетчаткой в области края и дна раны на 7, 14, 21, 28 сутки.

Количество лейкоцитов в периферической крови определяли общепринятым меланжерным методом в камере Горяева [8]. Лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, фиксированных метиловым спиртом и окрашенных азур II-эозином по Романовскому-Гимзе. Исследование поглотительной способности фагоцитов периферической крови проводили с использованием частиц монодисперсного полистерольного латекса, учитывали активность фагоцитоза – % клеток, захвативших хотя бы одну частицу латекса, интенсивность фагоцитоза – число поглощенных микросфер латекса в 100 подсчитанных клетках и фагоцитарное число – число поглощенных микросфер латекса на один фагоцит [1]. Исследование киллинговой способности фагоцитов периферической крови проводили с использованием спонтанного и индуцированного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) по методу А.Н. Маянского и М.Е. Виксмана (1979) с вычислением активности и интенсивности реакции [1]. Микроскопическое изучение гистологических срезов кожи, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили на микроскопе «Leika DMRXA» (Германия), морфометрические исследования осуществляли с помощью компьютерной программы анализа изображений «Image Scope M» (Россия). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows» [6]. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и Вальда-Вольфовитца. При множественных сравнениях вводили поправку Бонферрони. Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Отличия считали статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные клеточные элементы, обеспечивающие реализацию врожденного иммунитета, – это фагоциты периферической крови. Однако интенсивность их функциональной активности тесно сопряжена с количественным представительством в крови и исходным уровнем активации в соответствии с правилом Вильдера-Лейтеса [4, 5]. В связи с этим первоначально исследовали количественный состав лейкоцитов в периферической крови, результаты представлены в табл. 1 и 2. На 1 сутки термической травмы количество лейкоцитов достоверно не изменяется, имеется тенденция к их увеличению. Лейкоцитарная формула в относительных величинах также не претерпевает изменений, однако пересчет показателей на общее количество лейкоцитов обнаружил увеличение нейтрофилов за счет палочкоядерных и сегментоядерных форм, обусловленный, по всей видимости, гемоконцентрацией и перераспределением нейтрофилов в кровотоке. Значительные изменения количественного состава лейкоцитов зафиксированы на 3 сутки наблюдения: общее количество лейкоцитов увеличилось на 132 % и было обусловлено преимущественно нейтрофилами, количество палочкоядерных форм возросло примерно в 6 раз, сегментоядерных – в 2,6 раза. Содержание лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов значимо не отличалось от контрольной группы. Лейкоцитоз в периферической крови сохранялся на 7 сутки термической травмы, однако в лейкоцитарной формуле в это время наблюдались неоднозначные изменения: количество нейтрофилов сохранялось повышенным и не отличалось от 3 суток наблюдения, но количество лимфоцитов в относительных и абсолютных величинах снижалось на 53 и 18 % соответственно. Такая же картина крови наблюдалась и на 14 сутки эксперимента. Общее количество лейкоцитов, содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов было выше, чем в контрольной группе. Следует отметить снижение выраженности нейтрофильного лейкоцитоза, о чем свидетельствуют значимые отличия общего количества лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов на 14 сутки по сравнению с 3 и 7 сутками наблюдения. В то же время выраженность лимфоцитопении нарастала, абсолютное количество лимфоцитов снижалось на 33 % от значений контрольной группы. На 28 сутки термической травмы общее количество лейкоцитов в крови возвращалось к уровню контрольной группы, достоверные изменения в лейкоформуле включали увеличение палочкоядерных нейтрофилов в относительных и абсолютных величинах, при этом их количество было меньше, чем на 3 и 7 сутки наблюдения.

Таблица 1

Количественный состав лейкоцитов периферической крови при экспериментальной термической травме

Группы животных / Показатели	Группа 1 Интактные *n* = 18	Группа 2 1 сутки ТТ *n* = 8	Группа 3 3 сутки ТТ *n* = 8	Группа 4 7 сутки ТТ *n* = 8	Группа 5 14 сутки ТТ *n* = 8	Группа 6 28 сутки ТТ *n* = 7
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,78 ± 0,53	4,75 ± 0,92	8,75 ± 1,05*	12,13 ± 1,38* #	8,50 ± 1,10*	7,00 ± 1,14*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	37,11 ± 2,36	44,75 ± 4,86	56,50 ± 2,08*	57,88 ± 2,83*	56,88 ± 2,46*	37,57 ± 5,76^ & @
Нейтрофилы, %	39,89 ± 2,19	49,50 ± 4,91	65,25 ± 2,02* #	70,00 ± 2,74* #	65,38 ± 3,33* #	44,57 ± 6,42^ & @
Лимфоциты, %	50,39 ± 2,04	44,50 ± 5,09	28,63 ± 1,99* #	23,63 ± 3,08* #	24,63 ± 4,02* #	45,86 ± 1,99
Моноциты, %	7,78 ± 1,42	5,38 ± 0,86	5,88 ± 0,44	6,25 ± 0,77	9,50 ± 1,99	9,43 ± 1,62
Эозинофилы, %	1,94 ± 0,61	0,38 ± 0,18	0,25 ± 0,25	0,13 ± 0,13	0,50 ± 0,19	0,14 ± 0,14
Базофилы, %	0	0,25 ± 0,16	0	0	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 * – статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1, # – группой 2, ^ – группой 3, & – группой 4, @ – группой 5, ~ – группой 6 по критерию Манна-Уитни, WW- критерию Вальда-Вольфовитца.

Таблица 2

Количественный состав лейкоцитов периферической крови при экспериментальной термической травме

Группы животных / Показатели	Группа 1 Интактные *n* = 18	Группа 2 1 сутки ТТ *n* = 8	Группа 3 3 сутки ТТ *n* = 8	Группа 4 7 сутки ТТ *n* = 8	Группа 5 14 сутки ТТ *n* = 8	Группа 6 28 сутки ТТ *n* = 7
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	8,34 ± 0,98	11,75 ± 0,56	19,36 ± 1,84* #	15,30 ± 2,96*	12,11 ± 0,85* ^	11,81 ± 1,28^
Палочкоядерные нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л	0,27 ± 0,06	0,57 ± 0,10*	1,82 ± 0,29* #	2,09 ± 0,66* #	1,08 ± 0,19* ^ &	0,79 ± 0,13*^&
Сегментоядерные нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л	3,06 ± 0,39	5,24 ± 0,62*	10,89 ± 1,04* #	8,82 ± 1,68*	6,95 ± 0,64*	4,54 ± 0,94^
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л	3,33 ± 0,14	5,81 ± 0,64*	12,70 ± 1,29* #	10,91 ± 2,31*	8,03 ± 0,82*	5,34 ± 1,04^
Лимфоциты, $\cdot 10^9$/л	4,16 ± 0,49	5,25 ± 0,72	5,46 ± 0,58	3,40 ± 0,54* (WW)	2,79 ± 0,29*^(WW)	5,44 ± 0,96
Моноциты, $\cdot 10^9$/л	0,75 ± 0,16	0,61 ± 0,07	1,18 ± 0,14	0,98 ± 0,20	1,23 ± 0,31	1,02 ± 0,13
Эозинофилы, $\cdot 10^9$/л	0,11 ± 0,14	0,05 ± 0,02	0,02 ± 0,02	0,01 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,02 ± 0,02
Базофилы, $\cdot 10^9$/л	0	0,03 ± 0,02	0	0	0	0

Таким образом, при экспериментальной термической травме в периферической крови на 3–14 сутки наблюдения фиксируется лейкоцитоз, обусловленный увеличением количества нейтрофилов. Нейтрофилия обусловлена стимуляцией миелоидного ростка костного мозга, о чем свидетельствует значительное увеличение молодых форм нейтрофилов, а срок наблюдения является достаточным периодом от индукции повреждения, формирования очага термической травмы, продукции и секреции аутокоидов миелопоэз-стимулирующего действия до образования нейтрофилов de novo в костном мозге. Лимфоцитопения, зафиксированная на 7–14 сутки наблюдения, вероятно, является следствием усиленной гибели лимфоцитов в кровотоке под влиянием медиаторов воспаления, попадающих в кровь при нарушении автономии очага повреждения и/или их избыточной продукции в очаге, некоторые из которых, в частности туморнекротический фактор, обладают способностью индуцировать апоптоз лимфоцитов. Кроме того, нельзя исключить роль эмиграции лимфоцитов из кровотока в очаг повреждения для обеспечения и участия в репаративных реакциях.

Результаты исследования функциональной активности фагоцитов периферической крови представлены в табл. 3. Установлено, что уже на 1 сутки термической травмы возрастала активность и интенсивность фагоцитоза, соответственно на 78 и 174 %. На 3 и 7 сутки наблюдался динамичный подъем активности и интенсивности фагоцитоза, фагоцитарного числа. Так, на 7 сутки процент клеток, захвативших хотя бы одну частицу латекса, увеличился в 1,3 раза, а количество частиц латекса, захваченных одним фагоцитом, – в 1,1 раза по сравнению с контрольной группой. На 14 сутки поглотительная способность фагоцитов снижалась по сравнению с 7 сутками наблюдения, но

оставалась повышенной относительно контрольной группы. На 28 сутки количество активно поглощающих фагоцитов, а также количество частиц латекса, поглощенных одним фагоцитом, статистически значимо не отличалось от контрольной группы.

Таблица 3

Поглотительная и киллинговая способности фагоцитов периферической крови при экспериментальной термической травме

Группы животных / Показатели	Группа 1 Интактные $n = 18$	Группа 2 1 сутки ТТ $n = 8$	Группа 3 3 сутки ТТ $n = 8$	Группа 4 7 сутки ТТ $n = 8$	Группа 5 14 сутки ТТ $n = 8$	Группа 6 28 сутки ТТ $n = 7$
НСТ-тест спонт., активность, %	18,00 ± 2,46	29,88 ± 4,17*	26,75 ± 2,62*	25,75 ± 2,69*(WW)	26,33 ± 3,75*(WW)	22,86 ± 1,68
НСТ-тест спонт., интенсивность, у.е.	0,27 ± 0,04	0,43 ± 0,02*	0,35 ± 0,03	0,35 ± 0,04	0,35 ± 0,04	0,32 ± 0,02
НСТ-тест индуцир., активность, %	28,90 ± 4,21	25,38 ± 2,53	20,25 ± 2,95*	18,75 ± 2,51*	31,33 ± 3,33	25,71 ± 1,98
НСТ-тест индуцир., интенсивность, у.е.	0,40 ± 0,08	0,34 ± 0,03	0,26 ± 0,05	0,26 ± 0,04*	0,44 ± 0,06* #	0,36 ± 0,03
Активность фагоцитоза, %	31,23 ± 2,76	59,25 ± 3,99*	74,25 ± 2,97*	78,00 ± 3,16* #	53,67 ± 5,85* ^ &	45,43 ± 7,15^ &
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	0,69 ± 0,07	1,89 ± 0,43*	3,54 ± 0,58*	2,76 ± 0,24*	1,76 ± 0,76*	1,54 ± 0,27* ^
Фагоцитарное число, у.е.	2,23 ± 0,13	2,99 ± 0,53*	34,59 ± 0,63*	3,49 ± 0,17*	2,86 ± 0,82*	2,78 ± 0,45* ^

При оценке киллинговой способности фагоцитов периферической крови установлено, что в спонтанных условиях уже на 1 сутки термической травмы возрастает количество фагоцитов, восстанавливающих НСТ, такая тенденция сохраняется на 3, 7 и 14 сутки эксперимента, к 28 суткам активность НСТ-теста возвращается к уровню интактных животных. В то же время интенсивность спонтанного НСТ-теста увеличивается только на 1 сутки, достоверно не отличается от группы контроля в другие сроки наблюдения. Заслуживает внимания факт снижения активности и интенсивности индуцированного НСТ-теста на 3 и 7 сутки термической травмы, вероятно, гиперфункция фагоцитов приводит к снижению их внутриклеточного окислительного функционального резерва. Предположение подтверждают данные корреляционного анализа. Показано, что на 3 и 7 сутки показатели индуцированного НСТ-теста снижаются по мере увеличения показателей спонтанного НСТ-теста: для активности коэффициент корреляции Спирмена $R = –0,77$ и $R = –0,39$ соответственно на 3 и 7 сутки ($p < 0,05$), для интенсивности $R = –0,73$ и $R = –0,33$ соответственно ($p < 0,05$).

Итак, при экспериментальной термической травме функциональная активность фагоцитов периферической крови изменяется неоднозначно. С одной стороны, увеличивается поглотительная способность фагоцитов с 1 по 14 сутки наблюдения, при этом возрастает как количество активно фагоцитирующих клеток, так интенсивность захвата объектов фагоцитоза. С другой стороны, спонтанная киллинговая способность фагоцитов возрастает на 1–14 сутки, а функциональный резерв фагоцитов, оцениваемый в индуцированном НСТ-тесте, снижается на 3–7 сутки наблюдения. Функциональная активность фагоцитов восстанавливается к 28 суткам после термической травмы.

Системные изменения врожденного и адаптивного иммунитета при термической травме обусловлены формированием и эволюцией очага повреждения. Интенсивность клеточных и гуморальных реакций, протекающих в очаге термической травмы, определяет выраженность вторичной альтерации и как следствие интенсивность системных изменений.

При исследовании микропрепаратов кожи установлено, что на 7 сутки эксперимента дно раны покрыто струпом, в дерме наблюдается инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, лимфоцитами, кровоизлияния, отек. На 14 сутки наблюдения поверхность раны покрыта слоем из ядерного детрита, фибрина, лейкоцитов, лизированных эритроцитов. В подлежащей ткани густая неотграниченная лейкоцитарная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, лимфоцитами, венозное полнокровие, диапедезные кровоизлияния. В зоне раны придатки кожи не определяются. По краю раны в отдельных препаратах появляется слой из 2–3 эпителиальных клеток, отделяющий некротический слой, фибробласты приобретают параллельную ориентировку, большое количество гистиоцитов. Появляется слой вертикальных сосудов. Под струпом появляется узкий слой фибробластов, ориентированных парал-

лельно дну раны. На 21 сутки термической травмы в области дна раны виден только струп, в дерме полнокровие, лейкоцитарная инфильтрация из полиморфно-ядерных лейкоцитов, дефект эпителиальной выстилки. Придатки кожи отсутствуют. В краях раны под эпителием видны диапедезные кровоизлияния, «надвигается» эпителиальный пласт с ороговевающим слоем. Количество слоев клеток в эпидермисе по краям раны 6–8. Тучных клеток нет, в области края – все клетки дегранулированы, местами только россыпь гранул. На 28 сутки эксперимента дно раны покрыто струпом, содержащим ядерный детрит, фибрин, лейкоциты, лизированные эритроциты. Под ним ткань густо инфильтрирована нейтрофилами, наблюдается венозное полнокровие. В дистальном конце раны эпителиальный пласт нарастает на дно раны, фиксируется 2–3 слоя, а по краю раны 4–5 слоев клеток многослойного плоского ороговевающего эпителия, с широким роговым слоем. Коллагеновые волокна приобретают параллелльное расположение относительно поверхности раны. В дерме васкулит, повышенное количество клеток вокруг сосудов, зерен гемосидерина.

Для морфологической оценки динамических изменений в очаге повреждения при термической травме использованы количественные показатели клеточного состава дна и края раны, ширина клеточного слоя, а также дифференцированный подсчет количества нейтрофилов, лимфоцитов, гистиоцитов и фибробластов. Результаты представлены в табл. 4. Максимальное количество клеток и ширина клеточного слоя по краю раны фиксируются на 7 и 14 сутки, к 21 и 28 суткам они снижаются и значимо отличаются от соответствующих показателей 7 и 14 суток. Динамика клеточного представительства в очаге термической травмы отражает известные закономерности эволюции очага повреждения: на начальных этапах превалируют полинуклеарные лейкоциты, которые постепенно заменяются мононуклеарами и фибробластами. На 7 сутки эксперимента в очаге ожоговой раны присутствует значительное количество нейтрофилов, лимфоцитов и гистиоцитов с преобладанием клеток нейтрофильного ряда. К 14 суткам термической травмы количество нейтрофилов снижается более чем в 2 раза по сравнению с 7 сутками, увеличивается представительство лимфоцитов и фибробластов. На 21 сутки эксперимента количество нейтрофилов в очаге снижается в 14 раз по сравнению с 7 сутками и в 5,6 раза по сравнению с 14 сутками, представительство лимфоцитов снижается в 2,3 раза по сравнению с 14 сутками. В это же время существенно возрастает содержание фибробластов (в 6,3 раза по сравнению с 7 сутками и на 43 % по сравнению с 14 сутками наблюдения). На 28 сутки термической травмы нейтрофилы практически исчезают из очага повреждения, их представительство составляет не более 1 клетки в поле зрения, значимо по сравнению с 7 и 14 сутками снижается содержание лимфоцитов, при этом, количество гистиоцитов и фибробластов остается на уровне 7–14 суток.

Таблица 4

Количественный состав клеток ожоговой раны
при экспериментальной термической травме

Группы животных / Показатели	Группа 2 7 сутки ТТ *n* = 10	Группа 3 14 сутки ТТ *n* = 10	Группа 4 21 сутки ТТ *n* = 10	Группа 5 28 сутки ТТ *n* = 10
Кол-во клеток дна раны, ед./поле зрения	– (струп)	– (струп)	– (струп)	2,77 ± 0,08
Кол-во клеток края раны, ед./поле зрения	7,28 ± 0,44	8,55 ± 0,29	5,97 ± 0,62	4,20 ± 0,16* #
Ш Ширина клеточного слоя дна раны, мкм	– (струп)	– (струп)	– (струп)	43,40 ± 1,75
Ширина клеточного слоя края раны, мкм	11,96 ± 0,87	9,93 ± 0,33	5,75 ± 0,63*	8,78 ± 3,10
Нейтрофилы, ед./ поле зрения	70,53 ± 7,98	27,96 ± 1,63*	4,95 ± 1,70* #	0,08 ± 0,05* # ^
Лимфоциты, ед./ поле зрения	12,95 ± 0,06	15,73 ± 1,68	7,04 ± 0,44* #	7,04 ± 0,81* #
Гистиоциты, ед./ поле зрения	18,10 ± 0,22	14,68 ± 0,58	13,27 ± 1,79*	11,32 ± 0,31*
Фибробласты, ед./ поле зрения	2,70 ± 0,48	11,92 ± 1,18*	17,08 ± 3,64*	16,28 ± 0,49* #

Примечание. * – статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 2, # – группой 3, ^ – группой 4 по критерию Манна–Уитни.

Таким образом, в очаге термической травмы на 7–14 сутки наблюдения клеточный состав представлен преимущественно полиморфно-ядерными лейкоцитами, лимфоцитами и гистиоцитами, в динамике наблюдения с 14 по 28 сутки прогрессивно снижается количество нейтрофилов, с 21 суток снижается количество лимфоцитов и гистиоцитов, с 14 суток эксперимента возрастает содержание фибробластов. Очевидно, что представительство и динамика клеточного состава очага повреждения при тер-

мической травме вносит вклад в изменение клеточного представительства лейкоцитов в периферической крови. Для подтверждения данного факта был применен корреляционный анализ. Установлены положительная сильная связь между количеством нейтрофилов в периферической крови и их представительством в очаге повреждения на 3 и 7 сутки наблюдения ($R = 0,72$ и $R = 0,61$ соответственно; $p < 0,05$) и отрицательная сильная связь между аналогичными показателями лимфоцитов ($R = -0,64$ и $R = -0,78$ соответственно; $p < 0,05$).

Выводы

1. При экспериментальной термической травме в периферической крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз и лимфоцитопения на 3–14 сутки наблюдения, количественный состав лейкоцитов восстанавливается к 28 суткам.

2. Поглотительная и спонтанная киллинговая способности фагоцитов периферической крови возрастает на 1–14 сутки после термической травмы. Функциональный резерв киллинговой способности фагоцитов падает по мере увеличения спонтанной киллинговой активности. Функциональная способность фагоцитов восстанавливается к 28 суткам наблюдения.

3. Морфогенез очага повреждения при термической травме представлен первоначальной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами (7 сутки наблюдения), затем – лимфоцитами и гистиоцитами (14 сутки) и фибробластами (21–28 сутки).

4. Количество нейтрофилов в очаге повреждения нарастает по мере их увеличения в периферической крови, а количество лимфоцитов в кровотоке уменьшается по мере увеличения их представительства в очаге.

Список литературы

1. Вазина И.Р., Бугров С.Н., Бухвалов С.А. Термическая травма: летальность, причины смерти, диагностические ошибки и ятрогенные осложнения // II съезд комбустиологов России: сб. науч. трудов. – М., 2008. – С. 11–13.

2. Воробьев А.В. Некоторые физико-биохимические свойства биологических жидкостей крыс при модельной термической травме / А.В. Воробьев, А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, А.М. Размахов и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 4. – С. 404–406.

3. Долгушин И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. – Екатеринбург, 2001. – 256 с.

4. Копанев В.И. Влияние исходной величины параметра на его изменение при внешних воздействиях / В.И. Копанев, В.В. Власов // Изв. АН СССР. Сер. биол. – 1986. – № 1. – С. 96.

5. Осиков М.В. Реактивные изменения клеточно-гуморальной системы организма как типовой патологической процессии его регуляции реактантами острой фазы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2008. – 44 с.

6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

7. Социально-значимые заболевания населения России в 2010 году (статистические материалы). – М.: Изд-во ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздравсоцразвития России, 2011. – 66 с.

8. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. – София: Медицина и физкультура, 1968. – 1064 с.

9. Черешнев В. А., Гусев Е.Ю. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, №2. – С. 17–22.

10. D'Arpa N. Circulating dendritic cells following burn / N.D'Arpa, A. Accardo-Palumbo, G. Arnato et al // Burns. – 2009. Vol. 35, № 4. – P. 513–518.

11. Parihar A. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury / A. Parihar, M.S. Parihar, S. Milner, S. Bhat // Burns. – 2008. – Vol. 34. – P. 6–17.

References

1. Vazina I.R., Bugrov S.N., Buxvalov S.A. *Termicheskaya travma: letal`nost', prichiny' smerti, diagnosticheskie oshibki i yatrogenny'e oslozhneniya* (Thermal trauma: lethality, causes of death, diagnostic mistakes and yatrogenny complications) *s``ezd kombustiologov Rossii: sb. nauch. trudov.* Moscow, 2008. pp. 11–13.

2. Vorob`ev A.V., Martusevich A.K., Solov`eva A.G., Razmaxov A.M., *Byulleten` e`ksperimental`noj biologii i mediciny'*, 2009, no. 4, pp. 404–406.

3. Dolgushin I.I., Buxarin O.V. *Nejtrofily' i gomeostaz* [Neutrophils and homeostasis]. Ekaterinburg, 2001. 256 p.

4. Kopanev V.I., Vlasov V.V. *AN SSSR.Ser. biol.* 1986, no. 1, p. 96.

5. Osikov M.V. *Reaktivny'e izmeneniya kletochno-gumoral`noj sistemy' organizma kak tipovoj patologicheskoj processii ego regulyaciya reaktantami ostroj fazy'* [Jet changes of cellular and humoral system of an organism as standard pathological processions its regulation by reaktant of a sharp phase], Avtoref. dis. d-ra med. nauk. CHelyabinsk, 2008. 44 p.

6. Rebrova O.YU. *Statisticheskij analiz medicinskix danny'x. Primenenie paketa prikladny'x programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of a package of the applied STATISTICA programs]. Moscow, Media Sfera, 2006. 312 p.

7. Social`no-znachimy'e zabolevaniya naseleniya Rossii v 2010 godu(statisticheskie materialy') [Social and significant diseases of the population of Russia in 2010]. Moscow, Publishing house of Federal State Budgetary Institution TSNIIOIZ of the Ministry of Public Health and Social Development of Russia, 2011. 66 p.

8. Todorov J. *Klinicheskie laboratorny'e issledovaniya v pediatrii* [Clinical laboratory researches in pediatrics]. Sofia: Medicine and physical culture, 1968. 1064 p.

9. CHereshnev V. A., Gusev E.YU. *Citokiny' i vospalenie*, 2002, T.1, no. 2, pp. 17–22.

10. D'Arpa N. Circulating dendritic cells following burn / N.D'Arpa, A. Accardo-Palumbo, G. Arnato et al // Burns. 2009. Vol. 35, no. 4. pp. 513–518.

11. Parihar A. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury / A. Parihar, M.S. Parihar, S. Milner, S. Bhat // Burns. 2008. Vol. 34. pp. 6–17.

Рецензенты:

Абрамовских О.С., д.м.н., старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Челябинск;

Сашенков С.Л., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 24.08.2012.

УДК 159.942: 614.253

ПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДИНАМИЧЕСКОГО РАССОГЛАСОВАНИЯ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ВЫГОРАНИИ У ВРАЧЕЙ-СПЕЦИАЛИСТОВ МОЛОДОГО, СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Парфёнов Ю.А.

Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, Санкт-Петербург, e-mail: my-internety@yandex.ru

Разработана многомерная математико-статистическая (факторная) модель патогенеза дисрегуляторных проявлений функционального состояния динамического рассогласования у врачей-специалистов молодого, среднего и пожилого возраста с синдромом профессионального выгорания, которая включает 5 факторов (аффективно-ассоциированная психосенсорная диссолюция (35,25% дисперсии); механизмы самодетерминации (19,37% дисперсии); компенсаторные механизмы (11,12% дисперсии); психовегетативная симптоматика (4,12% дисперсии); неврозоподобная симптоматика (3,91% дисперсии)), объясняющих 73,77% общей дисперсии функционального состояния. Определена роль таких психологических факторов, как нервно-психическая устойчивость, копинг-стратегии, механизмы психологической защиты, психосемантическое пространство самоотношения, астеническая, гипотимическая, обсессивно-фобическая, ананкастная симптоматика, динамические характеристики тормозных процессов и эмоциональная лабильность в формировании функционального состояния динамического рассогласования при профессиональном выгорании у врачей-специалистов разного возраста. Раскрыты взаимосвязи описанных компонентов, представлена структурно-функциональная модель развития функционального состояния.

Ключевые слова: врач, профессиональное выгорание, возраст, психопатологическая симптоматика, механизмы психологической защиты

PATHOGENESIS OF DYNAMIC FUNCTIONAL DIVERGENCE IN OCCUPATIONAL BURNOUT AMONG SPECIALIST DOCTOR YOUNG, MIDDLE-AGED AND ELDERLY

Parfenov Y.A.

Saint-Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, St. Petersburg, e-mail: my-internety@yandex.ru

A multivariate mathematical-statistical (factor) model of pathogenesis of disregulatory manifestations of functional state of the dynamic error in medical specialists of young, middle and old age with professional burnout syndrome, which includes five factors (affective-associated psychosensory dissolution (35,25% of the variance), mechanisms of self-determination (19,37% of variance), compensatory mechanisms (11,12% of the variance), psycho-vegetative symptoms (4,12% of variance); pseudoneurosis symptoms (3,91% of the variance)), explaining 73,77% of the total variance of the functional state was developed. The role of psychological factors, such as neuro-psychological stability, coping strategies, psychological defense mechanisms, psychosemanticself-relation space, asthenic, hypothymic, obsessive-phobic, anancastic symptoms, the dynamic characteristics of the inhibitory processes, and emotional lability in the formation of functional stateof the dynamic error in professional burnout among medical specialists of young, middle and elderly age was defined. Disclosed the relationship described components, is a structural and functional model of the functional state.

Keywords: physician, professional burnout, age, psychopathology symptoms, psychological defense mechanisms

Известно, что среди медицинских работников в целом отмечается повышенный уровень психиатрической заболеваемости, часто встречаются тревожные расстройства, депрессии, суицидальные попытки, злоупотребление алкоголем и наркотиками [1, 2]. Обследование 11600 работников государственной системы здравоохранения показало, что общая распространенность психических расстройств достигла 27%, при этом среди работающих в других сферах этот показатель составил 18%, а среди безработных – 30% [4].

Несмотря на давность изучения патогенеза и клинических проявлений, до настоящего времени в проблеме профессионального выгорания медицинского персонала остается много спорных и нерешенных вопросов [3, 5]. По-прежнему отсутствует оценка возрастных факторов в плане возможности их влияния на развитие расстройств функционального состояния, сопряженных с синдромом профессионального выгорания. Прежде всего, это касается типологических и личностных особенностей, включая тип нервной системы, генетическую предрасположенность, влияние психосоматических, когнитивных и других факторов [2, 3].

Все вышеизложенное обусловило выбор темы и цели настоящего исследования.

Цель исследования: разработать многомерную математико-статистическую модель патогенеза функционального состояния динамического рассогласования при профессиональном выгорании у врачей-

специалистов молодого, среднего и пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

Решение поставленных в работе задач осуществлялось путем проведения комплексного исследования, включавшего психопатологическое, клинико-физиологическое и психофизиологическое обследования 1029 врачей-специалистов г. Санкт-Петербурга, из них 754 женщины и 275 мужчин. В рамках исследования были выделены следующие возрастные подгруппы врачей: 30–40 лет (группа 1), 41–59 лет (группа 2), 60–68 лет (группа 3).

Клиническое обследование врачей проводили на базе Санкт-Петербургской городской больницы Святого Великомученика Георгия, Центра здоровья ГБУЗ ГП № 91 г. Санкт-Петербурга, Городского психоневрологического диспансера № 7 г. Санкт-Петербурга, медицинской части специального предприятия «Новое поколение», сети стоматологических поликлиник «ДОКТОР», травматологического отделения ГУЗ ГП № 16 г. Санкт-Петербурга, санатория с лечением «Заря» г. Санкт-Петербурга.

Исходя из задач исследования, в 2008–2012 годах нами было проведено эмпирическое исследование патопсихологической симптоматики профессионального выгорания, психофизиологических характеристик и индивидуально-психологических особенностей врачей-специалистов в процессе возрастной профессионализации (таблица) [7, 8].

Направления, объем и методики исследования

Направления исследования	Диагностический критерий	Количество	
1.	Исследование психофизиологических детерминант профессионального выгорания	Опросник структуры темперамента В.М. Русалова. Айзенка личностный опросник (Eysenck Personality Inventory, или EPI). Айзенка личностный опросник (Eysenck Personality Questionnaire, или EPQ)	504
2.	Исследование индивидуально-психологических предикторов профессионального выгорания	Методика УСК в адаптации Е.Ф. Бажина, С.А. Голыгиной, А.М. Эткинда. Опросник Кеннета Томаса (KennethThomas). Тест «SACS» (оценка особенностей копинг поведения). Тест Якоря карьеры» (оценка карьерных ориентаций личности). Многофакторный личностный опросник МЛО «Адаптивность». Методика КОС (коммуникативные и организаторские способности). Анкета «Прогноз-2». Тест СМИЛ. 16-факторный личностный опросник. Методика Т.В. Дембо и С.Я. Рубинштейна. Опросник «Самооценка личности» С.Р. Пантелеева. «Ориентировочная анкета» В. Смейкала и М. Кучера	525
3.	Исследование психопатологической симптоматики профессионального выгорания	Опросник невротических расстройств (ОНР-СИ). Я-структурного теста АММОНА (ISTA). Методика личностного дифференциала. Опросник психологических защит LSI (Индекс жизненного стиля). Шкала астении (ШАС)	525
4.	Выявление особенностей (структуры и уровней выраженности) дезадаптивных нервно-психических состояний у обследуемых врачей	Опрос жалоб по формализованным признакам, тесты САН, Шкала астении, Прогноз-2, цветовой тест, «Диагностика ФС ЦНС», РДО, Установление закономерностей, шкала тревожности Спилбергера-Ханина (сокращенный вариант), пробы Штанге, Генча, Руфье, регистрация ЧСС, АД, ЭЭГ.	187

Экспериментальные материалы, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке по стандартным программам для персональных компьютеров («SPSS», «Statistica-6») [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Содержательная база оценки функционального состояния у врачей-специалистов молодого, среднего и пожилого возраста с синдромом профессионального выгорания формировалась с позиций теории функциональных состояний, которая занимает одно из центральных мест в физиологии труда по своему методологическому и непосредственно практическому значению.

В структуре дисрегуляторных проявлений профессионального выгорания у врачей-специалистов молодого, среднего и пожилого возраста нами посредством применения клинико-психопатологического метода был проведен анализ симптомов пограничной реактивной патологии, исследована структура (синдромов) и их динамика (синдромокинез, синдромотаксис), а также определено отношение врача к своей профессии.

Далее в целях применения параметрических методов анализа к экспериментальным данным была проведена нелинейная нормализация данных клинико-психофизиологического исследования 396 врачей-специалистов, работающих в ЛПУ г. Санкт-Петербурга.

Для уменьшения размерности исходных данных с целью их экономного описания при условии минимальных потерь исходной информации был использован факторный анализ методом главных компонент с использованием вращения Varimax normalaized и осуществлен переход от множества исходных результатов клинико-психофизиологического исследования к существенно меньшему числу новых переменных – факторов патогенеза функционального состояния динамического рассогласования.

Факторный анализ эмпирических данных выявил наличие 5 факторов, объясняющих 73,77% общей дисперсии. Клинико-психофизиологическая характеристика факторов приводится ниже.

В первый фактор (35,25% общей дисперсии) вошли показатели, отражающие: деперсонализацию (0,7659), редукцию личных достижений (0,6082), эмоц. устойчивость (0,6448), самооценку (0,7645), общий показатель самоотношения (0,7863), самопринятие (0,7080), снижение скорости и точности психомоторных реакций (0,7506), депрессивные расстройства (0,5929), аффективную напряженность (0,5926), аффективную лабильность (–0,5806). Как видим, данный фактор включает в себя изменения в аффективной сфере и сфере психосенсорного синтеза у врачей-специалистов с синдромом профессионального выгорания. Таким образом, данный фактор можно определить как «аффективно-ассоциированную психосенсорную диссолюцию».

Второй фактор (19,37% дисперсии) включает также полярные характеристики, описывающие гипостеническое состояние, сопряженное с абулической симптоматикой в рамках патогенеза функционального состояния динамического рассогласования при синдроме профессионального выгорания у врачей-специалистов. В данный фактор входят следующие показатели: эмоциональное истощение (–0,6806), нервно-психическая устойчивость (0,6953); фактор «оценка» психосемантического анализа (0,7442); ассертивные действия (0,7971); поиск социальной поддержки (–0,5340); цереброастения (0,5110); ананкастические расстройства (-0,7503); конструктивная агрессивность (0,6734). Данный фактор можно определить в целом как «механизмы самодетерминации».

Третий фактор (11,12% дисперсии) включает показатели: ригидность (0,6074); способности к анализу (–0,5571); импульсивные действия (0,7285); компенсацию (–0,8231); проекцию (0,7743); дефицитарную агрессию (–0,5384); внешнее Я-отграничение конструктивное (–0,6463); внутреннее Я-отграничение конструктивное (–0,6174). Данный фактор отражает «компенсаторные механизмы».

Четвертый фактор (4,12% общей дисперсии) включает психофизиологические характеристики рассогласования функционального состояния: тревожность (0,5640); реактивные образования (0,8037); вегетативные нарушения (–0,5113); ипохондрические расстройства (0,6354). Данный фактор можно назвать «психовегетативные механизмы».

В пятый фактор (3,91% общей дисперсии) вошли показатели: невропатизация (0,6744); регрессия (–0,8026); тревожно-фобическое расстройство (0,8091); обсессивные расстройства (0,7278). Данный фактор в большей степени отражает реакцию невротического уровня непосредственно участвующих в процессе патогенеза механизмов. Как видим, данный фактор объединяет показатели, отражающие такую характеристику, как «неврозоподобная симптоматика».

Таким образом, факторный анализ, проведенный методом главных компонент, позволил сократить количество исходных детерминант патогенеза функционального состояния динамического рассогласования у врачей-специалистов молодого, среднего и пожилого возраста с синдромом профессионального выгорания путем выделения минимального набора общих параметров патогенеза функционального состояния, наиболее полно описывающих массив параметров симптоматики профессионального выгорания. В результате применения факторного анализа были выделены 34 наиболее информативных психологических качества, входящих в пять факторов, суммарная дисперсия которых, характеризующая полноту и достоверность их общности, составила 73,77%.

Регрессионная модель зависимости компенсации функционального состояния динамического рассогласования и саногенеза функционального состояния адекватного соответствия от уровня выраженности основных компонентов профессионального выгорания у врачей-специалистов молодого возраста с синдромом профессионального выгорания выглядела следующим образом:

$$Z_{м} = 0{,}224 \cdot X_1 + 0{,}239 \cdot X_2 + 0{,}171 \cdot X_3 + 0{,}216 \cdot X_4 + 0{,}150 \cdot X_5.$$

На выборке врачей-специалистов среднего возраста с синдромом профессионального выгорания:

$$Z_{с} = 0{,}216 \cdot X_1 + 0{,}209 \cdot X_2 + 0{,}153 \cdot X_3 + 0{,}210 \cdot X_4 + 0{,}212 \cdot X_5.$$

На выборке врачей-специалистов пожилого возраста с синдромом профессионального выгорания:

Первый кластер

$$Z_{п1} = 0{,}274 \cdot X_1 + 0{,}249 \cdot X_2 + 0{,}194 \cdot X_3 + 0{,}160 \cdot X_4 + 0{,}123 \cdot X_5.$$

Второй кластер

$$Z_{п2} = 0{,}191 \cdot X_1 + 0{,}159 \cdot X_2 + 0{,}286 \cdot X_3 + 0{,}162 \cdot X_4 + 0{,}202 \cdot X_5,$$

где Z – диагностический критерий ПВ (итоговое значение регрессионной функции для соответствующего возраста); X_1 – аффективно-ассоциированная психосенсорная диссолюция; X_2 – механизмы самодетерминации; X_3 – компенсаторные механизмы; X_4 – психовегетативная симптоматика; X_5 – неврозоподобная симптоматика;

Таким образом, по данным регрессионного анализа, у врачей-специалистов в возрасте 30–40 лет в рамках саногенеза функционального состояния адекватного соответствия наиболее значимыми оказались аффективно-ассоциированная психосенсорная диссолюция, механизмы самодетерминации и психовегетативная симптоматика; суммарное значение их диагностических коэффициентов равно 0,463. Следовательно, формирование функционального состояния адекватного соответствия осуществляется у врачей-специалистов 30–40 лет посредством активации психофизиологических резервов, связанных с устойчивостью аффективной сферы, активацией саногенетических механизмов аутопластической деперсонализации и реализацией компенсаторных механизмов психологической защиты для коррекции проявлений профессионального стресса.

Вместе с тем полученные данные указывают на то, что результативность коррекционных мероприятий при компенсации функционального состояния может быть повышена путем проведения тренингов саморегуляции и коррекции невротической симптоматики, как правило, истерического генеза, вклад (а следовательно, и задействованность) которых (по данным базовой регрессионной модели) относительно невысок.

Формирование функционального состояния адекватного соответствия осуществляется у врачей-специалистов 41–59 лет посредством активации диссоциативных механизмов, соматовегетативной симптоматики и невротической патологии для коррекции проявлений профессионального стресса.

По результатам иерархического кластерного анализа (Hierarchical Cluster Analysis), в обследуемой выборке врачей-специалистов в возрасте (60–68 лет) было выделено два кластера: первый кластер – врачи-специалисты с преобладанием тормозных процессов при реализации ФС ЦНС. Второй кластер – врачи-специалисты с превалированием низких значений анализа и синтеза информации.

Формирование функционального состояния адекватного соответствия осуществляется у врачей-специалистов 60–68 лет в рамках первого кластера посредством активации психофизиологических резервов, связанных с нормальными физиологическими изменениями, характеризующимися в первую очередь изменениями в работе блока регуляции тонуса и бодрствования: в нем происходит сдвиг в сторону преобладания тормозных процессов. В связи с этим возникают такие характерные феномены, как общая замедленность при выполнении различных действий, сужение объема психической активности при одновременной реализации различных программ. Наряду с этим сохранность ранее закрепленных форм профессиональной активности, связанных с функционированием блока приема, переработки и хранения информации, создает благоприятные предпосылки для успешной реализации сложившихся навыков профессиональной деятельности.

Формирование функционального состояния адекватного соответствия осуществляется у врачей-специалистов 60–68 лет в рамках второго кластера посредством активации психофизиологических резервов, связанных с избыточной активацией неадекватных механизмов аутопсихокоррекции. При клинико-психопатологическом анализе установлено, что у врачей описываемой группы достоверно более часто выявляется психосоматическая патология и превалируют два варианта невротической психокоррекции: лимитированная и аттитюдная.

Заключение

Многообразие клинических проявлений расстройств функционального состояния у врачей-специалистов разного возраста с симптоматикой профессионального выгорания обусловлено сложными взаимоотношениями между поведенческими, психофизиологическими, индивидуально-психологическими, психопатологическими и соматическими звеньями организма на фоне лимитированного использования механизмов аутопсихокоррекции, ригидного применения копинг-механизмов, нарушения структуры Я-концепции, несоответствия уровня притязаний уровню возможностей, повышенной тревожности, увеличения нейротизма, аффективных расстройств и дискоординирующих воздействий нервной системы.

Связь симптоматики профессионального выгорания со специализацией врачей обусловлена возможностями коллатерального аллиирования психической активности в рамках профессиональной деятельности различных групп специалистов при саногенезе функционального состояния динамического рассогласования.

Разработанная математико-статистическая (регрессионная) модель зависимости компенсации функционального состояния динамического рассогласования и саногенеза функционального состояния адекватного соответствия на выборке врачей-специалистов молодого, среднего и пожилого возраста с синдромом профессионального выгорания позволяет прогнозировать вероятность развития пограничных психических расстройств у врачей-специалистов и давать оценку их функциональному состоянию.

Список литературы

1. Апчел В.Я. Профессиональное выгорание у медицинских работников / В.Я. Апчел, В.Г. Белов, В.И. Говорун, Ю.А. Парфенов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 2. – С. 152–159.

2. Балахонов А.В. Эмоциональное выгорание у медицинских работников как предпосылка астенизации и психосоматической патологии // А.В. Балахонов, В.Г. Белов, Е.Д. Пятибрат, А.О. Пятибрат // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 3. – С. 57–71.

3. Белов В.Г. Патогенетические детерминанты психосоматических расстройств при артериальной гипертензии с синдромом профессионального выгорания / В.Г. Белов, Ю.А. Парфенов, С.А. Парфенов, С.Д. Колесников // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – Т.2, № 23. – С. 129–134.

4. Парфенов Ю.А. Профессиональное «выгорание» у медицинских работников / Ю.А. Парфенов, В.И. Говорун, В.Я. Апчел // Журнал Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 2 (22). – С. 22–30.

5. Парфенов Ю.А. Эмоциональное истощение как проявление дезадаптации у медицинских работников / Ю.А. Парфенов, Е.А. Никитин // Вестник психотерапии. – 2007. – № 21 (26). – С. 12–18.

6. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. – СПб.: Речь, 2008. – С. 230–236.

7. Посохова С.Т. Психодиагностика: конспект лекций. – М.: Изд-во АСТ, 2007. – С. 48–54.

8. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учеб. пособие. – Самара: Летопись, 2010. – 458 с.

References

1. Apchel, V.Ja, Belov, V.G., Govorun, V.I., Parfenov, Ju.A., 2008, «Professional burning out at medical workers», *Messenger of the Russian army medical college*, no 2, pp. 152–159.

2. Balahonov, A.V., Belov, V.G., Pjatibrat, E.D., Pjatibrat, A.O., 2009, «Emotional burning out at medical workers as the precondition of an astenizatsiya and psychosomatic pathology», *Messenger of the St. Petersburg university*, no 3, pp. 57–71.

3. Belov, V.G., Parfenov, Ju.A., Parfenov, S.A., Kolesnikov, S.D., 2010, «Pathogenetic determinants of psychosomatic disorders at arterial hypertension with a syndrome of professional burning out», *Messenger of the Russian army medical college*, no 2, pp. 129–134.

4. Nasledov, A.D., 2008, «Mathematical methods of psychological research», *SPb.: Speech*, pp. 230–236.

5. Parfenov, Ju.A., Govorun, V.I., Apchel, V.Ja., «Professional «burning out» at medical workers», *Messenger of the Russian army medical college*, no 2, pp. 22–30.

6. Parfenov, Ju.A., Nikitin, E.A., 2007, «Emotional attrition as disadaptation implication at medical workers», *Messenger of a psychotherapy*, no 21, pp. 12–18.

7. Posohova, S.T., 2007, «Psychodiagnosis: abstract of lectures», *Nuclear heating plant publishing house*, pp. 48–54.

8. Rajgorodskij, D.Ja., 2010, «Practical psychodiagnosis. Techniques and tests: ucheb.posoby», *Samara.: Chronicle*, pp. 458.

Рецензенты:

Дергунов А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ВМедА им. С.М. Кирова;

Белов В.Г., д.м.н., профессор кафедры психиатрии ВМедА им. С.М. Кирова.

Работа поступила в редакцию 06.09.2012.

УДК 616.24 006.6-085.277.3.001.81

ТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

[1]Полторацкий А.Н., [2]Прощаев К.И., [2]Ильницкий А.Н., [3]Рыжак Г.А., [4]Чаплыгина М.А., [5]Люцко В.В.

[1]Институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, e-mail: 1.5artem@gmail.com;
[2]АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, e-mail: a-ilnitski@yandex.ru;
[3]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, e-mail: galina@gerontology.ru;
[4]ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: marina.chaplygina.88@mail.ru;
[5]Медицинский центр «Ваша клиника», Москва, e-mail: belmedinvest@mail.ru

Химиотерапия рака легкого является одним из важнейших компонентов лечения, но возможности ее применения у лиц пожилого и старческого возраста ограничены в связи с ее токсичностью, наличием сопутствующей патологии и общим состоянием пожилых и старых пациентов. В ходе исследования было выявлено, что на конечное решение врача о выборе специального лечения рака легкого у пациентов с наличием феномена полиморбидности влияют такие факторы, как наличие артериальной гипертензии, перенесенный инфаркт миокарда, различные формы ишемической болезни сердца, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет 1 и 2 типа, сопутствующая патология почек. На основании проведенного анализа было выявлено, что таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого у лиц пожилого и старческого возраста по сравнению со «стандартной» химиотерапией сопровождается меньшей частотой усугубления течения хронической сердечной недостаточности по критерию усугубления функционального класса и случаев клинико-метаболической декомпенсации, нарастания гипергликемии и случаев, потребовавших перехода на инсулинотерапию у лиц с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, пожилой и старческий возраст, таргетная терапия, сопутствующая соматическая патология

THERAPY OF A LUNG CANCER AT ADVANCED AND SENILE AGE AND THE ACCOMPANYING SOMATIC PATHOLOGY TREATMENT PROBLEMS

[1]Poltorackij A.N., [2]Praschayeu K.I., [2]Il'nickij A.N., [3]Ryzhak G.A., [4]Chaplygina M.A., [5]Ljucko V.V.

[1]Institute of pulmonology of the St. Petersburg state medical university of Pavlov's Nominative, St. Petersburg, e-mail:1.5artem@gmail.com;
[2]NCO «Research medical center «Gerontologiya», Moscow, e-mail: a-ilnitski@yandex.ru;
[3]St.-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of Nord-West Department of Russian Academy Of Medical Sciences, St. Petersburg, e-mail: galina@gerontology.ru;
[4]Belgorod state national research university, Belgorod, e-mail: marina.chaplygina.88@mail.ru;
[5]Medical centers «Your clinic», Moscow, e-mail: belmedinvest@mail.ru

The chemotherapy of a lung cancer is one of the most important components of treatment, but possibilities of its application in geriatrics are limited due to its toxicity, existence of accompanying pathology and the general state of aged. During the research it was found out that a doctor's choice of a suitable cancer therapy for polymorbid patients is determined by such factors as existence of the arterial hypertension, old myocardial infarction, various forms of the coronary heart disease, acute cerebrovascular disease, diabetes 1 and 2 types, accompanying kidney pathology. On the basis of the carried-out analysis it was revealed that target therapy of a non-small-cell lung cancer of aged in comparison with «standard» chemotherapy is less frequently accompanied by aggravation in chronic heart insufficiency by worsening functional class as well as by cases of a clinico-metabolic decompensation, hyperglycemia increase and the cases, which demand insulinotherapy for patients with diabetes type 2.

Keywords: non-small-cell lung cancer , advanced and senile age, the target therapy, accompanying somatic pathology

Рак легкого является одной из ведущих причин смертей от злокачественных новообразований в разных возрастных группах. Химиотерапия в современной онкологии наряду с оперативным пособием и лучевым воздействием является одним из важнейших компонентов лечения. В то же время возможности применения химиотерапии у лиц пожилого и старческого возраста зачастую бывают ограничены в связи с ее токсичностью, с одной стороны, и наличием сопутствующей патологии и общим состоянием пожилых и старых пациентов, с другой стороны [1, 4]. С другой стороны,

химиотерапия усугубляет течение имеющейся сопутствующей патологии [2, 3, 5]. В связи с этим поиск специальных методов лечения рака легкого, кроме основной цели – лечения онкологического заболевания, должен идти и по пути минимизации влияния на сопутствующую патологию.

Цель исследования – провести сравнительный медико-организационный и клинический анализ влияния различных методов терапии рака легкого у пациентов пожилого и старческого возраста на течение сопутствующей патологии.

Материал и методы исследования

Проведенное исследование состояло из двух частей.

Первая часть была посвящена вопросу изучения медико-организационных аспектов оказания помощи больным старших возрастных групп с раком легкого. Выявлены и изучены проблемы, связанные с назначением специального лечения при НМКРЛ (немелкоклеточном раке легкого) у лиц пожилого и старческого возраста при наличии той или иной сопутствующей патологии. Для этой цели была сформирована исследуемая группа из 122 пациентов пожилого и старческого возраста с впервые выявленным раком легкого, в отношение которых проведен ретроспективный анализ оказания помощи; пациенты отобраны методом сплошной выборки. Возраст пациентов составил от 60 до 82 лет (средний возраст 69,2 ± 3,5 года), мужчин – 87 чел., женщин – 35 чел. Также была сформирована контрольная группа из 104 пациентов среднего возраста с впервые выявленным раком легкого; возраст пациентов в этой группе составил от 40 до 59 лет (средний возраст 48,1 ± 3,6 года), мужчин – 82 чел., женщин – 22 чел.

Во второй части проведенного исследования изучено в сравнительном клиническом аспекте влияние применения различных методов терапии рака легкого на течение сопутствующей патологии. Было сформировано 2 группы пациентов. В первую группы вошли пациенты, получавшие традиционную» (этапную) химиотерапию ($n = 31$): возраст пациентов составил от 60 до 86 лет (средний возраст 70,1 ± 4,0 года), мужчин – 24 чел., женщин – 7 чел. Вторую группу пациентов составили лица, получавшие таргетную терапию ($n = 31$): возраст пациентов составил от 60 до 86 лет (средний возраст 71,1 ± 3,1 года), мужчин – 26 чел., женщин – 5 чел.

Больные, выбывшие из исследования по причине смерти, в данный анализ включены не были.

Примененные методы терапии. У пациентов, которым применялась т.н. стандартная химиотерапия, использовались следующие схемы полихимиотерапии: гемзар (1250 мг/м^2) + карбоплатин (AUC6) – у 14 пациентов и таксол (220 мг/м^2) + цисплатин (80 мг/м^2) – у 10 больных. У пациентов, у которых применялась таргетная терапия, применялся эрлотиниб (Тарцева) в дозе 150 мг ежедневно. Эрлотиниб назначался по результатам молекулярно-генетического анализа. В этих группах сопутствующая терапия включала антиэметики (зофран, метоклопрамид) в стандартных дозах.

Для статистической обработки результатов исследования использован метод оценки значимости различий двух совокупностей путем применения критерия t-Стьюдента; для ранжирования статистических явлений применен факторный анализ и критерий F (Фишера). При проведении статистической обработки данных они 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

В первой части исследования, изучая аспекты, связанные с наличием у пациентов феномена полиморбидности, мы выявили, что на конечное решение врача о выборе специального лечения рака легкого достоверно ($p < 0,05$) влияли такие факторы как наличие артериальной гипертензии, перенесенный инфаркт миокарда, сопутствующая ИБС, сопутствующая ХСН, перенесенное ОНМК, сопутствующая бронхолегочная патология, сопутствующая патология почек, сопутствующая патология печени (табл. 1). Все клинические состояния, кроме сопутствующей патологии печени, достоверно чаще встречались и имели достоверно большее влияние на клиническое решение у пациентов старших возрастных групп, чем у пациентов среднего возраста.

При этом у пациентов пожилого и старческого возраста сопутствующая артериальная гипертензия имела место в 45 из 122 случаев (36,9%), перенесенный инфаркт миокарда в 9 случаях (7,3%), сопутствующая ИБС в 18 случаях (14,8%), сопутствующая ХСН в 51 случаях (41,8%), перенесенное ОНМК в 8 случаях (6,6%), сопутствующая бронхолегочная патология в 20 случаях (16,4%), сопутствующая патология почек в 24 случаях (19,7%), сопутствующая патология печени – в 6 случаях (4,9%). У пациентов среднего возраста сопутствующая артериальная гипертензия имела место в 19 из 104 случаев (18,3%), перенесенный инфаркт миокарда в 2 случаях (0,02%), сопутствующая ИБС в 6 случаях (5,8%), сопутствующая ХСН в 16 случаях (15,4%), перенесенное ОНМК в 1 случаях (0,01%), сопутствующая бронхолегочная патология в 5 случаях (4,8%), сопутствующая патология почек в 6 случаях (5,8%), сопутствующая патология печени – в 5 случаях (4,8%).

Во второй части исследования мы изучили частоту декомпенсации сопутствующей патологии у людей пожилого и старческого возраста при проведении специального лечения НМКРЛ (табл. 2). Было выявлено, что достоверно ($p < 0,05$) меньше частота декомпенсации наблюдается при получении таргетной терапии в сравнении со «стандартной» у лиц с сахарным диабетом

2 типа и хронической сердечной недостаточностью. На течение ишемической болезни сердца по критериям усугубления функционального класса стенокардии и частоте случаев ее прогрессирования достоверных различий нет.

Таблица 1

Факторы, связанные с феноменом полиморбидности, влияющие на клиническое решение о специальной терапии рака легкого

Проблемная позиция	Пациенты среднего возраста (n = 104)		Пациенты пожилого и старческого возраста (n = 122)		p
	Кол-во (чел.)/доля (%)	Факторная нагрузка	Кол-во (чел.)/доля (%)	Факторная нагрузка	
Сопутствующая артериальная гипертензия	19 (18,3)	0,682	45 (36,9)	0,801	< 0,03*
Перенесенный инфаркт миокарда	2 (0,02)	0,287	9 (7,3)	0,361	< 0,02*
Сопутствующая ИБС	6 (5,8)	0,312	18 (14,8)	0,559	< 0,05*
Сопутствующая ХСН	16 (15,4)	0,634	51 (41,8)	0,851	< 0,03*
Перенесенное ОНМК	1 (0,01)	0,165	8 (6,6)	0,340	< 0,01*
Сопутствующая бронхолегочная патология	5 (4,8)	0,301	20 (16,4)	0,581	< 0,04*
Сопутствующая патология почек	6 (5,8)	0,312	24 (19,7)	0,402	< 0,03*
Сопутствующая патология печени	5 (4,8)	0,290	6 (4,9)	0,295	> 0,05

Примечание. * – между пациентами старших возрастных групп и пациентами среднего возраста.

Таблица 2

Частота декомпенсации сопутствующей патологии у людей пожилого и старческого возраста (кол-во (чел.)/доля (%))

Сопутствующая патология	Вид декомпенсации	Пациенты пожилого и старческого возраста	
		Стандартная терапия	Таргетная терапия
Сахарный диабет 2 типа	Нарастание гипергликемии и случаев клинико-метаболической декомпенсации	7 из 10 (70,0%)	3 из 11 (27,2%)*
Сахарный диабет 2 типа	Переход на инсулинотерапию	5 из 10 (50,0%)	1 из 11 (9,1%)*
ХСН	Усугубление по нарастанию ФК	13 из 17 (76,5%)	4 из 19 (21,1%)*
ИБС: стенокардия напряжения	Усугубление по нарастанию ФК и увеличение случаев прогрессирования	3 из 7 (42,9%)	3 из 6 (50,0%)

Примечание. * $p < 0,05$ между группами пациентов, получающих таргетную и стандартную терапию.

При этом у пациентов пожилого и старческого возраста получавших «стандартную» химиотерапию при наличии сахарного диабета 2 типа, имело место нарастание гипергликемии и случаи клинико-метаболической декомпенсации – в 7 случаях из 10 (70,0%), переход на инсулинотерапию потребовался – в 5 из 10 случаев (50,0%). При наличии хронической сердечной недостаточности наблюдалось усугубление по нарастанию функционального класса – в 13 случаях из 17 (76,5%), усугубление стенокардии напряжения по нарастанию функционального класса и увеличение случаев прогрессирования при ишемической болезни сердца – в 3 случаях из 7 (42,9%). У лиц пожилого и старческого возраста, получавших таргетную терапию при наличии сахарного диабета 2 типа, имело место нарастание гипергликемии и случаи клинико-метаболической декомпенсации – в 3 случаях из 11 (27,2%), переход на инсулинотерапию потребовался – в 1 из 11 случаев (9,1%). При наличии хронической сердечной недостаточности наблюдалось усугубление по нарастанию функционального класса – в 4 случаях из 19 (21,1%), усугубление стенокардии напряжения по

нарастанию функционального класса и увеличение случаев прогрессирования при ишемической болезни сердца – в 3 случаях из 6 (50,0 %).

Выводы

1. При организации онкопульмонологической помощи при определении метода специальной терапии как у пациентов пожилого и старческого возраста, так и у пациентов среднего возраста, на клиническое решение врача достоверно влияют факторы, связанные с феноменом полиморбидности. Причем такие факторы, как артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда, различные формы ИБС, перенесенное ОНМК, сахарный диабет 1 и 2 типа, сопутствующая патология почек, несут достоверно большую факторную нагрузку у лиц пожилого и старческого возраста, чем у пациентов среднего возраста.

2. Таргетная терапия НМКРЛ у лиц пожилого и старческого возраста по сравнению со «стандартной» химиотерапией сопровождается достоверно меньшей частотой усугубления течения сопутствующего сахарного диабета 2 типа у лиц пожилого и старческого возраста, а именно – меньшей частотой случаев нарастания гипергликемии, случаев клинико-метаболической декомпенсации, случаев, потребовавших переход на инсулинотерапию.

3. Таргетная терапия НМКРЛ у лиц пожилого и старческого возраста по сравнению со «стандартной» химиотерапией сопровождается достоверно меньшей частотой усугубления течения хронической сердечной недостаточности по критерию усугубления функционального класса, в то же время не имеет достоверных различий во влиянии на течение ишемической болезни сердца по критериям усугубления функционального класса стенокардии и частоте случаев ее прогрессирования.

4. С точки зрения влияния на сопутствующую соматическую патологию в пожилом и старческом возрасте таргетная терапия НМКРЛ у лиц пожилого и старческого возраста обладает преимуществом по сравнению со «стандартной» химиотерапией.

Список литературы/References

1. Depierre A., Milleron B., Chevret S. French Phase IIII trial of preoperative chemotherapy in resectable stage I (except T1N0), II, IIIa non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2000; 29 (Supp1.): 91.

2. Edelman M.J. Neoadjuvant chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. Expert Rev. Anticancer Ther. 2001; 1 (2): 229–35.

3. Sandler A., Bevacizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res 2007; 13 (15 Suppl.): 4613–6.

4. Reck M., Gatzemeier U. Advanced non-small cell lung cancer therapy: historical and future perspectives. Targ Oncol 2008; 3: 135–47.

5. Reck M. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. J Clin Oncol 2008; 27: 1227–34.

Рецензенты:

Иванова М.А., д.м.н., профессор-консультант Медицинского центра «Ваша клиника» ООО «БелМедИнвест», г. Москва;

Чеботарев П.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой безопасности жизнедеятельности человека УО «Полоцкий государственный университет», г. Новополоцк.

Работа поступила в редакцию 27.07.2012.

УДК 616.345-009.11-036.12-074:615.9

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЗАПОРАХ МЕДЛЕННОГО ТРАНЗИТА

[1,2]Потемин С.Н., [1]Гуменюк С.Е.

[1]ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Краснодар, e-mail:ksma@ksma.ru;
[2]ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1 департамента здравоохранения Краснодарского края», Краснодар, e-mail:kkod@kkod.ru.

Проведено 24 исследования моторики толстой кишки методом открытых катетеров у 13 пациентов, длительно страдающих хроническими запорами. У исследуемых при ирригографии выявлен удлиненный тип толстой кишки. Пациенты были разделены на четыре группы: – длительно страдающие запорами с гипокинетическим и гиперкинетическим типом моторики; – пациенты с запорами медленного транзита (ЗМТ) после хирургического лечения; – исследуемые без нарушения ритмичности стула с нормокинетическим типом перистальтики. По результатам амплитудного анализа моторики толстой кишки можно достоверно определить тип перистальтики толстой кишки, что является важным диагностическим критерием для отбора больных с ЗМТ для последующего оперативного лечения. Гипомоторный тип перистальтики характерен для ЗМТ, а гипермоторный – для проктогенных запоров, связанных с обструкцией выхода и диссинергией мышц тазового дна. Два данных вида нарушения перистальтики у больных с хроническими запорами требуют разного подхода в лечении. Оперативное лечение эффективно у больных с ЗМТ на фоне удлиненного типа строения толстой кишки приводит к улучшению моторики оставшейся после резекции части кишки и клинически проявляется нормализацией стула.

Ключевые слова: запор медленного транзита, моторика толстой кишки, левосторонняя гемиколэктомия

INTESTINAL MOTILITY EVALUATION IN SLOW TRANSIT CONSTIPATION

[1,2]Potemin S.N., [1]Gumenuk S.E.

[1]KubanStateMedicalUniversity, Krasnodar, e-mail:ksma@ksma.ru;
[2]Klinical Oncological Center No1 of Health Department of Krasnodar Region, Krasnodar, e-mail: kkod@kkod.ru.

We reported results of 24 colonic motility records in 13 chronically constipated patients and 3 healthy volunteers. Barium enema revealed an elongated colon in all patients. Colonic movements were recorded from proximal sigmoid and distal colorectal by a colonoscopically positioned 2 channel manometric probe. Patients and controls differed significantly and they were divided on 4 groups according to the type of colonic motility. Chronically constipated patients with decreased propulsive activity – slow transit constipation group (STC); sustained incoordinated high pressure activity – hypermotility group; STC group after left hemicolectomy; healthy volunteers. The data suggest that two pathophysiological mechanisms of constipation may be identified. Decreased number of gut contractions characteristic in patients with STC. Incoordinated colonic activity in hypermotility group of patients is characteristic for disordered defecation. Conservative treatment is recommended for patients with disordered defecation and surgery should only be considered once all other treatment options have been exhausted in a patients with STC on the elongated colon background. These analysis of motility can help to establish the correct diagnosis. We conclude that qualitative analysis of intestinal manometry provides evidence of motility improvement in patients with STC after left hemicolectomy which results in regular bowel movements.

Keywords: slow transit constipation, colonic motility, left hemicolectomy

Хронический запор, как функциональное расстройство кишечника, является широко распространенным среди населения [14]. На заседании Экспертного совета по проблеме хронических запоров 28 апреля 2011 г., академик РАМН В.Т. Ивашкин обратил внимание на недостаточную изученность патофизиологических аспектов хронических запоров, что приводит к преобладанию эмпирического подхода в выборе методов лечения. Классификация заболеваний, сопровождающихся хроническими запорами, нуждается в дальнейшем совершенствовании [3].

Одной из причин развития хронических запоров является замедленный пассаж содержимого по толстой кишке. Нередко запор медленного транзита (ЗМТ) сочетается с врожденным удлиненным типом строения толстой кишки [1, 9]. Замедление пассажа кишечного содержимого, проявляющегося запорами, может быть как при гипомоторном (атоническом), так и при гипермоторном (спастическом) типах перистальтики толстой кишки. При гипермоторном типе перистальтика толстого кишечника усилена за счет непропульсивных сокращений, отмечается значительное количество ретроградных перистальтических волн. Такой тип перистальтики проявляется спастическими болями и чаще встречается при нарушении эвакуаторной функции прямой кишки и диссинэргии мышц тазового дна [5, 6]. Гипомоторный тип проявляется снижением перистальтической активности толстой кишки, в ряде случаев приводящей к ее полной атонии. Гипомоторные и атонические нарушения часто наблюдаются

при врожденных удлинениях и аномалиях развития толстой кишки (мегаколон, долихосигма), что является серьезной предпосылкой для развития запора медленного транзита (ЗМТ) [4]. При длительном течении ЗМТ в толстой кишке, особенно в ее левой половине, возникают вторичные воспалительные и атрофические нарушения, со временем приводящие к декомпенсации моторной функции [15]. Данная патология встречается преимущественно у женщин и, как правило, проявляется уже в детском возрасте, а декомпенсация может наступать во время беременности и после родов [11]. Однако общепризнанной классификации нарушений моторики при хронических запорах нет, так как они гетерогенны и не полностью понятны; взаимосвязь между транзитом содержимого толстой кишки и ее двигательной активностью пока еще недостаточно исследована [6]. Мало работ характеризующих моторику кишки после выполнения корригирующих операций по поводу хронических запоров. Выбор метода хирургического лечения данной патологии нередко основывается на личных предпочтениях хирурга, а не базируется на глубоком анализе патофизиологических особенностей моторики кишки конкретного пациента. Наиболее распространенными операциями, которые выполняются в настоящее время таким больным, являются субтотальная или тотальная колэктомия, которые, к сожалению, связаны с большим количеством осложнений и неудовлетворительным качеством жизни [7, 12].

Целью исследования явилось выявление пациентов с запорами медленного транзита и их отбор для оперативного лечения с оценкой моторики толстой кишки до и после предложенной корригирующей операции.

Материалы и методы исследования

В настоящей работе проведен анализ выполненных нами 24 исследований моторики толстой кишки у 13 пациентов женщин с запорами и у 3 волонтеров без нарушения функции толстой кишки в возрасте от 18 до 46 лет, средний возраст составил 32 ± 11 лет. Все 13 пациентов страдали запорами от 15 до 32 лет. Данная патология относится к категории «функциональный запор», раздел С3 Римских критериев III, «Расстройства кишечника», который включает группу функциональных расстройств, проявляющихся персистирующими нарушениями дефекации, редким стулом или чувством неполной эвакуации кишечного содержимого [13].

Отбор больных для исследований основывался на анамнестических данных – длительно существующие запоры, неэффективное медикаментозное лечение, изучение времени толстокишечного транзита с рентгенконтрастными маркерами, исследование функции прямой кишки, тонуса сфинктеров, рефлекса изгнания и ряд тестов, характеризующих кологенную интоксикацию.

У всех исследуемых нами пациентов при ирригографическом исследовании выявлен удлиненный тип толстой кишки. У оперированных лиц исследовали моторную активность до операции и спустя 14–20 месяцев после оперативного лечения по поводу ЗМТ.

Исследования проводили методом открытых катетеров, применяя 2-х канальный зонд внутренним диаметром 1,5 мм, соединенный с тензодатчиками. Первый канал устанавливали на глубине 17 см, что соответствовало ректосигмоидному отделу, второй на глубине 40 см – в средней трети сигмовидной кишки. У оперированных по нашей методике больных ободочная кишки была значительно короче и соотношения ее отделов были изменены, так на месте сигмовидной кишки в зоне ректосигмоидного отдела оказывалась средняя треть поперечноободочной кишкиа (17 см), а на месте средней трети сигмовидной кишки (40 см) находилась восходящая часть толстой кишки и ее печеночный изгиб.

Для регистрации колебаний внутрикишечного давления использовался компьютерный комплекс, состоящий из усилителя и преобразователя сигналов, получаемых с тензодатчиков фирмы Analog Devices (США), аналого-цифрового преобразователя L-264 фирмы L-CARD (Москва), разработанный на основе технологий фирмы Lab Wiev (США), оригинального программного приложения «Signal-SkanGraf» для регистрации моторики толстой кишки, модуля для математического анализа «MATCAD 2007» фирмы «MatSoft» (США).

В качестве характеристики моторной деятельности толстой кишки анализировалась амплитуда, регистрируемая в результате сокращений кишки за 1 час наблюдения, по результатам которой выделяли низкоамплитудные сокращения (от 10 до 15 см водн. ст. в сигмовидной кишке и от 3–5 см водн. ст. в ректосигмоидном отделе), среднеамплитудные сокращения (от 16 до 35 см водн. ст. в сигмовидной кишке и от 6–10 см водн. ст. в ректосигмоидном отделе) и высокоамплитудные сокращения (выше 36 см водн. ст. в сигмовидной кишке и выше 10 см водн. ст. в ректосигмоидном отделе). Также оценивалось наличие циклических кишечных моторных комплексов, характерных для нормальной перистальтической активности.

Все обследованные нами пациенты были разделены на три группы. В первую группу были включены больные, длительно страдающие запорами с гипокинетическим и гиперкинетическим типом моторики. Во вторую группу включены пациенты с ЗМТ после хирургического лечения. В третью группу включены исследуемые без нарушения ритмичности стула с нормокинетическим типом перистальтики.

Больные с ЗМТ оперированы по разработанной нами органосохраняющей методике [2], заключающейся в левосторонней гемиколэктомии и транспозиции поперечно-ободочной кишки на место нисходящей и сигмовидной с последующей фиксацией оставшейся после резекции части толстой кишки, обеспечивающей ее расположение в брюшной полости, близкое к физиологической норме. Критериями отбора больных для операции были длительные стойкие запоры, четко установленный диагноз ЗМТ (гипокинетический тип моторики) с сопутствующим выраженным удлинением толстой кишки, значительное удлинение времени толстокишечного транзита,

выполненное с рентгенконтрастными маркерами, данным, исключающим функциональную и органическую патологию прямой кишки. Всего нами прооперировано 67 больных, хороший результат достигнут в 89% случаев.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение амплитудных значений моторики сигмовидной кишки, по нашим данным, у больных с запорами имело значительный размах, от 5 до 80 см водного столба. Для гипомоторного типа характерны низкоамплитудные сокращения от 5 до 15 см водного столба. Для гипермоторного типа характерны высокоамплитудные сокращения от 30 до 80 см водного столба. Нормокинетический тип проявлялся в основном амплитудными сокращениями от 10 до 30 см водного столба.

По частоте сокращения нами были выделены следующие подгруппы – гиперкинетический и гипокинетический типы (таблица). К гиперкинетическому типу были отнесены исследуемые с хроническими запорами, частота сокращений кишки у которых составляла от 60 в час и более, а к гипокинетическому – с частотой сокращений от 5 до 15 в час. Нормокинетический тип составил от 30 до 40 сокращений с наличием циклических кишечных моторных комплексов.

Моторная активность сигмовидной кишки (I) и ректосигмоидного отдела (II) у больных до и после оперативного вмешательства

		Общая моторная активность, см водн. ст.		Низкоамплитудные сокращения, см водн. ст.		Среднеамплитудные сокращения, см водн. ст.		Высокоамплитудные сокращения, см водн. ст.	
К-во наблюдений	Тип моторики	I	II	I	II	I	II	I	II
8	Гипомоторный тип до операции	12,6 ± 6,3*	32,0 ± 5,8*	10,1 ± 5,5	20,8 ± 5,1	2,2 ± 1,6	9,6 ± 2,1	0,3 ± 0,5	1,6 ± 1,1
5	Гипермоторный тип	68,4 ± 16,2	82,5 ± 21,8	35,2 ± 10,4	46,4 ± 8,8	11,3 ± 4,4	24,3 ± 16,1	21,9 ± 7,7	11,5 ± 8,2
8	Гипомоторный тип после операции	24,6 ± 7,2*	48,3 ± 13,7*	12,6 ± 6,8	29,5 ± 9,7	8,7 ± 3,0	13,3 ± 5,1	3,3 ± 1,1	5,5 ± 2,5
3	Волонтеры	22,7 ± 7,7	59,3 ± 15,1	14,7 ± 5,4	30,8 ± 12,5	4,8 ± 1,8	13,2 ± 5,2	3,2 ± 1,9	15,4 ± 5,8

Обозначения: * – достоверный показатель улучшения перистальтической активности толстой кишки после операции.

Общая моторная активность сигмовидной кишки заметно отличалась в группах с гипер- и гипокинетическим типами и составила 68,4 ± 16,2 и 12,6 ± 6,3 амплитудных колебаний в час ($P < 0,05$) соответственно. Для пациентов с ЗМТ моторика была характерна по гипокинетическому типу с меньшим количеством средне- и высокоамплитудных колебаний сигмовидной кишки (2,2 ± 1,6 и 0,3 ± 0,5 амплитудных колебаний в час соответственно). В группе больных с гиперкинетическим типом отмечалось достоверно большее ($P < 0,02$) количество средне- и высокоамплитудных колебаний сигмовидной кишки (11,3 ± 4,4 и 21,9 ± 7,7 в час соответственно). Исследование моторной активности до и после хирургической коррекции ЗМТ выполнено у 5 пациентов (см. таблицу).

Общая моторная активность ректосигмоидного отдела у пациентов с ЗМТ была также ниже, особенно по сравнению с исследуемыми, у которых отмечался гиперкинетический тип моторики, и составила 32,0 ± 5,8 и 82,5 ± 21,8 соответственно ($P < 0,01$).

В группе пациентов с выраженными удлинениями отделов толстой кишки, оперированных по поводу ЗМТ, отмечено повышение перистальтической активности по сравнению с дооперационными показателями, что сопоставимо с характеристиками перистальтики в обоих регистрируемых отделах у волонтеров.

Полученные результаты наших исследований свидетельствуют о том, что одним из основных механизмов запоров у больных с гиперкинетическим типом является усиление непропульсивной моторики толстой кишки, ведущее к замедлению транзита (рис. 2).

Повышение тонуса и перистальтической активности сигмовидной кишки свойственно нарушениям эвакуации прямой кишки, что является важным дифференциально-диагностическим моментом в отборе больных для оперативного лечения при запорах медленного транзита. Такие пациенты с гиперкинетическим типом нуждаются, в первую очередь, в консервативных методах лечения. Именно у этой категории

больных необоснованная хирургическая коррекция приводит в последующем к неудовлетворительным результатам. Хирургическая коррекция нашим больным выполнялась только с учетом типа моторики и особенностей транзита толстой кишки.

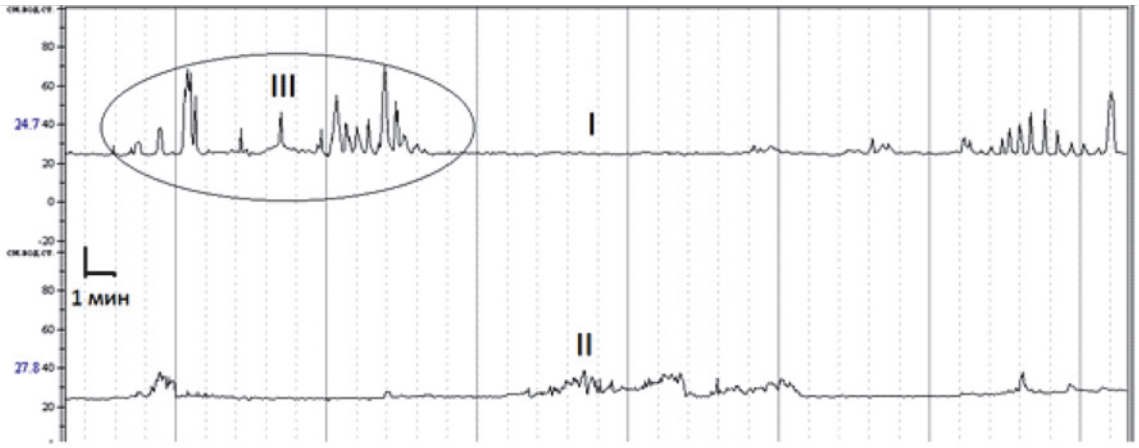


Рис. 1. Запись моторной активности сигмовидной кишки (I) и ректосигмоидного отдела (II) у пациента без нарушения ритмичности стула (волонтеры). Прослеживаются циклические кишечные моторные комплексы (III)

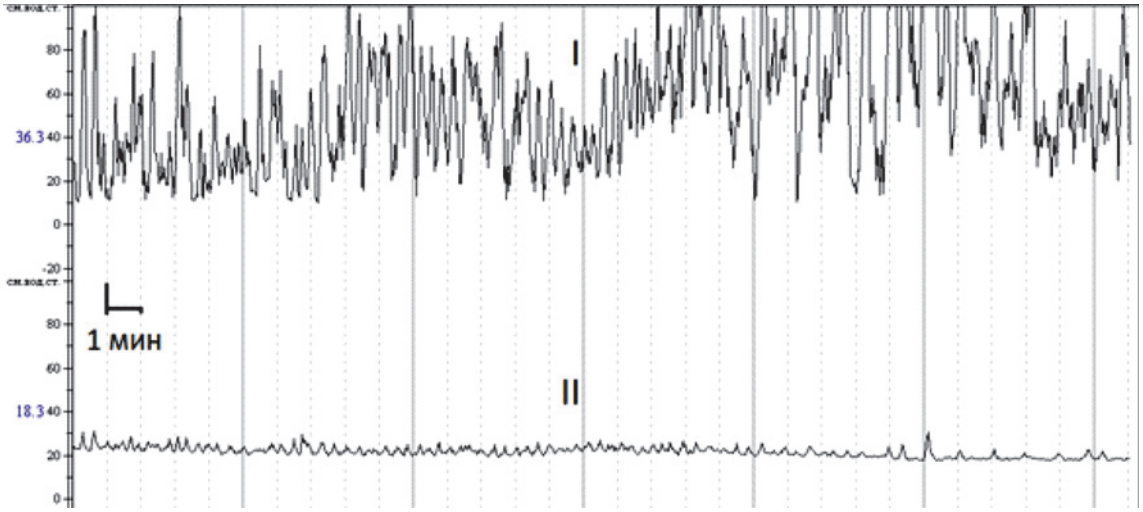


Рис. 2. Запись моторной активности сигмовидной кишки (I) и ректосигмоидного отдела (II) у пациентки с хроническими запорами (гиперкинетический тип). Постоянные дискоординированные сокращения, не обеспечивающие пропульсивную перистальтическую функцию толстой кишки

Перистальтическая активность у пациентов с ЗМТ была значительно ослаблена, и характеризовалась редкими импульсами средней амплитуды (рис. 3).

У пациентов этой группы после операции происходила нормализация стула, а моторика характеризовалась наличием циклических кишечных моторных комплексов, сходных с показателями перистальтики в группе волонтеров (рис. 4).

Как уже подчеркивалось, при гипермоторном типе перистальтики усилены непропульсивные сегментирующие движения толстой кишки, которые перемешивают содержимое и способствуют формированию кала, но не вызывают его продвижения, а скорее его задерживают. Пропульсивная активность снижена, ретроградные движения усилены.

Таким образом, сравнивая полученные нами результаты с результатами лечения ЗМТ путем тотальной или субтотальной колэктомии, следует отметить значительное увеличение количества осложнений и неудовлетворительное качество жизни [7, 12].

Предложенная нами операция органосохраняющая и требует тщательного отбора пациентов на основе функциональных

исследований моторики толстой кишки. Только у пациентов с ЗМТ в сочетании с удлиненным типом строения толстой кишки, были получены хорошие результаты хирургического лечения. Значительно укороченная после нашей операции толстая кишка, фиксированная по периметру брюшной полости, нормально функционирует, что подтверждено нашими функциональными исследованиями.

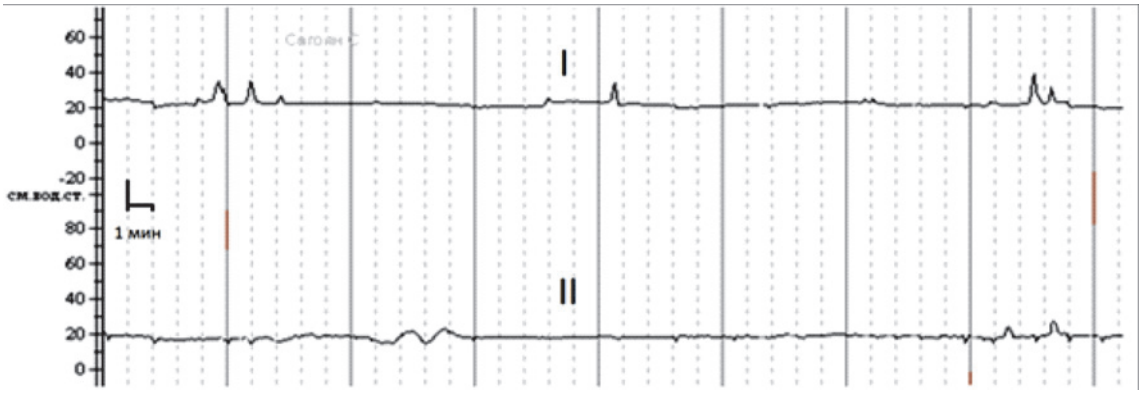


Рис. 3. Запись моторной активности сигмовидной кишки (I) и ректосигмоидного отдела (II) у пациента с хроническими запорами медленного транзита (гипокинетический тип)

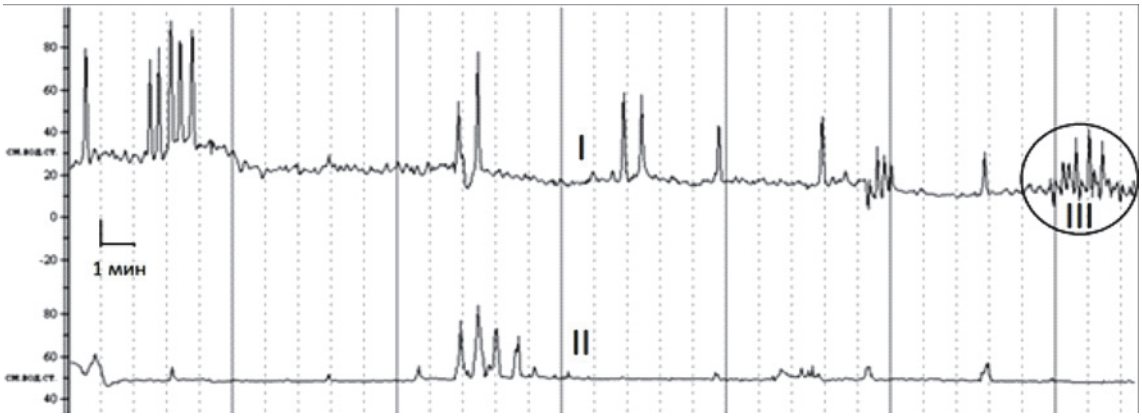


Рис. 4. Запись моторной активности сигмовидной кишки (I) и ректосигмоидного отдела (II) у пациентки с хроническими запорами после корригирующей операции. Прослеживаются циклические кишечные моторные комплексы (III)

Выводы

1. Для запоров медленного транзита характерен гипомоторный тип перистальтики.
2. Гипермоторный тип перистальтики характерен для проктогенных запоров, связанных с обструкцией выхода и диссинергией мышц тазового дна.
3. Амплитудный анализ моторики толстой кишки позволяет достоверно определить тип перистальтики толстой кишки, что является важным дифференциально-диагностическим критерием для отбора больных с ЗМТ для последующего оперативного лечения.
4. Оперативное лечение эффективно у больных с ЗМТ на фоне удлиненного типа строения толстой кишки, приводит к улучшению моторики оставшейся после резекции части кишки и клинически проявляется нормализацией стула.

Список литературы

1. Запоры при аномалиях развития и положения толстой кишки у взрослых / С.И. Ачкасов, К.Н. Саламов, Л.Л. Капуллер, И.В. Зароднюк, И.Н. Кабанова, М.В. Елисеева // Росс. журн. гастроентерол, гепатол, колопроктол. – 2000. – № 2. – С. 58–63.

2. Способ хирургического лечения хронического колостаза / М.Д. Гурджиян, А.И. Славов, С.Н. Потемин, С.Е. Гуменюк // Патент на изобретение № 2174370 от 10.10.2001 г.

3. Информация о заседании Экспертного совета по проблеме хронических запоров // РЖГГК. – 2011. – Т.21. – №4. – С. 90–91.

4. Парфенов А.И. Энтерология. – М.: Триада-Х, 2002. – 744 с.

5. Bassotti G., Chiarioni G., Vantini I. et al. Anorectal manometric abnormalities and colonic propulsive impairment in patients with severe chronic idiopathic constipation // Dig Dis Sci. – 1994. – №39. –P. 1558–1564.

6. Dinning P.G., Smith T.K., Scott S.M. Pathophysiology of colonic causes of chronic constipation. Neurogastroenterol Motil. – 2009. – №21(2). – P. 20–30.

7. Guiyun S., Chang S.Yu, Chan W.K. et al. Surgical outcomes after total colectomy with ileorectal anastomosis in

patients with medically intractable slow transit constipation // J Korean Soc Coloproctol. – 2011. – №27(4). – P. 180–187.

8. O'Brien M.D., Camilleri M., von der Ohe M.R. et al. Motility and tone of the left colon in constipation: a role in clinical practice? // Am J Gastroenterol. – 1996. – №91. – P. 2532–2538.

9. Raahave D., Christensen E., Loud F.B., Knudsen L.L. Correlation of bowel symptoms with colonic transit, length, and faecal load in functional faecal retention // Dan Med Bull. – 2009. – №56(2). – P. 83–88.

10. Ravi K., Bharucha A.E., Camilleri M., et al. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation // Gastroenterology. – 2010. – №138. – P. 89–97.

11. Ribas Y., Saldaña E., Martí-Ragué J., Clavé P. Prevalence and pathophysiology of functional constipation among women in Catalonia, Spain. Dis Colon Rectum. – 2011. – №54(12). – P. 1560–1569.

12. Riss S., Herbst F., Birsan T., Stift A. Postoperative course and long term follow up after colectomy for slow transit constipation – is surgery an appropriate approach? // Colorectal Dis. – 2009. – №11(3). – P. 302–307.

13. Rome Foundation. Guidelines Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders // J Gastrointestin Liver Dis. – 2006. – №15(3). – P. 307–312.

14. Wald A., Scarpignato C., Kamm M.A. et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. Aliment Pharmacol Ther. – 2007. – №15, V. 26(2). – P. 227–236.

15. Zhao R.H., Baig M.K., Thaler K.J. et al. Reduced expression of serotonin receptors in the left colon of patients with colonic inertia. Dis Colon Rectum. – 2003. – V. 46(1). – P. 81–86.

References

1. Achkasov S.I., Salamov K.N., Kapuller L.L., Zarodnyuk I.V., Kabanova I.N., Eliseeva M.V. *Rossiyskiyjournalgastroenterologiigepatologiikoloproktologii – RussianJournalGastroenterologyHepatologyColoproctology,* 2000, no. 2, pp. 58–63.

2. Gurdjiyan M.D., Slavov A.I., Potemin S.N., Gumenyuk S.E. Patentnaizobretenie no. 2174370 ot 10.10.2001g.

3. *Rossiyskiyjournalgastroenterologiigepatologiikoloproktologii – RussianJournalGastroenterologyHepatologyColoproctology,* 2011, Tom 21, no. 4, pp. 90–91.

4. Parfenov A.I. *Enterologia. M. Triada-X*, 2002. 774 p.

5. Bassotti G., Chiarioni G., Vantini I. et al. Anorectal manometric abnormalities and colonic propulsive impairment in patients with severe chronic idiopathic constipation. Dig Dis Sci 1994; 39: 1558–1564.

6. Dinning P.G., Smith T.K., Scott S.M. Pathophysiology of colonic causes of chronic constipation. Neurogastroenterol Motil. 2009. 21(2). pp. 20–30.

7. Guiyun S., Chang S.Yu, Chan W.K. et al. Surgical outcomes after total colectomy with ileorectal anastomosis in patients with medically intractable slow transit constipation. J Korean Soc Coloproctol. 2011. 27(4). pp. 180–187.

8. O'Brien M.D., Camilleri M., von der Ohe M.R. et al. Motility and tone of the left colon in constipation: a role in clinical practice? Am J Gastroenterol 1996; 91: 2532–2538.

9. Raahave D., Christensen E., Loud F.B., Knudsen L.L. Correlation of bowel symptoms with colonic transit, length, and faecal load in functional faecal retention. Dan Med Bull. 2009. 56(2). **pp**. 83–88.

10. Ravi K, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. Gastroenterology 2010; 138: 89–97.

11. Ribas Y., Saldaña E., Martí-Ragué J., Clavé P. Prevalence and pathophysiology of functional constipation among women in Catalonia, Spain. Dis Colon Rectum. 2011. 54(12). pp. 1560–1569.

12. Riss S., Herbst F., Birsan T., Stift A. Postoperative course and long term follow up after colectomy for slow transit constipation – is surgery an appropriate approach? Colorectal Dis. 2009. 11(3). pp. 302–307.

13. Rome Foundation. Guidelines Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. J Gastrointestin Liver Dis. 2006. 15(3). pp. 307–312.

14. Wald A., Scarpignato C., Kamm M.A. et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. Aliment Pharmacol Ther. 2007. 15V.26(2). pp. 227–236.

15. Zhao R.H., Baig M.K., Thaler K.J. et al. Reduced expression of serotonin receptors in the left colon of patients with colonic inertia. Dis Colon Rectum. 2003. V.46(1). pp. 81–86.

Рецензенты:

Уваров И.Б., д.м.н., зав. отделением колопроктологии №5 ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», департамента здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар;

Виниченко А.В., д.м.н., хирург-онколог отделения колопроктологии №5 ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», департамента здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 09.08.2012.

УДК 616.441-008.64-021.3:612.398.12:612.463.2:612.014.1.017.1]-074-078.33(045)

ЦИТОКИНОВЫЙ СДВИГ У ПАЦИЕНТОВ С МАНИФЕСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Родионова Т.И., Орлова М.М.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail:badakmm84@mail.ru

Целью исследования явилось изучение функции почек и сывороточной концентрации иммунорегуляторных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в условиях дефицита тиреоидных гормонов. Методы: исследовали характер и выраженность почечных дисфункций при декомпенсации гипотиреоза. Общеклиническое комплексное обследование включало исследование сывороточной концентрации креатинина, мочевины, калия и натрия, анализов крови и мочи, суточной микроальбуминурии, пробы Зимницкого, гормонов щитовидной железы и тиреотропина, концентрации цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, MCP-1, RANTES, расчет скорости клубочковой фильтрации. Результаты: Функция почек при манифестном гипотиреозе без сопутствующей почечной патологии характеризуется нормальными показателями концентрационной способности почек, снижением скорости клубочковой фильтрации, умеренным повышением креатинина крови, повышением уровня мочевой экскреции хемокина MCP-1 и уровня цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8. Заключение: показано, что при аутоиммунном тиреоидите наблюдается нарушение баланса цитокинпродуцирующей активности Th1 и Th2 типа, что играет значительную роль в развитии аутоиммунного состояния, при прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, тиреоидные гормоны, почечная функция, цитокины

CYTOKINES DEVIATION OF PATIENTS WITH CLINICAL HYPOTHYROIDISM

Rodionova T.I., Orlova M.M.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: badakmm84@mail.ru

The research goal was to study kidneys' function and serum concentration of immunoregulatory cytokines (IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10) in conditions of thyroid hormone deficit. Methods: The character and severity of renal dysfunction were investigated in patients with primary hypothyroidism. The clinical examination included study of serum concentration of creatinine, urea level, potassium and natrium in blood serum, blood and urine analyses, daily microalbuminuria, the performing of Zimnitsky test, thyroid hormone state, concentration of cytokines IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, RANTES, rate calculation of glomerular filtration. Results: The renal function in clinical hypothyroidism without concomitant kidney disturbances was characterized by normal parameters of the concentrational kidney function, reduction of glomerular filtration rate, increased of serum creatinine, urea excretion level of chemokine MCP-1 and level of cytokines IL-6, IL-8 in patients with autoimmune hypothyroidism were revealed. Conclusion: It was revealed that autoimmune hypothyroidism effects balance disturbance of cytokine-producing activity Th1 and Th2 types, this plays an important role in development of autoimmune state, disease progress.

Keywords: autoimmune hypothyroidism, thyroid hormones, renal function, cytokines

Первичный гипотиреоз – часто встречающийся синдром, распространенность которого составляет 0,5–2% среди женщин и около 0,2% среди мужчин [4, 7]. По данным ряда авторов, в последнее время увеличилось число больных аутоиммунными заболеваниями с гипофункцией щитовидной железы (ЩЖ) на 2,1% [2, 3]. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к тяжелой и разнообразной патологии всего организма, в том числе сопровождается нарушениями функции почек [1]. Сведения о характере, механизмах возникновения, клинической значимости почечных дисфункций при манифестном гипотиреозе (МГ) немногочисленны и противоречивы [5, 6].

Целью работы явился клинико-функциональный анализ состояния почек и выявление иммунологических особенностей у больных манифестным гипотиреозом разных возрастных групп.

Материалы и методы исследования

В одномоментное поперечное исследование были включены 80 пациентов с манифестным первичным гипотиреозом и 50 клинически здоровых лиц без нарушения функции щитовидной железы, сопоставимых по возрасту и полу. Критериями включения служили: возраст пациентов от 21 до 50 лет, впервые выявленный или декомпенсированный первичный гипотиреоз. Наличие любого острого или хронического заболевания почек, артериальной гипертензии 2, 3 стадии, ИБС являлись критериями исключения. Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины манифестного гипотиреоза и подтверждался результатами гормонального исследования (уровень тиреотропного гормона выше 4 мМЕд/л и свободного тироксина ниже 10,3 пмоль/л). Для оценки характера нарушений ренальных функций использовались: 1 – методы, позволяющие оценить состояние: гломерулярного аппарата (проба Реберга); проксимальных канальцев (экскреция с мочой глюкозы, суточная микроальбуминурия); дистальных канальцев (способность к осмотическому концентрированию (проба Зимницко-

го); 2 – методы, выявляющие нарушения суммарной работы нефрона (определение сывороточных уровней креатинина, мочевины, калия, натрия), также проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD.

Обязательное инструментальное обследование включало измерение артериального давления, ультразвуковое исследование органов мочевой системы, ультразвуковую допплерографию почечного кровотока. Для определения сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4), свободного трийодтиронина (св. Т3), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) использовали иммуноферментные наборы производства «Алкор-Био» (Санкт-Петербург) на аппарате фирмы StatFax (США, 2003). Для оценки баланса про- и противовоспалительных цитокинов в условиях дефицита тиреоидных гормонов проводилось исследование концентрации интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) реактивами фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Исследование содержания хемокинов в моче проводили методом ИФА, для определения концентрации моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) использовали реактивы фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), для исследования уровня хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES) – «Biosource» (Бельгия). Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ Statistica 6.0 с использованием непараметрических статистических критериев. При сравнении независимых групп по количественному признаку использовали критерий Фишера (Z). Данные представлены в виде Me [25; 75] (медиана, межквартильный интервал). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью выявления особенностей иммунорегуляторных процессов в условиях дефицита тиреоидных гормонов все пациенты с манифестным гипотиреозом (n = 80) были разделены на две группы: в первую группу вошло 48 пациентов, страдающих хроническим аутоиммунным гипотиреозом, во вторую – 32 пациента с послеоперационным гипотиреозом. Группа сравнения включала 52 человека без нарушения функции щитовидной железы сопоставимых по полу и возрасту.

В группе пациентов с АИТ наблюдалось повышение уровня ИЛ-6 сыворотки крови, статистически значимо различалось по сравнению с контролем: ИЛ-6 – 19,2 [9,8; 24,6] vs 3,69 [1,24; 4,8] пг/мл (p(Z) = 0,003). Уровень сывороточного ИЛ-6 в группе пациентов с ПГ статистически значимо различался по сравнению с контрольной группой: 6,3 [3,1; 9,4] vs 3,69 [1,24; 4,8] пг/мл (p(Z) = 0,019). Однако медиана данного показателя у пациентов с ПГ не превышала верхнюю границу соответствующего референтного интервала (10 пг/мл).

Результаты исследования противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови позволили выявить статистически значимые различия данного показателя в группе пациентов с АИТ по сравнению с контролем: 12,1 [6,8; 15,5] vs 5,4 [1,6; 8,0] пг/мл (p(Z) = 0,001), и в группе пациентов с ПГ – 7,3 [4,6; 8,9] vs 5,4 [1,6; 8,0] пг/мл (p(Z) = 0,015). При этом повышение содержания ИЛ-10 было зафиксировано лишь в группе пациентов с АИТ, у пациентов с ПГ этот показатель соответствовал значениям референтного интервала.

Содержание VEGF в сыворотке крови пациентов с АИТ и ПГ было повышено – 41,2 [26,1; 84,4] и 48,1 [29,9; 74,9] соответственно, и статистически значимо различалось по сравнению с контролем 32,3 [18,8; 40,3] пг/мл (p(Z) = 0,05), (p(Z) = 0,012). Повышение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови пациентов объясняется, по-видимому, стимуляцией ангиогенеза во всех очагах гибели тироцитов [2]. При этом уровень VEGF у пациентов с АИТ и ПГ статически значимо различается в обеих группах в сравнении с контролем. Однако, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, у пациентов с АИТ повышение концентрации ростового фактора менее выражено, чем в группе пациентов с ПГ. Этот факт, вероятно, связан с выявленным в данной группе пациентов повышением уровня ИЛ-10, который способен подавлять активность макрофагов и избыточный рост эндотелия. Поэтому снижение уровня VEGF у пациентов с АИТ обусловлено, вероятнее всего, именно влиянием ИЛ-10 на эндотелий, и соответственно подавлением концентрации VEGF. Так как уровень значимости различий между группой пациентов с АИТ и здоровыми лицами является пограничным (p = 0,05), то убедительных оснований считать данную гипотезу достоверной не имеется.

Медиана, а также 25-й и 75-й процентили, описывающие распределение концентрации ИЛ-1β в группах пациентов с АИТ и ПГ по сравнению со здоровыми людьми, статистически значимо не различались: ИЛ-1β – 6,22 [3,67; 8,89] vs 3,59 [2,47; 5,45] пг/л (p(Z) = 0,061) и 4,29 [2,94; 6,18] vs 3,59 [2,47; 5,45] пг/л (p(Z) = 0,31), находились в пределах референтного диапазона значений данного показателя (0–10 мг/л), что подтверждает отсутствие различий между обследованными группами пациентов с МГ и здоровыми лицами.

Сывороточная концентрация ИЛ-8 в группе пациентов с ПГ по сравнению

с контролем также не различались – 9,7 [8,0; 12,2] vs 8,4 [6,4; 9,5] пг/мл (p(Z) = 0,17). При этом обнаружены статистически значимые различия уровня ИЛ-8 у пациентов с АИТ по сравнению со здоровыми лицами – 11,3 [8,8; 14,6] vs 8,4 [6,4; 9,5] пг/мл (p(Z) = 0,03). Полученные результаты дают основания считать, что данный хемокин принимает активное участие в механизме начального этапа аутоиммунного процесса в ЩЖ, то есть клинически еще латентной стадии развития заболевания – субклинического гипотиреоза, направляя антигензависимые лимфоциты, которые секретируют спектр провоспалительных цитокинов, из крови в ткани ЩЖ, приводя к гибели тироцитов. Этот хемокин, вероятно, может быть использован как ранний биомаркер для диагностики АИТ на стадии эутиреоза.

Уровни мочевой экскреции RANTES в группах пациентов с АИТ и здоровых людей статистически значимо не различались: 4,5 [2,7; 6,5] vs 3,91 [2,47; 6,89] пг/мл (p(Z) = 0,61), различий не было выявлено и при сравнении показателей в группе пациентов с ПГ и контрольной группе: 5,3 [3,8; 6,5] vs 3,91 [2,47; 6,89] пг/мл (p(Z) = 0,16). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии выраженных почечных изменений, а также о функциональном характере нарушения фильтрационной способности почек, характерной для МГ.

Вместе с тем было выявлено значимое повышение уровня мочевой экскреции MCP-1 в группе АИТ 167,5 [92,3; 202,6] пг/мл по сравнению с группой здоровых людей – до 86,4 [69,3; 101,5] пг/мл, (p(Z) = 0,004), чего не наблюдалось в группе пациентов с ПГ: 97,7 [81,2; 144,1] vs 86,4 [69,3; 101,5] пг/мл, (p(Z) = 0,13). Повышение концентрации провоспалительного хемокина в моче пациентов с АИТ связано с гиперпродукцией ИЛ-6, что подтверждается полученными результатами (выявлено повышение сывороточного уровня ИЛ-6 у пациентов с АИТ: 19,2 [8,8; 24,6], достоверность различий по сравнению с контролем: p(Z) = 0,003)).

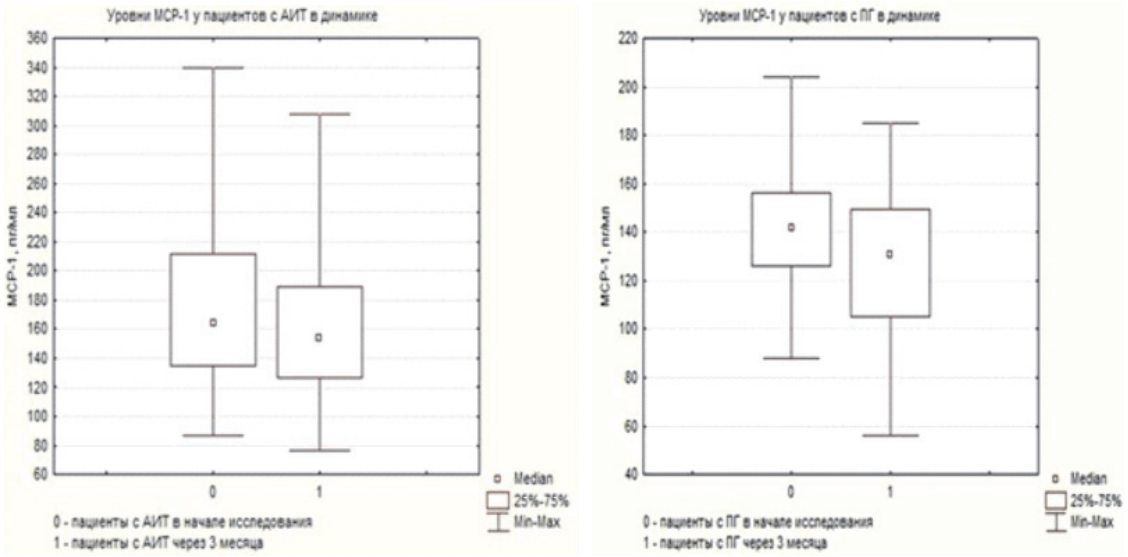


Рис. 1. Исходные уровни MCP-1 в группах пациентов с АИТ и ПГ

Согласно полученным данным для больных АИТ характерно развитие дисбаланса цитокинов с перераспределением в сторону Th2 хелперной активности, который проявляется увеличением содержания провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10).

Противовоспалительные цитокины играют существенную роль в поддержании баланса про- и противовоспалительных факторов. Так как ИЛ-10 является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, то повышение продукции данного цитокина будет сопровождаться, по-видимому, подавлением активности макрофагов и избыточного роста эндотелия.

Выводы

1. Выявленная у пациентов с манифестным гипотиреозом почечная дисфункция проявляется снижением фильтрационной и осморегулирующей функций, а также провоспалительным цитокиновым сдвигом в виде повышения уровня IL-6, IL-8, MCP-1 и фактора роста VEGF.

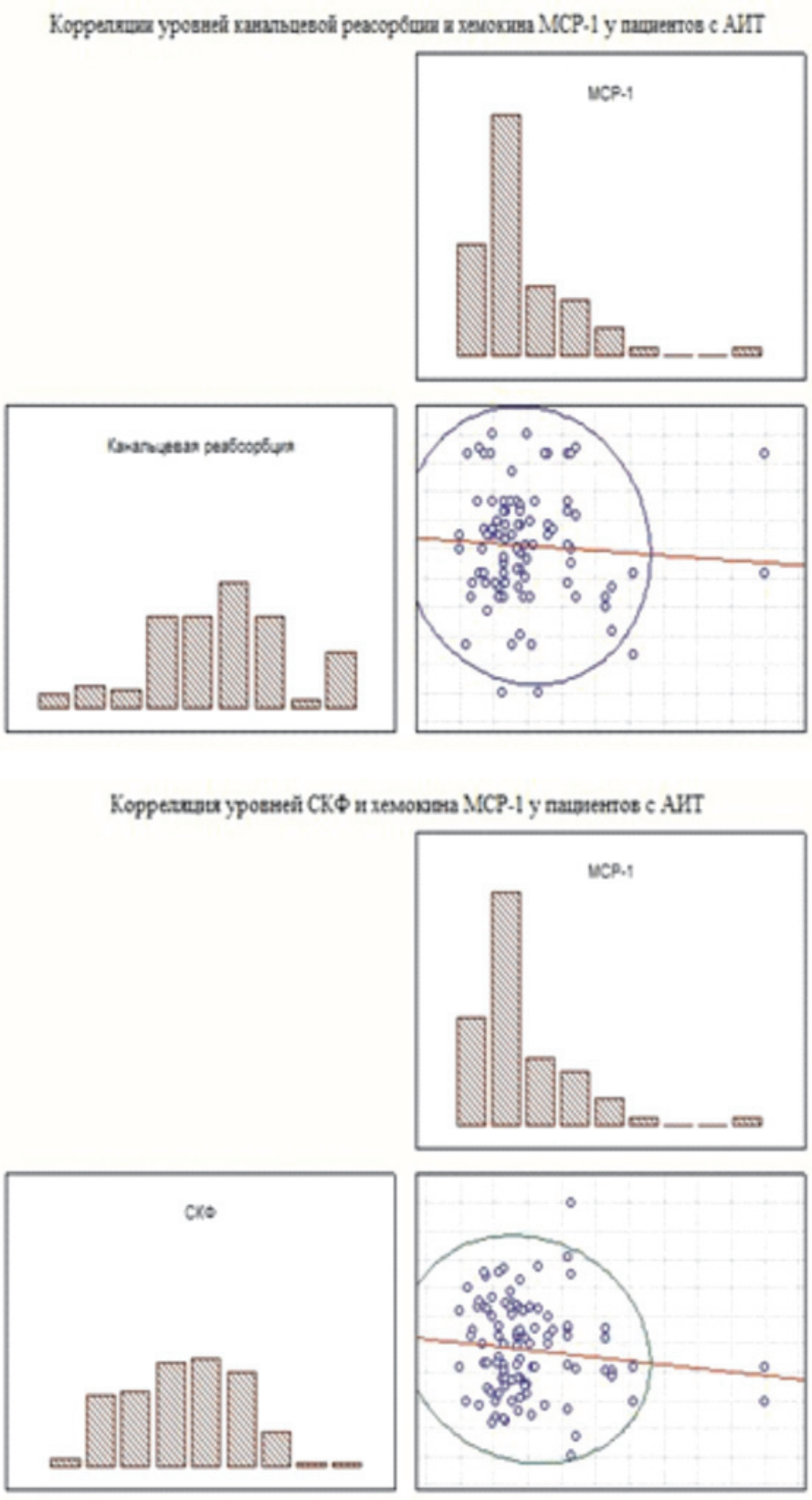


Рис. 2. Корреляция канальцевой реабсорбции и СКФ с уровнем хемокина MCP-1 в группе АИТ (n = 44) в начале исследования

2. Установлена взаимосвязь между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, MCP-1 и нарушением показателей почечной функции с наибольшей степенью выраженности у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

3. Выявленная корреляционная зависимость между уровнем провоспалительного хемокина MCP-1 и показателями почечной функции (скоростью клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбцией) свидетельствует об участии иммунных факторов в формировании почечной дисфункции и возможности использования данного параметра в качестве дополнительного диагностического критерия, отражающего нарушение функции почек при манифестном гипотиреозе.

Список литературы/References

1. Changes in renal function in primary hypothyroidism / J. Montenegro, O. Gonzalez, R. Saracho [et al.] // Am. J. Kidney. Dis. – 1996. – Vol. 27(2). – P. 195–198.

2. Hidaka Y., Amino N. Organ-specific autoimmune diseases and cytokines // Rinsho. Byori. – 1999. Vol. 47. – P. 335–339.

3. Orgiazzi J. Hypothyroidism: causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment // Thyroid International. – 1996. – Vol. 3. – P. 13–15.

4. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Coresh, B.C. Astor T., Greene [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2003. – Vol. 41(1). – P. 1–12.

5. Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 793–803.

6. The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J. Canaris, N.R. Manowitz, G. Mayor, E.C. Ridgway // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 526–534.

7. Volpe R. Autoimmune diseases of the endocrine system // CRC. Boca Raton. – 1990. – P. 1–364.

Рецензенты:

Воробьев С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Ростов;

Горькова А.В., д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, г. Саратов;

Стронгин Л.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО «НижГМА Минздравсоцразвития России», г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 10.09.2012.

УДК 616.314-76.613

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БАЗИСНЫХ ПОЛИМЕРОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Рыжова И.П., Денисова В.Ю., Павлова Т.В., Саливончик М.С.

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: ostom-kursk@rambler.ru

Взаимоотношение конструкционных материалов и организма человека является одной из современных и ключевых проблем стоматологии. Помимо этого, базисные полимеры обладают разной гидрофильностью. Вследствие этого они способны адсорбировать микрофлору полости рта, что обусловливает развитие различных осложнений, как со стороны слизистой оболочки полости рта, так и организма в целом. Безакриловые термопластические полимеры являются представителями безмономерных материалов, что существенно влияет на биоинертность зубных протезов. Способность микрофлоры адсорбироваться на поверхности и проникать в структуру зубного протеза зависит от физико-химических свойств конструкционных материалов и видовой принадлежности микрофлоры полости рта. Безмономерные термопластические полимеры как новый класс базисных полимеров мало изучен, что представляет клинический интерес для стоматологической практики.

Ключевые слова: конструкционные материалы, зубные протезы, термопластические полимеры, микрофлора полости рта

RESULTS OF BIOLOGICAL RESEARCHES OF BASIC POLYMERS OF STOMATOLOGIC APPOINTMENT

Ryzhova I.P., Denisova V.Y., Pavlova T.V., Salivonchik M.S.

Belgorod state national research university, Belgorod, e-mail: ostom-kursk@rambler.ru

The relationship of constructional materials and a human body is one of modern and key problems of stomatology. In addition, basic polymers, possess a different gidrofilnost. Thereof they are capable to adsorb oral cavity microflora that causes development of various complications, as from a mucous membrane of an oral cavity, and an organism as a whole. Bezakrilovye thermoplastic polymers are representatives of bezmonomerny materials that essentially influences bioinertness of dentures. Ability of microflora to be adsorbed on a surface and to get into denture structure, depends on physical and chemical properties of constructional materials and specific accessory of microflora of an oral cavity. Bezmonomernye thermoplastic polymers as the new class of basic polymers is a little studied that represents clinical interest for stomatologic practice.

Keywords: constructional materials, dentures, thermoplastic polymers, oral cavity microflora

Эффективность ортопедического лечения во многом определяется свойствами базисных материалов, применяемых при изготовлении съемных зубных протезов [1, 3, 5]. Известно, что в зависимости от базисного материала, после наложения съемных зубных протезов нередко развиваются осложнения, обусловленные накоплением микрофлоры полости рта, разной степени вирулентности. Многочисленными научными работами [2, 5, 4], доказано, что акриловая пластмасса обладает гидрофильностью, что впоследствии приводит к возникновению внутренних напряжений, образованию в них пор, в которые проникают микроорганизмы и там размножаются. Нарушение микробиоценоза приводит к воспалению слизистой оболочки протезного ложа и протезным стоматитам [6, 7]. Появление группы безмономерных термопластических полимеров вызывает интерес в плане улучшения качественных показателей съемных протезов, но до настоящего времени данные материалы еще мало изучены. Наряду с традиционными микробиологическими исследованиями, микроскопирование является современным методом, позволяющим изучить структуру интересующего объекта на наноуровне. Данное обстоятельство послужило причиной для данного исследования.

Целью настоящей работы было определить степень адгезии и колонизации микроорганизмов на поверхности термопластических и акриловых полимеров в сравнительном аспекте.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базах микробиологической лаборатории СЭС г. Белгорода (доцент, Шинкаренко Н.Н.) и центра коллективного пользования НИУ Белгородского государственного университета в лаборатории «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» (руководитель профессор Иванов О.Н.), за что выражаем благодарность коллегам.

Для изучения были подготовлены образцы из современных полимеров, применяемых в ортопедической стоматологии: «Мега-F», «Valplast», «Acry-Free», «Эвидсан», «Dental-D» «Фторакс» «Протакрил». Используя методику В.Н. Царёва (2003) и культуры бактерий – Escherichia coli ATCC 25922, Staphylococcus aureus ATCC 25923, Bacillus subtilis ATCC 6633, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, а также культуру грибов Candida albicans NCTC 2625, изучали адгезию бактерий к базисным полимерам в сравнительном аспекте.

Эксперимент, проводимый in vitro, позволяющий соотносить количество бактерий в тест-культуре, нанесённой на образец конструкционного материала, и количество прилипших бактерий из расчета на 1 см², заключался в следующем: на поверхность исследуемых образцов конструкционных базисных материалов, изготовленных с учетом параметров – диаметр 10 мм, толщина 1,5 мм, подвергнутых шлифовке, полировке, а также обработке в ультразвуковой ванночке с 3 % раствором перекиси водорода в режиме 50 W 1,5 мин, помещали взвесь тест-культуры бактерий. Количество бактерий в 1 мл взвеси составляло – 10^8 КОЕ, количество грибов в 1 мл взвеси – 10^6 КОЕ. Затем образцы помещали в пробирку и промывали в 100 мл стерильного физиологического раствора при помощи шуттель-аппарата. Затем производили посев прикрепившихся к поверхности конструкционного материала микроорганизмов путём прикладывания образцов к поверхности питательной среды в чашке Петри с последующим распределением микроорганизмов по поверхности питательной среды стерильным шпателем. Засеянные таким образом чашки Петри помещали в термостат при оптимальной температуре на 1 сутки, после чего подсчитывали количество изолированных колоний, выросших из бактерий, прилипших к образцу материала, из расчета на 1 см² образца. Полученные результаты выражали через десятичный логарифм (lg) числа колониеобразующих единиц (КОЕ). Индекс адгезии рассчитывали как частное от деления полученной величины на десятичный логарифм концентрации бактерий (грибов) в исходной взвеси, нанесённой на образец исследуемого материала. $Ia = \lg A / \lg N$, где Ia – индекс адгезии; A – число прилипших бактерий; N – количество бактерий взвеси.

Для визуализации и сравнительного анализа микробиологического обсеменения образцов проводили исследование поверхности образцов методом растрово-ионной микроскопии в лаборатории «Наноструктурные материалы и нанотехнологии», где подготовленные методом «заражения» и последующего промывания их в 10 мл физиологического раствора, образцы были зафиксированы на диагностическом столике микроскопа и подвергнуты изучению.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования адгезии бактерий и грибов к поверхности конструкционного материала in vitro представлены в таблица. Результаты выражены в виде индексов адгезии.

Адгезия микроорганизмов полости рта к базисным конструкционным материалам (M ± m)

Микроорганизмы	Мега	«Acry-Free»	Фторакс	«Протакрил».	«Dental-D»	«Valplast»	«Эвидсан»
Candida albicans	0,27 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,3 ± 0,01	0,41 ± 0,01	0,28 ± 0,01
S. aureus	0,5 ± 0,01	0,53 ± 0,01	0,51 ± 0,01	0,51 ± 0,01	0,30 ± 0,01	0,61 ± 0,01	0,42 ± 0,02
E. coli	0,37 ± 0,01	0,39 ± 0,01	0,39 ± 0,01	0,39 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,39 ± 0,01	0,39 ± 0,01
B. subtilis	0,2 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,2 ± 0,01	0,3 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,1 ± 0,01
Синегнойная палочка	0,31 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,3 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,35 ± 0,01

Полученные данные свидетельствуют о том, что у разных видов микроорганизмов, населяющих полость рта, способность адгезии к стоматологическим базисным полимерам варьируется в зависимости от их физико-химических параметров. Индексы адгезии колебались в пределах от 0,2 до 0,6. Систематизация полученных данных позволила выделить 3 степени интенсивности адгезии: от 0,2 до 0,3 – низкая степень; от 0,31 до 0,4 – умеренная степень; от 0,41 и выше – высокая степень. Анализируя полученные данные, можно отметить следующее.

Наиболее высокая степень адгезии наблюдается к самотвердеющему полимеру «Протакрил» у культуры *S.* A*ureus* – 0,51, $p < 0,05$. К материалам «Фторакс» и «Acry-Free» и «Valplast» наблюдали умеренную степень адгезии большинства бактерий и грибов, используемых в эксперименте. Их индексы адгезии составляли (от 0,35 до 0,39). В то же время культура *S.* a*ureus* имеет высокую степень адгезии к данным материалам 0,5, а B. *subtilis, наоборот,* – низкую 0,2, $p < 0,05$.

К материалу холодной полимеризации «Мега-F» установлено, что адгезия *Candida albicans* характеризовалась низкой степенью – 0,27. Адгезия *S.* a*ureus*, была высокой, индексы 0,5. *E. coli* и синегнойная палочка показали умеренную степень адгезии к данному материалу (от 0,3 до 0,37). У культуры *B. subtilis* выявлена низкая адгезивная способность 0,22, $p < 0,05$.

К материалам «Dental-D» и «Эвидсан», в отличие от всех других полимеров, самой низкой адгезией обладает S. aureus, где показатель составляет 0,3, при $p < 0,02$. И несколько ниже, чем к другим полимерам, адгезия *E. coli – 0,21,* $p < 0,02$. По адгезии других микроорганизмов материал «Dental-D» существенно не отличается от акриловых полимеров.

Проведенные исследования in vitro свидетельствуют, что адгезия представителей микробной флоры полости рта к взятым образцам ортопедических базисных полимеров существенно не отличается по большинству видов микроорганизмов, за исключением можно отметить более низкую

адгезию S. aureus к материалу «Dental-D», в отличие от всех других полимеров. Сравнительная оценка результатов адгезии микроорганизмов на образцах базисных полимеров позволяет выразить мнение об устойчивости данных материалов к биологической среде полости рта.

В результате проведенных исследований микроскопии были получены следующие данные. При увеличении в 6000 раз визуализируются микроорганизмы в виде палочек, сфер на поверхности всех образцов.

Наибольшая колонизация микроорганизмов была обнаружена на поверхности образцов самотвердеющего полимера «Протакрила». Из безмономерных полимеров выделялись преимущественно материалы – «Valplast» и «Эвидсан». Это находит объяснение в сложности структуры термопластических полимеров и их механической обработки.

Минимальная обсемененность микроорганизмами была обнаружена у образцов «Фторакс» и «Асry» и «*Dental-D*».

Выводы

Таким образом, колонизация представителей микробной флоры полости рта к ортопедическим базисным полимерам так же, как и адгезия, определяется видовой принадлежностью микроорганизма и конструкционным материалом. Сравнительная оценка результатов уровня обсемененности образцов позволяет рассматривать группу безмономерных базисных полимеров, как материалы, обладающие определенной стойкостью к колонизации вирулентных видов бактерий полости рта, но требует дальнейших разработок по улучшению способов обработки данных материалов. Новые данные о биологических свойствах термопластических полимеров являются полезными в плане выбора конструкционного материала для индивидуального плана лечения стоматологических больных и снижения развития возможных осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта и организма в целом.

Статья подготовлена при финансовой поддержке проекта № 4.3265.2011, выполняемого в рамках Государственного задания Минобрнауки России подведомственным вузам на выполнение НИОКР.

Список литературы

1. Новые материалы на основе полиуретана для изготовления съемных зубных протезов / Ю.М. Альтер, Б.П. Марков, М.Ю. Огородников, В.Ш. Пастернак // Всеросс. научно-практическая конф., 11-я: материалы. – М., 2003. – С. 398–400.

2. Арутюнов С.Д., Ибрагимов Т.И., Царев В.Н. Микробиологическое обоснование выбора базисной пластмассы съемных зубных протезов // Стоматология. – №3. – Т. 81. – 2002 – С. 4–8.

3. Заварзин М.Ю. Морфофункциональные изменения в слизистой оболочке и костной ткани нижней челюсти под влиянием двухслойных частичных съемных пластиночных протезов: автореф. дис ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2004. – 19 с.

4. Каливраджиян Э.С. Исследование модифицированной эластичной пластмассы на основе поливинилхлорида / Э.С. Каливраджиян, Т.А. Гордеева, Е.А. Саввина, Ю.Н. Комарова // Новые технологии в биологии и медицине: материалы научно-практической конференции молодых ученых. – Воронеж, 2004. – С. 176–178.

5. Корол М.Д. Реакция тканей полости рта на съёмный пластиночный протез // Тез. докл. научн. конф. посвященной 70-летию П.Т. Максименко. – Полтава, 1992. – С. 108–116.

6. Лебеденко И.Ю., Ибрагимов Т.И., Ряховский А.Н. Функциональные и аппаратурные методы исследования в ортопедической стоматологии: учеб. пособие. – М.: Мед. информ. агенство, 2003. – 128 с.

7. Олейник И.И. Биология полости рта / под ред. Е.В. Боровского, Е.К. Леонтьева. – М., 1991.

References

1. Alter J.M. New materials based on polyurethane for making dentures / Y.M. Alter, B.P. Markov, M. Ogorodnikov, V.S. Pasternak // All-Russian. Scientific and Practical Conf. 11th: Proceedings. M, 2003. pp. 398–400.

2. Arutyunov S.D., Ibragimov T., Tsarev V.N. Microbiological rationale for the choice of basic plastic dentures. – Dentistry. no. 3. T. 81. 2002 pp. 4–8.

3. Zavarzin M.J. Morphological and functional changes in the mucous shell and bone of the lower jaw under the influence of bilayer partial removable plate denture: Abstract. dis ... Candidate. med.nauk. Voronezh. 2004. 19 p.

4. Kalivradzhiyan E.S. The study of the modified elastic plastics based on PVC / E.S. Kalivradzhiyan, T. Gore Deeva, E.A. Savva, N. Komarov // New technologies in biology and Mecine: Proceedings of scientific conference of young scientists., Voronezh, 2004. pp. 176–178.5

5. Korol MD Reaction of oral tissues to removable plastinoch HYDRATED prosthetic / / Proc. Reports. Nauchn. conference. marking the 70th anniversary of the PT Maksimenko. Poltava, 1992. pp. 108–116.

6. Lebedenko I., Ibragimov T., Ryakhovsky A.N. Functional and instrumental methods of investigation in orthopedic Dentistry: A Handbook. allowance. Moscow: Med. Inform. Agency, 2003. 128 p.

7. Oleynik, II Oral Biology Ed.E. Borowski, E. Leont'ev. M., 1991.

Рецензенты:

Каливраджиян Э.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой ортопедической стоматологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж;

Скорикова Л.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Кубанского государственного медицинского университета» МЗ и соц. развития РФ, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 14.08.2012.

УДК 616 – 084-057.1 (571.56)

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ Г. СИБАЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ

[1]Семенова И.Н., [1]Рафикова Ю.С., [1]Суюндуков Я.Т., [2]Хакимзянов О.М.

[1]ГАНУ «Институт региональных исследований Республики Башкортостан», Сибай, e-mail: ifalab@rambler.ru;

[2]ГБУЗ Центральная городская больница, Сибай

Представлены результаты дополнительной диспансеризации работающего населения г. Сибай Республики Башкортостан. Сравнение показателей заболеваемости по обращаемости и показателей патологической пораженности работающего населения по результатам дополнительной диспансеризации выявило превышение заболеваемости работающих лиц по всем нозологиям, за исключением болезней органов дыхания. Особенно выражено различие в случае болезней мочеполовой и эндокринной систем, глаза и его придаточного аппарата, крови и кроветворных органов. В структуре заболеваемости работающих мужчин первое место занимали болезни сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения; в структуре заболеваемости работающих женщин – болезни мочеполовой системы. С увеличением возраста среди работающих мужчин увеличивается число заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения, а также пищеварения; среди работающих женщин – сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения, а также мочеполовой системы.

Ключевые слова: дополнительная диспансеризация, работающее население, патологическая пораженность, заболеваемость по обращаемости

ASSESSMENT OF THE HEALTH OF THE WORKING POPULATION OF SIBAJ ACCORDING TO THE RESULTS OF ADDITIONAL MEDICAL EXAMINATION

[1]Semenova I.N., [1]Rafikova Y.S., [1]Suyundukov Y.T., [2]Xakimzyanov O.M.

[1]Institute of regional researches of Republic Bashkortostan, Sibaj, e-mail: ifalab@rambler.ru;

[2]Central City Hospital, Sibai, Republic of Bashkortostan

Results of additional medical examination of the working population of Sibaj (Republic Bashkortostan) are presented. The additional medical examination allowed earlier diagnostics of chronic diseases, due to which the population did not seek medical aid at medical and prophylactic institutions. In the structure of the pathological impact have dominated diseases of the urogenital system, diseases of the circulatory system, diseases of the eye, diseases of the blood and the blood-forming organs, diseases of the endocrine system, diseases of the digestive system, diseases of the nervous system, diseases of the musculoskeletal system, respiratory diseases. With increasing age among working man have more cardiovascular and circulatory and digestive system; among working women have cardiovascular and circulatory and urinary system.

Keywords: additional medical examination, working population, pathologies, morbidity

Устойчивое социально-экономическое развитие любой страны зависит от состояния ее трудовых ресурсов, качество которых определяется численностью и уровнем здоровья населения трудоспособного возраста. 23 мая 2007 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) на LX сессии Всемирной Ассамблеи Здравоохранения одобрила и приняла Глобальный план действий по охране здоровья работающих на 2008–2017 гг., в котором подчеркивается, что трудящиеся представляют собой половину общей численности населения всего мира и вносят основной вклад в экономическое и социальное развитие. В документе выражена озабоченность состоянием здоровья работающих во многих странах мира и степенью их подверженности профессиональным рискам [2].

В настоящее время в России принят новый курс в области здравоохранения, направленный на консолидацию усилий по охране здоровья нации. Разработан и реализуется приоритетный национальный проект «Здоровье», направленный на сохранение здоровья граждан и трудового потенциала работающего населения. В рамках реализации данного проекта в Республике Башкортостан осуществляется дополнительная диспансеризация работающего населения. Целью данного мероприятия является раннее выявление и эффективное лечение заболеваний, являющихся основными причинами смертности и инвалидности трудоспособного населения страны.

Башкирское Зауралье представляет собой геохимическую провинцию с повышенным содержанием в объектах окружающей среды ряда тяжелых металлов. На долю зауральских и горно-уральских районов Республики Башкортостан (РБ) приходится около 25% товарной продукции, производимой предприятиями цветной металлургии России. Одна из основных горнорудных баз расположена на территории Южного Урала, где функционируют Учалинский

горно-обогатительный комбинат (г. Учалы) и его Сибайский филиал (г. Сибай), являющиеся крупнейшими поставщиками сырья для ряда металлургических предприятий России.

Производственная деятельность горно-обогатительных предприятий по добыче и переработке медно-цинково-колчеданных руд в течение многих лет сопровождалась интенсивным техногенным загрязнением объектов окружающей природной среды токсичными металлами (марганец, свинец, хром, кадмий, цинк, мышьяк, медь и др.). В условиях формирования обширных биогеохимических провинций, где содержание токсичных элементов в естественной природной среде заведомо выше, чем в других регионах, эта проблема приобретает особую актуальность. Медико-биологические последствия избытка многих металлов связывают с их способностью к депонированию в организме, вызывая эмбриотоксический, тератогенный, канцерогенный и другие эффекты [1, 6].

Заболеваемость населения горнорудных районов обусловлена региональными особенностями, связанными с повышенным содержанием тяжелых металлов в объектах среды обитания [4]. Изучению состояния здоровья работников горнорудных предприятий Башкирского Зауралья посвящен ряд исследований [5, 7]. Вместе с тем здоровью населения, занятого в других сферах, уделяется недостаточно внимания.

Целью данного исследования явилась оценка состояния здоровья работников учреждений сферы образования, здравоохранения, культуры, социальной защиты, физкультуры и спорта г. Сибай по результатам дополнительной диспансеризации.

Исследование проводилось на базе ГБУЗ Центральная городская больница г. Сибай в соответствии с приказом № 55-Н МЗ и социального развития РФ 04.02.2010 г. «О порядке проведения дополнительной диспансеризации работающих граждан» [3]. Объектом исследования являлось население г.Сибай Республики Башкортостан, проживающее в условиях сочетанного воздействия техногенной нагрузки и природных геохимических факторов. В осмотре принимали участие врачи-специалисты (терапевт, хирург, невролог, офтальмолог, акушер-гинеколог). Лабораторные и функциональные исследования включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, онкомаркер ПСА (для мужчин старше 40 лет), маммография, УЗИ молочной железы и онкомаркер специфический СА-125 (для женщин старше 40 лет), ЭКГ, флюорография грудной клетки.

За 2010–2011 гг. в рамках дополнительной диспансеризации проводился одномоментный медицинский осмотр граждан, работающих в государственных и муниципальных учреждениях сферы образования, здравоохранения, культуры, социальной защиты, физкультуры и спорта и в научно-исследовательских учреждениях г. Сибай. Всего было осмотрено 4104 тыс. работающих граждан, или 29% от численности работников бюджетных организаций. В структуре лиц, прошедших ДД, основную долю составили работники образования (28%) и здравоохранения (23%). Среди обследованных лиц мужчины составили 30%. В возрастной структуре осмотренного контингента 82% составили лица от 30 до 59 лет, 14% – от 20 до 29 лет.

На момент обследования патология не была обнаружена у 16% лиц. Частота заболеваний, выявленных при ДД (патологическая пораженность), составила 5629 случаев. При распределении по группам здоровья основную долю (77%) составляла III группа – граждане с выявленными острыми или хроническими заболеваниями, нуждающиеся в дальнейшем амбулаторном обследовании.

В структуре патологической пораженности преобладали болезни мочеполовой системы (1052 случаев, или 18,7%) в основном за счет болезней почек, женских половых и тазовых органов. Следующую позицию занимали болезни системы кровообращения (1036 случаев, или 18,4%) за счет заболеваний, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, ИБС и цереброваскулярных болезней. На третьем месте находились болезни глаз и его придаточного аппарата (1020 случаев, или 18,1%). Четвертое место занимали болезни крови и кроветворных органов (954 случая, или 16,9%), главным образом, анемии. Болезни эндокринной системы (эндемический зоб и ожирение) находились на пятом месте (360 случаев, или 6,4%). Болезни органов пищеварения заняли шестое место (354 случая, или 6,3%). Седьмое место принадлежало болезням нервной системы (336 случаев, или 6,0%). Восьмое место занимали болезни костно-мышечной системы (329 случаев, или 5,8%). Завершающее место в структуре основных болезней, выявленных на медицинском осмотре, принадлежало болезням органов дыхания (188 случаев, или 3,3%) (табл. 1).

Уровень патологической пораженности среди мужчин составил 725 случаев, среди женщин – 4904 случая на 1000 осмотренных (см. табл. 1). Женщины по сравнению с мужчинами статистически значимо чаще страдают болезнями мочеполовой системы

(352,2 случая против 33,2), крови и кроветворных органов (327,1 случая против 12,1), глаза и его придаточного аппарата (310,1 случая против 105,3), сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения (273,5 случая против 203,4).

Таблица 1

Ранговая структура патологической пораженности среди работающего населения г. Сибай

Группа или рубрика (МКБ-10)	Число случаев		
	оба пола	муж	жен
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	1 место 1052	41	1011
Болезни сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения (I00-I99)	2 место 1036	251	785
Болезни глаз и его придаточного аппарата (H00 – H59)	3 место 1020	130	890
Болезни крови, кроветворных органов (D50-D89)	4 место 954	15	939
Болезни эндокринной системы (E00-E90)	5 место 360	73	287
Болезни органов пищеварения (K00-K93)	6 место 354	68	286
Болезни нервной системы (Q00-Q99)	7 место 336	40	296
Болезни костно-мышечной системы (M00-M99)	8 место 329	50	279
Болезни органов дыхания (J00-J98)	9 место 188	57	131
Всего	5629	725	4904

Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения (гипертоническая болезнь, гипотензии и др.) практически не зависела от характера производственной деятельности и увеличивалась с повышением возраста работников всех изученных учреждений.

Сопоставление структур показателей заболеваемости по обращаемости взрослого населения и пораженности работающего населения по результатам дополнительной диспансеризации показало значительное различие (табл. 2). Так, в целом, показатель патологической пораженности превышал показатель заболеваемости по обращаемости в 1,5 раза. Особенно выраженное превышение имело место в случае болезней крови и кроветворных органов (в 9,9 раза), глаза и его придаточного аппарата (в 4,9 раза), эндокринной (в 2,7 раза), мочеполовой, нервной и костно-мышечной системы (в 1,3 раза). Таким образом, обследование населения в ходе проведения дополнительной диспансеризации позволило выявить ранее незарегистрированные хронические болезни, по поводу которых работающие лица либо не считали нужным обращаться в лечебно-профилактические учреждения, либо у них возникали проблемы с доступностью медицинской помощи.

Таблица 2

Показатели заболеваемости взрослого населения г. Сибай по обращаемости и по результатам дополнительной диспансеризации

Группы болезней	Показатель заболеваемости по обращаемости (абс. значения)	Показатель заболеваемости по обращаемости на 1000 взрослого населения	Показатель патологической пораженности работающего населения (абс. значения)	Показатель патологической пораженности на 1000 работающего осмотренного населения
Болезни органов дыхания	13544	127,63	188	45,81
Болезни системы кровообращения	27706	261,08	1036	252,44
Болезни мочеполовой системы	20330	191,58	1052	256,34
Болезни эндокринной системы	3428	32,30	360	87,72
Болезни костно-мышечной системы	6310	59,46	329	80,17
Болезни глаза и его придаточного аппарата	5371	50,61	1020	248,54
Болезни органов пищеварения	7517	70,83	354	86,26
Болезни нервной системы	6487	61,13	336	81,87
Болезни крови, кроветворных органов	2491	23,47	954	232,46

Заключение

Сравнение показателей заболеваемости по обращаемости и показателей патологической пораженности работающего населения по результатам дополнительной диспансеризации выявило превышение заболеваемости работающих лиц по всем нозологиям, за исключением болезней органов дыхания. Особенно выражено различие в случае болезней мочеполовой и эндокринной систем, глаза и его придаточного аппарата, крови и кроветворных органов.

В структуре заболеваемости работающих мужчин первое место занимали болезни сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения; в структуре заболеваемости работающих женщин – болезни мочеполовой системы.

С увеличением возраста среди работающих мужчин увеличивается число заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения, а также пищеварения; среди работающих женщин – сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения, а также мочеполовой системы.

Полученные результаты свидетельствуют о важности дополнительной диспансеризации и безусловной необходимости разработки и реализации действенных мер по совершенствованию охраны здоровья работающего населения в целях сохранения трудового потенциала и соответственно экономического благополучия страны.

Список литературы

1. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, М.А. Жаворонков, Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина – 1991. – 496 с.

2. Глобальный план действий по охране здоровья работающих на 2008–2017 гг. Шестидесятая сессия ВОЗ. Женева. 23 мая 2007. http://www.who.int/occupational_health/WHO_health_assembly_ru_web.pdf.

3. О порядке проведения дополнительной диспансеризации работающих граждан: приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 4 февраля 2010 г. №55н.

4. Особенности загрязнения среды обитания и заболеваемость населения в горно-добывающем регионе Республики Башкортостан / З.С. Терегулова, Л.Н. Белан, Р.А. Аскаров, З.Ф. Терегулова,А.И. Алтынбаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. –Т. 4. – №6. – С. 20–25.

5. Семенова И.Н., Рафикова Ю.С. Гигиеническая характеристика условий труда рабочих Сибайского филиала Учалинского горно-обогатительного комбината // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9 (часть 3). – С. 509–512.

6. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека – М., 2004. – 216 с.

7. Шайхлисламова Э.Р. Оценка риска развития костно-мышечных нарушений у работников предприятия по добыче и обогащению медной руды и разработка системы мер по его минимизации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2009. – 28 с.

References

1. Avcyn A.P., Zhavoronkov, Rish M.A., Strochkova L.S. *Mikrojelementozy cheloveka* (Human microelementoses). Moscow, 1991. 496 p.

2. *Global'nyj plan dejstvij po ohrane zdorov'ja rabotajuwih na 2008–2017 gg.* (Global Plan of Action on Workers' Health for 2008–2017). The sixtieth session of the WHO. Geneva. May 23, 2007. Available at: http://www.who.int/occupational_health/WHO_health_assembly_ru_web.pdf.

3. *O porjadke provedenija dopolnitel'noj dispanserizacii rabotajuwih grazhdan: prikaz Ministerstva zdravoohranenija i social'nogo razvitija Rossijskoj Federacii (Minzdravsocrazvitija Rossii) ot 4 fevralja 2010 G. N 55n.* (On the order of an additional medical examination of working citizens: Order of the Ministry of Health and Social Development (Health Ministry of Russia) on February 4, 2010 no. 55 n.)

4. Teregulova Z.S., Belan Z.N., Askarov R.A., Teregulova Z.F., Altynbaeva A.I. Medicinskij vestnik Bashkortostana, 2019. no 4. pp. 20–25.

5. Semenova I.N., Rafikova Ju.S. Fundamental'nye issledovanija, 2011. no 9 (part3). pp. 509–512.

6. Skal'nyj A.V. *Himicheskie jelementy v fiziologii i jekologii cheloveka* (Chemical elements in human physiology and ecology), Moscow, 2004. 216 p.

7. Shajhlislamova Je.R. *Ocenka riska razvitija kostnomyshechnyh narushenij u rabotnikov predprijatija po dobyche i obogaweniju mednoj rudy i razrabotka sistemy mer po ego minimizacii* (Risk assessment of musculoskeletal disorders among workers mining and enrichment of copper ores and the development of measures to minimize it), Moscow, 2009. 28 p.

Рецензенты:

Янтурин С.И., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой экологии Сибайского института (филиала) Башкирского государственного университета, г. Уфа;

Байрамгулова Г.Р., д.б.н., доцент кафедры физиологии человека и животных Сибайского института (филиала) Башкирского государственного университета, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 27.08.2012.

УДК 616.33 – 002.44 – 072:616.33/.34 – 073.75

ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ МОТОРИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА

Серикова С.Н.

МБУЗ «Городская больница №2. Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое отделение», Краснодар, e-mail: serikovasn@mail.ru

Цель исследования – выявить особенности трансформации моторной активности желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и степень их компенсации посредством стимуляции мотилиновых рецепторов. Материал и методы исследования. Пациенты с ЯБЖ в зависимости от клинического варианта течения заболевания были разделены на две группы. I группа – 104 больных с труднорубцующимися язвами желудка (ТЯЖ), нуждающиеся в оперативном лечении, II группа – 350 пациентов с эффективной медикаментозной терапией. Гастродуоденальная манометрия методом открытых катетеров выполнена у 100 пациентов I группы и 97 пациентов II группы, сопоставимых по локализации язв желудка, а также в контрольной группе (20 здоровых добровольцев). Использовали пробу с внутривенным введением 50 мг эритромицина для выявления функциональных расстройств гастроинтестинальной моторики. Результаты и выводы. Проведённое исследование демонстрирует, что ЯБЖ протекает на фоне функциональных нарушений двигательной активности желудка, антродуоденального перехода и ДПК. Предикторами малой эффективности медикаментозного лечения ТЯЖ являются – гипотонически-гипокинетический тип моторики желудка и ДПК; увеличение доли ретроградных волн давления. Тест с эритромицином может использоваться для быстрого определения степени моторных расстройств и возможности их медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: язва желудка, манометрия желудка и двенадцатиперстной кишки

PECULIARITIES OF GASTROINTESTINAL MOTOR ACTIVITY IN PATIENTS WITH GASTRIC ULCER DISEASE

Serikova S.N.

Municipal budget health care organization city hospital Nr. 2 «Krasnodar versatile medical-diagnostic association», Krasnodar, e-mail:serikovasn@mail.ru

Aim of the study. Revealing of the gastric and duodenal motor activities transformation features in patients with gastric ulcer disease (GUD) and their compensation degree by means of motiline receptor stimulation. Material and methods of the study. Patients with GUD were divided in two groups depended on clinic course. The I-st group consisted of 104 patients with hard scarring gastric ulcers (HSGU) who needed surgery. The second group consisted of 350 patients with successful drug therapy. The gastroduodenal manometry by opened catheter method was carried out in 100 patients from the 1-st group, and 97 patients from the 2-nd group, and gastric ulcer localization was comparable at that. 20 health volunteers also underwent manometry. To reveal the functionality of gastrointestimal motor activity the test with 50 mg of erithromethine was used. Results and conclusions. The study had demonstrated that GUD occurred when functional disturbances of motor activity of the stomach, antroduodenal junction and the duodenum took place. The predictors of drug therapy low efficacy in HSGU treatment were hypotonic-hypokinetic gastric and duodenal motor activity type; retrograde wave pressure increasing. The test with erythromethine could be used for quick determination of motor disturbances grade and their drug correction.

Keywords: gastric ulcer, gastric and duodenal manometry

Объективная диагностика функционального состояния желудка и ДПК во многом находится в пределах возможностей манометрических методов исследования. В российской и зарубежной литературе описаны разнообразные нарушения моторной функции желудка и ДПК, участвующие в патогенезе ЯБЖ. Среди них расстройство миоэлектрической активности в желудке [5, 6]; снижение скорости опорожнения желудка [2]; дискинезия ДПК и нарушение работы привратника [1], нарушение ваговагальной регуляции, выражающиеся в неадекватно избыточных моторных реакциях желудка на различные стимулы [8]. Однако в литературе пока не представлены виды организации моторной активности желудка и ДПК, характерные для различных клинических форм ЯБЖ.

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении особенностей трансформации моторной активности желудка и ДПК у больных с ЯБЖ и степени их компенсации посредством стимуляции мотилиновых рецепторов.

Материал и методы исследования

На диспансерном наблюдении в Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии с 2003 по 2008 год находилось 454 больных с ЯБЖ, доброкачественность которых была неоднократно подтверждена морфологическими исследованиями гастробиоптатов слизистой оболочки желудка. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в течение 8 недель: полная суточная доза ингибиторов протонной помпы, эрадикационная терапия 1 или 2 линии при подтверждении контаминации Helicobacter pylori. В комплексное лечение при необходимости включали цитопротективную терапию (висмут трикалия дицитрат), антациды. В результате динамического наблюдения за больными и проведения им клинических, морфологических и функциональных исследований нами были выделе-

ны две группы. I группа – 104 пациента с труднорубцующимися язвами желудка (ТЯЖ) (не заживающие на фоне консервативной терапии более 8 недель), II группа – 350 больных, медикаментозное лечение которых было эффективным (достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия). Моторная активность желудка, антродуоденального перехода и ДПК были изучены у 100 пациентов I группы и 97 пациентов II группы, сопоставимых по локализации язв желудка. В связи с тем, что исследование проводилось после курса медикаментозной терапии, полученные манометрические показатели у пациентов II группы соответствовали клинической и эндоскопической ремиссии ЯБЖ, напротив, у больных I группы соответствовали фазе непрерывного обострения (при эндоскопическом исследовании ТЯЖ не имели существенной динамики заживления). Все пациенты I группы в последующем перенесли органосохраняющее хирургическое лечение методом гастропластики по В.И. Оноприеву. В контрольную группу вошли 20 человек, признанные здоровыми по результатам лабораторных и инструментальных методов исследования.

Манометрическое исследование желудка и ДПК проводилось с помощью компьютерного комплекса «PC Polygraf-HR», стандартной программы для анализа тензограмм «Polygram 2.0» Synectics Medical AB, Sweden (Швеция) и специального многоканального зонда (№ 9012P2551). В полученной тензограмме изучали: периоды моторной активности согласно существующим методикам [7], координацию сокращений антрального отдела желудка, пилоруса и ДПК в соответствии с общепринятыми рекомендациями [9]. В антральном отделе желудка и ДПК определяли амплитуду, продолжительность волн давления, последовательности волн, их вид и пропорциональную долю [4]. Регистрацию внутриполостного давления проводили утром натощак в течение 3 часов, затем внутривенно вводили 50 мг эритромицина, запись ответа на стимуляцию продолжали еще 1 час. Данные представлены как M ± m, достоверность различий проверялась с помощью t-критерия Стьюдента. Полученные результаты считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для больных ЯБЖ характерна значительная вариабельность многих параметров моторики, для выявления патологических паттернов требуется достаточно длительный период наблюдения, не менее 3 часов, что не всегда удобно больному. Перспективным для решения диагностических задач является применение медикаментозной стимуляции сократительной активности эритромицином, который является агонистом мотилина и обладает способностью вызывать ритмическую сократительную активность через 3 минуты после внутривенного введения в низкой дозе до 50 мг [3]. Результаты полученных нами исследований представлены в таблице.

Параметры моторики	Контрольная группа $n = 20$		I группа $n = 100$		II группа $n = 97$	
	базальные	стимуляция	базальные	стимуляция	базальные	стимуляция
Антральный отдел желудка						
Амплитуда волн, мм рт. ст.	116 ± 11,3	125 ± 9,5	195 ± 16,2*	200 ± 25,1	175 ± 14,5*	189 ± 10,5
Частота волн /10 мин	24,1 ± 1,8	25,4 ± 1,1	26,7 ± 1,3	29,8 ± 1,1	25,8 ± 1,3	28,2 ± 1,2
Дисперсия амплитуты волн, мм рт. ст.	79 ± 6,5	54 ± 11,1	990 ± 20,4*	118 ± 6,2°	770 ± 18,5*•	197 ± 13,2°
Продолжительность волн давления, с	12,9 ± 0,3	13,5 ± 0,5	16,6 ± 0,3	18,4 ± 0,4	15,1 ± 0,6	15,9 ± 0,3
Двенадцатиперстная кишка						
Амплитуда волн, мм рт. ст.	52 ± 5,4	56 ± 4,1	107 ± 9,1*	116 ± 4,6	92 ± 7,8*	112 ± 9,5°
Частота волн /10 мин	33,1 ± 1,8	36,5 ± 1,1	39,8 ± 2,1	44,7 ± 1,3	36,8 ± 1,3	45,1 ± 1,2
Дисперсия амплитуты волн, мм рт. ст.	54±3,4	52±2,6	980 ± 25,4*	89 ± 23,8°	690 ± 24,1*	152 ± 21,8°
Продолжительность волн давления, с	11,2 ± 0,2	11,2 ± 0,3	14,0 ± 0,3	18,1 ± 0,1	13,1 ± 0,3	14,3 ± 0,2
Виды антродуоденальных сокращений, %						
Смешанные	19	21	21	12	20	21
Синхронные	43	36	34	53	40	36
Ретроградные	12	10	64*	44	46*	30
Антеградные	24	31	25	31	25	31
Процент антродуоденальной координации	64	68	45	50	53	58

Примечание: ∗ – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля, • – $p < 0,05$ по сравнению с I группой ; ° – $p < 0,05$ по сравнению с базальными параметрами.

У пациентов с ТЯЖ наблюдалась гиперактивность мышечного аппарата, что выразилось большими значениями амплитуды, частоты и продолжительности сокращений. У 15 (15%) пациентов амплитуда волн давления колебалась от 200 до 345 мм рт. ст. На регуляторные нарушения в нервном аппарате желудка в периоде обострения указывает высокая вариабельность показателей волн давления. Во II группе (период ремиссии) гиперактивность была сохранена, но сформировался более устойчивый стереотип активности, о чём свидетельствует снижение дисперсии амплитуды антральных волн. У группы контроля (здоровые лица) после введения эритромицина наблюдалось внеочередное возникновение III фазы в антральном отделе, а затем и в ДПК. При стимуляции амплитуда и частота волн не изменялась в сравнении с базальным периодом. У пациентов с ЯБЖ стимулированная моторика в желудке и ДПК отличалась от базальной сократительной активности – возросла амплитуда, частота волн, их продолжительность, появились комплексы сокращений длительностью от 40 секунд до 15 минут, а средняя величина постоянного тонического компонента была 19,4 ± 2,1 и 14,2 ± 1,5 мм рт. ст. соответственно в желудке и в ДПК. Таким образом, сократительный ответ на эритромицин у пациентов с ЯБЖ позволил установить дисбаланс между действием возбуждающих и тормозных моторных нейронов. С учетом механизма действия эритромицина можно думать о наличии недостаточности тормозных моторных нейронов в стенке желудка и ДПК при ЯБЖ. Дисбаланс процессов возбуждения и торможения ведёт к спастическим сокращениям, которые могут посредствам снижения кровоснабжения участвовать в патогенезе язвообразования.

В функции антродуоденальной зоны особую роль играет привратник. Для понимания изменений моторной активности желудка и ДПК представляет интерес изучение антропилородуоденальной координации. В контрольной группе антропилорические волны давления были проанализированы и представлены следующими видами: антеградные волны составили 24% среди всех сокращений (волны распространялись вдоль антрума к пилорусу), в 12% ретроградные волны направлены от пилоруса, в 43% синхронные, что выразилось одновременным появлением волн давления на нескольких портах и в 19% смешанные (включающие ретроградные и антеградные перистальтические сокращения, значимые для смешивания и измельчения плотных частиц пищи).

Отличительной чертой антродуоденальной моторной активности у пациентов с ЯБЖ было статистически значимое увеличение доли волн с ретроградным распространением по сравнению с группой контроля, как в обострение, так и в ремиссию: 64% (у пациентов с ТЯЖ) и 46% (у пациентов II группы) по сравнению с 12% в контрольной группе. Выявленная трансформация соотношения антропилорических волновых последовательностей свидетельствует о наличии своеобразного стереотипа организации деятельности пищеварительного канала при ЯБЖ, определяющего обратный ток кишечного содержимого в желудок, что, в свою очередь, указывает на нарушение замыкательной функции привратника. Важно отметить, что у 15 (15%) больных I группы и 4 (4,1%) ($p < 0,05$) больных II группы была отмечена гипотония и в желудке, и в ДПК, амплитуда сокращений была 33,4 ± 3,1 и 24,2 ± 2,5 мм рт. ст. соответственно. При эндоскопическом и рентгенологическом исследованиях выявленные признаки проявлялись гастростазом. При длительном течении ЯБЖ развиваются глубокие повреждения интрамуральных нервных структур желудка, которые служат причиной наблюдаемой гипотонии. По результатам наших исследований в период ремиссии (II группа) у 66 (68,0%) пациентов сохранялись моторные расстройства, характерные для рецидива, что в последующем без медикаментозной коррекции может вновь привести к развитию обострения заболевания.

В целом изменения моторики гастродуоденального комплекса после введения эритромицина проявлялись ростом двигательной активности, увеличением автоматизма моторики, что может указывать на усиление влияния собственно миогенных механизмов сокращения и обосновывает рациональность назначения агонистов мотилина в комплексной консервативной терапии ЯБЖ (рис. 1).

Снижение стимулирующего эффекта эритромицина на моторную активность при гипокинетическом варианте сократительной деятельности как желудка, так и ДПК или избыточная двигательная реакция («взрывная активность» – при очередном сокращении полного расслабления стенки кишки не наступает) (рис. 2) расценивалось нами как возрастание степени нарушений регуляции гастродуоденальной моторики. Таким образом, оценка физиологической активности и патофизиологических изменений моторики желудка, антродуоденального перехода и ДПК у пациентов с ЯБЖ в различных клинических группах позволила определить основные закономерности

моторных и эвакуаторных расстройств при данной патологии. Во-первых, усиленная функциональная активность двигательного аппарата желудка, наблюдаемая нами в обострении и направленная на компенсацию нарушения пассажа, сопровождается процессами структурного и функционального повреждения мышечного аппарата, в связи с чем со временем сократительная функция антрального отдела желудка снижается.

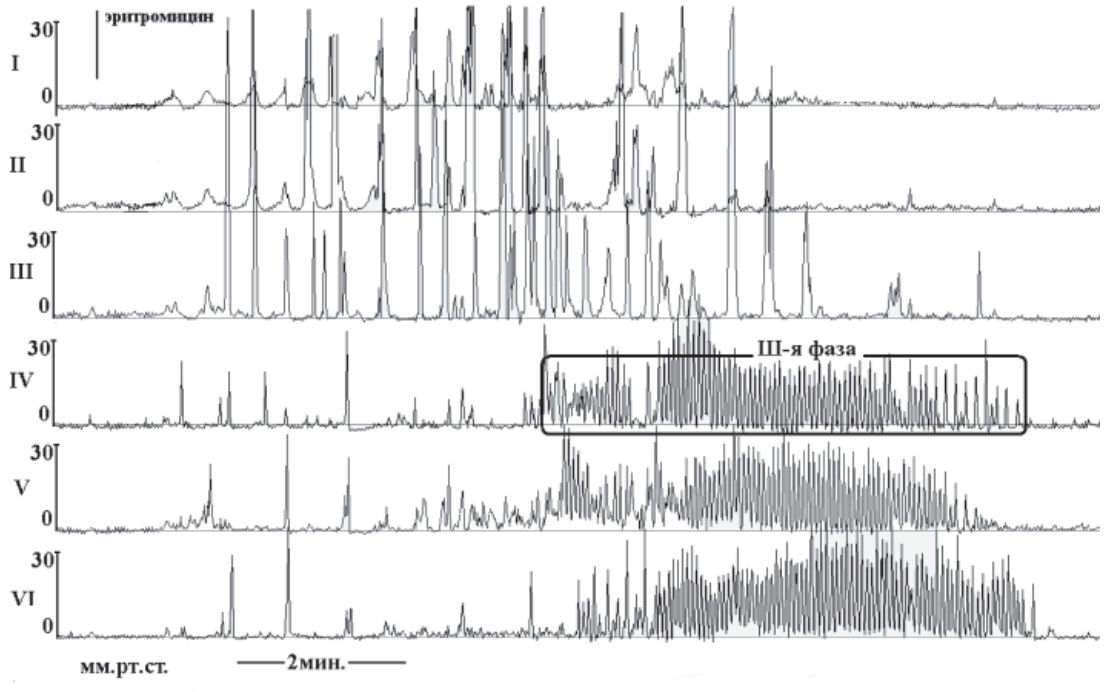


Рис. 1. Пример положительной реакции на эритромицин у больного с язвой желудка в виде появления III фазы, нормализации антродуоденальной координации, амплитуды и частоты волн давления в желудке. Расположение катетеров: I–II фундальный отдел; III–IV антральный отдел; V–VI верхнегоризонтальная и нисходящая ветви двенадцатиперстной кишки

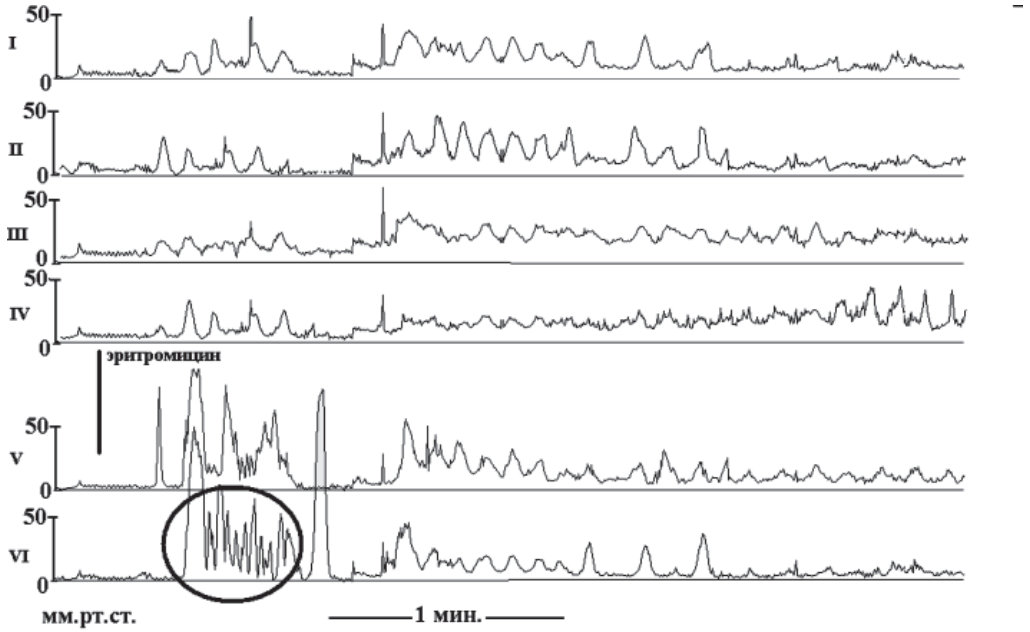


Рис. 2. Пример патологической реакции у больной с труднорубцующейся язвой желудка на в/в введение 50 мг эритромицина в виде «взрывной активности»: широкие, высокие, продолжительные волны давления в двенадцатиперстной кишке. Расположение катетеров: I–II фундальный отдел; III–IV антральный отдел; V–VI верхнегоризонтальная и нисходящая ветви двенадцатиперстной кишки

Гипокинетический вариант сократительной деятельности желудка и ДПК отражает некомпенсированные нарушения моторной и эвакуаторной деятельности ГДК у пациентов с ЯБЖ. Во-вторых, особенностью дуоденальной моторики при ЯБЖ является увеличение доли ретроградных волн давления, приводящих к рефлюксу желчи в желудок в течение большего времени цикла периодической активности, которые способствуют увеличению контакта желчи со слизистой желудка и могут напрямую способствовать глубокому повреждению слизистой. Медикаментозная проба с эритромицином во время манометрического исследования у пациентов с ЯБЖ позволяет в короткий промежуток времени выявить клинически значимые нарушения моторики, степень этих нарушений и возможность их медикаментозной коррекции.

Выводы

ЯБЖ протекает на фоне расстройства регуляторных механизмов двигательного аппарата желудка, ДПК и антродуоденальной координации. Наиболее значимые из них: гипотонически-гипокинетический тип моторики желудка и ДПК с развитием гастростаза; увеличения ретроградных волн давления являются предикторами малой эффективности медикаментозного лечения ТЯЖ. Важным инструментом для определения степени моторных расстройств и возможности их медикаментозной коррекции может служить тест с эритромицином.

Список литературы

1. Функциональная и морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка при дуоденогастральном рефлюксе / Н.А. Жуков, В.А. Ахмедов, Н.С. Турилова, С.И. Еремеев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – №2. – С. 22–24.

2. Павлова Н.И., Сергеев С.А. Патогенетические особенности рецидива язвенной болезни у лиц пожилого возраста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – №1. – С. 103.

3. Feighner S.D., Tan C.P., McKee K.K., Palyha O.C., Hreniuk D.L., Pong S.S., Austin C.P., Figueroa D., MacNeil D., Cascieri M. A., Nargund R., Bakshi R., Abramovitz M., Stocco R., Kargman S., O'Neill G., Van Der Ploeg L.H., Evans J., Patchett A.A., Smith R.G., Howard A.D. // Science. – 1999. – Vol. 28. – P. 2184–88.

4. Heddle R., Miedema B.W., Kelly K.A. Integration of canine proximal gastric, antral, pyloric, and proximal duodenal motility during fasting and after a liquid meal // Dig. Dis. Sci. – 1993. – Vol.38 (5). – P. 856–69.

5. Kamiya T., Kobayashi Y., Hirako M., Misu N., Nagao T., Hara M., Matsuhisa E., Ando T., Adachil H., Sakuma N., Kimura G. // J Smooth Muscle Res. – 2002. – Vol. 38(l–2). – P. l–9.

6. Kamiya T., Kobayashi Y., Misu N., Hirako M., Adachi H., Nagao T., Shikano M., Matsuhisa E., Ando T., Kimura G.J. // Smooth Muscle Res. – 2003 – Vol. 39(1–2). – P. 1–10.

7. Kang Y. M., Lamb K., Gebhart G.F., Bielefeldt K. // Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. 284–91.

8. Kellow J.E, Borody T.J., Phillips S.F., Tucker R.L., Haddad A.C. // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91. – P. 386–95.

9. Summers R.W., Rao S.S.C. Antroduodenojejunal manometry. In: Gastrointestinal motility tests and problem-oriented approach. New York. –1999. – Sec.1, Chapt.6. – P. 51–61.

References

1. Zhukov N.A., Ahmedov V.A., Turilova N.S., Eremeev S.I. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija, 2002, no. 2, pp. 22–24.

2. Pavlova N.I., Sergeev S.A. Patogeneticheskie osobennosti recidiva jazvennoj bolezni u lic pozhilogo vozrasta. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija, 2003, no.1, p. 103.

3. Feighner S.D., Tan C.P., McKee K.K. Palyha O.C., Hreniuk D.L., Pong S.S., Austin C.P., Figueroa D., MacNeil D., Cascieri M.A., Nargund R., Bakshi R., Abramovitz M., Stocco R., Kargman S., O'Neill G., Van Der Ploeg L.H., Evans J., Patchett A.A., Smith R.G., Howard A. D. Science, 1999. Vol.28, pp. 2184–88.

4. Heddle R., Miedema B.W., Kelly K.A. Integration of canine proximal gastric, antral, pyloric, and proximal duodenal motility during fasting and after a liquid meal. Dig. Dis. Sci., 1993. Vol. 38 (5), pp. 856–69.

5. Kamiya T., Kobayashi Y., Hirako M., Misu N., Nagao T., Hara M., Matsuhisa E., Ando T., Adachil H., Sakuma N., Kimura G. J Smooth Muscle Res, 2002, Vol. 38(l–2), pp. l–9.

6. Kamiya T., Kobayashi Y., Misu N., Hirako M., Adachi H., Nagao T., Shikano M., Matsuhisa E., Ando T., Kimura G.J. Smooth Muscle Res,2003,Vol. 39(1–2), pp. 1–10.

7. Kang Y.M., Lamb K., Gebhart G.F., Bielefeldt K. Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol., 2005, Vol. 288, pp. 284–91.

8. Kellow J.E, Borody T.J., Phillips S.F., Tucker R.L., Haddad A.C. Gastroenterology, 1986, Vol. 91, pp. 386–95.

9. Summers R.W., Rao S.S.C. Antroduodenojejunal manometry. In: Gastrointestinal motility tests and problem-oriented approach. New York, 1999, Sec.1, Chapt.6, pp. 51–61.

Рецензенты:

Карипиди Г.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России;

Савченко Ю.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, академик РАМТН, заслуженный врач России.

Работа поступила в редакцию 10.09.2012.

УДК 6.6-003.725:593.96]:616.45-085.252.453

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА КУКУМАРИИ ЯПОНСКОЙ НА СТРУКТУРУ НАДПОЧЕЧНИКОВ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХОЛОДОВОМ СТРЕССЕ

Солодкова О.А., Зенкина В.Г., Каредина В.С.

ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», Владивосток, e-mail: solodkova@bk.ru

Надпочечники являются одним из ведущих звеньев гипаталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, отвечающей за поддержание гомеостаза в различных условиях внешней среды. Функциональное состояние надпочечных желез оказывает существенное влияние на приспособительные реакции организма, что объясняется чрезвычайным многообразием их функций и участием в регуляции всех видов обмена. В настоящей работе исследовали влияние экстракта из кукумарии японской на развитие реакции стресса. Экстракт оказывает адаптогенное действие на течение стресс-реакции, что сопровождается менее выраженными колебаниями основных количественных параметров функциональных элементов коры надпочечника, а также способствует стабилизации уровня кортизола в крови, ограничению стрессовой реакции в стадии тревоги, формированию более выраженной стадии резистентности и задержке наступления стадии истощения общего адаптационного синдрома. Таким образом, сохраняя резервные возможности секреторных клеток, экстракт из кукумарии японской повышает устойчивость коры надпочечника к действию экстремальных факторов.

Ключевые слова: стресс, кукумария, надпочечник

EFFECTS EXTRACT OF CUCUMARIA JAPONICA ON STRUCTURE ADRENAL GLANDS WHITE RATS AT COLD STRESS

Solodkova O.A., Zenkina V.G., Karedina V.S.

Vladivostok state medical university, Vladivostok, e-mail: solodkova@bk.ru

The adrenal glands are one of the leading parts gipatalamo-pituitary-adrenocortical system, responsible for the maintenance of homeostasis in various environments. The functional state of the adrenal glands has a significant impact on the adaptive response of the body, due to extreme diversity of their roles and participation in the regulation of all forms of exchange. In this paper we investigated the effect of the Japanese sea cucumber extract on the development of the stress response. The extract has an adaptogenic effect on the course of the stress response. accompanied by a less pronounced fluctuations in the main quantitative parameters of the functional elements of the adrenal cortex, as well as helps stabilize the level of cortisol in the blood, control the stress response in the stage of anxiety, a more severe stage of resistance and delay the onset of exhaustion general adaptation syndrome. Keeping the spare capacity of the secretory cells, extract from Kukumaria Yaponica increase the stability of the adrenal cortex to the action of extreme factors.

Keywords: stress, cucumaria japonica, adrenal gland

Стресс является ярко выраженной адаптивной реакцией, но в то же время может быть причиной невротических, сердечно-сосудистых, эндокринных, иммунных и других заболеваний. Общеизвестно значение гипотоламо-гипофизарно-адренокортикальной системы, отвечающей за поддержания гомеостаза в различных условиях внешней среды. Ключевую роль в процессе адаптации выполняют надпочечники, поэтому их морфофункциональное состояние напрямую влияет на успешное формирование адаптивных механизмов [3, 7]. Интерес к изменениям надпочечных желез при холодовом стрессе объясняется чрезвычайным многообразием их функций и значимостью в регуляции углеводного, жирового и белкового обменов [1, 6].

Предупреждение или ограничение последствий стресса является важной задачей медицины, что расширяет задачи ученых в поисках средств, повышающих устойчивость организма в экстремальных условиях. На базе ТИНРО-Центра г. Владивостока создана биологически активная добавка «Тингол-2» (ТУ 9265-165-00472012-00, ТИ 36-150-2000) – спиртовый экстракт из кукумарии японской (ЭКЯ), содержащий тритерпеновые гликозиды не менее 550 мкг/см^3 (патент РФ № 22110377). Тритерпеновые гликозиды голотурий проявляют широкий спектр биологической активности [2].

Целью исследования явилось изучение гистофункционального состояния надпочечников у стрессированных животных после многократного введения ЭКЯ.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на 70 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, содержащихся в виварии при естественном световом режиме и свободном доступе к воде и пище, в осеннее-зимний период. Подопытные животные были разделены на 7 групп: 1 – интактные; 2 – интактные + острый стресс (контроль); 3 – экспериментальные животные, получавшие ЭКЯ в виде одной ежедневной добавки к основному корму в количестве 0,03 мл на 1 кг веса тела + острый стресс; 4 – интактные + стресс 5 дней (контроль); 5 – экспериментальные животные, полу-

чавшие ЭКЯ + стресс 5 дней; 6 – интактные + стресс 12 дней (контроль); 7 – экспериментальные животные, получавшие ЭКЯ + стресс 12 дней. Эксперименты выполнены согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР №755 от 12.08.1977). Холодовой стресс моделировали опусканием животных в холодную воду при температуре 6 ± 1°С в течение часа однократно или многократно (до 12 дней по 1 разу в день) [1].

В настоящей работе исследовали эффект ЭКЯ на стадии тревоги (однократное пребывание в воде), стадии резистентности (5 дней стресс – воздействия) и стадии истощения (10 дней стресс – воздействия). После легкого эфирного наркоза крыс декапитировали с одномоментным забором крови для определения уровня кортизола в сыворотке крови. Для приготовления гистологических препаратов использовали левый надпочечник. Его извлекали тотчас после забоя, фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы из средних слоев железы толщиной 7 мк окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления содержания нейтральных жиров получали срезы надпочечников на микротом-криостате МК-25 и окрашивали их суданом-3. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Общеизвестна огромная роль гормонов коры надпочечников в становлении и сохранении гомеостаза, а также их значение для адаптации организма при изменении состояния его внутренней и внешней среды. Кортизол является основным представителем глюкокортикоидов и нарушение обмена кортизола оказывает глубокое влияние на приспособленность организма [4]. У стрессированных животных 2-й группы острое стрессовое воздействие вызывало значительную активацию функции надпочечников, а именно, подъем уровня кортизола (85,7 ± 4,10 nmol/l, $p < 0,05$) в два раза по сравнению с интактными животными (45 ± 1,83 nmol/l). При остром холодовом воздействии наблюдали выраженную делипоидизацию коркового вещества. Вся сетчатая зона, нижняя и средняя треть пучковой зоны были лишены липидов, местами делипоидизация распространялась вплоть до наружных отделов пучковой зоны.

Известно, что увеличение размеров ядер в гормонпродуцирующих клетках свидетельствует об их повышенной секреторной активности. Кариометрические исследования показали значительное увеличение объема ядер клеток в пучковой зоне (ПЗ) коры надпочечника. Объем ядер достоверно выше, чем у интактных животных на 9,2%. Увеличение объема ядер клеток при незначительном увеличении объема цитоплазмы привело к приросту ядерно-цитоплазматического соотношения на 8,2%. Увеличение размеров клеток привело к небольшому расширению коркового вещества за счет расширения пучковой зоны (таблица). В клубочковой и сетчатой зонах при остром холодовом воздействии выраженных изменений в объемах ядер и цитоплазмы не наблюдали, что согласуется с мнением многих авторов.

Получение животными 3-й группы ЭКЯ ограничивало стрессовую реакцию в стадии тревоги, что проявилось менее выраженной гипертрофией клеток, а именно, достоверно меньшим увеличением объема ядер в клетках пучковой зоны (см. таблицу). У животных, получавших ЭКЯ, в надпочечниках не наблюдали тяжелых морфологических и, как следствие, функциональных нарушений. Последнее подтверждает уровень кортизола в крови стрессируемых животных, который составил 67,15 ± 3,32 nmol/l, $p < 0,05$. Этот показатель в два раза снижен по сравнению с контрольными животными 2-й группы, не получавшими пищевых добавок. Отсутствие выраженного функционального напряжения при остром стрессе также подтверждалось меньшей степенью делипоидизации коркового вещества, нежели у стресс-контрольных животных, только сетчатая зона и нижняя треть пучковой зоны были лишены липидов.

Влияние холодового стресса на морфометрические параметры коры надпочечников крыс и их коррекция ЭКЯ

Группы животных	Ширина клубочковой зоны, мкм	Ширина пучковой зоны, мкм	Объем ядер клеток ПЗ, мкм^2	Объем цитоплазмы клеток ПЗ, мкм^2
1 группа	78,5 ± 5,02	434,2 ± 8,34	31,3 ± 0,99	165,8 ± 5,87
2 группа	77,3 ± 6,23	445,0 ± 15,82	34,2 ± 0,14*	175,4 ± 12,48
3 группа	76,2 ± 5,81	454,3 ± 12,59	31,0 ± 0,16**	180,3 ± 6,42
4 группа	73,8 ± 5,71	523,1 ± 11,23*	38,9 ± 0,89*	198,4 ± 6,71*
5 группа	78,4 ± 6,83	456,7 ± 10,79**	33,1 ± 0,63**	190,5 ± 4,31
6 группа	60,2 ± 4,95*	439,6 ± 10,5	33,5 ± 0,2	171,8 ± 5,07
7 группа	89,2 ± 1,02**	540,5 ± 14,69**	36,1 ± 0,16**	218,8 ± 6,89**

Примечание:
* – значения достоверны по сравнению с интактными животными при $p < 0,05$;
** – значения достоверны по сравнению с животными контрольных групп при $p < 0,05$.

Воздействие холодового фактора в течение пяти дней привело к достоверному увеличению абсолютной и относительной массы надпочечников у крыс 4-й группы. Относительная масса надпочечников увеличилась на 31,2 % при отсутствии в приросте массы тела. Цитологические исследования показали, что многократное воздействие холодового фактора вызывало увеличение объема ядер клеток клубочковой зоны на 11,3 % и незначительное увеличение объема цитоплазмы при отсутствии в приросте ядерно-цитоплазматических соотношений. Площадь секреторных клеток пучковой зоны статистически достоверно увеличилась. Объем цитоплазмы клеток увеличился на 19,6 %. Наряду с гипертрофией секреторных клеток наблюдали увеличение размеров ядер на 24,2 % (см. таблицу).

На пятые сутки достоверно увеличился объем ядер клеток сетчатой зоны на 13,2 %, а объем цитоплазмы имел небольшой прирост, что вызвало увеличение ядерно-цитоплазматических соотношений на 11,5 %. Ширина коркового вещества на пятые сутки эксперимента увеличилась на 12,5 %, за счет расширения пучковой зоны на 20,4 % (см. таблицу). В пучковой зоне в результате отечных явлений и резкого расширения кровеносных капилляров выявлялась дискомплексация рядов клеток, стертость межзональных границ.

Коррекция стресса данной пищевой добавкой существенно ослабляла выраженность патоморфологических изменений в надпочечниках. Цитологические измерения адренокортикоцитов показали, что гипертрофия клеток коркового вещества стрессированных животных, принимавших ЭКЯ, нарастала постепенно. В пучковой зоне коркового вещества наблюдали умеренную гипертрофию клеток, которая проявилась достоверно меньшим увеличением объемов ядер и цитоплазмы, чем у стрессированных животных, не получавших ЭКЯ. У экспериментальных животных 5-й группы гипертрофия ядер в клетках пучковой зоны к пятым суткам эксперимента составила 8,1 %, цитоплазмы – 11,3 %, что привело к незначительному расширению пучковой зоны, ширина которой была достоверно меньше, чем в стресс-контроле на 12,7 % (см. таблицу).

По данным гистологического изучения срезов надпочечников, отсутствовали признаки разволокнения соединительнотканной капсулы. В пучковой зоне клетки были сложены в трабекулы линейной формы и направлены к мозговому слою. На 5 сутки отмечали выраженное накопление липидов в верхней и средней трети пучковой зоны и в отличие от стресс-контрольных животных, у которых только в нижней трети пучковой зоны и в сетчатой зоне появились крупные липидные капли.

Многократные стрессовые воздействия холодового фактора на протяжении 12 суток на животных 6-й группы привели к уменьшению ширины коркового вещества по сравнению с предыдущим экспериментом и приблизились к ширине коркового вещества интактных животных, что по времени соответствовало снижению веса гипертрофированных надпочечников. Ширина пучковой зоны не имела достоверных отличий от ширины этой зоны у интактных животных. Ширина клубочковой зоны достоверно ниже, чем у животных 1-й группы (см. таблицу).

Цитологические исследования показали, что к 12 суткам эксперимента гипертрофия клеток ослабевала и объем ядер и цитоплазмы клеток в клубочковой зоне надпочечника существенно не отличался от показателей интактной группы. Исследование клеток пучковой зоны также выявило тенденцию к уменьшению объема цитоплазмы и объема ядер адренокортикоцитов (см. таблицу). Гормональными критериями фазы «максимального напряжения», что предшествует стадии истощения, на 12 сутки можно считать трехкратное повышение уровня кортизола у крыс в стресс-контроле ($92,5 \pm 2,76$ nmol/l), что согласуется с данными литературы.

Гистологическая картина надпочечников крыс, подвергнутых хроническому холодовому стрессу, существенно отличалась от группы сравнения. В большинстве случаев соединительнотканная капсула была резко истончена, имелись признаки отека и разволокнения. Зональная структурная организация была нарушена. Нарушалась столбчатость расположения клеток в пучковой зоне (рис. 1). Часть ядер кортикоцитов имели неправильную «лопастную» форму, что является морфологическим свидетельством крайнего функционального напряжения клеток [6]. Наблюдали гиперхромию ядер и кариопикноз в клетках пучковой зоны, а также определяли безъядерные участки вследствие очагового некроза. К 12 суткам наблюдали полное отсутствие липидных капель в клубочковой и сетчатой зонах и только в средней трети пучковой зоны определялись клетки с мелкокапельной и пылевидной концентрацией жировых включений, что, по мнению ряда авторов, свидетельствует об угнетении функциональной активности надпочечников [3, 6]. Анализируя полученные данные, можно предположить, что к 12 суткам экс-

перимента у стресс-контрольных животных 6-й группы появились начальные признаки перехода стадии резистентности к стадии истощения. К этому времени в группе стресс-контроля гибель животных составила 31,2%.

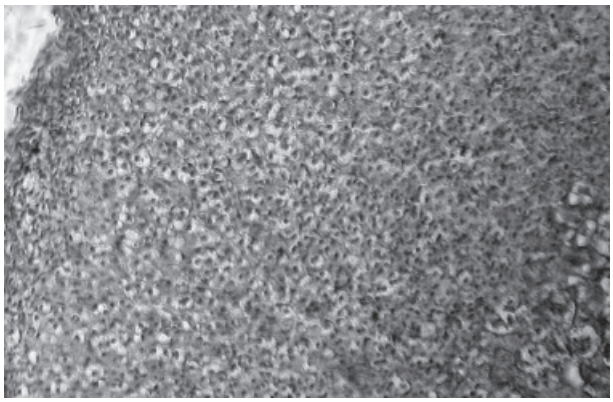


Рис. 1. Кора надпочечника на 12 сутки холодового воздействия у крыс стресс-контрольной группы (6 группа) Окр. г.-э., ув. ×100

Получение животными 7-й группы биологической добавки, содержащей тритерпеновые гликозиды, оказывало заметное положительное действие на кору надпочечников. В клубочковой зоне объемы ядер и цитоплазмы имели достоверные отличия по сравнению со стресс-контролем. Размеры клубочковой зоны коры преобладали над размерами этой зоны у крыс, не получавших ЭКЯ. Сохранялась гипертрофия клеток в пучковой зоне за счет сохранения гипертрофии ядер и цитоплазмы (см. таблицу). Пучковая зона оставалась умеренно гипертрофированной по сравнению с интактными животными и достоверно отличалась от стресс-контроля на 22,9%. Постепенное нарастание гипертрофии клеток на протяжении всего эксперимента, сохранение умеренной гипертрофии к 12 суткам опыта, статистически значимые отличия от стресс-контроля, свидетельствовали о сохранении функциональных резервов в секреторных клетках. У экспериментальных животных уровень кортизола более стабилен и достоверно ниже по сравнению со стресс-контролем (68,0 ± 1,50 nmol/l). Гибель экспериментальных животных к окончанию эксперимента составила 8%, что значительно меньше, чем в контроле. Получение крысами биологически активной добавки уменьшало выраженность морфологических изменений коры надпочечников. Граница между клубочковой и пучковой зонами сохранилась почти на всем протяжении (рис. 2). Адренокортикоциты пучковой зоны не претерпевали выраженных изменений и были сложены в трабекулы линейной формы. Явления умеренной липидной насыщенности коры свидетельствовали о сохранении функций этой зоны. К 12 суткам уровень кортизола у самцов 6-й группы составил 92,5 ± 2,50 nmol/l, тогда как у экспериментальных животных 7-й группы – 77,0 ± 4,0 nmol/l, $p < 0,05$. На основании полученных данных можно сказать, что к 12 суткам холодового воздействия у стресс-экпериментальных животных отмечали постепенное нарастание гипертрофии надпочечников, отсутствие потерь в весе тела, что и привело к формированию более выраженной стадии резистентности.

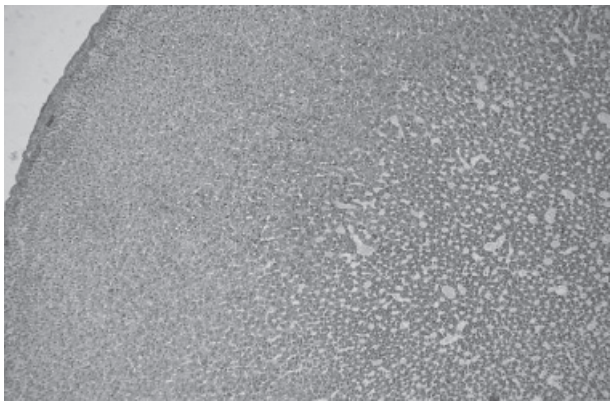


Рис. 2. Кора надпочечника на 12 сутки холодового воздействия у экспериментальных крыс (7 группа). Окр. г.-э., ув. ×100

Заключение

Гипертрофия надпочечников, осуществляемая за счет усиления кровенаполнения и увеличения паренхиматозной массы коркового вещества, занимает центральное место в изменениях, происходящих при хроническом стрессе на структурном уровне [5, 6]. Введение биологически активной добавки, содержащей тритерпеновые гликозиды, оказывало положительное влияние на течение стресс-реакции в коре надпочечников, не вызывало выраженных структурных изменений в коре, стабилизировало секреторную активность глюкокортикоидпродуцирующих клеток, а также способствовало сохранению умеренной липидной насыщенности.

Таким образом, сохраняя резервные возможности секреторных клеток, экстракт из кукумарии японской повышает устойчивость коры надпочечника к действию экстремальных факторов и оказывает адаптогенный эффект.

Список литературы

1. Авакян А.Р., Лазарев А.И., Прокопенко Л.Г. Иммуномодулирующее действие лизоцима при остром холодовом воздействии // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. Т. 47, №2. – С. 3–7.

2.Зенкина В.Г., Каредина В.С., Солодкова О.А. Морфология яичников андрогенизированных крыс на фоне приема экстракта из кукумарии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 70–72.

3. Иванова И.К., Лоншакова К.С., Шантанова Л.Н. Влияние иммобилизационного стресса на гистологическую структуру надпочечников белых крыс // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – №2. – С. 258–260.

4. Полина Ю.В., Родзаевская Е.Б., Наумова Л.И. Уровень кортизола и морфология надпочечников под воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения и при стрессе // Саратовский научно-медицинский Журнал. – 2008. – №1. – С. 127–130.

5. Перцов С.С., Коплик Е.В., Калиниченко Л.С. Сравнительный анализ действия цитокинов на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс с разными поведенческими характеристиками // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – №9. – С. 244–247.

6. Степанян Ю.С. Структурные изменения надпочечников при холодовой травме // Проблемы экспертизы в медицине. – 2009. – Т.36, №4. – С. 21–23.

7. Lunga P., Herbert J. 17β-Qestradiol modulates glucocorticoid, neural and behavioural adaptation to repeated restrain stress in semale rats // J. Neuroendocrinol. – 2004. – Vol.16, №9. – P. 776–785.

References

1. Avakjan A.R., Lazarev A.I., Prokopenko L.G. Immunomodulirujuwee dejstvie lizocima pri ostrom holodovom vozdejstvii // Antibiotiki i himioterapija. 2002. T.47, no. 2. pp. 3–7.

2. Zenkina V.G., Karedina V.S., Solodkova O.A. Morfologija jaichnikov androgenizirovannyh krys na fone priema jekstrakta iz kukumarii // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2007. no. 4. pp. 70–72.

3. Ivanova I.K., Lonshakova K.S., Shantanova L.N. Vlijanie immobilizacionnogo stressa na gistologicheskuju strukturu nadpochechnikov belyh krys // Bjulleten' VSNC SO RAMN. 2009. no. 2. pp. 258–260.

4. Polina Ju.V., Rodzaevskaja E.B., Naumova L.I. Uroven' kortizola i morfologija nadpochechnikov pod vozdejstviem nizkointensivnogo jelektromagnitnogo izluchenija i pri stresse // Saratovskij nauchno-medicinskij Zhurnal. 2008. no. 1. pp. 127–130.

5. Percov S.S., Koplik E.V., Kalinichenko L.S. Sravnitel'nyj analiz dejstvija citokinov na sostojanie timusa, nadpochechnikov i selezenki u krys s raznymi povedencheskimi harakteristikami // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2010. no. 9. pp. 244–247.

6. Stepanjan Ju.S. Strukturnye izmenenija nadpochechnikov pri holodovoj travme // Problemy jekspertizy v medicine. 2009. T.36, no. 4. pp. 21–23.

7. Lunga P., Herbert J. 17β-Qestradiol modulates glucocorticoid, neural and behavioural adaptation to repeated restrain stress in semale rats // J. Neuroendocrinol. 2004. Vol.16, no. 9. pp. 776–785.

Рецензенты:

Матвеева Н.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ГБОУ ВПО ВГМУ, г. Владивосток;

Хасина М.А., д.м.н., профессор кафедры биологической химии, клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ГБОУ ВПО ВГМУ, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 09.08.2012.

УДК 616.831-005.1

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНСУЛЬТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

[1]Стародубцева О.С., [2]Бегичева С.В.

[1]Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург;
[2]Уральский государственный экономический университет, Екатеринбург,
e-mail: e.olga2009@yandex.ru

Проведено изучение эпидемиологии инсультов у лиц, проживающих в крупном промышленном городе. Для ввода и обработки данных о случаях инсульта была использована информационная система эпидемиологического мониторинга АРМ «Регистр инсультных больных». Объем исследования – 9520 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения из всех неврологических стационаров г. Екатеринбурга. Методика исследования – открытая клинико-эпидемиологическая программа по регистрации пациентов с инсультом. Продолжительность программы – 4 года. В ходе исследования были изучены заболеваемость, смертность и летальность от инсульта. Учитывались различные факторы риска развития инсульта: возраст, пол, статус курения, наличие соматической патологии, артериальная гипертензия. При анализе полученных данных было установлено, что эпидемиологическая ситуация по инсульту в г. Екатеринбурге характеризуется как напряженная. Среди факторов риска развития инсульта выявлены приоритетные – возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе, дислипидемии, курение.

Ключевые слова: инсульт, заболеваемость, факторы риска, информационные технологии

ANALYSIS OF STROKE INCIDENCE OF THE USE OF INFORMATION TECHNOLOGIES

[1]Starodubtseva O.S., [2]Begicheva S.V.

[1]Ural State Medical Academy, Ekaterinburg;
[2]Ural State Economic University, Ekaterinburg, e-mail: e.olga2009@yandex.ru

Under our supervision there were 9520 patients with the diagnosis acute violation of cerebral circulation. Our researches were done on the basis of neurological hospitals in Ekaterinburg city. Ekaterinburg is the industrial center with a large number of industrial enterprises. The environmental conditions of this city is very unfavorable. For entering and processing data we used computer program which called «Information System Epidemiological monitoring ARM Register of Patients with Diagnosis The Stroke». The duration of our study was four years from 2006 to 2009 year. The analyses method is opened clinic-epidemiological program registration stroke patients. We took into account risk factors such as: sex, age, smoking status, somatic pathology, arterial hypertension. We revealed priority risk factors – age, arterial hypertension, diabetes, stroke in the anamnesis, a heart attack in the anamnesis, a dislipidemiya, smoking. In the analysis of the received data it was established that the epidemiological situation on a stroke in Ekaterinburg is characterized as intense.

Keywords: stroke, incidence, risk factors, information technologies

По данным Федеральной службы государственной статистики, сосудистые заболевания сосудов мозга занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%). Ежегодная смертность от инсульта в России остается одной из наиболее высоких в мире (374 на 100 тыс. населения).

Органы официальной статистики Российской Федерации рассматривают цереброваскулярные заболевания как одну нозологическую форму, не выделяя отдельно из нее инсульт. Поэтому достоверные эпидемиологические данные по распространенности инсульта в России отсутствуют. По данным статистического анализа, ежегодно в России инсульт поражает около полумиллиона человек с показателем заболеваемости 3 на 1000 населения.

По результатам исследований ряда авторов [3], при инсультах отмечена высокая летальность – от 10 до 35%, а смертность от цереброваскулярных заболеваний уступает лишь смертности от болезней сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11–12%. Показатели смертности населения от заболеваний сосудов головного мозга в России в 4 раза выше, чем в Канаде и США [2, 7, 9].

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из причин стойкой утраты трудоспособности населения во всем мире [8]. В Уральском регионе уровень инвалидизации при инсультах превышает 60%, а 5–13% людей, по данным отдельных авторов [1], полностью лишены способности к самообслуживанию.

Как в России, так и в большинстве стран мира [4], преобладают ишемические инсульты, доля которых достигает 80%. Однако существенным отличием нашей страны от других являются особенности ее экологии, зональность распределения заболеваний. В этой связи актуально выявление распространенности и структуры

инсульта с учетом особенностей Уральского региона.

В системе регистрации неинфекционной заболеваемости значительное место принадлежит способам сбора, передачи, хранения и обработки информации. Применительно к инсульту в настоящее время в Свердловской области отсутствует единая база данных, позволяющая иметь достоверную информацию о лицах, перенесших это заболевание.

Целью работы явилось получение достоверных эпидемиологических данных по инсульту с использованием информационной системы эпидемиологического мониторинга АРМ «Регистр инсультных больных» (Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2010612630, 15.04.2010), предназначенной для сбора и обработки данных.

Материалы и методы исследования

Нами было проведено пилотное исследование по разработке и внедрению информационной системы эпидемиологического мониторинга.

В базу данных «Регистра инсультных больных» вошло 9520 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения из всех неврологических стационаров г. Екатеринбурга.

Программа проводилась во всех неврологических стационарах г. Екатеринбурга в 2006–2009 годах.

Методика исследования – открытая клинико-эпидемиологическая программа по регистрации пациентов с инсультом. Продолжительность программы – 4 года.

Критерии включения: наличие у пациента в возрасте от 25 до 85 лет инсульта, госпитализация в один из неврологических стационаров г. Екатеринбурга.

Пациента включали в исследование, если его состояние соответствовало диагностическим критериям инсульта. Выделялись первичные случаи инсульта (развились у больного впервые в жизни) и повторные (развились у больного, перенесшего инсульт в прошлом).

Чтобы отличить первичный инсульт от повторного, использовали информацию о времени, прошедшем от начала развития заболевания. В соответствии с общепринятыми рекомендациями таким периодом считали 28 дней. Инсульт, произошедший после 28 дня от начала первого инсульта, рассматривался как повторный и вносился в регистр под новым номером.

Работа проводилась в соответствии с требованиями, предъявляемыми к эпидемиологическим исследованиям. В ходе реализации программы оценивались данные анамнеза, выявлялись факторы риска развития инсульта, учитывали данные диагностических методов исследования, методы лечения и срок госпитализации.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы «SPSS 19.0». Различия значений между группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическую значимость связи между показателями проверяли с использованием критерия независимости Хи-квадрат.

Результаты исследования и их обсуждение

Применение информационной системы эпидемиологического мониторинга «Регистр инсультных больных» позволило обеспечить учет всех случаев госпитализации больных с инсультами в г. Екатеринбурге с объединением результатов в единую базу данных.

Основными популяционными эпидемиологическими показателями инсульта, изучаемыми на основании данных программы, являются заболеваемость, смертность и летальность.

Заболеваемость – число новых случаев инсульта, возникших за определенный срок (год), рассчитанное на 1000 жителей.

Госпитализированная заболеваемость – частота всех случаев заболеваний, зарегистрированных у больных в стационаре за год (на 1000 тысячу населения).

Смертность – количество случаев инсульта, закончившихся летально (за год), рассчитанное на 1000 жителей.

Летальность – доля смертельных случаев инсульта относительно всех зарегистрированных случаев заболевания (в процентах).

На основании данных, собранных с помощью информационной системы эпидемиологического мониторинга АРМ «Регистр инсультных больных», установлено, что в 2006–2009 годах госпитализированная заболеваемость инсультом в г. Екатеринбурге ежегодно находилась на уровне 2,5–3,2 на 1000 взрослого населения и была ниже средних показателей по России, а также ниже уровней заболеваемости в г. Екатеринбурге в 2001–2002 годах [5].

По данным программы, заболеваемость мужчин превышала аналогичный показатель у женщин, различия уровней заболеваемости статистически значимы ($p < 0,05$).

В структуре инсультов преобладал ишемический тип (90,1–91,2 %), среднее значение – 90,7 ± 1,3 %. Среднее значение удельного веса геморрагических инсультов за 2006–2009 гг. составило 9,3 ± 0,5 %.

Зависимость развития разных типов инсульта от пола не была выявлена, а различия уровней заболеваемости были статистически незначимы ($p = 0,132$).

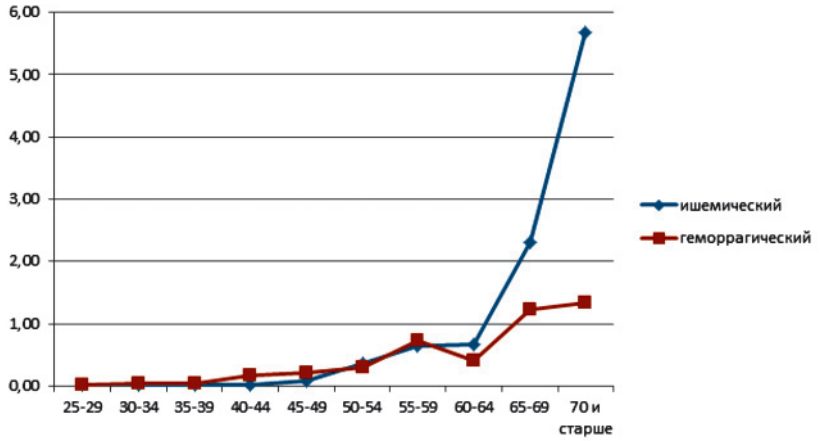
Удельный вес лиц, перенесших геморрагический инсульт, в возрастной группе 25–29 лет в 5,1 раза превышал долю лиц в возрасте 70 лет и старше. Для лиц, перенесших ишемический инсульт, различия в показателях заболеваемости были не столь высоки, но статистически достоверны ($p < 0,05$).

Частота развития инсульта увеличивалась с возрастом человека, при этом

заболеваемость ишемическими инсультами превышала заболеваемость геморрагическими инсультами во всех возрастных группах.

Показатель смертности варьировался от 0,23 до 0,37 на 1000 взрослого населения, что ниже показателей, зарегистрированных в России. При выравнивании показателей динамического ряда наметилась тенденция к увеличению уровней смертности в среднем на 35,3 % ежегодно.

Анализ данных мониторинга показал, что у лиц до 60 лет смертность от геморрагических инсультов превышала смертность от ишемических инсультов во всех возрастных группах (рисунок). У лиц же старше 60 лет частота развития неблагоприятных исходов была выше при ишемических инсультах. Следует отметить, что смертность при первичном инсульте превышала смертность при повторном инсульте во всех возрастных группах.



Повозрастная структура смертности от разных типов инсультов (на 1000 населения)

Летальность за эти годы составила 9,2–13,6 %. Летальность при геморрагических инсультах (38,2 %) превысила аналогичный показатель при ишемических инсультах (9,3 %) в 4 раза.

В России ежегодно регистрируется около 100 тыс. повторных инсультов и проживают свыше 1 млн человек, перенесших инсульт [6].

Высокий уровень повторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения выявлен у жителей г. Екатеринбурга, он составил 24–25 %. Заболеваемость повторным инсультом ежегодно регистрировалась в пределах 0,62–0,65 случаев на 1000 человек взрослого населения.

Внедрение информационной системы эпидемиологического мониторинга АРМ «Регистр инсультных больных» в г. Екатеринбурге позволило оценить распространенность факторов риска у лиц, перенесших инсульт. Факторы риска развития заболевания распределили по их значимости для развития инсульта. Исследования показали, что наиболее распространенным фактором риска являлась артериальная гипертензия, диагностированная практически у всех больных. В различных регионах России этот показатель составлял от 77,1 до 97,3 %.

Оценивая значимость различных факторов риска развития инсульта с учетом гендерных различий (таблица), можно выделить факторы, действующие в равной степени среди мужчин и женщин (артериальная гипертензия, дислипидемии, малоподвижный образ жизни), влияющие преимущественно на женщин (ожирение) или мужчин (текущее курение, алкоголизм).

Частота встречаемости факторов риска у мужчин и женщин (%)

Фактор риска	Женщины	Мужчины
Артериальная гипертензия	97,4	96,3*
Дислипидемии	73,1	66,1*
Ожирение	48,5	25,2*
Малоподвижный образ жизни	34,9	48,3*
Мерцательная аритмия	34,1	24,3*
Сахарный диабет	25,5	13,9*
Текущее курение	6,6	71,2*
Инфаркт миокарда	9,9	15,2*
Алкоголизм	7,0	30,9*

Примечание. * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

При ишемическом инсульте достоверно выше распространенность следующих факторов риска – артериальная гипертензия, дислипидемии, малоподвижный образ

жизни, мерцательная аритмия, сахарный диабет.

При геморрагическом инсульте выше распространенность следующих факторов – инфаркт миокарда, алкоголизм.

Большинство перенесших инсульт имеют одновременно несколько факторов риска, степень выраженности каждого из них различна, но их влияние на развитие патологии не вызывает сомнений.

Выводы

Изучение заболеваемости инсультом проведено с использованием информационной системы эпидемиологического мониторинга АРМ «Регистр инсультных больных», что способствовало более полному и достоверному учету больных, своевременному принятию организационных решений и проведению мероприятий по профилактике вторичных инсультов.

Наиболее значимыми факторами риска развития инсульта являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дислипидемии, атеросклероз, вызывавшие ежегодно высокую заболеваемость (2,5–3,2 $\%_0$), смертность (0,23–0,37 $\%_0$) и летальность (9,2–13,6 %).

В равной степени на проявление обоих типов инсульта оказывают влияние такие факторы, как питание, текущее курение, алкоголизм, пероральные контрацептивы, стресс, малоподвижный образ жизни. Доминирующим фактором риска развития обоих типов инсультов оказалась артериальная гипертензия.

Результаты эпидемиологического анализа позволяют считать, что группу повышенного риска развития инсультов составляли лица в возрасте старше 55 лет, перенесшие инсульт, среди них мужчины – с артериальной гипертензией, никотиновой зависимостью, заболеваниями сердца, дислипидемией, атеросклерозом. Среди женщин доминировали, страдающие артериальной гипертензией дислипидемиями, заболеваниями сердца, атеросклерозом, мерцательной аритмией.

Список литературы

1. Белкин А.А., Волкова Л.И., Лейдерман И.Н. Инсульт: Клинико-организационное руководство по оказанию медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения (профилактика, диагностика, лечение) на догоспитальном и госпитальном этапах. – Екатеринбург: Изд-во УрГУ, 2006. – 127 с.

2. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2010. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011. – 192 с.

3. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические основы проблемы // Журнал неврологии и психиатрии. Приложение «Инсульт». – 2001. – Вып. 1. – С. 34–40.

4. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии. Приложение «Инсульт». – 2003. – Вып. 9. – С. 3–10.

5. Пинчук Е.А. Эпидемиология и вторичная профилактика ишемического инсульта в условиях крупного промышленного и культурного центра: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2004. – 22 с.

6. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта // Качество жизни. Медицина. – 2004. – № 4 (7). – С. 2–6.

7. Bravata D.M., Ho S.Y., Brass L.M. et al. (2003) Long-term mortaliry in cerebrovascular disease. Stroke, 34: 699–704.

8. European Stroke organisation. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack, 2008. – P. 104.

9. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. et al.: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Sistematic analysis of population health data. Lancet. – 2006. – №367. – P. 1747–1757.

References

1. Belkin A.A., Volkova L.I., Leyderman I.N. Insult: Kliniko-organizatsionnoe rukovodstvo po okazaniyu meditsinskoy pomoschi patsientam s ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrascheniya (profilaktika, diagnostika, lechenie) na dogospitalnom i gospitalnom etapah, 2006, p. 127.

2. Bokeria L.A. Serdechno-sosudistaya hirurgiya. Bolezni i vrozhdennie anomalii sistemy krovoobrascheniya [Cardiovascular Surgery. Disease and Congenital Anomalies of Circulatory System]. Moskow, RAMN, 2011.

3. Vereschagin N.V., Varyakin YU. Registri insulta v Rossii: rezultati i metodologicheskie osnovi problem, 2001; V.1: 34–40.

4. Gusev E.I. Problema insulta v Rossii, 2003; V. 9: 3–10.

5. Pinchuk E.A. Epidemiologiya i vtorichnaya profilaktika ishemicheskogo insulta v usloviyach krupnogo promishlennogo i kulturnogo centra [Epidemiology and Secondary Prevention of Ischemic Stroke in a Large Industrial and Cultural Center]. Ekaterinburg, 2004: 22.

6. Skvortsova V.I. Medicinskaya i socialnaya znachimost problem insulta. Kachestvo zhizni, 2004; V. 4 (7): 2–6.

7. Bravata D.M., Ho S.Y., Brass L.M. et al. (2003) Long-term mortaliry in cerebrovascular disease. Stroke, 34: 699–704.

8. European Stroke organisation. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack, 2008. pp. 104.

9. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. et al.: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Sistematic analysis of population health data. Lancet, 2006; 367: 1747–1757.

Рецензенты:

Теплякова О.В., д.м.н., доцент, научный руководитель амбулаторной службы, Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург;

Луговкина Т.К., д.м.н., клинический фармаколог, ГБУЗ СО Детская клиническая больница восстановительного лечения «Научно-практический центр «Бонум», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 09.08.2012.

УДК 613

ИНФРАСТРУКТУРА СИСТЕМЫ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ГАЗОВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

[2]Столяров И.А., [1]Хадарцев А.А., [2]Семисынов В.В.

[1]ФГОУ ВПО «Тульский государственный университет», Тула, e-mail: medins@tsu.tula.ru;
[2]Медицинская служба ООО «Газпром транс Югорск», Югорск, e-mail: stolyarov@ttg.gazprom.ru

В работе дана характеристика газодобывающего и газотранспортирующего предприятия ООО «Газпром трансгаз Югорск» и медицинских учреждений, обеспечивающих профилактику и реабилитацию работающих. В их деятельности реализованы принципы плановости, комплексности, системности, индивидуализации, информативности, непрерывности и преемственности. Разработан прагматичный подход к организации взаимодействия систем обязательного и добровольного медицинского страхования. Отработана преемственность различных медицинских учреждений, как ведомственного, так и федерального подчинения, при проведении периодических медицинских осмотров. Налажен мониторинг состояния здоровья работающих, обеспечена поэтапная реализация программы охраны здоровья работающих, налажена система эндоэкологической реабилитации. Разработана проблемно ориентированная медицинская информационная система, обеспечившая полный учет и контроль деятельности медицинских учреждений в условиях Крайнего Севера. Осуществляется реабилитационно-востановительная и профилактическая деятельность подчиненных ООО «Газпром трансгаз Югорск» санаториев-профилакториев на территориях курортов.

Ключевые слова: медицинские информационные системы, реабилитация, профилактические медицинские осмотры, медицина труда

THE INFRASTRUCTURE OF HEALTH PROTECTION SYSTEM IN THE WORKERS OF GAS INDUSTRY

[2]Stolyarov I.A., [1]Khadartsev A.A., [2]Semisynov V.V.

[1]Tula State University, Medical institute, Tula, e-mail: medins@tsu.tula.ru;
[2]Medical Service Ltd «Gasprom trans Yugorsk», Yugorsk, e-mail: stolyarov@ttg.gazprom.ru

The research presents the description of gas production and transport Ltd «Gasprom transgas Yugorsk» and the characterization of medicinal institutions which provide the prophylactic examination and the rehabilitation in the workers. The planning, diversification, systematization, individualization, informatization, continuation, succession principles were realized in the activity of these institutions. The pragmatic approach to organization of interaction of obligatory and voluntary medicinal insurance system was carried out. The system of medicinal interaction of different medicinal institutions both departmental and federal submission was realized on the principle of succession during the medical examination. The monitoring of health state in workers was provided the realization of health protection program and the prophylactic medical examination also the endoecological rehabilitation. The problem oriented medico-information system that insures the registration and the control of medicinal institutions in the Far Nord was carried out. The rehabilitation and prophylactic activity in workers is realized in the sanatorium of resort territories.

Keywords: medico-information system, rehabilitation, prophylactic examination, labor medicine

Здоровье является затратной экономической категорией, как для конкретного человека, так и для современного производства. Поскольку у большинства лиц трудоспособного возраста преобладают пограничные состояния, расходы на профилактику и оздоровление работающих дают значительный экономический эффект [1, 4]. Восстановление функциональных резервов человека, повышение устойчивости организма к неблагоприятным условиям внешней среды – приоритетное направление ООО «Газпром трансгаз Югорск». В состав ООО входит головное предприятие и 37 филиалов, 26 из которых – линейно-производственные управления эксплуатацией газотранспортной системы. Сервисное обслуживание (транспортное обеспечение, снабжение и пр.) осуществляют двенадцать филиалов. Более 80% природного газа, добываемого на тюменском Севере, поступает в газотранспортную систему и поставляется на Урал, в центральные регионы России, в страны дальнего и ближнего зарубежья. Большинство производственных звеньев расположено в районах Крайнего Севера и приравненных к ним Ямало-Ненецком и Ханты-Мансийском автономных округах, а также в Свердловской области. Предприятие обслуживает полторы тысячи километров газопроводов, поддерживает разветвленную сеть в 3,5 тыс. км транспортных магистралей, инфраструктуру 29 трассовых поселков. Среднесуточный объем газа составляет 1,5 миллиарда кубических метров. На предприятии работает более 24 тыс. человек, требующих медицинского наблюдения**.**

Цель работы – поиск новых организационных моделей и внедрение системного подхода к профилактике и реабилитации здоровья работников с использованием современных информационных технологий.

Системный подход предусматривает комплексную охрану здоровья для обеспечения высокой трудоспособности, достиже-

ния профессионального и биологического долголетия. На этой основе создается ведомственная система профилактической медицины с использованием информационных технологий, способная успешно решать задачи улучшения здоровья работающих, повышения их работоспособности, снижения трудовых потерь. При этом реализуются принципы плановости, комплексности, системности, индивидуализации, информативности, непрерывности и преемственности. Новизна разработанной концепции состоит в системном подходе к интеграции в системе охраны здоровья элементов государственного социального страхования, добровольного медицинского страхования и производственной медицины [3, 7].

Обеспечен прагматичный подход к *обязательному медицинскому страхованию* (ОМС), в рамках которого учитывается и используется весь объем медицинских услуг. Поскольку источники финансирования ОМС формируются, в частности, за счет отчислений работодателя, получение работающими качественной медицинской помощи в рамках программ ОМС – является рациональным использованием средств предприятия. То же относится и к отдельным видам медицинских услуг, оплачиваемых бюджетами разных уровней, а также за счет обязательного страхования от несчастных случаев на производстве и профзаболеваний. За счет средств социального страхования проводится долечивание (реабилитация) больных работающих из числа застрахованных, а также оплачиваются расходы на лечение застрахованного непосредственно после тяжелого несчастного случая на производстве до восстановления трудоспособности. Значительную часть созданной *системы охраны здоровья* персонала предприятия занимает *добровольное медицинское страхование* (ДМС). С учетом уровня региональных медицинских услуг, реализуемых по государственной программе, к дефицитным видам может относиться значительная часть видов диагностики и лечения заболеваний, значимых для того или иного региона [2, 5].

Предприятие участвует в организации консультаций врачами-специалистами в медицинских центрах, медицинской транспортировки, амбулаторно-поликлинической и стационарной медицинской помощи. После *периодических медицинских осмотров* (ПМО) и в случаях отсутствия необходимого объема оказания медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях на местах – работающие в ООО «Газпром трансгаз Югорск» направляются на обследование и лечение в специализированные клиники, центры Минздрава РФ, РАМН по программам ДМС. Так, за 2011 г. рассмотрено более двух тысяч заявлений на организацию такого лечения в федеральных центрах, куда было направлено 876 человек, в том числе 752 работающих и 84 члена семьи, 40 пенсионеров. Санаторно-курортное и реабилитационно-восстановительное лечение обеспечивается собственными здравницами (санаторий-профилакторий г. Югорска, курортный комплекс «Надежда. SPA&Морской рай»), п. Кабардинка, город-курорт Геленджик, пансионат «Молния» с оздоровительным комплексом «Ямал», п. Небут Туапсинского района.

За счет собственных средств разработан комплекс мер по охране здоровья на производственном этапе, в соответствии с которым в филиалах осуществляется мониторинг состояния здоровья работающих, через систему 46 здравпунктов оказывается и совершенствуется первичная медико-санитарная помощь, улучшаются условия труда, внедряются в практику современные методы диагностики, профилактики и лечения в санатории-профилактории. Осуществляется медицинское обеспечение работающих с вредными и опасными условиями труда, проживающих в районах Крайнего Севера и приравненных к ним, а также более десяти тысяч ветеранов и пенсионеров. Повышается эффективность санаторно-курортного лечения и реабилитационных мероприятий. Противоэпидемические мероприятия охватывают более 24 тысяч работающих.

Программа охраны здоровья персонала реализуется поэтапно: 1 этап – первичная медико-санитарная помощь в здравпунктах, 2 этап – диагностика и лечение в санатории-профилактории предприятия, 3 этап – стационарная помощь в федеральных клиниках и центрах, 4 этап – санаторно-курортное, реабилитационно-восстановительное лечение, в том числе по программе эндоэкологической реабилитации работающих вахтовым методом в условиях Крайнего Севера [6]. Оперативное руководство службой осуществляется администрацией ООО «Газпром трансгаз Югорск». Медицинская служба построена по территориально-производственному принципу с максимальным приближением первичной медико-санитарной помощи к производственным подразделениям. Организационная структура представлена отделом из 7 человек при администрации, санаторием-профилакторием в г. Югорске, санаторным отделением в г. Краснотурьинске, 46 врачебными и фельдшерскими здравпунктами (в Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком автономных округах, в Свердловской области), а также санаториями и оздоровительными центрами в других регионах России.

Работа всех медицинских подразделений основана на соблюдении принципов последовательности и преемственности между этапами. В динамике отслеживаются показатели здоровья сотрудников в режиме мониторинга в реальном времени. В трассовых здравпунктах регистрируются и анализируются основные показатели жизнедеятельности (ЭКГ, реограмма, спирограмма, психотесты). Информация поступает от 46 аппаратно-программных комплексов здравпунктов и 365 автоматизированных рабочих мест в информационную базу санатория-профилактория.

Основная функция специалистов отделения производственной медицины заключается в проведении ПМО и диспансеризации. Основная нагрузка падает на весенне-зимний период, когда осуществляется массовая иммунизация сотрудников. Так, в 2011 г. закуплено и распределено через здравпункты более 18 тысяч доз противогриппозной вакцины «Инфлювак», 4 тысячи доз вакцины против клещевого энцефалита, 24000 упаковки витаминов, что обеспечило 100%-й иммунологическую профилактику.

Санаторий-профилакторий работает с 1982 г. и является базовым медицинским учреждением ООО «Газпром трансгаз Югорск». В его структуру входят лечебно-диагностическое отделение, стоматологическое отделение, клинико-диагностическая лаборатория, терапевтическое отделение, отделение водо-грязелечения, отделение физиотерапии и ЛФК, отделение производственной медицины, отделение в г. Краснотурьинске. Ежегодно в санатории-профилактории проходят лечение более 5 тысяч человек. В коллективе работают врачи-специалисты по всем направлениям медицины.

В ООО «Газпром трансгаз Югорск» постоянно проводится работа по улучшению материально-технической базы медицинских объектов. В 2001 г. сдан в экусплуатацию лечебно-диагностический корпус, в 2003 г. – спальный корпус на 100 мест и пищеблок на 200 мест. В 2006 г. сдан спальный корпус санатория-профилактория на 218 мест. Закончена реконструкция отделения в г. Краснотурьинске. Внедрен второй этап автоматизированной системы управления. В состав ООО «Газпром трансгаз Югорск» вошел оздоровительный комплекс «Ямал» (Краснодарский край), в котором в 2008 г. открыт центр восстановительной медицины, а в 2009 г. этот комплекс был объединен с пансионатом «Молния» под названием «Газпром-Ямал».

Ежегодно проводятся медицинские осмотры работающих. В 2011 г. осмотру подлежало 18 182 человека, прошли осмотр 17 998 – 99% от общего количества. Выездными врачебными бригадами осмотрено более 13 тысяч человек, что составило 71% от общего числа осмотренных. После медицинских осмотров и при отсутствии возможности оказания медицинской помощи на территории в необходимом объеме и качестве, на втором этапе ООО «Газпром трансгаз Югорск» обеспечивает направление нуждающихся по программам ДМС в лечебные учреждения федерального подчинения.

На следующем этапе осуществляется санаторно-курортное, реабилитационное лечение, которое рассматривается как основной фактор оздоровления. В 2011 г. более 17 тысяч работников, членов их семей, пенсионеров были охвачены санаторно-курортными и реабилитационными мероприятиями, в том числе в собственных здравницах предприятия, в которых отдохнули и оздоровились 83% от общего числа лиц, направленных на реабилитацию. Только с 2010 г. в пансионате «Газпром Ямал» оздоровлено около 2 тысяч работающих по вахтовому методу по программе эндоэкологической реабилитации с курсом лечения 21 день. По программам детского организованного отдыха на оздоровление и лечение ежегодно направляется 1800 детей.

В течение двух лет с момента организации медицинской службы ООО «Газпром трансгаз Югорск» был проведен анализ существующих *медицинских информационных систем* (МИС), показавший, что на рынке программных продуктов отсутствуют комплексные системы, удовлетворяющие потребности медицинской службы ООО «Газпром трансгаз Югорск». Было подготовлено и профинансировано техническое задание на разработку и внедрение проекта территориально распределенной МИС, соответствующей потребностям. В 2003 г. совместно с компанией ООО «Медотрейд» была разработана и внедрена МИС «Пациент». Многолетний опыт эксплуатации МИС показал необходимость радикальной ее модернизации из-за непрерывных изменений российского законодательства в области здравоохранения, внедрения корпоративных стандартов, развития новых медицинских и информационных технологий. В 2010 г. осуществлено внедрение новой версии МИС, объединившей медицинские и экономические процессы в единое информационное пространство. МИС «Пациент» обеспечивает подключение к большинству образцов современного электронного медицинского оборудования, представление врачам нового инструментария для ускоренного формирования электронных документов, аккумулирование

в единый комплекс всей необходимой для врача медицинской информации. МИС способствует формированию индивидуального рабочего места специалиста, использованию полного перечня утвержденных форм государственной и корпоративной форм медицинской отчетности, в том числе при помощи встроенного генератора отчетных форм. МИС обеспечивает внедрение гостиничной системы размещения отдыхающих, учет и организацию диетического питания отдыхающих, проведение экономического анализа и сравнения фактических затрат с планируемыми, использование эффективной системы контроля и мотивации медицинского персонала, надежность сохранности и защищенности медицинских данных, обмен данными между территориально разделенными подразделениями.

МИС «Пациент» позволила сократить число врачебных ошибок, повысить качество медицинских услуг, оперативно предоставлять медицинскую информацию в унифицированной форме, повысить производительность труда медицинского персонала, учитывать затраты каждой проводимой манипуляции, планировать равномерное распределение нагрузки номерного фонда, защищать персональные данные пациентов в соответствии с законом о защите персональных данных (ФЗ № 152 от 27.07.2006 г.).

Заключение

Структурирование службы охраны здоровья крупных предприятий, внедрение новых организационных моделей, на основе системного анализа, этапность и преемственность, сокращение затрат путем внедрения новых информационных технологий – обеспечивают эффективность системы профилактики и реабилитации работников этих предприятий.

Список литературы

1. Веселова Т.Е., Мамишев Р.С. Законодательные аспекты оптимизации восстановительного лечения граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи // Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. Медицина детского здоровья: материалы Международного конгресса «Здравница-2006»: сборник тезисов (Сочи, 30 мая – 2 июня 2006). – М., 2006.– С. 72.

2. Ветитнев А.М., Поташева И.Ю.Процессный подход в управлении качеством санаторно-курортных услуг // Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. Медицина детского здоровья: материалы Международного конгресса «Здравница-2006»: сборник тезисов (Сочи, 30 мая–2 июня 2006). – М., 2006. – С. 73–74.

3. Нестерова Е.В., Лимонов В.И. Некоторые аспекты становления организационного механизма управления санаторно-курортного комплекса России // Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. Медицина детского здоровья: материалы Международного конгресса «Здравница-2006»: сборник тезисов (Сочи, 30 мая – 2 июня 2006). – М., 2006.– С. 163.

4. Прохоров В.А., Разумов А.Н., Лимонов В.И. Необходимость использования и условия реализации целевых комплексных программ развития курортного дела / Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. Медицина мужского здоровья: материалы Международного конгресса «Здравница-2005»: сборник тезисов (Сочи, 24–27 мая 2005). – М., 2005.–С. 7–8.

5. Руководство по работе санаторно-курортных учреждений и лечебно-оздоровительных комплексов ОАО «Газпром» [под ред. И.М. Харебава]. – М., 2001. – 195 с.

6. Харебава И.М. Оптимизация санаторно-курортного лечения работников газодобывающей промышленности // Современные технологии восстановительной медицины // Тр. VI Межд. научн. конф. – Сочи, 2003. – С. 417–418.

7. Шабров А.В., Харебава И.М., Пономаренко Г.Н. Организация санаторно-курортного лечения работников газовой отрасли. – СПб.: ИИЦ «Балтика», 2003. – 64 с.

References

1. Veselova T.E., Mamishev R.S. Zakonodatel'nye aspekty optimizacii vosstanovitel'nogo lechenija grazhdan, imejuwih pravo na poluchenie gosudarstvennoj social'noj pomowi. // Materialy Mezhdunarodnogo kongressa «Zdravnica-2006»: sbornik tezisov «Aktual'nye problemy vosstanovitel'noj mediciny, kurortologii i fizioterapii. Medicina det-skogo zdorov'ja» (Sochi, 30 maja–2 ijunja 2006). Moskva, 2006. pp. 72.

2. Vetitnev A.M., Potasheva I.Ju.Processnyj podhod v upravlenii kachestvom sanatorno-kurortnyh uslug // Materialy Mezhdunarodnogo kongressa «Zdravnica-2006»: sbornik tezisov «Aktual'nye problemy vosstanovitel'noj mediciny, kurortologii i fiziote-rapii. Medicina detskogo zdorov'ja» (Sochi, 30 maja–2 ijunja 2006). Moskva, 2006. pp. 73–74.

3. Nesterova E.V., Limonov V.I. Nekotorye aspekty stanovlenija organizacionnogo me-hanizma upravlenija sanatorno-kurortnogo kompleksa Rossii // Materialy Mezhdunarod-nogo kongressa «Zdravnica-2006»: sbornik tezisov «Aktual'nye problemy vosstanovi-tel'noj mediciny, kurortologii i fizioterapii. Medicina detskogo zdorov'ja» (Sochi, 30 maja–2 ijunja 2006). Moskva, 2006. pp. 163.

4. Prohorov V.A., Razumov A.N., Limonov V.I. Neobhodimost' ispol'zovanija i uslovija realizacii celevyh kompleksnyh programm razvitija kurortnogo dela. / Materialy Me-zhdunarodnogo kongressa «Zdravnica-2005»: sbornik tezisov «Aktual'nye problemy vos-stanovitel'noj mediciny, kurortologii i fizioterapii. Medicina detskogo zdorov'ja» (Sochi, 24-27 maja 2005). Moskva, 2005. pp. 7–8.

5. Rukovodstvo po rabote sanatorno-kurortnyh uchrezhdenij i lechebno-ozdorovitel'nyh kompleksov OAO «Gazprom» [pod red. I.M. Harebava]. M, 2001. 195 p.

6. Harebava I.M. Optimizacija sanatorno-kurortnogo lechenija rabotnikov gazodobyvaju-wej promyshlennosti // Sovremennye tehnologii vosstanovitel'noj mediciny // Tr. VI Mezhd. Nauchi, konf. Sochi, 2003. pp. 417–418.

7. Shabrov A.V., Harebava I.M., Ponomarenko G.N. Organizacija sanatorno-kurortnogo lechenija rabotnikov gazovoj otrasli. SPb.:IIC «Baltika», 2003. 64 p.

Рецензенты:

Фудин Н.А., д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе Учреждения Российской академии медицинских наук НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина, г. Москва;

Хрупачев А.Г., д.т.н., профессор кафедры аэрологии, охраны труда и окружающей среды ФГОУ ВПО «Тульский государственный университет», г. Тула.

Работа поступила в редакцию 30.08.2012.

УДК 616.379-008.64-07:616.33/.34(048.8)

НАРУШЕНИЕ МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В КОНТЕКСТЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

[1]Стояков А.М., [2]Пиманов С.И., [3]Прощаев К.И., [3]Бессарабов В.И.

[1]Медицинский центр «Ваша клиника», Москва, e-mail: vahaklinika@mail.ru;
[2]УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, e-mail: pimanov@vitebsk.by;
[3]АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, e-mail: prashchayeu@yandex.ru

Проведён анализ нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом в контексте преждевременного старения. Более чем у половины обследованных пациентов обнаружено нарушение моторики желудка: у 36% – ускоренное опорожнение, у 20% – замедленное. Показано, что абсолютные значения скорости опорожнения желудка у пациентов мужского и женского пола сопоставимы. При этом задержка эвакуации наблюдается чаще у женщин, чем у мужчин. В то же время, у пациентов мужского пола преобладают показатели нормальной эвакуации (53% от общего числа обследованных). Выдвинута гипотеза, что исследование взаимосвязи моторно-эвакуаторной функции желудка и метаболических нарушений при инсулинозависимом сахарном диабете может дать новый прогностический критерий преждевременного старения организма человека.

Ключевые слова: сахарный диабет, эвакуаторная функция желудка, преждевременное старение

VIOLATION OF MOTOR-EVACUATION FUNCTION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN THE CONTEXT OF PREMATURE AGING

[1]Stojakov A.M., [2]Pimanov S.I., [3]Prashchayeu K.I., [3]Bessarabov V.I.

[1]Your clinic Medical Center, Moscow, e-mail: vahaklinika@mail.ru;
[2]Vitebsk State Medical University, Vitebsk, e-mail: pimanov@vitebsk.by;
[3]«Gerontology» Research Medical Center, Moscow, e-mail: prashchayeu@yandex.ru

In the study investigated a violation of the motor-evacuation function of the stomach in patients with insulin-dependent diabetes mellitus in the context of premature aging. At more than half of patients studied was disturbed gastric motility: 36% – accelerated emptying, 20% – slowing. It is shown that the absolute values of the rate of gastric emptying in patients of both sexes are comparable. The delay in the evacuation occurs more frequently in women than in men. At the same time, in male patients predominate normal evacuation rates (53% of total examined). In the article to suggested that the study of the relationship of motor-evacuation function of stomach and metabolic abnormalities at insulin-dependent diabetes mellitus may provide a new predictor of premature aging of the human body.

Keywords: diabetes mellitus, stomach evacuation function, premature aging

Среди многочисленных факторов, приводящих к преждевременному старению, сахарный диабет (СД) занимает особое место, обусловленное комплексным характером метаболических нарушений, которые затрагивают многие функциональные системы организма. Экспериментально доказана взаимосвязь между СД 2 типа и ускорением темпов старения организма. При этом решающую роль играют гипергликемия, неферментативное гликозилирование белков и оксидативный стресс [1].

Нарушения эвакуаторной функции желудка у больных СД являются не только поздними осложнениями данного заболевания как следствие развивающейся автономной вегетативной нейропатии, но и создают определенные сложности для адекватного контроля за гликемией [4, 6], что в свою очередь, способствует прогрессированию осложнений диабета. Диабетический гастропарез имеет порочный круг, в котором задержка освобождения желудка ведет к плохой регуляции гликемии с частыми гипергликемиями, что, в свою очередь, неблагоприятно воздействует на желудочное освобождение. Известно, что диабетическая нейропатия является одним из наиболее частых осложнений СД и появляется у 100% больных после более или менее длительного стажа заболевания [5]. Диабетическая висцеральная нейропатия относится к числу важнейших проявлений поражения нервной системы, когда в процесс вовлекается блуждающий нерв, и её клинические формы весьма разнообразны – от дисфункции пищевода, выражающейся нарушениями при глотании, до диабетической энтеропатии с нарушением стула и атонии желчного пузыря. Нарушение функции желудка проявляет себя по-разному: это может быть и ускорение опорожнения, и замедление,

вплоть до гастропареза [7]. Имеются данные, что изменение концентрации глюкозы даже в пределах границ нормы оказывает значительное влияние на процесс опорожнения желудка как у здоровых людей, так и у больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД). Функциональные изменения моторики желудочно-кишечного тракта у диабетиков гетерогенны. Чаще всего встречаются жалобы, характерные для диспепсии верхнего отдела ЖКТ, но корреляция между симптомами диспепсии и скоростью опорожнения желудка слабая [7]. В свою очередь инфицированность H. pylori не оказывает влияния на проявление диспепсии и моторику желудка [10].

По существу, нормальная скорость опорожнения желудка является предпосылкой адекватного метаболического контроля и её нарушения способны приводить к прогрессированию хронических осложнений заболевания. Но пациенты могут долгое время оставаться без внимания врача при наличии значительных нарушений моторики желудка [4].

Целью исследования стало изучение моторно-эвакуаторной функции желудка у больных с ИЗСД.

Материал и методы исследования

Обследовали 50 больных ИЗСД, госпитализированных по поводу декомпенсации заболевания в возрасте от 18 до 57 лет (средний возраст 37,3 ± 2,6 года). Распределение по полу: мужчин – 26 человек, женщин – 24. Длительность заболевания от 1 года до 30 лет. В качестве контроля обследовали 30 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 58 лет (средний возраст 38,2 ± 2,2 года). Распределение по полу: мужчин – 16 человек, женщин – 14.

Проводили ультразвуковое исследование моторно-эвакуаторной функции желудка по модификации методики F. Tympner с использованием 400 мл 0,9% раствора NaCl при комнатной температуре [11]. Выполняли фиброгастродуоденоскопию со взятием гастробиоптатов для определения инфицированности H. pylori. Клиническими и лабораторными методами устанавливали тяжесть заболевания, степень компенсированности диабета на момент обследования. По результатам анализа ЭКГ, записанной с выполнением проб, устанавливали наличие автономной вегетативной кардиопатии. Статистическую обработку результатов проводили при помощи MS Excel 95 (7.0).

Результаты исследования и их обсуждение

У 18 человек (36%) было обнаружено ускоренное опорожнение желудка, у 10 человек (20%) – замедленное и нормальную скорость эвакуации имели 22 человека (44%). Нормальная скорость опорожнения желудка от жидкой пищи определялась как $8{,}0 \le T^{1}/_{2} \le 21{,}5$ мин. Значение периода полувыведения у лиц с замедлением эвакуации находилось в пределах 33,0 ± 10,5 мин, с ускорением – 7,0 ± 1,1 мин, с нормальной эвакуацией – 13,6 ± 3,6 мин. У всех обследованных из числа контрольной группы была выявлена нормальная скорость опорожнения желудка ($T^{1}/_{2}$ = 14,8 ± 0,7 мин).

Более чем у половины обследованных пациентов обнаруживались нарушения моторики желудка. Заметно преобладание больных с ускоренным опорожнением желудка. Инсулинозависимая гипогликемия увеличивает скорость опорожнения желудка как для жидкой, так и для твердой пищи у здоровых добровольцев и у пациентов с небольшим стажем ИЗСД [3]. Такого рода реакция на низкую концентрацию глюкозы в крови может предупреждать усугубление гипогликемии путем увеличения всасывания углеводов пищи. Установлено, что холинэргическая мускариновая блокада с использование атропина понижает ускорение опорожнения желудка, индуцированное гипогликемией. Этот факт подтверждает, что стимуляция вагуса играет важную роль в механизме усиления эвакуации. Тем более, что нарушение функции блуждающего нерва часто наблюдается у пациентов с автономной нейропатией [12]. Достаточно высокий процент больных с задержкой эвакуации заставляет обратить более пристальное внимание на эту проблему, т.к. хорошо известно, что моторная функция желудка и его опорожнение часто служат маркером гликемического неблагополучия [13].

Абсолютные значения скорости опорожнения желудка у пациентов мужского и женского пола были сопоставимы. Среднее значение $T^{1}/_{2}$ при нормальной эвакуации у мужчин – 12,6 ± 3,1 мин, у женщин – 15,5 ± 3,8 мин, при ускоренной – 7,0 ± 1,0 мин и 7,0 ± 1,2 мин соответственно, при замедленной – 22,0 ± 0,1 мин и 35,7 ± 10,0 мин соответственно.

Задержка эвакуации наблюдалась чаще у женщин, чем у мужчин, тогда как у пациентов мужского пола преобладали показатели нормальной эвакуации (таблица). Этот факт трудно объясним и подлежит дальнейшему анализу, но он не единственный. Подобные «находки» были уже описаны ранее [9].

Характеристика моторно-эвакуаторной функции желудка у больных ИЗСД в зависимости от пола

	Нормальная эвакуация (%)	Ускоренная эвакуация (%)	Замедленная эвакуация (%)
Мужчины	53,9	38,5	7,6
Женщины	33,3	33,3	33,3

Пациенты, имеющие задержку эвакуации, получали цисаприд (координакс) однократно 1 таблетку (10 мг) за 60 мин до обследования. Прием данного прокинетика приводил к увеличению скорости опорожнения желудка более чем в 2 раза вплоть до ее нормализации [2]. Пациентам с диабетическим гастропарезом (атония желудка) внутривенно вводили эритромицин в дозе 0,25 и 0,5 г, что вызывало значительное усиление моторики желудка и резкое его опорожнение от содержимого [8].

Заключение

Таким образом, эвакуаторная функция желудка у больных с ИЗСД чаще бывает нарушенной (ускоренной или замедленной). Ультразвуковая методика определения $T^1/_2$ позволяет объективно диагностировать изменения желудочной моторики, а разумным подходом к коррекции этих состояний является использование прокинетиков.

Исследование взаимосвязи моторно-эвакуаторной функции желудка и метаболических нарушений при ИЗСД может дать новый прогностический критерий преждевременного старения организма человека.

Список литературы

1. Емельянов В.В. Метаболические факторы ускоренного старения организма у больных сахарным диабетом 2-го типа и их коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2007. – 18 с.

2. AnneseV. Cisapride and erythromycin prokinetic effects in gastroparesis due to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus / V. Annese, G. Lombardi, V. Frusciante et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol 11, № 3. – P. 599–603.

3. Berne C. Hypoglycemia and gastric emptying // Diabet. Med. – 1996. – Vol. 13, №9. – P. 28–30.

4. Enck P. Pathophysiology of diabetic gastroparesis / P. Enck, T. Frieling // Diabetes. – 1997 – Vol. 46, №2 – P. 77–81.

5. Gatopoulou A. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: Current status and new achievements for everyday clinical practice / A. Gatopoulou, N. Papanas, E. Maltezos // Eur. J. Intern. Med. – 2012. – Vol. 23, №6. – P. 499–505.

6. Gentile S. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus // S. Gentile, S. Turco, B. Oliviero et al. / Diabetes Res. Clin. Pract. – 1998. – Vol. 42, №1. – P. 41–48.

7. Horowitz M. Gastric emptying in diabetes: an overview / M. Horowitz, J. M. Wishart, K. L. Jones et al. // Diabet. Med. – 1996. – Vol. 13, №9. – P. 16–22.

8. Kendall B.J. The effect of intravenous erythromycin on solid meal gastric emptying in patients with chronic symptomatic post-vagotomy-antrectomy gastroparesis / B.J. Kendall, A. Chakravarti, E. Kendall et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11, №2. – P. 381–385.

9. Lyrenas E.B. Prevalence and determinants of solid and liquid gastric emptying in unstable type I diabetes. Relationship to postprandial blood glucose concentrations / E.B. Lyrenas, E.H. Olsson, U.C. Arvidsson et al. // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20, №3. – P. 413–418.

10. Sugano K. Should we still subcategorize helicobacter pylori-associated dyspepsia as functional disease? // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2011. – Vol. 17, №4. – P. 366–371.

11. Tympner F. Korrelationsstudies der sonographischen mit den szintigraphischen Messergebnissen der Magenentleerung / F. Tympner, J. Feldmeier, W. Rosch // Ultraschall Med. – 1986. – Bd.7, №6. – P. 264–267.

12. Undeland K. A. Gastric meal accommodation studied by ultrasound in diabetes. Relation to vagal tone / K.A. Undeland, T. Hausken, O.H. Gilja et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33, №3. – P. 236–241.

13. Zelechowski M. Gastric motility disorders in diabetes. I. Pathophysiology, symptomatology and methods for additional testing / M. Zelechowski, W. Pokrzywnicki, B. Trzepiora // Wiad. Lek. – 1997. – Vol. 50, №1–3. – P. 32–38.

References

1. Emel'janov V.V. Metabolicheskie faktory uskorennogo starenija organizma u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa i ih korrekcija [Metabolic factors of accelerated aging in patients with diabetes mellitus type 2 and their correction]. *Avtoref. dis. kand. med. nauk.* Ekaterinburg, 2007. 18 p.

2. AnneseV., Lombardi G., Frusciante V., Germani U., Andriulli A., Bassotti G. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997, Vol. 11, no. 3, pp. 599–603.

3. Berne C. *Diabet. Med.*, 1996, Vol. 13, no. 9, pp. 28–30.

4. Enck P., Frieling T. *Diabetes*, 1997, Vol. 46, no. 2, pp. 77–81.

5. Gatopoulou A., Papanas N., Maltezos E. *Eur. J. Intern. Med.*, 2012, Vol. 23, no. 6, pp. 499–505.

6. Gentile S., Turco S., Oliviero B., Torella R. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1998, Vol. 42, no. 1, pp. 41–48.

7. Horowitz M., Wishart J.M., Jones K.L., Hebbard G.S. *Diabet. Med.*, 1996, Vol. 13, no. 9, pp. 16–22.

8. Kendall B. J., Chakravarti A., Kendall E., Soykan I., McCallum R. W. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997, Vol. 11, no. 2, pp. 381–385.

9. Lyrenas E.B., Olsson E.H., Arvidsson U.C., Orn T.J., Spjuth J. H. *Diabetes Care.*, 1997, Vol. 20, no. 3, pp. 413–418.

10. Sugano K. *J. Neurogastroenterol Motil.*, 2011, Vol. 17, no. 4, pp. 366–371.

11. Tympner F., Feldmeier J., Rosch W. *Ultraschall Med.*, 1986, Bd. 7, Heft 6, **pp**. 264–267.

12. Undeland K. A., Hausken T., Gilja O. H. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1998, Vol. 33, no. 3, pp. 236–241.

13. Zelechowski M., Pokrzywnicki W., Trzepiora B., Gawlik B., Grzeszczak W. *Wiad. Lek*, 1997, Vol. 50, no. 1–3, pp. 32–38.

Рецензенты:

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

Чеботарев П.А., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности человека УО «Полоцкий государственный университет», г. Полоцк.

Работа поступила в редакцию 24.08.2012.

УДК 616.1-073.97:612.13:616.15-053.31/32+618.3

ЭКГ-ПАРАМЕТРЫ И СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С РАЗЛИЧНЫМ СРОКОМ ГЕСТАЦИИ

Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравоохранения России, Ростов-на-Дону, e-mail: kno_ktb@mail.ru

Проведено комплексное клиническое и инструментальное (ЭКГ, ЭхоКГ) обследование 56 новорождённых с разным сроком гестации, перенесших перинатальную гипоксию. Проведена оценка состояния сердечно-сосудистой системы с выделением типов гемодинамики на протяжении периода новорожденности. Выявленные кардиоваскулярные изменения представлены в виде клинико-патогенетических вариантов постгипоксического синдрома дезадаптации ССС (нарушение процессов реполяризации, синусовая тахи/брадикардия, жесткий ритм, полная блокада правой ножки пучка Гиса, левограмма, удлинение электрической систолы, P-pulmonale). Установлена четкая взаимосвязь характера кардиоваскулярных изменений сердечно-сосудистой системы от гестационного возраста. Максимальное проявление синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы в виде нарушения процессов автоматизма, проводимости, реполяризации на фоне функционирующей фетальной коммуникации отмечено у детей самого малого гестационного возраста.

Ключевые слова: недоношенные дети, дезадаптация ССС, гестационный возраст

ECG VALUES AND HEMODYNAMIC INDICES IN PREMATURE NEWBORNS WITH DIFFERENT DURATION OF GESTATION TERMS

Tarakanova T.D., Kozireva T.B.

State Educational Institution of Higher Professional Education Rostov State Medical University of Ministry of Health Care of the Russia, Rostov-on-Don, e-mail: kno_ktb@mail.ru

Complex clinical and instrumental (ECG, Echo) examination of 56 newborns with various gestation terms who had suffered perinatal hypoxia was performed. The condition of the cardiovascular system was estimated, hemodynamic types being defined through the neonatal period. The revealed cardiovascular changes are presented as clinical pathogenetic variations of post-hypoxic syndrome of CVS disadaptation (repolarization processes abnormality, sinus tachy/brachycardia, hard rhythm, complete right bundle branch block, levocardiogram, lengthening of electric systole, P-pulmonale). there is a distinct correlation of the character of cardiovascular changes of cardiovascular system and gestational age. Maximal manifistation of cardiovascular system deconditioning syndrome in terms of automatism, conduction and repolarization processes abnormality against the background of functioning fetal communication was recorded in infants of the smallest gestational age.

Keywords: premature newborns. premature newborns,. gestational age

Неонатальный период характеризуется как наиболее сложный и напряженный в аспекте приспособления к новым условиям самостоятельного существования. Несомненно, что в мультисистемных процессах постнатальной адаптации ведущая роль принадлежит кардиоваскулярной системе [2, 5, 9]. Актуальной на сегодняшний день остается проблема адаптации сердечно-сосудистой системы (ССС) недоношенных новорожденных детей, у которых этот процесс протекает на фоне морфофункциональной незрелости, нередко гипоксического поражения центральной нервной системы, развития синдрома дыхательных расстройств, инфекционного процесса [4, 8]. Важность этой проблемы определяется не только высокой частотой постгипоксического синдрома дезадаптации ССС, распространенность которого по данным разных авторов варьируется от 32 до 70 %, но и сложностью его дифференциальной диагностики в связи с полиморфностью клинической картины, высокой вероятностью формирования стойких структурных изменений миокарда, нарушений сердечного ритма и проводимости [3, 6, 7].

Целью работы явилось определение значения перинатальных факторов риска, изучение ЭКГ-нарушений, состояния внутрисердечной гемодинамики и характера постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы (СД ССС) на протяжении раннего постнатального периода у недоношенных детей, в зависимости от срока гестации.

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 56 новорожденных детей, которые были распределены на 4 группы. В 1 группу (n = 10) вошли дети с гестационным сроком 31–33 недели, 2 группу (n = 12) составили дети со сроком гестации 34–35 недель, 3 группу (n = 14) – с гестационным возрастом 36–37 недель. В 4 контрольную группу были включены 20 доношенных новорожденных, родившихся физиологическим путем при сроке гестации 37–40 недель, массой более 2500 г. Обследование проводили в первые и пятые сутки после рождения. Оценивали динамику клинических и инструментальных данных (уровень системного артериального давления, ЭКГ – показатели в 12 стандартных отве-

дениях, ЭхоКГ параметры). Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате VIVID-3, датчиком 5–7 МГц, по стандартным методикам в одно- и двумерном режимах с оценкой структурных параметров: ЛП – размер левого предсердия; КДР, КСР – конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка; ПЖ – размер правого желудочка; Ао – диаметр корня аорты; МЖП, ЗС – толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу; ТП – толщина передней стенки правого желудочка, мм; ЛА – диаметр легочной артерии; ММ-масса миокарда ЛЖ. Систолическую функцию ЛЖ оценивали по величинам ударного и минутного объемов крови (УО, МО), фракциям выброса и укорочения (ФВ, ФУ); сердечный индекс (СИ) – по отношению МО к площади поверхности тела. При допплерометрии в ИВ и ЦДК режимах изучали диастолическую функцию левого желудочка, скорость и направление внутрисердечных потоков. Тип гемодинамики устанавливали по величине СИ с учетом центильного его распределения [1]. Статистическую обработку результатов проводили методом вариационного анализа с использованием t–критерия Стъюдента и непараметрическим методом Манна–Уитни. Различия между двумя выборками считали достоверными при $p < 0,05$. При $p > 0,1$ различия считали недостоверными.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам подробного анализа генетических, средовых и медико-биологических факторов риска (ФР) анте-, интра- и постнатального периода, были выделены наиболее значимые из них в формировании СД ССС у недоношенных новорожденных. Установлено, что наиболее распространенными неблагоприятными ФР являются вредные привычки родителей (74%), отягощенный наследственный анамнез по патологии ССС (65%), более трех абортов в анамнезе, наличие в период беременности анемии, гестозов, острых и хронических инфекционных процессов с угрозой прерывания (57%).

При первом клиническом обследовании у всех детей 1 и 2 групп выявлены полиморфные сердечно-сосудистые нарушения: преходящий периоральный цианоз при беспокойстве и кормлении, нарушение периферического кровотока 1–2 степени, умеренное расширение границ сердца, снижение звучности I тона, акцент II тона на легочной артерии, систолический короткий шум без экстракардиальной иррадиации, лабильность пульса. Из группы новорожденных с гестационным возрастом 36–37 недель аналогичные нарушения были менее выражены и отмечены только у 3 детей. При повторном обследовании на 5–6 сутки, положительная клиническая динамика отмечена у 4-х детей 1 группы, 6 пациентов 2 группы и 9 детей из 3 группы, что составило 40, 50, 75% соответственно. До конца неонатального периода изменения со стороны ССС сохранялись у 10 детей из 1 и 2 групп.

На основании ЭКГ данных установлено, что частота сердечных сокращений (ЧСС) возрастает с увеличением степени зрелости ребенка. Средние значения ЧСС при первом обследовании у детей контрольной и 3-й групп были достоверно выше ($148,5 \pm 4,9$; $144,8 \pm 5,0$ соответственно), чем в 1-й и 2-й группах ($133,3 \pm 7,5$ уд./мин; – $p < 0,05$). При повторном обследовании отмечено, что у пациентов 3-й и контрольной групп в большинстве случаев (63%) отмечалось урежение сердечных сокращений к концу раннего неонатального периода; у 8 детей (80%) 1-й группы напротив, отметили увеличение активности синусового узла в виде синусовой тахиаритмии. Четкой закономерности динамики ЧСС у детей 2-й группы не отмечено. Анализируя направление электрической оси сердца выявлено, что у всех обследуемых из контрольной и 3-й групп регистрируется физиологическая правограмма. У большинства детей 2 группы средние значения были выше и варьировались от + 132º до +138º. Показательными явились изменения процесса реполяризации, частота которых у новорожденных со сроком гестации 31–33 недель составила 90% случаев, при сроке 34–35 недель – 42% случаев. В этих группах длительность интервала Q-T была в пределах 0,278–0,284 с по сравнению с контролем, где электрическая систола была достоверно короче и составила $0,260 \pm 0,012$ с ($p < 0,05$). Несмотря на то, что достоверных отличий между группами по величине угла альфа не выявлено, у 3-х (30%) новорожденных 1 группы и 2-х пациентов второй группы (16,6%) мы констатировали электрокардиографические признаки систолической перегрузки левого желудочка: отсутствие физиологической правограммы (величина угла α распределялась в пределах +80...+90°), высокий R в отведениях V5-6; высокий зубец Т в отведениях V5-6 со смещением вниз от изолинии в отведениях aVL, V5-6 с дискордантным зубцом Т. При этом депрессия сегмента ST ниже изолинии более 1,5 мм отмечена у 6 детей только первой группы, как при первом, так и при повторном исследовании. Признаки перегрузки правого предсердия также достоверно чаще регистрировались в группе новорожденных с малым гестационным возрастом (таблица).

Нарушения сердечного ритма и проводимости регистрировали у недоношенных детей всех групп достоверно чаще, чем в контрольной группе. Так, частота встречаемости номотопных (синусовая тахи-, брадиаритмия), гетеротопных (экстрасистолия,

миграция водителя ритма) нарушений функции автоматизма в 1 и 2-й группах варьировалась в пределах 30–70%, в то же время как у детей 3 и контрольной групп не превышала 35%. Если в группе доношенных новорожденных синусовая брадиаритмия была отмечена в 5% случаев, то у детей с гестационным сроком менее 33 недель аналогичные изменения выявлены в 40% случаев, нередко сочетаясь с AV блокадой 1 степени. Таким образом, можно констатировать, что для недоношенных детей с малым сроком гестации в раннем неонатальном периоде характерны нарушения процесса реполяризации нередко в сочетании с различными формами нарушений ритма и проводимости опосредованные электролитными нарушениями на фоне гипоксии.

Частота встречаемости ЭКГ-изменений у обследованных новорожденных(абс/%)

Характер ЭКГ-изменений	Контрольная (n = 20)	1 группа (n = 10)	2 группа (n = 12)	3 группа (n = 14)
Изменения конечной части желудочкового комплекса: снижение, уплощение, инверсия зубца Т, изменение позиции ST	2/10	9/90*	5\42*	3/21,5
Нарушения сердечного ритма и проводимости:_ синусовая тахикардия/ аритмия	6/30	4/40	7/70,1*	5/35,7
Синусовая брадикардия/ аритмия	1/5	4/40*	3/25*	1/7,2
Миграция водителя ритма	-	2/20*	1/8,3	-
Экстрасистолия суправентрикулярная	-	3/30*	2/16,6*	-
Экстрасистолия вентрикулярная	-	1/10	-	-
AV блокада I степени	-	3/30*	1/8,3	-
Блокада ПНПГ	8/40	7/70*	5/42	7/50
Блокада ЛНПГ	-	1/10	-	-
ЭКГ признаки перегрузки ЛЖ	-	4/40*	2/16,6*	-
ЭКГ признаки перегрузки ПП	-	5/50*	4/33*	1/7,2

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

При изучении структурно-функциональных особенностей сердца методом эхокардиографии установлены достоверные различия в отношении размеров предсердий, диастолического размера левого желудочка, которые у детей 1 и 2-й группы были достоверно выше по сравнению с доношенными новорожденными: ЛП (10 ± 1,1 мм; 12 ± 0,7 мм; $p < 0,05$); КДР (14 ± 0,9 мм;15 ± 1,1 мм; $p < 0,05$). Достоверных отличий в размерах Ао, ЛА не выявлено. Глобальная систолическая функция в большинстве случаев независимо от срока гестации была сохраненной или пограничнo низкой у пациентов из 1 группы. Только у трех недоношенных этой группы отметили нарушение систолической функции миокарда с клиническими признаками сердечной недостаточности 2А степени. Чаще констатировали изменения диастолической функции желудочков сердца, оценка которой является более значимой в выявлении доклинических вариантов нарушения сердечной деятельности в условиях гипоксии [10]. У всех недоношенных из 1 группы и в половине случаев 2 группы мы отметили диастолическую дисфункцию миокарда в виде сохранения высокой скорости кровотока в фазу систолы предсердий по сравнению с фазой раннего диастолического наполнения. Такую ситуацию можно расценить, как фактор риска быстрой декомпенсации ССС по диастолическому типу при интеркурентных заболеваниях и других неблагоприятных воздействиях.

Анализ состояния внутрисердечной гемодинамики выявил сохранение фетальных коммуникаций к концу неонатального периода у 8 детей первой группы (80%), 5 детей (48%) второй и 3-х (20%) детей из 3 группы, Однако гемодинамически значимое межпредсердное шунтирование на уровне овального окна с ЭКГ-признаками перегрузки правого предсердия в виде высокого, заостренного зубца Р в отведениях II, III, V1-2 > 2,0 мм имели только недоношенные дети 1 и 2 групп. Часто к концу неонатального периода отмечали вариант персистирующей фетальной циркуляции без легочной гипертензии.

Анализ распределения типов гемодинамики, представленный на рис. 1, показал существенные различия у детей с разными сроками гестации. Если у доношенных новорожденных и недоношенных со сроком гестации 36–37 недель формировался преимущественно эукинетический тип гемодинамики, при котором значения СИ распределялись в пределах 25–75 центиля, то у детей 1 группы этот вариант гемодинами-

ки мы отметили лишь в 28% случаев. Напротив, гипокинетический вариант гемодинамики, как в 1-й, так и во 2-й группах имел существенное представительство. Особенностью формирования гипокинетического типа гемодинамики у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 33 недель было не только снижение значений ударного выброса, но показателей ЧСС. Частота встречаемости гиперкинетического варианта гемодинамики в группах не имела достоверных различий.

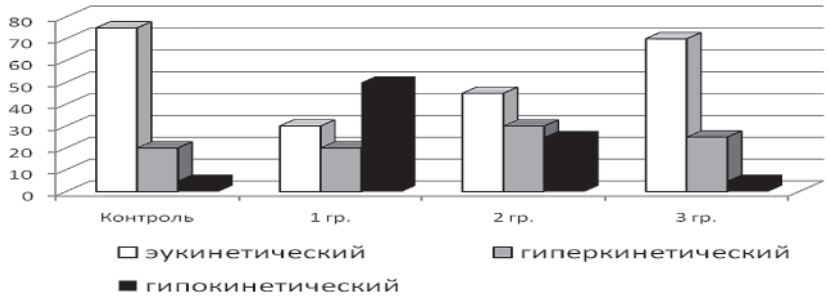


*Рис. 1. Распределение вариантов гемодинамики у обследованных детей (%; * – p < 0,05 по отношению к контролю)*

Комплексная оценка состояния кардио- и гемодинамики, показателей электрической активности миокарда и клинических данных позволили выделить 4 варианта СД ССС (рис. 2). В 1-й и 2-й группах все дети имели признаки кардиоваскулярной дезадаптации выраженность которых варьировалась от минимальных до значительных.

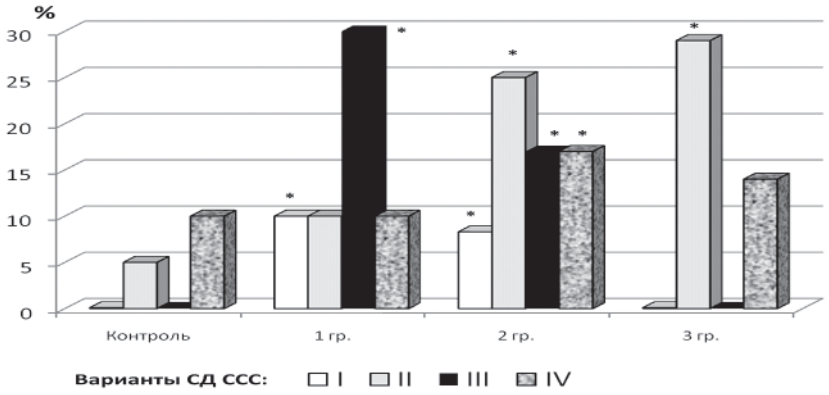


*Рис. 2. Распределение вариантов синдрома дезадаптации сердечнососудистой системы у обследованных детей (%; * – p < 0,05 по отношению к контролю)*

На рис. 2 видно, что первый вариант СД ССС (легочная гипертензия на фоне сохранения фетальных коммуникаций) выявлялся в основном у детей 1-й и 2-й групп. В остальных группах функционирование артериального протока и овального окна на протяжении неонатального периода не сопровождалось значимыми гемодинамическими изменениями. Транзиторная дисфункция миокарда с дилатацией полостей, нормальной или повышенной сократимостью (2-й вариант) – распространена в основном среди недоношенных детей из второй и третьей групп, где её распространенность достоверна по отношению к контрольной группе ($p < 0{,}50$). Дисфункция миокарда с дилатацией полостей и сниженной сократительной способностью (3-й вариант) доминирует у детей с гестационным возрастом менее 33 недель. Для него характерен гипокинетический тип гемодинамики в сочетании с комплексом ЭКГ- признаков нарушений процесса реполяризации в миокарде левого желудочка сердца. Достоверных различий в представительстве нарушений ритма и проводимости (4-й вариант) среди всех групп не выявлено, однако у недоношенных со сроком гестации менее 35 недель этот вариант, как правило, сочетался с другими типами дезадаптации ССС.

Таким образом, в раннем неонатальном периоде у новорожденных, родившихся преждевременно, существует четкая взаимосвязь характера кардиоваскулярных изменений от гестационного возраста. У доношенных и недоношенных новорожденных со сроком гестации более 36–37 недель доминирующим явля-

ется эукинетический тип гемодинамики. С уменьшением гестационного возраста увеличивается частота встречаемости гипокинетического варианта гемодинамики. У доношенных и недоношенных детей со сроком гестации 36–37 недель синдром дезадаптации ССС встречается в 15–20 % случаев, протекая преимущественно с изолированным нарушением сердечного ритма или транзиторной дисфункцией миокарда без существенных нарушений систолической и диастолической функций миокарда. С уменьшением гестационного возраста увеличивается частота формирования синдрома дезадаптации ССС по варианту дисфункции миокарда с дилатацией полостей сердца и сниженной сократительной функцией в сочетании с другими вариантами.

Список литературы

1. Актуальные вопросы кардиологии детского возраста. Часть 1. Неонатальная кардиология; под ред. Ю.М. Белозерова, Л.И. Лукиной, Н.П. Котлуковой. – М., 1997. – 120 с.

2. Функциональные состояния основных систем жизнедеятельности организма новорожденных / И.А. Беляева, Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардирова, А.А. Степанов // Российский педиатрический журнал. – 2007. – №3. – С. 49–54.

3. Гнусаев С.Ф., Федерякина О.Б., Шибаев А.Н. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых нарушений у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Медицинский вестник. – 2009. – №24. – С.5–6.

4. Морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы у недоношенных с очень низкой массой тела в периоде ранней адаптации / В.В. Даничев, С.В. Шорманов, В.Н. Воловенко и др. // Педиатрия. – 2003. – №1. – С. 27–29

5. Кожарская Л.Г., Качан Г.Л. Сердечно-сосудистая система новорождённых: учебно-методическое пособие. – Минск: БелМАПО, 2006. – С. 49.

6. Нароган М.В., Боженова Л.К., Капранова Л.И. Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – №3. – С. 42–46.

7. Прахов А.В. Транзиторная ишемия миокарда новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Педиатрия. – 1996. – №1. – С. 97–100.

8. Постгипоксическая дизадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Л.В. Симонова, Н.П. Котлукова, Н.В. Гайдукова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – №2. – С. 8–12.

9. Черкасов Н.С. Особенности патологии сердца у новорожденных и детей раннего возраста. – Астрахань, 2003. – С. 212.

10. Yamamoto K., Redfield M.M., Nishimura R.A.. Analysis of left ventricular diastolic function // Heart. – 1996. – Vol. 75(suppl 2). – P. 27–35.

References

1. Aktualnye voprosy kardiologii detskogo vozrasta. Chast 1. Neonatalnaja kardiologija. [pod red. Belozerova Ju.M., Lukinoj L.I., Kotlukovoj N.P.], M., 1997, p. 120.

2. Beljaeva I.A., Jacyk G.V., Bombardirova E.P., Stepanov A.A. Rossijskij pediatricheskij zhurnal., 2007, no. 3, pp. 49–54.

3. Gnusaev S.F., Federjakina O.B., Shibaev A.N. Medicinskij vestnik, 2009, no.24, p. 5–6.

4. Danichev V.V., Shormanov S.V., Volovenko V.N. Pediatrija., 2003, no.1, p. 27–29.

5. Kozharskaja L.G.,Kachan G.L. Serdechno-sosudistaja sistema novorozhdjonnyh., Uchebno-metodicheskoe posobie., Minsk, BelMAPO, 2006, p. 49.

6. Narogan M.V., Bozhenova L.K., Kapranova L.I. Voprosy sovremennoj pediatrii., 2007, no.3, p. 42–46.

7. Prahov A.V. Pediatrija., 1996, no.1, p. 97–100.

8. Simonova L.V., Kotlukova N.P., Gajdukova N.V. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii., 2001, no.2, p. 8–12.

9. Cherkasov N.S. Osobennosti patologii serdca u novorozhdennyh i detej rannego vozrasta., Astrahan, 2003, p. 212.

10. Yamamoto K., Redfield M.M., Nishimura R.A., Heart., 1996, Vol. 75(suppl 2)., p. 27–35.

Рецензенты:

Сависько А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Дудникова Э.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 25.07.2012.

УДК 616-092.9:599.323.4:616.12-005.4-089.811:577.115

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЗОЗАВИСИМОГО ВЛИЯНИЯ ЭМОКСИПИНА В СОСТАВЕ ЛИПОСОМ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ СТАТУС ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ, ПОДВЕРГШЕГОСЯ ТОТАЛЬНОЙ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕПЕРФУЗИИ

[1]Торопова Я.Г., [1]Мухамадияров Р.А., [1]Богданов М.В., [1]Матвеева В.Г., [2]Бобрышева И.В., [1]Головкин А.С.

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

[2]МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер, отделение клинической лабораторной диагностики, Кемерово, e-mail: reception@cardio.kem.ru

В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы изучали влияние липосом, содержащих в своем составе различные концентрации (0,25 и 0,1 мг/мл) эмоксипина, на сократительную функцию и свободнорадикальный статус изолированного сердца, подвергшегося тотальной нормотермической ишемии и реперфузии. Оценивали сократительную функцию сердец, уровень миокардиальных маркеров в оттекающем от сердца перфузате и уровень свободнорадикальных процессов в миокарде. Полученные результаты свидетельствуют о том, что меньшие концентрации эмоксипина (0,1 мг/мл) в составе липосом обеспечивают уменьшение реперфузионной сократительной дисфункции сердца, максимальное снижение степени повреждения сарколеммы кардиомиоцитов и более выраженное (по сравнению с 0,25 мг/мл) ингибирующее влияние на процессы перекисного окисления липидов в ишемизированном миокарде в период реперфузии.

Ключевые слова: липосомы, изолированное сердце, ишемия, реперфузия, перекисное окисление липидов

STUDY OF DOSE-EFFECT OF THE EMOXIPIN IN COMPOSITION WITH THE LIPOSOMES ON A CONTRACTIVE FUNCTION AND FREE-RADICAL STATUS OF THE ISOLATED RAT HEARTS AFTER NORMOTERMIC ISCHEMIA AND FURTHER REPERFUSION

[1]Toropova Y.G., [1]Mukhamadiyarov R.A., [1]Bogdanov M.V., [1]Matveeva V.G., [2]Bobrisheva I.V., [1]Golovkin A.S.

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, , e-mail: reception@cardio.kem.ru;

[2]MBUZ Kemerovo Cardiological Clinic, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Kemerovo, e-mail: reception@cardio.kem.ru

In experiments on the isolate perfusate heart of a rat was learnt an influence of the liposomes that contain in their composition the different concentrations of (0,25 and 0,1 mg/ml) emoxipin, on a contractive function and free-radical status of the isolated heart, that was run through the damage. The contractive function of the heart and level of the myocardial markers in left from heart of the free-radical processes in the myocardium. These results indicate that smaller concentration of the emoxipin (0,1 mg/ml) in composition with the liposomes provide decrease reperfusated contractile disfunction of a heart, as much as possible decrease level of damaged sarcolem cardiac myocyte and more shown effect in a liposome comparison from 0,25 mg/ml abscopal influence on the process of a peroxide oxidation of lipids in ischemiced myocardium in period of the reperfusion.

Keywords: liposomes, isolated heart, ischemia, reperfusion, lipid peroxidation

Широкое внедрение в кардиологическую практику методов трансплантации сердца и увеличение числа оперативных вмешательств на сердце в условиях искусственного кровообращения обусловливает актуальность поиска новых кардиопротекторных препаратов, способных эффективно предупреждать повреждения сердца, вызванные ишемией и последующей реперфузией. Тотальная ишемия и последующая реоксигенация (реперфузия) миокарда становятся пусковым звеном свободнорадикального повреждения кардиомиоцитов [9] и сопряженных с этим нарушений функциональных свойств сердечной мышцы.

Возможным подходом к решению данной проблемы является использование антиоксидантов, способных блокировать окислительные модификации липидов в мембранных структурах кардиомиоцитов [8]. Одним из представителей антиоксидантов является препарат эмоксипин, обладающий широким спектром биологического действия и выраженной антиоксидантной активностью, подтвержденной рядом научных работ [2, 7]. В качестве возможно-

го способа его использования можно рассматривать целенаправленную доставку эмоксипина в виде липосомальной формы к очагам, пораженным в результате ишемии-реперфузии [6].

Цель исследования – изучить влияние липосомальной формы эмоксипина в различной концентрации на сократительную функцию и свободнорадикальный статус изолированного сердца, подвергшегося тотальной нормотермической ишемии и реперфузии.

Материал и методы исследования

Приготовление липосом:

Липидную пленку получали на стенках стеклянной колбы объемом 1 л при помощи ротационного испарителя (Heidolph, Германия). Молярное соотношение яичного лецитина (Lipoid, Германия) и холестерина (Sigma) в липосомах составило 7:5. Липосомы готовили методом экструзии через поликарбонатные фильтры (Costar) с диаметром пор 50 нм на экструдере (Lipex Biomembranes Inc., Канада).

Водный раствор эмоксипина добавляли на этапе гидратации липидной пленки при получении мультиламеллярных везикул. Перед использованием липосомы разбавляли физиологическим раствором до необходимой концентрации.

Перфузия изолированного сердца:

Исследование проводили на изолированных сердцах крыс Wistar с массой тела 350 ± 20 г. Эксперимент проводили с учетом требований и принципов гуманного обращения с экспериментальными животными [1]. Для исключения влияния сезонных колебаний на устойчивость сердца к повреждающему действию ишемии-реперфузии исследование проводилось в осенне-зимний период.

Сердца извлекали у животных под этаминаловым наркозом (45 мг/кг) и помещали в «ледяной» (2–4 °С) раствор Кребса-Хензеляйта следующего состава (мМ): NaCl – 118,0; KCl – 4,7; $MgSO_4$ – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; $CaCl_2$ – 2,0; глюкоза – 5,5; $NaHCO_3$ – 25,0. Уровень pH раствора в ходе всего эксперимента составлял 7,4. После прекращения спонтанных сокращений выделяли аорту и отделяли соединительную ткань. Затем аорту канюлировали и производили ретроградную перфузию сердца методом Langendorff в режиме проточной перфузии в течение 20 мин раствором Кребса-Хензеляйта, насыщенным карбогеном (95% O_2 + 5% CO_2) при 37°С и при давлении 80 см водного столба. Затем моделировали тотальную нормотермическую ишемию миокарда посредством полного прекращения подачи перфузионного раствора на 30 минут, во время которой осуществляли гипоперфузию изучаемыми препаратами со скоростью 0,1 мл/мин. Сердца опытных групп гипоперфузировали липосомами, содержащими эмоксипин в концентрации 0,25 мг/мл (ЭМЛ) и 0,1 мг/мл (ЭМЛ1). В контрольных группах гипоперфузию осуществляли физиологическим раствором (ФР) и «пустыми» липосомами (ПЛ). Конечная концентрация липосом в среде для гипоперфузии составила 10 мг/л в пересчете на липиды.

После ишемии возобновляли перфузию по Langendorff. Реперфузионный период составлял 30 минут.

Оценка сократительной функции:

Сократительную функцию сердца регистрировали в изоволюмическом режиме с помощью введенного в полость левого желудочка латексного баллончика, соединенного с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований MP36 компании «Biopac Systems, Inc» (California, USA). Баллончик заполняли дистиллированной водой, объем которой был достаточным для создания конечно-диастолического давления в левом желудочке на уровне 10 мм Hg. Оценку сердечной деятельности проводили регистрацией кривой внутрижелудочкового давления. Дальнейший расчет параметров сократимости изолированного сердца осуществляли с помощью оригинальной прикладной программы BSL PRO 3.7.3 компании «Biopac Systems, Inc» (California, USA).

Запись параметров сократительной функции изолированного сердца производили на 10 минуте перфузии до моделирования ишемии и на 15-й и 30-й минутах реперфузии.

Оценочными критериями для оценки сократительной функции сердец исследуемых групп до и после ишемии являлись: максимальное давление в левом желудочке – систолическое давление (СД, мм Hg), минимальное давление в левом желудочке – конечное диастолическое давление (КДД, мм Hg), давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ, мм Hg), частота сокращений изолированного сердца (ЧСС, уд./мин).

Оценка уровня миокардиальных маркеров:

Для дополнительной оценки степени ишемического и реперфузионного повреждения миокарда определяли содержание следующих миокардиальных маркеров в собранном в ходе эксперимента перфузате, оттекающем от сердца, в периоды до и после ишемии: аспартат – аминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы МБ фракции (КФК-МБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Активность ферментативных маркеров в перфузате оценивали методом ферментативной кинетики и выражали в международных единицах в литре (МЕ/л). Определение активности проводили на автоматическом биохимическом анализаторе SAPPHIRE-400 (Россия) с использованием реактивов фирмы Диакон-ДС, Россия (для ЛДГ и АСТ) и DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany (для КФК-МБ).

Оценка уровня свободнорадикальных процессов в миокарде:

Для оценки состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенатах сердец определяли содержание основного продукта пероксидации – малонового диальдегида (МДА) по цветной реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [5].

Определение величины антиоксидантной активности (АОА) проводили с использованием метода, основанного на торможении образования МДА в водной суспензии арахидоновой кислоты [4]. Все спектрофотометрические исследования проводили на спектрофотометре Genesis (Thermo, США).

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. Рассчитывали медиану и квартили (Me (25; 75%)). Для оценки различий использовали U-критерий Манна-Уитни; различия между величинами показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование уровня миокардиальных маркеров:

Влияние изучаемых препаратов на динамику показателей активности ферментов-маркеров повреждения миокарда отражено в табл. 1. Исходно уровни определяемых индикаторов цитолиза клеток миокарда между исследуемыми группами статистически не различались ($p > 0,05$). Начальный период реперфузии изолированных сердец группы ФР сопровождался значительным увеличением активности ЛДГ (в 6 раз) и КФК-МБ (в 7 раз) по отношению к исходным значениям, что свидетельствовало об ишемическом и реоксигенационном повреждении кардиомиоцитов. В группе ЭМЛ уровень миокардиальных маркеров в реперфузионный период был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе ФР, однако достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе ПЛ (табл. 1). При снижении концентрации эмоксипина в составе липосом (ЭМЛ1) наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение реперфузионного выброса ЛДГ, КФК-МБ и АСТ по сравнению с группой ЭМЛ и группами контроля (ФР и ПЛ). Так, активность ЛДГ в группе ЭМЛ1 составила 809,0 (759,0–851,0) МЕ/л, в то время как в группе ЭМЛ этот показатель оказался в 1,4 раза выше (1145,0 (983,5–1200,0) МЕ/л). Аналогичная тенденция в этих группах наблюдалась и в отношении АСТ и КФК-МБ (эти показатели в группе ЭМЛ были выше в 2,5 раза по сравнению с ЭМЛ1).

Таблица 1

Уровни миокардиальных маркеров в группах ФР, ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1

		Группы (Me (25%-75%))			
		ФР ($n = 8$)	ПЛ ($n = 8$)	ЭМЛ ($n = 8$)	ЭМЛ1 ($n = 8$)
АСТ, МЕ/л	Исх	25,0 (18,0-30,0)			
	РП	408,0 (391,5-415,0)	221,5* (209,0-246,5)	499,0$^{*/**/\#}$ (489,5-503,5)	198,0$^{*/**/\#}$ (160,0-216,0)
КФК-МБ, МЕ/л	Исх	95,0 (93,0-119,0)			
	РП	740,0 (679,0-793,0)	309,0* (297,0-338,0)	693,0$^{**/\#}$ (680,0-700,0)	285,0$^{*/**/\#}$ (268,0-308,0)
ЛДГ, МЕ/л	Исх	254,0 (210,0-285,0)			
	РП	1683,5 (1592,0-1777,5)	888,5* (829,5-934,0)	1145,0$^{*/**/\#}$ (983,5-1200,0)	809,0$^{*/**/\#}$ (759,0-851,0)

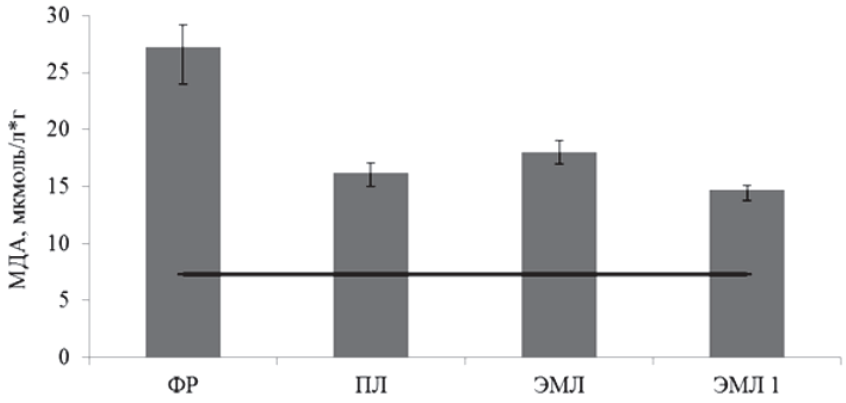


Рис. 1. Содержание малонового диальдегида (МДА) в миокарде крыс групп ФР, ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1 после ишемии и реперфузии (в пересчете на 1 г сухой ткани). Горизонтальной чертой обозначен исходный уровень.
* – $p < 0,05$ по сравнению с ФР; ** – $p < 0,05$ по сравнению с ПЛ;
$^{\#}$ – $p < 0,05$ между группами ЭМЛ и ЭМЛ 1

Одновременно с интенсификацией свободнорадикального окисления в период реперфузии во всех группах развивалась недостаточность антиоксидантной системы миокарда. Об этом свидетельствовало достоверное снижение уровня АОА во всех исследуемых группах по отношению к исходным значениям ($p < 0,05$) (рис. 2).

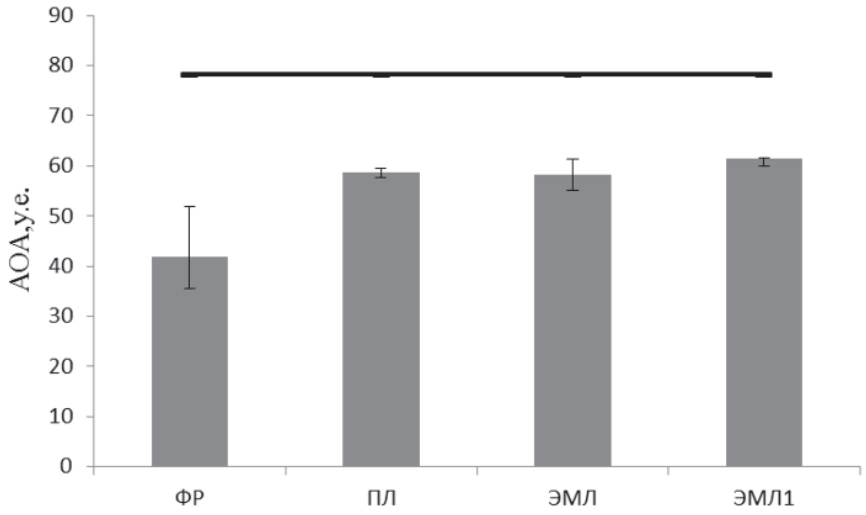


Рис. 2. Показатели антиоксидантной активности (АОА) в миокарде крыс групп ФР, ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1 после ишемии и реперфузии (в пересчете на 1 г сухой ткани). Горизонтальной чертой обозначен исходный уровень.
** – $p < 0,05$ по сравнению с ФР*

Так, в группе ФР по сравнению с доишемическими показателями АОА снизилась на 46%. В то же время для групп ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1 это снижение составило 24, 26 и 21% соответственно. При этом различия по этому показателю между группами ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1 оказались статистически недостоверны ($p > 0,05$). Данный показатель в группах ЭМЛ и ЭМЛ1 составил 58,20 (55,08–61,22) у.е. и 61,36 (61,12–62,85) у.е. соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, в реперфузионный период во всех исследуемых группах отмечалось значительное увеличение уровня МДА по отношению к исходным значениям с одновременным снижением уровня АОА, что подтверждало активацию свободнорадикального окисления липидов и угнетение антиоксидантных систем миокарда. Максимальному снижению интенсификации свободнорадикального окисления и мобилизации общей антиоксидантной активности способствовала гипоперфузия ЭМЛ1.

Исследование сократительной функции:

Показатели сократительной функции сердец всех исследуемых групп в исходном состоянии и на различных этапах реперфузии представлены в табл. 2. В доишемическом периоде во всех исследуемых группах ДРЛЖ регистрировалось на уровне 85,6 (81,19–93,82) мм Hg, ЧСС и КДД составили 186,97 (172,44–254,98) уд./мин и 11,07 (11,04–12,05) мм Hg соответственно. СД во всех группах регистрировалось на уровне 98,65 (90,12–105,73) мм Hg.

Возобновление перфузии в группе ФР не приводило к восстановлению доишемических сократительных параметров сердец. Начальный период реперфузии в группе ФР характеризовался выраженным нарушением диастолической релаксации миокарда, о чем свидетельствовал подъем КДД по сравнению с доишемическими значениями. Так, на 15 минуте реперфузии в этой группе КДД левого желудочка превышало исходный уровень в 2,2 раза ($p < 0,05$) и составило 27,03 (17,1–31,86) мм Hg. В течение всего реперфузионного периода КДД в этой группе продолжало нарастать и к 30 минуте реперфузии достигало 34,12 (31,51–34,32) мм Hg (рис. 3). Такое увеличение КДД в группе ФР в течение всего реперфузионного периода характеризует развитие реперфузионной контрактуры. ДРЛЖ к окончанию реперфузионного периода в группе ФР составило 4,8% от исходного. СД в этой группе к моменту окончания периода реперфузии составило 38% от исходного (37,75 (36,64–38,06) мм Hg). 15 минута реперфузии сердец этой группы характеризовалась значительным увеличением ЧСС (458,26 (423,23–483,58) уд./мин), а к моменту окончания реперфузии (30 минута) этот показатель снижался до 64,37 (62,31–66,23) уд./мин. Такое увеличение ЧСС свидетельствует о компенсаторной реакции в ответ на низкую эффективность сокращения левого желудочка. Таким образом, период реперфузии сердец группы ФР характеризовался выраженным снижением сократительной активности.

Восстановление перфузии в группах ЭМЛ и ЭМЛ1 сопровождалось появлением единичных сокращений сердца с постепенным частичным восстановлением сократительной активности.

Так, в группе ЭМЛ на 15 минуте реперфузии СД и ДРЛЖ полностью восстанавливались до исходных значений (98,84 (95,97–115,0) мм Hg и 82,25 (79,89–100,00) мм Hg соответственно) (табл. 2). КДД в этой группе на 15 минуте реперфузии было достоверно ниже, чем в группе ФР ($p < 0,05$), но в то же время достоверно выше по сравнению с исходным ($p < 0,05$). К 30 минуте реперфузии в этой группе отмечалось достоверное увеличение уровня КДД до 15,96 (15,45–16,23) мм Hg ($p < 0,05$), что характеризовало усугубление реперфузионных повреждений и развитие контрактуры (рис. 3). ДРЛЖ в группе ЭМЛ к окончанию реперфузионного периода регистрировалось на уровне 89,12 (79,0–100,2) мм Hg, что соответствовало полному восстановлению до исходного значения (85,58 (81,06–94,44) мм Hg). ЧСС в этой группе на момент окончания реперфузионного периода составила 187,03 (176,32–196,32) уд./мин, что также соответствовало доишемическим показателям.

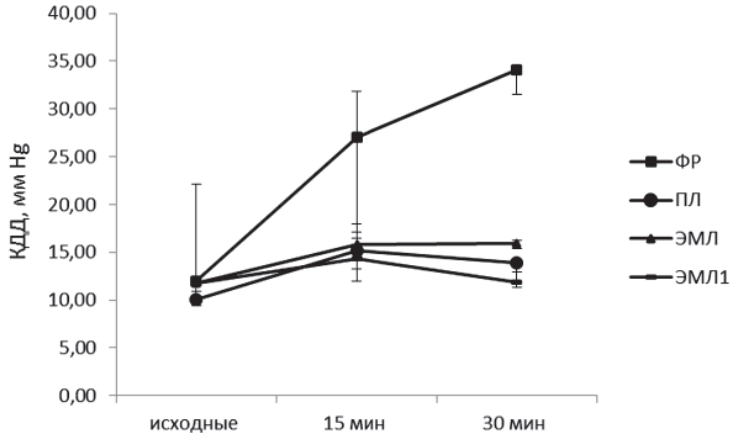


Рис. 3. Показатели конечно-диастолического давления (КДД) в группах ФР, ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1 на различных этапах реперфузии.
** – $p < 0,05$ по сравнению с ФР; # – $p < 0,05$ между группами ЭМЛ и ЭМЛ1*

В то же время на фоне гипоперфузии ЭМЛ1 дилатационная (КДД) функция сердец значительно меньше страдала после периода ишемии – реперфузии по сравнению с группами ФР, ПЛ и ЭМЛ. Данный факт подтверждался достоверно меньшим уровнем КДД к окончанию реперфузионного периода (11,91 (11,36–13,54) мм Hg) ($p < 0,05$). При этом ДРЛЖ, СД и ЧСС к окончанию реперфузии в группе ЭМЛ1 также восстанавливались до исходных значений (табл. 2).

Гипоперфузия ПЛ также обеспечивала восстановление сократительных параметров изолированных сердец до исходных значений, однако в этой группе отмечено более медленное восстановление сократительной функции (СД) по сравнению с группами ЭМЛ, ЭМЛ1. Так, к доишемическим значениям этот показатель возвращался лишь к 30 минуте, в то время как в группах ЭМЛ и ЭМЛ1 – уже к 15 минуте реперфузии.

Таким образом, сравнительная динамическая оценка параметров сократительной активности сердец исследуемых групп позволила установить, что максимальному повышению устойчивости сократительного аппарата сердечной мышцы к ишемическим и реперфузионным воздействиям способствовала гипоперфузия ЭМЛ1.

Полученные в ходе эксперимента результаты убедительно демонстрируют выраженный кардиопротекторный эффект липосом, содержащих 0,1 мг/мл эмоксипина, на модели изолированного сердца крысы, подвергшегося тотальной нормотермической ишемии и последующей реперфузии. Данный эффект проявлялся в наилучшем восстановлении параметров сократительной активности сердец после гипоперфузии 0,1 мг/мл эмоксипина в составе липосом, что свидетельствует об улучшении насосной функции сердца и меньшей степени реперфузионного повреждения кардиомиоцитов по сравнению с «липосомальным» эмоксипином в концентрации 0,25 мг/мл. На последнее указывает и минимальный реперфузионный выброс ферментов-маркеров повреждения миокарда – ЛДГ, КФК МБ и АСТ на фоне гипоперфузии липосомами, содержащими 0,1 мг/мл эмоксипина. Одной из причин такого повреждения является реоксигенационная активация процессов липопероксидации (о чем свидетельствует повышение уровня МДА) с одновременным угнетением антиоксидантных систем

миокарда (снижение АОА) во всех исследуемых группах по отношению к доишемическим значениям. После введения липосом, содержащих 0,1 мг/мл эмоксипина, отмечалось максимальное подавление процессов свободнорадикального окисления на фоне достоверного увеличения общей антиоксидантной активности.

Таблица 2

Показатели сократительной функции изолированного сердца крысы в группах ФР, ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1

Показатели		Группы (Me (25%-75%))			
		ФР (n = 8)	ПЛ (n = 8)	ЭМЛ (n = 8)	ЭМЛ1 (n = 8)
Частота сердечных сокращений ЧСС, уд/мин	Исх	186,97 (172,44–254,98)			
	РП 15	458,26 (423,23–483,58)	297,00 (293,69–301,25)	235,14*/# (182,38–285,03)	274,12*/# (168,97–288,82)
	РП 30	64,37 (62,31–66,23)	267,28* (182,86–300,85)	187,03*/# (176,32–196,32)	214,81*/# (202,18–242,1)
Систолическое давление в ЛЖ СД, (мм Hg)	Исх	98,65 (90,12-105,73)			
	РП 15	25,64 (17,6–31,42)	73,11 (70,88–98,73)	98,84 (95,97–115,0)	104,4 (98,74–113,43)
	РП 30	37,75 (36,64–38,06)	98,00 (81,03–102,33)	106,24 (85,00–115,65)	100,08 (93,68–113,37)
Конечно-диастолическое давление в ЛЖ КДД, (мм Hg)	Исх	11,79 (10,04–12,05)			
	РП 15	27,03 (17,1–31,86)	15,24 (13,32–16,46)	15,85 (14,23–16,38)	14,3 (12,02–15,82)
	РП 30	34,12 (31,51–34,32)	13,88* (13,0–14,13)	15,96* (15,45–16,23)	11,91*/# (11,36–13,54)
Давление, развиваемое ЛЖ ДРЛЖ, (мм Hg)	Исх	85,6 (81,19-93,82)			
	РП 15	0,9 (0,5–1,81)	80,12* (57,0–67,15)	82,25 * (79,89–100,00)	88,61* (86,23–100,2)
	РП 30	4,14 (3,95–14,08)	84,0* (67,15–89,12)	89,12* (79,0–100,2)	87,87* (81,02–102,01)

Примечания:
Исх – исходные показатели; РП15 – 15 минута реперфузии; РП30 – 30 минута реперфузии;
* – $p < 0,05$ по сравнению с ФР; # – $p < 0,05$ между группами ЭМЛ и ЭМЛ1.

Сравнительный анализ кардиопротективного эффекта липосомальной формы эмоксипина в концентрациях 0,25 и 0,1 мг/мл позволил выявить снижение защитного влияния антиоксиданта в отношении ишемических и реперфузионных повреждений при увеличении его концентрации в составе липосом. Возможной причиной этого может являться инверсия антиоксидантного действия эмоксипина при увеличении его дозировки [3]. По данным литературы, эмоксипин, подобно большинству антиоксидантов, в высоких концентрациях может оказывать парадоксальный прооксидантный эффект и являться дополнительным источником свободных радикалов [7].

На наличие незначительного прооксидантного эффекта 0,25 мг/мл эмоксипина в составе липосом в отношении постишемического миокарда указывает более высокий реперфузионный выброс миокардиальных маркеров по сравнению с «пустыми» липосомами и липосомами с меньшей концентрацией эмоксипина. Кроме того, в гомогенатах сердец, которые подвергались гипоперфузии липосомами с 0,25 мг/мл эмоксипина, отмечалось значительно большее содержание МДА по сравнению с сердцами, которым в период ишемии вводили «пустые» липосомы и липосомы, содержащие 0,1 мг/мл эмоксипина, что подтверждает активацию процессов липопероксидации.

Можно предположить, что высокая концентрация эмоксипина (0,25 мг/л) в составе липосом оказывает прооксидантный эффект не только в отношении кардиомиоцитов, но и в отношении фосфолипидов, входящих в состав липосом, что и обусловило его меньшее кардиопротективное влияние в отношении ишемических и реперфузионных повреждений по сравнению с меньшей концентрацией «липосомального» эмоксипина и «пустыми» липосомами. В то же время снижение концентрации эмоксипина в липосомах до 0,1 мг/мл способствовало проявлению им антиоксидантного эффек-

та в отношении кардиомиоцитов, при этом прооксидантный эффект в отношении липосомальных фосфолипидов отсутствовал. В этом случае более выраженный кардиопротективный эффект меньших концентраций «липосомального» эмоксипина по сравнению с большими концентрациями антиоксиданта в липосомах и «пустыми» липосомами обусловлен суммацией антиоксидантного влияния эмоксипина, включенного в состав липосом, и защитного эффекта их липидной фазы.

Выводы

1. Интракоронарное введение эмоксипина в составе липосом в период тотальной нормотермической ишемии способствует уменьшению реперфузионной сократительной дисфункции сердца. Максимальную сохранность сократительного аппарата сердечной мышцы обеспечивает гипоперфузия «липосомального» эмоксипина в концентрации 0,1 мг/мл.

2. Гипоперфузия в период ишемии липосомами, содержащими эмоксипин, обеспечивает снижение ишемического и реоксигенационного повреждения кардиомиоцитов. При этом меньшие концентрации (0,1 мг/мл) эмоксипина в составе липосом способствуют более выраженному снижению степени повреждения сарколеммы кардиомиоцитов в реперфузионный период.

3. Снижение концентрации эмоксипина оказывает более выраженное (по сравнению с 0,25 мг/мл) ингибирующее влияние на процессы ПОЛ с параллельной мобилизацией общей антиоксидантной активности в период реперфузии, ограничивая тем самым деструктивное влияние свободных радикалов на биологические мембраны клеток и ткани изолированного сердца.

Список литературы

1. Абдрашитова Э.Х. Стандартизация лабораторных животных по состоянию здоровья / Э.Х. Абдрашитова, Т.И. Зайцев, Т.П. Комаровская // Ланималогия. – 1993. – №1. – С. 7–12.

2. Сравнительная эффективность эмоксипина и оксибутирата натрия при экспериментальной ишемии миокарда / С.А. Афанасьев, Е.Д. Алексеева, И.Б. Бардамова, С.А. Богомаз // Эксперим. и клиническая фармакология. – 1994. – № 57(4). – С. 26–29.

3. Эмоксипин при реперфузии ишемического миокарда у собак: влияние на размер инфаркта и креатинкиназную активность плазмы крови / Е.А. Конорев, В.Ю. Полумиксов, О.А. Авилова, А.П. Голиков // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – № 110(9). – С. 252–254.

4. Промыслов М.Ш., Демчук М.Д. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 4. – С. 90–92.

5. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии; под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66–68.

6. Сейфулла Р.Д. Фармакология липосомальных препаратов (в эксперименте и клинике) // Москва – 2010. – С. 50, 69.

7. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения / А.В. Сыренский, М.М. Галагудза, В.А. Егорова, Л.Ю. Морозова, В.Ю. Полумиксов, В.А. Цырлин // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т.94. – № 10. – С. 1171–1180.

8. Besse S, Bulteau AL, Boucher F, Riou B, Swynghedauw B, de Leiris J. Antioxidant treatment prevents cardiac protein oxidation after ischemia-reperfusion and improves myocardial function and coronary perfusion in senescent hearts // J Physiol Pharmacol. – 2006. – Dec;57(4). – P. 541–52.

9. Tatarcova Z, Kaplan P, Matejovicova M, Lehotsky J, Dobrota D, Flameng W Effect of Ischemia and Reperfusion on Protein Oxidation in Isolated Rabbit Hearts // Physiol. – 2005. – Res. 54. – P. 185–191.

References

1. Abdrashitova Je.H. Standartizacija laboratornyh zhivotnyh po sostojaniju zdorov'ja / Je.H. Abdrashitova, T.I. Zajcev, T.P. Komarovskaja // Lanimalogija. 1993. no. 1. pp. 7–12.

2. Afanas'ev S.A., Alekseeva E.D., Bardamova I.B., Bogomaz S.A. Sravnitel'naja jeffektivnost' jemoksipina i oksibutirata natrija pri jeksperimental'noj ishemii miokarda // Jeksperim. i klinicheskaja farmakologija. 1994. no. 57(4). – pp. 26–29.

3. Konorev E.A., Polumiksov V.Ju., Avilova O.A., Golikov A.P. Jemoksipin pri reperfuzii ishemicheskogo miokarda u sobak: vlijanie na razmer infarkta i kreatinkinaznuju aktivnost' plazmy krovi // Bjul. jeksperim. biologii i mediciny. 1990. no. 110(9). pp. 252–254.

4. Promyslov M.Sh., Demchuk M.D. Modifikacija metoda opredelenija summarnoj antioksidantnoj aktivnosti syvorotki krovi // Vopr. med. himii. 1990. no. 4. pp. 90–92.

5. Stal'naja I.D., Garishvili T.G. Metod opredelenija malonovogo dial'degida s pomow'ju tiobarbiturovoj kisloty // Sovremennye metody v biohimii. Pod red. V.N. Orehovicha. Moskva. 1977. pp. 66–68.

6. Sejfulla R.D. Farmakologija liposomal'nyh preparatov (v jeksperimente i klinike) // Moskva 2010. pp. 50, 69.

7. Syrenskij A.V., Galagudza M.M., Egorova V.A., Morozova L.Ju., Polumiksov V.Ju., Cyrlin V.A. Vlijanie izmenenija metabolicheskogo i antioksidantnogo statusa miokarda na vyrazhennost' ego ishemicheskogo i reperfuzionnogo povrezhdenija // Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. 2008. T.94. no. 10. pp. 1171–1180.

8. Besse S., Bulteau A.L., Boucher F., Riou B., Swynghedauw B., de Leiris J. Antioxidant treatment prevents cardiac protein oxidation after ischemia-reperfusion and improves myocardial function and coronary perfusion in senescent hearts // J Physiol Pharmacol. 2006. Dec; 57(4). pp. 541–52.

9. Tatarcova Z., Kaplan P, Matejovicova M., Lehotsky J., Dobrota D., Flameng W. Effect of Ischemia and Reperfusion on Protein Oxidation in Isolated Rabbit Hearts // Physiol. 2005. Res. 54. pp. 185–191.

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., профессор кафедры патологической физиологии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 30.08.2012.

УДК 616.346.2-002-005.26:612.017.1-073

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С АППЕНДИЦИТОМ

Хворостухина Н.Ф., Рогожина И.Е., Столярова У.В.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail: kafed-ra@yandex.ru

Представлены результаты изучения цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, γ-ИНФ, ФНО-α, Fas-L у беременных с острым аппендицитом (основная группа, $n = 35$) и физиологическим течением гестации (контрольная группа, $n = 23$), а также 18 небеременных женщин с аппендицитом (группа сравнения). Анализ результатов исследования цитокинового профиля показал возрастание провоспалительных цитокинов у беременных с аппендицитом в 1,5–2 раза в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы ($P < 0,05$). В то же время содержание цитокинов в основной группе было достоверно ниже усредненных значений цитокинов в группе сравнения. Доказано, что трудности диагностики острого аппендицита при беременности, преобладание деструктивных форм на фоне стертой клинической картины заболевания связаны с дисбалансом иммунной системы, редукции функций Th1- и Th2-лимфоцитов. Предложен алгоритм диагностических мероприятий у беременных с подозрением на острый аппендицит, позволяющий сократить сроки постановки диагноза и оказания лечебной помощи данной категории больных.

Ключевые слова: беременность, аппендицит, цитокиновый профиль

IMMUNE SYSTEM CONDITION AT PREGNANT WOMEN WITH APPENDICITIS

Khvorostukhina N.F., Rogozhina I.E., Stolyarova U.V.

Saratov State Medical University n.a. V.I.Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising skills Faculty, Saratov, e-mail: kafed-ra@yandex.ru

Results of studying of cytokines IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, γ-INF, FNO-α, Fas-L are presented at pregnant women with an acute appendicitis (the main group, $n = 35$) and a physiological current of a gestatsiya (control group, $n = 23$), and also 18 not pregnant women with appendicitis (group of comparison). The analysis of results of research of a Cytokine profile showed increase pro-inflammatory Cytokines at pregnant women with appendicitis in 1,5–2 times in comparison with similar indicators of control group ($P < 0,05$). At the same time the contents Cytokines in the main group was authentic below average values Cytokinesin group of comparison. It is proved that difficulties of diagnostics of an acute appendicitis at pregnancy, prevalence of destructive forms against the erased clinical picture of a disease are connected with an imbalance of immune system, a reduction of the Th1-functions and Th2-lymphocytes. The algorithm of diagnostic actions at pregnant women with suspicion on the acute appendicitis, allowing to reduce terms of statement of the diagnosis and rendering of the medical help of this category of patients is offered.

Keywords: pregnancy, appendicitis, Cytokine profile

Проблема невынашивания беременности остается одной из первостепенных задач современного акушерства [1]. Причины прерывания беременности весьма разнообразны. Доказана роль инфекционных и иммунологических факторов в патогенезе репродуктивных потерь. Ряд авторов свидетельствуют о немаловажном значении хирургических вмешательств в возникновении осложнений гестации [1, 8]. Среди хирургических заболеваний, требующих оперативного лечения, наиболее распространенным является острый аппендицит. Его частота, по различным источникам, колеблется от 0,05–0,12% до 5,2% [1, 3]. Трудности диагностики хирургической патологии при беременности способствуют росту деструктивных форм аппендицита, что увеличивает процент осложнений гестации. Перинатальные потери составляют от 2 до 17% при неосложненном аппендиците, возрастают до 19,4–50% при перфорации отростка, а при развитии перитонита увеличиваются до 90% [2, 6, 8].

В последние годы большое количество работ посвящено проблемам диагностики и вариантам хирургического лечения аппендицита у беременных [2, 3, 6, 8, 9]. Общепринятая реабилитация после аппендэктомии, основанная на использовании спазмолитических и антибактериальных препаратов в послеоперационном периоде, не всегда способствует пролонгированию беременности в отдаленном периоде. В связи с этим актуальным является дальнейшее изучение патогенетических механизмов возможных осложнений гестации у беременных с хирургической патологией.

Цель исследования: изучить особенности иммунной системы у беременных с аппендицитом.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 35 беременных, прооперированных по поводу острого аппендицита при сроках гестации от 4 до 30 недель (основная группа). Контрольную группу ($n = 23$) составили беременные с физиологическим течением гестации, группу сравнения ($n = 18$) – небеременные женщины с острым аппендицитом.

Критериями включения в основную группу являлись: острый аппендицит в сочетании с беременностью, срок гестации от 4 до 30 недель. В группе сравнения критериями включения были: острый аппендицит у женщин репродуктивного периода, отсутствие факта беременности при поступлении и в течение не менее 1 года до развития заболевания. Критериями исключения из обследования в обеих группах стали: другие заболевания, сопровождающиеся клиникой «острого живота»; пациентки мено- и постменопаузального периодов; органная недостаточность; врожденные тромбофилии; наличие злокачественных или предраковых заболеваний.

Всем женщинам проводился комплекс лабораторных и инструментальных исследований, в том числе УЗИ с допплеровским исследованием кровотока в червеобразном отростке. Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате HITACHI-5500 с применением широкополосных, сверхвысокоплотных конвексных датчиков 3,5–5,0 МГц и полостных датчиков 5,0–7,5 МГц. Состояние иммунной системы оценивалось по уровню цитокинов в сыворотке крови больных. Исследование проводили методом твердофазного иммуноанализа. Для определения ИЛ-1β, ИЛ-4, γ-ИНФ, ИЛ-6, ФНО-α использовали наборы реактивов Вектор-БЕСТ г. Новосибирск. Для определения ИЛ-2 использовали набор реактивов фирмы Biosource, USA. Для определения Fas-L использовали набор реактивов фирмы Medsystems, Австрия.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ (ППП) Statgraphics (Statistical Graphics System), разработанного фирмой «STSC Inc.», с выведением M ± m, процентов, логарифмических средних (x) с 95% доверительным интервалом и достоверностью различий (P) по критерию Стьюдента-Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст больных колебался от 18 до 30 лет и в среднем соответствовал в основной группе 25,3 ± 4,4 лет, в группе сравнения – 23,7 ± 4,9 лет, в контрольной группе – 24,2 ± 5,6 лет ($P > 0,05$). Детальное изучение анамнеза и данных объективного исследования больных с острым аппендицитом позволило выявить особенности течения заболевания при беременности. Аппендицит чаще развивался в I и II триместрах беременности: до 12 недель – 14 беременных (40%), от 14 до 20 недель – 12 (34%), 22–30 недель – 9 (26%). Полученные данные согласуются с мнением многих авторов, что острый аппендицит чаще встречается в первой половине беременности, составляя около 75% [1, 3, 10]. Длительность заболевания до госпитализации в стационар у больных основной группы в большинстве наблюдений составила более 24 часов ($n = 24$; 68,6%), в группе сравнения время с момента начала заболевания до обращения в стационар не превышало 6 часов (100%). Характерные клинические проявления аппендицита такие, как боль в правой подвздошной области, тошнота, рвота, гипертермия, положительные симптомы Щеткина-Блюмберга и Ровзинга, отмечены практически у каждой больной группы сравнения (рис. 1).

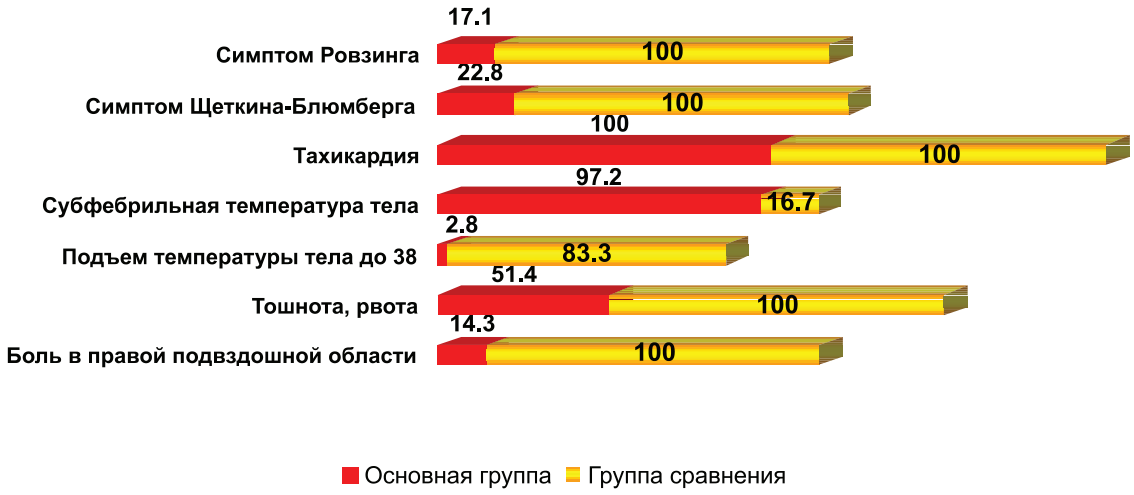


Рис. 1. Основные клинические симптомы аппендицита в группах обследуемых

При беременности наблюдалась стертость клинической картины заболевания, что создавало определенные трудности в диагностике острой хирургической патологии. По данным литературы, частота диагностических ошибок при аппендиците у беременных до настоящего времени сохраняется в пределах от 11,9 до 44,0%, способствуя зачастую непрофильной госпитализации, запоздалой диагностике и отсроченному хирургическому лечению [6].

Весомое значение в диагностике острой хирургической патологии при беременности принадлежит ультразвуковому исследованию [2, 6]. Для улучшения визуализации червеобразного отростка использовалась

методика дозированной компрессии линейным датчиком при трансабдоминальном исследовании в правом нижнем квадранте живота. В III триместре беременности ультразвуковое исследование проводилось в положении больной на левом боку. Характерные сонографические признаки острого аппендицита: повышение контрастности аппендикса, утолщение стенок отростка, отсутствие перистальтической активности его, усиление кровотока и снижение индекса резистентности в аппендикулярной артерии выявлены у 24 пациенток основной группы (68,6%). У 11 беременных визуализация червеобразного отростка была затруднена.

Самым информативным из инструментальных методов исследования в диагностике острого аппендицита остается лапароскопия [2, 8, 9]. Однако, в связи с увеличением размеров матки, широкое применение лапароскопического метода у беременных ограничено сроком гестации до 20 недель. В нашем исследовании диагностическая лапароскопия выполнена у 7 больных основной группы (20%) и 14 женщин группы сравнения (77,8%).

Хирургическое лечение в обеих группах проведено в 1-е сутки пребывания больных в стационаре. Эндоскопическим доступом оперированы 11 беременных (31,4%) и 10 пациенток группы сравнения (55,6%). В остальных случаях оперативное вмешательство осуществлялось по стандартной методике. При беременности общепринятый хирургический доступ Волковича-Дьяконова модифицировали по принципу: чем больше срок гестации, тем выше разрез.

Анализ результатов морфологического исследования показал преобладание деструктивных форм аппендицита при беременности (80%): у 21 беременной выявлена флегмона червеобразного отростка, у 2 – флегмонозно-язвенная форма, у 3 – гангренозная и у 2 – гангренозно-перфоративная форма (рис. 2). Катаральная форма аппендицита чаще диагностировалась в группе сравнения (77,8%), а в основной группе – в 7 случаях (20%). Многие авторы связывают высокий процент деструктивных форм аппендицита с определенными сложностями диагностики данной патологии при беременности и вариабельностью клинической картины заболевания [1, 2, 6, 11].

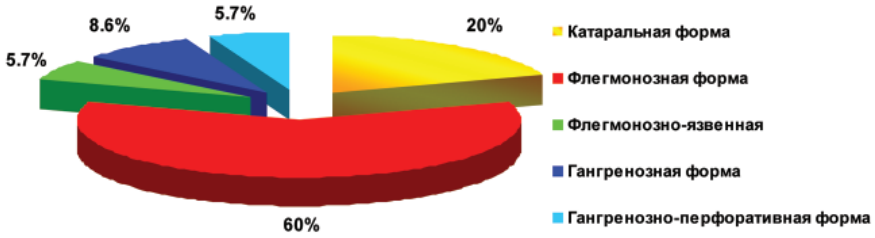


Рис. 2. Морфологические особенности аппендицита при беременности

Нами проведено детальное изучение иммунной системы у больных с аппендицитом, которое позволило выявить следующие особенности (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей цитокинового профиля в группах обследуемых

Исследуемый показатель, пг/мл	Группы обследуемых женщин				
	основная группа (n = 18)		группа сравнения (n = 16)		Контрольная группа (n = 35)
	до операции	2–3-и сутки после операции	до операции	2–3-и сутки после операции	
	1	2	3	4	5
ИЛ-1β	14,68 ± 0,45*	14,26 ± 0,64	16,62 ± 0,33	11,16 ± 0,52**	7,6 ± 0,41
ИЛ-2	128,74 ± 3,07*	131,42 ± 3,03	165,74 ± 3,35	122,61 ± 2,43**	85,83 ± 0,27
ИЛ-4	14,41 ± 0,21	15,14 ± 0,27	16,11 ± 0,21	19,38 ± 0,31**	14,61 ± 0,51
ИЛ-6	31,17 ± 0,62*	32,01 ± 0,21	49,07 ± 0,43	30,52 ± 0,18**	18,34 ± 0,45
ФНО-α	6,84 ± 0,13*	6,92 ± 0,14	34,23 ± 0,21	23,56 ± 0,16**	3,12 ± 0,22
γ-ИНФ	15,79 ± 0,42*	16,23 ± 0,11	46,93 ± 0,31	31,41 ± 0,12**	8,31 ± 1,14
Fas-L	0,34 ± 0,02*	0,39 ± 0,08	0,72 ± 0,04	0,94 ± 0,05**	0,42 ± 0,03

Примечания:
* – различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $P < 0,05$;
** – различия показателей до и после хирургического вмешательства достоверны, $P < 0,05$.

У беременных с острым аппендицитом отмечено возрастание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-2, γ-ИНФ, ИЛ-6 в 1,5–2 раза в сравнении с данными контрольной группы (Рк < 0,05). Более выраженные изменения выявлены при исследовании ФНО-α, концентрация которого в основной группе увеличивалась более, чем в 2 раза: до 6,84 ± 0,13 пг/мл (Рк < 0,05). Уровень ИЛ-4 при сочетании беременности с аппендицитом достоверно не отличался от значений при физиологическом течении беременности и соответствовал в основной группе – 14,41 ± 0,21 пг/мл, в контрольной – 14,61 ± 0,51 пг/мл (Рк > 0,05). В то же время вне беременности уровни всех изучаемых цитокинов были достоверно выше изучаемых параметров основной группы (Ро-с < 0,05), что свидетельствовало о достаточной иммунологической реакции организма при отсутствии беременности в ответ на развитие воспалительного процесса. В динамике, на 2–3 сутки после аппендэктомии в группе сравнения наблюдалось снижение уровней ИЛ-1β, ИЛ-2, γ-ИНФ, ИЛ-6, ФНО-α в 1,5 раза по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$), а содержание ИЛ-4 увеличилось на 17% (табл. 1). Совершенно иная динамика реакции цитокинов отмечена в основной группе. На 2–3 сутки после операции констатирован дальнейший рост про- и противовоспалительных цитокинов, при этом достоверной разницы показателей до и после хирургического вмешательства не отмечено ($P > 0,05$). По нашему мнению, низкие значения цитокинов у беременных с аппендицитом связаны с состоянием физиологической иммуносупрессии и недостаточностью полимодальной активности мононуклеарно-фагоцитирующей системы клеток. Некоторое повышение эндогенных провоспалительных цитокинов после аппендэктомии можно объяснить потенцирующим негативным влиянием операционной травмы на организм беременной женщины. Сведения литературы последних лет указывают на взаимосвязь высоких концентраций ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α с инициацией самопроизвольного аборта и преждевременных родов [5]. Повышение ФНО-α также связывают с нарушениями коагуляционного гомеостаза и процессами микроциркуляции в маточно-плацентарном бассейне, что приводит к гибели плодного яйца, фетоплацентарной недостаточности. В связи с этим недостаточный иммунный ответ на развитие острого воспаления аппендикса следует расценивать как защитную реакцию организма беременной женщины.

Известно, что в развитии воспалительной реакции особое место принадлежит апоптозу, или генетически детерминированной гибели клеток. Апоптоз считается жизненно важным компонентом различных процессов, в том числе правильного функционирования иммунной системы, развития эмбриона и трофобласта, а также химико-индуцированной гибели клеток [4]. Маркером апоптоза в клеточной популяции считают Fas-L. При сочетании беременности и аппендицита выявлено снижение его концентрации с 0,42 ± 0,05 пг/мл до 0,35 ± 0,04 пг/мл (Рк < 0,05), при этом более выраженные различия констатированы в сравнении с группой небеременных женщин (Рс < 0,01). При инфекционной патологии апоптоз – это протективная реакция организма, направленная на предотвращение реализации инфекции. Подавление апоптоза ведет к диссеминации возбудителя в ткани и органы, распространению и генерализации инфекции [4]. Динамическое исследование маркера апоптоза на 2–3 сутки после аппендэктомии отметило возрастание данного показателя в обеих группах больных, однако достоверность различий выявлена лишь в группе небеременных женщин ($P < 0,05$). Нарушение апоптоза при беременности может явиться причиной задержки развития плода и его гибели [4].

Длительная совместная работа хирургов и акушеров-гинекологов позволила нам разработать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, позволяющий сократить сроки постановки правильного диагноза и оказания неотложной помощи беременным с подозрением на острый аппендицит (рис. 3).

Заключение

Изучение состояния иммунной системы у беременных с аппендицитом позволило диагностировать недостаточную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, создавая стертость клинических симптомов заболевания и трудности дифференциальной диагностики. Нарушение баланса цитокинов, редукция функции Th1- и Th2-лимфоцитов и, как следствие, угнетение апоптоза при сочетании острого аппендицита и беременности способствуют развитию в большей степени деструктивных форм (до 80%), увеличивая риск осложнений в послеоперационном периоде. В качестве дополнительных маркеров диагностики аппендицита у беременных и прогнозирования неблагоприятного течения гестационного процесса можно использовать определение ФНО-α и Fas-L. При развитии аппендицита у беременных отмечается повышение сывороточной концентрации ФНО-α в два раза и более, а маркер апоптоза Fas-L снижается в 1,2 раза, что негативно влияет на течение и исход беременности [4]. Полученные результаты исследования цитокинового профиля диктуют необходимость поиска новых безопасных методов

лечения и реабилитации беременных после аппендэктомии. Однако лишь совместные усилия акушеров-гинекологов и хирургов, с соблюдением алгоритма лечебно-диагностических мероприятий, позволят решить вопросы своевременной и качественной профилактики акушерских осложнений в послеоперационном периоде.

Рис. 3. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у беременных с подозрением на острый аппендицит

Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Сидельниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 943–952.

2. Беременность и острый аппендицит / А.Н. Стрижаков, А.Ф. Черноусов, М.В. Рыбин и др. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – №3. – С. 4–16.

3. Особенности диагностики острого аппендицита у беременных / С.В. Доброквашин, А.Г. Измайлов, Д.Е. Волков и др. // Практическая медицина. – 2010. – № 8 (47). – С. 79–80.

4. Севрук О.В. Апоптоз – участник патологических процессов в организме человека // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – №1. – С. 139–151.

5. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т.1. – №2. – С. 19–26.

6. Шаймарданов Р.Ш., Гумаров Р.Ф. Инструментальные методы исследования в диагностике острого аппендицита у беременных // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 5. – С. 622–625.

7. Appendectomy during early pregnancy: what is the preferred surgical approach? / T.W. Carver, J. Antevil, J.C. Egan, C.V. Brown // Am Surg. – 2005. – P. 809–812.

8. Laparoscopic Appendectomy s an acceptable alternantive for the treatment of perforated appendicitis / R. Eryilmaz, M. Sahin, G. Bas et al. //Dig. Surg. – 2002. – Vol. 19(1). – P. 40–44.

9. Laparoscopic appendectomy in pregnancy / J.M. Wu, K.H. Chen, H.F. Lin et al. // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2005. – Vol. 15 (5). – P. 447–450.

10. MR imaging Evaluation of acute appendicitis in pregnancy / I.Pedrosa, D.Levine, A.D.Eyvazzadeh et al. // Radiology. – 2006. – Vol. 238 (3). – P. 891–899.

11. The significance of linical sing and blood indices for the diagnosis of appendicitis uring pregnancy / S. Maslovitz, G. Gutman, J.B. Lessing et al. //Gynecol. Obstet. Invest. – 2003. – Vol. 56(4). – P. 188–191.

References

1. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Sidelnikova G.M., Akusherstvo: natsionalnoe rukovodstvo, 2007, pp. 943–952.

2. Strizhakov A.N., Chernousov A.F., Rybin M.V., Samoylova Yu.A., Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii, 2010, no. 3, pp. 4–16.

3. Dobrokvashin S.V., Izmaylov A.G., Volkov D.E., Berdnikova E.A., Prakticheskaya meditsina, 2010, no.8 (47), pp. 79–80.

4. Sevruk O.V., Reproduktivnoe zdorov'e v Belarusi, 2010, no. 1, pp. 139–151.

5. Tapilskaya N.I., Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii, 2002, no. 2, pp. 19–26.

6. Shaymardanov R.Sh., Gumarov R.F., Kazanskiy meditsinskiy zhurnal, no. 5, pp. 622–625.

7. Carver T.W., Antevil J., Egan J.C., Brown C.V., Am Surg., 2005, pp. 809–812.

8. Eryilmaz R., Sahin M., Bas G. et al., Dig. Surg., 2002, Vol. 19(1), pp. 40–44.

9. Wu J.M., Chen K.H., Lin H.F. et al., J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A., 2005, Vol. 15 (5), pp. 447–450.

10. Pedrosa I., Levine D., Eyvazzadeh A.D. et al., Radiology, 2006, Vol. 238 (3), pp. 891–899.

11. Maslovitz S., Gutman G., Lessing J.B. et al., Gynecol. Obstet. Invest., 2003, Vol. 56(4), pp. 188–191.

Рецензенты:

Ткаченко Л.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России, г. Волгоград;

Шапкин Ю.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 08.08.2012.

УДК 618.3-06:616.346.2-036.11-072.1-089.87-036.8(045)

ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ОПЕРАЦИИ НА ИСХОДЫ АППЕНДЭКТОМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Шапкин Ю.Г., Рогожина И.Е., Маршалов Д.В., Ливадный Г.В., Петренко А.П.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail: MarshalD@meil.ru

Проведен анализ взаимосвязи исхода аппендэктомии у беременных и метода операции (открытая и лапароскопическая аппендэктомия). Обследовано 206 беременных, оперированных по поводу острого аппендицита. Рассматривались три группы осложнений: хирургические, акушерские, экстраперитонеальные, выделяя интраоперационные и послеоперационные осложнения. Частота периоперационных осложнений у беременных с острым аппендицитом зависела от метода аппендэктомии, тяжести воспалительного процесса в брюшной полости и срока гестации, на котором развился острый аппендицит. Частота встречаемости периоперационных осложнений достоверно выше в группе беременных, оперированных лапароскопическим методом. Среднее количество осложнений и число вовлеченных систем организма достоверно увеличивается в III триместре беременности и при деструктивных формах острого аппендицита. Послеоперационная полисистемная дисфункция у беременных с острым аппендицитом была тесно связана с функциональной кишечной недостаточностью ($r = 0{,}726$, $p = 0{,}0000$) и гемодинамическими нарушениями ($r = 0{,}673$, $p = 0{,}001$).

Ключевые слова: аппендэктомия, беременность, осложнения

EFFECT OF THE METHOD OF OPERATION OF OUTCOMES IN PREGNANT APPENDECTOMY

Shapkin U.G., Rogozhina I.E., Marshalov D.V., Livadnuu G.V., Petrenko A.P.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: MarshalD@meil.ru

The analysis of the relationship outcome appendectomy in pregnant women and the method of operation: open and laparoscopic appendectomy. We examined examined of 206 pregnant women, operated on for acute appendicitis. We considered three groups of complications: surgical, obstetrical, exstraperitonial, highlighting the intraoperative and postoperative complications. The frequency of perioperative complications in pregnant women with acute appendicitis was dependent on the method of appendectomy, the severity of inflammation in the abdomen and gestational age, which developed acute appendicitis. The incidence of perioperative complications was significantly higher in pregnant women, operated by laparoscopic method. The average number of complications and the number of organ systems involved was significantly increased in the III trimester of pregnancy and destructive forms of acute appendicitis. Postoperative polysystem dysfunction in pregnant women with acute appendicitis was closely associated with functional intestinal failure ($r = 0{,}726$, $p = 0{,}0000$) and hemodynamic disorders ($r = 0{,}673$, $p = 0{,}001$).

Keywords: appendectomy, pregnancy, complications

Острый аппендицит при беременности остается одной из самых спорных диагностических и лечебных проблем, угрожающей жизни матери и плода [3]. После аппендэктомии у беременных акушерские и хирургические осложнения встречаются в 13–17% наблюдений [4, 5, 7].

Высокую частоту осложненных исходов операции и беременности связывают как с основным заболеванием, характером воспалительного процесса, сроками гестации, так и с методом хирургического вмешательства.

Одним из главных достижений современной хирургии является малоинвазивное направление, к которому относится лапароскопическая аппендэктомия. Тем не менее потенциальный риск развития осложнений лапароскопического вмешательства для матери и плода оставляют использование лапароскопии у беременных дискутабельным вопросом. Представляемые в литературе сведения о частоте периоперационных осложнений, связанных с методом аппендэктомии у беременных, носят противоречивый характер [2, 3, 6].

Цель исследования: изучить частоту и структуру периоперационных акушерских и хирургических осложнений у беременных с острым аппендицитом в зависимости от метода аппендэктомии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 206 беременных. Средний возраст женщин составил 24 года (от 16 лет до 37 года). В зависимости от метода аппендэктомии все пациентки были разделены на две группы. I группу составили 172 беременных, перенесших открытую аппендэктомию. II группа состояла из 34 беременных, перенесших лапароскопическую аппендэктомию.

Катаральный аппендицит был выявлен у 38,3% беременных, деструктивная форма диагностирована в 61,7% случаев, из них флегмонозный аппендицит у 38,3%, гангренозно-перфоративный с местным перитонитом – 21,7%, гангренозно-перфоративный с развитием распространенного гнойного перитонита констатирован у 1 пациентки (1,66%). В работе использована клинико-морфологическая классификация острого аппендицита, разработанная В.И. Колесовым в 1972 году [1]. Острый аппендицит в I триместре встречался в 48,3% случаев, во II триместре в 33,4 и 18,3% в III триместре.

Статистическая обработка данных клинического исследования проведена с использованием прикладных программ «Statistica 6.0 for Windows». Достоверность различий между группами по каждому признаку оценивали по уровню значимости *p*. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При детальном рассмотрении структуры осложнений периоперационного периода у беременных, оперированных по поводу острого аппендицита, выявленное их многообразие потребовало дальнейшей систематизации.

Выделено три группы осложнений:

1. Хирургические.
2. Акушерские.
3. Экстраперитонеальные осложнения.

В этих группах выделяли интраоперационные и послеоперационные осложнения.

Проведенный анализ показал, что основным интраоперационным хирургическим осложнением являлся висцеральный травматизм (3,4%). В послеоперационном периоде хирургические осложнения условно можно разделить на «местные» и «системные»:

Местные: раневая инфекция (9,7%), несостоятельность швов (0,9%).

Системные: функциональная кишечная недостаточность – парез кишечника, длящийся более суток (16,9%), кишечная непроходимость (0,9%), обострение хронических заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства (4,8%), послеоперационный перитонит (1,9%), абдоминальный сепсис (0,4%).

Акушерские осложнения во время операции были представлены: преждевременным прерыванием беременности (3,4%), преждевременным излитием околоплодных вод (2,4%), острой гипоксией плода (2,9%) и антенатальной гибелью плода (0,4%).

В послеоперационном периоде беременность осложнилась: угрозой прерывания беременности в 56,8% случаев, преждевременным прерыванием беременности в 12,1%, преждевременным излитием околоплодных вод в 2,4%, фетоплацентарной недостаточностью в 12,1%, острой гипоксией плода в 2,9% случаев, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) в 0,4%, послеоперационной манифестацией гестоза в 3,9%, хориоамнионитом 0,4%, эндометритом в 0,4%, антенатальной гибелью плода в 1,5%, интернатальной гибелью плода в 0,4%, ранней постнатальной гибелью плода в 0,4%.

Интраоперационные экстраперитонеальные осложнения, по-видимому, были обусловлены физиологическими эффектами метода хирургического вмешательства и его анестезиологического обеспечения (создание карбоксиперитонеума, положение на столе, искусственная вентиляция легких (ИВЛ)). Экстраперитонеальные осложнения во время операции представлены, в основном, гемодинамическими нарушениями – гемодинамическим коллапсом в 2,9% и гипертензивной реакцией в 10,2% случаев.

В послеоперационном периоде экстраперитонеальные осложнения были представлены: острой почечной недостаточностью (ОПН), клиническими эквивалентами которой являлись олиго- и анурия (4,4%), тромбо-геморрагическими – коагулопатией (6,8%), геморрагическим синдромом (2,9%), флеботромбозом (1,9%), респираторными – бронхо-обструктивным синдромом (2,4%), пневмония, плеврит, ателектаз встречались в 0,4% случаев, длительная ИВЛ в 1,9%, сердечно-сосудистыми – артериальной гипертензией (8,7%), неврологические осложнения были представлены когнитивными нарушениями в 2,9% случаев. В 1,9% наблюдений осложнения носили характер полисистемной дисфункции.

Различия в частоте и структуре периоперационных осложнений у пациентов I и II групп представлены в табл. 1.

Анализ данных, приведенных в таблице, демонстрирует достоверные межгрупповые различия не только по частоте, но и по структуре осложнений.

У больных II группы гораздо чаще наблюдались: интраоперационное повреждение сосуда (в 5,27 раза), преждевременное излитие околоплодных вод (в 3,37 раза), в 2,53 раза была выше частота острой внутриутробной гипоксии плода, в 1,91 раза – преждевременных родов, интра- и послеоперационные нарушения системной гемодинамики (в 3,69 раза), встречаемость перинатальных потерь в 1,37 раза, экстренного кесарева сечения в 2,53 раза, в 1,67 раза чаще констатировалась манифестация гестоза, в 1,49 раза чаще возникала функциональная кишечная недостаточность. Вместе с этим в I группе, по сравнению со II, достоверно выше была частота осложнений со стороны операционной раны (в 2,19 раза).

Среднее количество осложнений на одну беременную в группах достоверно не различалось: в I группе составило – $2,11 \pm 0,27$, во II группе – $2,97 \pm 0,57$ ($t = 0,707$; $p = 0,4807$). Среднее количество вовлеченных систем также не имело достоверных межгрупповых различий: в I группе среднее число составило – $0,22 \pm 0,05$, во II группе – $0,25 \pm 0,12$ ($t = 0,06$; $p = 0,9526$). Однако частота полисистемных нарушений во II группе была в 1,39 раза выше, чем в I группе.

Таблица 1

Сравнительная таблица частоты и структуры периоперационных осложнений в зависимости от метода аппендэктомии

Осложнения периоперационного периода	Группы больных			
	I (n = 172)		II (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Хирургические интраоперационные осложнения				
Висцеральная травма				
Перфорация червеобразного отростка	2	1,1	1	2,94*
Перфорация кишечника	0	0	0	0
Внутрибрюшное кровотечение травматического генеза	2	1,1	2	5,8**
Травма матки	0	0	0	0
Травма придатков матки	0	0	0	0
Травма плодного пузыря	0	0	0	0
Травма плода	0	0	0	0
Хирургические послеоперационные осложнения				
Местные				
Инфильтрат раны	7	4,06	1	2,94*
Нагноение раны	5	2,9	0	0**
Лигатурный свищ	2	1,1	0	0
Подапоневротический абсцесс	4	2,32	0	0**
Подапоневротическая гематома	2	1,1	0	0
Локальные абсцессы брюшной полости	2	1,1	1	2,94*
Несостоятельность швов	2	1,1	0	0
Эвентрация	1	0,58	0	0
Системные				
Функциональная кишечная недостаточность	27	15,69	8	23,5**
Кишечная непроходимость	2	1,1	0	0
Послеоперационный общий и разлитой перитонит	4	2,32	0	0*
Обострение хронического холецистита	2	1,1	0	0
Обострение хронического пиелонефрита	4	2,32	1	2,94
Обострение хронического панкреатита	2	1,1	1	2,94*
Абдоминальный сепсис	1	0,58	0	0
Акушерские интраоперационные осложнения				
Самопроизвольный выкидыш (начавшийся, аборт в ходу)	2	1,1	2	5,88**
Преждевременные роды (начало родовой деятельности)	3	1,74	0	0
Преждевременное излитие околоплодных вод	3	1,74	2	5,88**
Острая внутриутробная гипоксия плода	4	2,32	2	5,88*
Антенатальная гибель плода	1	0,58	0	0
Акушерские послеоперационные осложнения				
Угроза прерывания беременности	97	56,3	20	58,8
Самопроизвольный выкидыш	3	1,74	1	2,94
Замершая беременность	4	2,32	1	2,94
Фетоплацентарная недостаточность	19	11,04	6	17,64*
Острая внутриутробная гипоксия плода	4	2,32	2	5,88
Преждевременное излитие околоплодных вод	3	1,74	2	5,88*
ПОНРП	1	0,58	0	0
Манифестация гестоза	6	3,48	2	5,88
Преждевременные роды	5	2,9	3	8,82*
Кесарево сечение в тот же период госпитализации	6	3,48	3	8,82*
Послеродовая гипотония матки	1	0,58	0	0
Хориоамнионит	1	0,58	0	0

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
Эндометрит	1	0,58	0	0
Внутриутробное инфицирование плода	0	0	0	0
Антенатальная гибель плода	2	1,1	1	2,94
Интернатальная гибель плода	1	0,58	0	0
Ранняя постнатальная гибель плода	1	0,58	0	0
Экстраперитонеальные осложнения				
Интраоперационные экстраперитонеальные осложнения				
Гемодинамический коллапс	3	1,74	3	8,82*
Артериальная гипертензия	12	6,97	9	26,47*
Послеоперационные экстраперитонеальные осложнения				
Тромбо-геморрагические				
Флеботромбоз	3	1,74	1	2,94
Тромбоэмболия	0	0	0	0
Коагулопатия	12	6,97	2	5,88
Геморрагический синдром	4	2,32	2	5,88*
Сердечно-сосудистые				
Артериальная гипертензия	11	6,39	7	20,58*
Респираторные				
Бронхо-обструктивный синдром	4	2,32	1	2,94
Пневмония	1	0,58	0	0
Плеврит	1	0,58	0	0
Ателектаз	1	0,58	0	0
Длительная ИВЛ	***3***	***1,74***	***1***	***2,94***
Неврологические				
Когнитивные нарушения	5	2,9	1	2,94
Мочевыделительной системы				
ОПН	7	4,06	2	5,88
Полисистемность осложнения				
Количество осложнений / на 1 беременную	2,11 ± 0,27		2,97 ± 0,57	
Среднее количество вовлеченных систем	0,22 ± 0,05		0,25 ± 0,12	

Примечание: *n* – количество пациентов. абс. – абсолютное число пациентов. Достоверность межгрупповых различий – * – $p < 0,05$.

Выраженная полисистемная дисфункция регистрировалась исключительно у пациенток I группы – более 2 систем было поражено у 3 пациенток, в одном случае на фоне развития абдоминального сепсиса, в синдром множественных органных дисфункций (СМОД) было вовлечено 5 систем. При этом следует отметить, что СМОД у пациенток, оперированных методом открытой аппендэктомии, был обусловлен наличием общего перитонита. Так как общий перитонит является противопоказанием для лапароскопической аппендэктомии, во II группе таких больных не наблюдалось.

Было отмечено, что послеоперационная полисистемная дисфункция у пациенток обеих групп была тесно связана с функциональной кишечной недостаточностью ($r = 0,726$, $p = 0,0000$) и гемодинамическими нарушениями ($r = 0,673$, $p = 0,001$).

Нами также была проведена оценка структуры и частоты периоперационных осложнений в зависимости от метода операции с учетом гестационного периода и клинико-морфологических форм аппендицита.

Анализ данных, приведенных в табл. 2, показал, что наибольшее количество периоперационных осложнений встречается в III триместре гестации. При этом среднее число осложнений в группах, оперированных женщин после 27 недели беременности, достоверно не отличалось ($t = 0,478$; $p = 0,6362$). Вместе с тем частота встречаемости хирургических интраоперационных, послеоперационных системных, интраоперационных акушерских и экстраперитонеальных осложнений достоверно выше во II группе ($p < 0,001$). Высокая частота висцерального травматизма и интраоперационных гемодинамических нарушений

обусловлена трудностью интраабдоминального манипулирования хирургическим инструментарием и негативным влиянием создаваемой внутрибрюшной гипертензии. В первой половине беременности взаимосвязь метода аппендэктомии и срока гестации также прослеживается в увеличении частоты хирургических и экстраперитонеальных интраоперационных, хирургических послеоперационных местных осложнений и снижении числа хирургических системных, акушерских и послеоперационных экстраперитонеальных осложнений ($p < 0,001$). Подгрупповых достоверных различий среднего числа осложнений в I и II триместре не выявлено.

Таблица 2

Частота и структура периоперационных осложнений в зависимости от метода аппендэктомии и срока гестации

Осложнения периоперационного периода	I триместр (%)		II триместр (%)		III триместр (%)	
	I ($n = 61$)	II ($n = 19$)	I ($n = 87$)	II ($n = 11$)	I ($n = 26$)	II ($n = 4$)
Хирургические интраоперационные	0	0	0	9,0**	15,3	50,0**
Хирургические послеоперационные местные	9,8	0*	3,4	18,2**	57,7	0**
Хирургические послеоперационные системные	21,3	31,6	11,5	9,0	50,0	75,0
Акушерские интраоперационные	6,5	10,5	1,1	0	30,8	75,0*
Акушерские послеоперационные	57,4	100*	56,3	63,6	100	100
Экстраперитонеальные интраоперационные	9,8	10,5	5,7	27,3**	34,6	75,0*
Экстраперитонеальные послеоперационные	27,9	47,3	19,5	9,0*	100	50,0*
Количество осложнений / на 1 беременную, абс.	1,84 ± 0,43	2,42 ± 0,63	1,17 ± 0,22	2,45 ± 0,90	5,73 ± 1,01	7,0 ± 2,35
Среднее количество вовлеченных систем, абс.	0,16 ± 0,09	0,32 ± 0,19	0,09 ± 0,04	0,09 ± 0,09	0,73 ± 0,22	0,5 ± 0,5

Примечания: I – первая группа, II – вторая группа; % рассчитан от числа беременных в данном триместре беременности; количество осложнений / на 1 беременную и среднее количество вовлеченных систем представлены в абсолютных числовых значениях.

Достоверность межгрупповых различий – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Частота периоперационных осложнений также зависела от клинико-морфологической формы острого аппендицита. Среднее количество осложнений и число вовлеченных систем достоверно увеличивалось с тяжестью патологического процесса в обеих группах беременных. Наряду с этим, сопряженность частоты осложнений и клинико-морфологической формы аппендицита зависела от метода аппендэктомии. Так, во II группе частота послеоперационных хирургических системных осложнений при флегмонозной форме возросла, по сравнению с I группой, в 1,4 раза, а при гангренозно-перфоративной с местным перитонитом – в 3,1 раза. Акушерские интра- и послеоперационные осложнения при катаральной форме острого аппендицита в 9,65 и 2,6 раза наблюдались чаще, по сравнению с I группой, при флегмонозной форме в 2,3 и 1,3 раза, при гангренозно-перфоративной форме с местным перитонитом – в 5,7 раза соответственно. Интра- и послеоперационные экстраперитонеальные осложнения встречались чаще в 1,4; 1,2 при катаральном аппендиците, в 2,3; 1,3 при флегмонозном и в 2,3; 2,9 раза при гангренозно-перфоративном с местным перитонитом.

Выполнение лапароскопической аппендэктомии при гангренозно-перфоративной форме с местным перитонитом в 100% случаев осложнилось угрозой прерывания беременности, развитием функциональной кишечной недостаточности и гемодинамическими нарушениями.

Выводы

1. Частота осложнений аппендэктомии зависела от метода операции. Частота встречаемости периоперационных осложнений достоверно выше в группе беременных, оперированных лапароскопическим методом.

2. Частота осложнений зависит от клинико-морфологической формы острого аппендицита и сроков гестации.

3. Среднее количество осложнений и число вовлеченных систем организма достоверно увеличивается в III триместре беременности и с тяжестью патологического процесса.

Список литературы

1. Колесов В.И. Клиника и лечение острого аппендицита. – Л.: Медицина, 1972. – 342 с.

2. Самойлова Ю.А. Клиника, диагностика, акушерская и хирургическая тактика у беременных с острым аппендицитом: автореф. дис … канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.

3. Стрижаков А.Н. Острый аппендицит и беременность / А.Н. Стрижаков, Т.Г. Старкова, М.В. Рыбин, Ю.А. Самойлова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Том 5, № 6. – С. 54–60.

4. Augustin G., Majerovica M. Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod Biology. – 2007. – Vol. 131. – P. 4–12.

5. Barclay L., Nghiem H.T. Appendectomy during pregnancy increases risk for adverse fetal outcomes // Am. Coll. Surg. – 2007. – Vol. 205. – P. 534–540.

6. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. – SAGES, 2011. – 23 p.

7. Machado N.O., Christopher S. Laparoscopic Appendicectomy in all Trimesters of Pregnancy // JSLS. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 384–390.

References

1. Kolesov V.I. Klinika i lechenie ostrogo appendicita. L.: Medicina, 1972. 342 p.

2. Samojlova Ju.A. Klinika, diagnostika, akusherskaja i hirurgicheskaja taktika u beremennyh s ostrym appendicitom: avtoref. dis … kand. med. nauk. M., 2007. 24 p.

3. Strizhakov A.N. Ostryj appendicit i beremennost' / A.N. Strizhakov, T.G. Starkova, M.V. Rybin, Ju.A. Samojlova // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2006. Tom 5, no. 6. pp. 54–60.

4. Augustin G., Majerovica M. Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod Biology. 2007. Vol. 131. pp. 4–12.

5. Barclay L., Nghiem H.T. Appendectomy during pregnancy increases risk for adverse fetal outcomes // Am. Coll. Surg. 2007. Vol. 205. pp. 534–540.

6. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. SAGES, 2011. 23 p.

7. Machado N.O., Christopher S. Laparoscopic Appendicectomy in all Trimesters of Pregnancy // JSLS. 2009. Vol. 13, no. 3. pp. 384–390.

Рецензенты:

Громов М.С., д.м.н., профессор, генеральный директор ООО «Частная клиника № 1», г. Саратов;

Долишний В.Н., д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по лечебной работе ЗАО «Клиника доктора Парамонова», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 07.08.2012.

УДК 616.31: 613.63: 616-084:546.48

ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ РАБОТАЮЩИХ В КОНТАКТЕ С ВРЕДНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Шацкая Н.В., Мхитарян А.К., Агранович Н.В.

ГБОУ ВПО Ставропольская государственная медицинская академия, Ставрополь, e-mail: annaida2011@yandex.ru

В результате попадания в организм кадмия и его соединений отмечаются нарушения со стороны полости рта – гингивит, катаральный и язвенный стоматиты, желто-золотое кольцеобразное окрашивание маргинальной десны, эмали зубов, изменения в структуре дентина. Проведено комплексное стоматологическое обследование людей, имеющих производственный контакт с кадмием и его соединениями. Установлена высокая распространенность болезней твердых тканей зубов и пародонта у всех обследованных, которая достовенно коррелировала с длительностью работы с профессиональными вредностями. Предложен комплекс лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению неблагоприятного действия кадмия на твердые ткани зубов и пародонта с первых дней профессионального контакта, а также общегигиенические мероприятия, направленные на улучшение условий труда и состояния здоровья рабочих.

Ключевые слова: болезни зубов и пародонта, профессиональные вредности, профилактика

PREVENTION OF DENTAL DISEASES AMONG WORKERS IN CONTACT WITH HARMFUL SUBSTANCES

Shatskaya N.V., Mkhitaryan A.K., Agranovich N.V.

GBOU HBO «Stavropol State Medical Academy», Stavropol, e-mail: annaida2011@yandex.ru

As a result of exposure to cadmium and its compounds are violations by cavity-kataralnyj and ulcerative gingivitis, stomatity, yellow-golden colouring an marginal gums enamel of teeth, changes in the structure of the dentina. A holistic dental examination of people having a productive contact with cadmium and its compounds. A high prevalence of diseases of the teeth and periodontal tissue of all countries surveyed, which correlate with a duration of dostovenno work with professional vrednostami. A set of preventive and curative action on prevention of adverse effect of cadmium on the hard tissue of teeth and periodontal diseases since the early days of professional contact, obsegigieniceskie, as well as activities aimed at the improvement of working conditions and the health of workers.

Keywords: teeth and periodontal diseases, occupational hazard, prevention

Особое место среди причин, вызывающих патологические изменения в твердых тканях зубов и пародонта, занимают различные профессиональные болезни.

Профессиональные болезни – заболевания, возникающие при воздействии на организм неблагоприятных профессиональных факторов. Они представляют собой неспецифические, но характерные клинические синдромы и формы болезней, возникновение и развитие которых этиологически связано с воздействием только определенных условий труда, или заболевания, которые встречаются при работе с данными факторами закономерно более часто, чем при иных условиях [1, 4, 5].

К причинам, вызывающим данные заболевания, относят: воздействие химических веществ (свинца, ртути, марганца, бензола и др.), производственной пыли (кремниевой, угольной и др.), различных физических факторов производственной среды (шума, вибрации, ионизирующей радиации и др.), неблагоприятных метеорологических условий (высокой температуры и др.), изменений атмосферного давления, физических перенапряжений и травматизации [1, 3].

Профессиональные интоксикации могут возникать при работе на промышленных предприятиях и в сельском хозяйстве, где в технологии процесса применяются или образуются вредные вещества, в случаях несоблюдения мер защиты и техники безопасности.

В результате попадания в организм кадмия и его соединений отмечаются нарушения со стороны полости рта – гингивит, катаральный и язвенный стоматиты, желто-золотое кольцеобразное окрашивание маргинальной десны, эмали зубов, изменения в структуре дентина. Мнение о механизме развития кариеса зубов под воздействием кадмия противоречивы [2, 4].

Цель работы. В настоящее время очень актуально проведение комплексного стоматологического обследования людей, имеющих производственный контакт с кадмием и его соединениями, с целью разработки этиопатогенетического подхода к выбору лечебно-профилактических мероприятий для оздоровления и предупреждения развития стоматологических заболеваний.

Материалы и методы исследования

Для проведения исследования было обследовано 53 рабочих и инженерно-технических работников, занятых в производстве кадмиевых люминофоров. Контрольную группу составили 20 человек, у которых профессиональные вредности отсутствовали.

Изучены условия труда и заболеваемость твердых тканей зубов кариозного и некариозного характера и пародонта у работающих НПО «Люминофор» и лиц контрольной группы. Исследованы физико-химические свойства слюны, минеральный состав зубов, слюны и крови рабочих и лиц контрольной группы.

Клиническое обследование включало опрос, осмотр, дополнительные методы исследования, определение индексов ИГ, КПУ. Учитывались некариозные поражения, пигментация зубов, патологическая истираемость, клиновидные дефекты, степень гиперестезии.

Дополнительные методы применяли, исследуя вязкость слюны, концентрацию ионов водорода, количество кадмия и цинка в ней.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении обследования рабочих установлена связь между условиями труда и состоянием стоматологического статуса. Несмотря на применение средств индивидуальной защиты, при определенных технологических процессах наблюдается массивное попадание пыли кадмия в полость рта. Выявлено влияние кадмия на минеральный обмен, основными показателями которого являются фосфор и кальций.

При первичном осмотре рабочие отмечали выраженную сухость полости рта, усиливающуюся во время работы в цехе и, особенно, к окончанию смены, «першение в горле», гиперестезию зубов, кровоточивость и болезненность десен при приеме пищи, окрашивание в желто-золотистый цвет шеек зубов. Установлена высокая интенсивность кариеса, мягкий зубной налет и отложения зубного камня (желтого цвета), значительное число поражения зубов некариозного происхождения. Наиболее часто подвержена кариозному процессу пришеечная область вестибулярной поверхности зубов.

Кроме кариеса, у значительного числа обследованных были выявлены поражения зубов некариозного происхождения. Частота пигментации эмали зубов находилась в прямой зависимости от стажа, профессии и пола. Интенсивность пигментации зубов у рабочих колебалась от светло-желтой до черной, преобладала более насыщенная желтая и оранжевая пигментация. Наблюдалось патологическое истирание зубов. Поражения отмечались преимущественно II степени. Обнаруживались множественные клиновидные дефекты, располагающиеся на щечных поверхностях премоляров. В группах, обследованных со стажем до трех лет, отмечались поверхностные дефекты, со стажем свыше пяти лет глубиной 0,2–0,3 мм и с явлениями гиперестезии. Эрозия и некроз эмали, практически не встречались у лиц контрольной группы и наблюдались только у рабочих. Преобладала активная форма эрозии.

Распространенность болезней пародонта у всех обследованных была довольно высокой как у рабочих, так и у лиц контрольной группы.

Влияние токсического действия кадмия на слюнные железы выражалось в снижении слюноотделения и возрастании вязкости слюны у работников.

Учитывая, что при проведении клинического обследования рабочих выявлена высокая распространенность кариеса зубов, некариозных поражений, 100 % поражение пародонта, возникла необходимость разработки комплекса мер по профилактике стоматологических заболеваний у данной группы.

На предприятии должна проводиться санитарно-просветительская работа с целью привития гигиенических навыков по уходу за полостью рта, что способствует стабилизации кариозного процесса и оздоровлению пародонта. Это позволило разработать мероприятия специфической профилактики.

С целью профилактики кадмиевой интоксикации рабочим было предложено полоскание полости рта специальным раствором, содержащим 0,25 %-й раствор калия йодистого и 1,5 %-й раствор перекиси водорода, который способствует химическому растворению и выведению кадмия из полости рта. Полоскания было предложено проводить в середине и в конце работы.

Лечебно-профилактические мероприятия заключались в последующей санации полости рта не реже 1 раза в год. Так же проводилась реминерализующая терапия. Проводимые профилактические мероприятия показали положительное влияние на динамику показателей индекса КПУ. Также отмечалось исчезновение гиперестезии, что подтвердило важность и необходимость проведения данных мероприятий.

Выводы

В ходе исследования было доказано, что кадмий и его соединения способствуют повышению стоматологической заболеваемости у лиц, работающих на производстве кадмиевых люминофоров. Была установлена высокая частота и интенсивность кариеса зубов и некариозных поражений – пигментация эмали, истираемость твердых тканей зубов, клиновидных дефектов, эрозий, гиперестезии дентина и болезней пародонта. Установлена тесная взаимосвязь между распространенностью и интенсивностью пора-

жений зубов и пародонта и длительностью контакта с кадмием.

Для профилактики и снижения стоматологической заболеваемости у рабочих предложен комплекс лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению неблагоприятного действия кадмия на твердые ткани зубов и пародонт с первых дней профессионального контакта, а также, общегигиенические мероприятия, направленные на улучшение условий труда и состояния здоровья рабочих.

Список литературы

1. Бектасова М.В., Шепарев А.А., Ластова Е.В., Потапенко А.А. Вопросы профилактики заболеваний среди медицинского персонала учреждений здравоохранения приморского края. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2008. – Т. 59, № 1. – С. 72–75.

2. Беленова И.А., Селина О.Б., Волков Е.Б., Кудрявцев О.А. Современные возможности профилактики стоматологических заболеваний. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 188–191.

3. Ежегодная межрегиональная научно-практическая конференция «Экологообусловленные стоматологические заболевания, их профилактика и лечение». Стоматология детского возраста и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 64–64.

4. Кузьмина И.Н., Лапатина А.В. Опыт применения комплекса лечебно-профилактических средств для профилактики стоматологических заболеваний // Dental Forum. – 2009. – № 2. – С. 33–39.

5. Кунин В.И. Инновации в организации работы с населением по гигиене полости рта и профилактике стоматологических заболеваний // Стоматологическое образование. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 78–80.

References

1. Bektasova M.V., Sheparev A.A., Lastova E.V., Potapenko A.A. Voprosy profilaktiki zabolevanij sredi medicinskogo personala uchrezhdenij zdravoohranenija primorskogo kraja. Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. 2008. T. 59. no. 1. pp. 72–75.

2. Belenova I.A., Selina O.B., Volkov E.B., Kudrjavcev O.A. Sovremennye vozmozhnosti profilaktiki stomatologicheskih zabolevanij. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2008. T. 7. no. 1. pp. 188–191.

3. Ezhegodnaja mezhregionalnaja nauchno-prakticheskaja konferencija «Jekologoobuslovlennye stomatologicheskie zabolevanija, ih profilaktika i lechenie». Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika. 2007. T. 6. no. 3. pp. 64–64.

4. Kuz'mina I.N., Lapatina A.V. Opyt primenenija kompleksa lechebno-profilakticheskih sredstv dlja profilaktiki stomatologicheskih zabolevanij. Dental Forum. 2009. no. 2. pp. 33–39.

5. Kunin V.I. Innovacii v organizacii raboty s naseleniem po gigiene polosti rta i profilaktike stomatologicheskih zabolevanij. Stomatologicheskoe obrazovanie. 2007. T. 6. no. 3. pp. 78–80.

Рецензенты:

Кошель В.И., д.м.н., профессор, главный врач ГБУ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», г. Ставрополь;

Амлаев К.Р., д.м.н., профессор, главный врач Городского центра медицинской профилактики, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 26.07.2012.

УДК 617.711-004.1

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В., Шипилов В.А., Рудашова А.С., Варлашина Е.В.

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

Разработанный способ дифференциальной диагностики ишемического и воспалительного вариантов изменений глазной поверхности (ИГП), основанный на увеличении суммарной слёзопродукции после нормализации гемодинамики слёзопродуцирующих органов у пациентов с хроническим глазным ишемическим синдромом, позволяет с высокой точностью и специфичностью выявлять основные варианты изменений глазной поверхности. Разработанный подход к проведению дифференцированной обоснованной медико-социальной реабилитации пациентов с изменениями глазной поверхности (включающий общепринятые методы и разработанный способ диагностики) позволяет определять направленность обоснованного лечебного воздействия. Разработанная дифференцированная терапия ИГП (включающая помимо слёзозамещения: при ишемическом варианте ИГП – стимуляцию слёзопродукции путём применения ретроаурикулярного введения 2% лидокаина и 10% милдроната; при воспалительном варианте ИГП – терапевтическую гигиену век) является более эффективной, чем традиционное лечение, обладает хорошим «профилем безопасности».

Ключевые слова: изменения глазной поверхности, слёзозамещение, ишемия, воспаление

MEDICO-SOCIAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH OCULAR SURFACE CHANGES

Yanchenko S.V., Sakhnov S.N., Malyshev A.V., Shipilov V.A., Rudashova A.S., Varlashina E.V.

Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: corpus@ksma.ru

The developed method of differential diagnosis of ischemic and inflammatory changes in ocular surface variants (COS), based on the increase in total production of tears after normalization of hemodynamics tear-producing organs in patients with chronic ocular ischemic syndrome with high accuracy and specificity to identify the main options for ocular surface changes. The developed approach to differentiated based medical and social rehabilitation of patients with ocular surface changes (including conventional methods, and developed diagnostic method) allows to determine the direction of sound therapeutic effects. Developed a differentiated therapy of COS (including addition to production of tears: ischemic COS variant – stimulation of production of tears through the use of retroauricular administration of 2% lidocaine and 10% mildronate; in inflammatory COS variant – therapeutic hygiene of eyelids) is more effective than conventional treatment, has a good «safety profile».

Keywords: ocular surface changes, artificial tear, ischemia, inflammation

Высокая социальная значимость изменений глазной поверхности обусловлена устойчивой тенденцией к увеличению распространённости данной патологии во всех странах мира в течение нескольких последних десятилетий [9, 12]. Наиболее распространённым вариантом ИГП является роговично-конъюнктивальный ксероз или так называемый синдром сухого глаза (ССГ). Развитие ИГП по типу ССГ связано с нарушением слёзообразования и повреждением тканей поверхности глаза вследствие воздействия множественных факторов риска: техногенной нагрузки, экологической обстановки, глобальных изменений климата, хронических воспалительных и сосудистых поражений органа зрения [2, 6, 7, 8]. ССГ характеризуются стойким дискомфортом, снижением работоспособности, ухудшением качества жизни, а при отсутствии адекватной терапии – стойким снижением зрительных функций.

По данным популяционных исследований, проводившихся на кафедре глазных болезней ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России в 2006–2010 гг., наиболее часто диагностировались изменения глазной поверхности, обусловленные хроническим воспалением век (воспалительный вариант ИГП или блефароконъюнктивальная форма ССГ) и хроническим глазным ишемическим синдромом, проявляющимся нарушением кровообращения в органе зрения (ишемический вариант ИГП) [9].

Вместе с тем, по свидетельству отечественных и зарубежных авторов, проблема своевременной диагностики и терапии изменений глазной поверхности всё ещё далека от своего оптимального решения [2, 5, 11].

Недостатком традиционных диагностических подходов является то, что они направлены на выявление изменений слёзопродукции без определения их этиологических предпосылок, что делает невозможным проведение дифференцированных обоснованных лечебных мероприятий и снижает качество реабилитации пациентов.

Цель исследования – повышение эффективности выявления и терапии изменений глазной поверхности.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 145 человек (290 глаз) – 67 мужчин; 78 женщин – в возрасте от 56 до 75 лет. Настоящая работа состояла из двух разделов.

В ходе первого раздела проводилась разработка и апробация способа дифференциальной диагностики ишемического и воспалительного вариантов изменений глазной поверхности. Пациенты были разделены на группы: 1-я группа – пациенты с ишемическим вариантом изменений глазной поверхности, развившимся на фоне хронического глазного ишемического синдрома – 20 человек (40 глаз); 2-я группа – пациенты с воспалительным вариантом изменений глазной поверхности, сформировавшимся на фоне хронического мейбомиевого блефарита и дисфункции мейбомиевых желез – 20 человек (40 глаз); 3-я группа – офтальмологически здоровые добровольцы – 20 человек (40 глаз).

В ходе второго раздела исследования осуществлялась разработка дифференцированной терапии изменений глазной поверхности и оценка её эффективности сравнительно с традиционным лечебным воздействием. Пациенты были разделены на группы: 1-я группа – пациенты с ишемическим вариантом изменений глазной поверхности на фоне хронического глазного ишемического синдрома – 45 человек (90 глаз); 2-я группа – больные с воспалительным вариантом изменений глазной поверхности на фоне хронического мейбомиевого блефарита и дисфункции мейбомиевых желез – 40 человек (80 глаз).

В пределах каждой группы были выделены основная и контрольная подгруппы. Пациенты основных подгрупп получали традиционную терапию (слёзозамещение) и обоснованное дифференцированное лечение, а больные контрольных подгрупп – только традиционную терапию.

Всем наблюдавшимся проводили оценку офтальмологического статуса; оценку субъективных симптомов ИГП (по Бржескому В.В., 2003; баллы 4-балльной шкалы) [2], его функциональных проявлений (тест Ширмера-1; тест Норна; оценку функциональной активности мейбомиевых желез путём проведения компрессионного теста (по Norn M.C., 1988, в модификации Korb, 1994)) и объективных признаков (показатель ксероза); компьютерную морфометрическую оценку объективных признаков ИГП и состояния микроциркуляции конъюнктивы [10]; ультразвуковое сканирование большой слёзной железы и слёзной артерии в режиме цветового и энергетического картирования.

Полученные результаты подвергали обработке методами вариационной статистики с вычислением среднего арифметического значения (M) и среднеквадратичного отклонения (s). Для оценки достоверности различий применяли критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сущность разработанного способа дифференциальной диагностики ишемического и воспалительного вариантов ИГП заключается в том, что после предварительного выявления снижения относительно нормы суммарной слёзопродукции (тест Ширмера-1) оценивают скорость кровотока в слёзной артерии и проводят расчёт конъюнктивального индекса. Затем пациенту с обеих сторон подкожно ретроаурикулярно (в области вершины сосцевидного отростка) вводят 2,0 мл 2 % лидокаина и 0,5 мл 10 % милдроната.

При условии увеличения суммарной слёзопродукции (прирост теста Ширмера-1 ≥ на 2 мм), улучшения состояния конъюнктивальной микроциркуляции (уменьшение конъюнктивального индекса ≥ на 5 баллов) и повышения максимальной систолической скорости кровотока в слёзной железе (≥ на 3 см/с) через 60 минут после манипуляции диагностируют ишемический вариант ИГП.

При отсутствии вышеуказанной динамики референтных показателей, исходном снижении суммарной слёзопродукции и присутствии хронических воспалительных заболеваний век диагностируют воспалительный вариант ИГП.

По нашему мнению, механизм действия разработанного способа основан на нормализации гемодинамики большой слёзной железы и улучшения микроциркуляции конъюнктивы, что влечёт за собой увеличение слёзопродукции. Это достигается за счёт подкожного ретроаурикулярного введения сосудорасширяющего и антигипоксического препарата (милдронат). Лидокаин был использован нами в качестве лимфостимулятора, позволяющего обеспечить поступление лекарственного препарата в лимфатическое русло [1]. Выбор места введения лекарственной смеси был обусловлен расположением в данной области значительного количества лимфатических узлов, являющихся регионарными для органа зрения [4].

По вышеописанному способу была подана заявка на получение патента РФ на изобретение. («Способ диагностики и лечения нарушений в слёзопродуцирующей системе при глазном ишемическом синдроме»; приоритетная справка № 2011132839 от 04.08.2011 г.).

Для сравнительной оценки эффективности традиционной терапии ИГП (слёзозамещение) и разработанного нами подхода к дифференцированной медико-социальной реабилитации пациентов с изменениями глазной поверхности в исследование были включены 85 человек (170 глаз) – 39 мужчин; 46 женщин – от 56 до 75 лет. В 1-я группу вошли пациенты с ишемическим вариантом ИГП – 45 человек (90 глаз),

во 2-я группу – больные с воспалительным вариантом ИГП – 40 человек (80 глаз).

Для оценки эффективности терапии ишемического варианта ИГП пациенты 1-группы были разделены на две подгруппы (в зависимости от получаемой терапии).

Подгруппу-1.1. (основная) сформировали 20 пациентов, которым помимо слёзозамещения проводили стимуляцию слёзопродукции путём ретроаурикулярного введения смеси лекарственных препаратов (2,0 мл 2% лидокаина и 0,5 мл 10% милдроната), через день, на каждой стороне по №5.

В подгруппу-1.2. (контроль) вошли больные в количестве 25 человек, получавшие только слёзозамещение (офтальмологический раствор на основе декстрана и гидпроксипропилметилцеллюлозы («Натуральная слеза»), по 1–2 капле в оба глаза, 4–6 инстилляций в сутки).

Была проведена сравнительная оценка разработанной и традиционной терапии (табл. 1).

Таблица 1

Динамика морфофункциональных показателей у больных ишемическим вариантом ИГП

Оцениваемые критерии, M ± s	Подгруппа-1.1	Подгруппа-1.2.
Сроки купирования субъективных проявлений ИГП, (дни)	3,2 ± 0,3*	7,7 ± 0,6
Необходимое количество инстилляций «искусственной слезы» на 8 сутки терапии, *n* инстилляций/сутки	3,2 ± 1,2*	5,8 ± 2,3
ТШ-1 до начала терапии, мм	3,4 ± 1,1	3,6 ± 0,9
ТШ-1 после 8 суток терапии, мм	13,6 ± 2,2**	3,5 ± 1,4
ТН до начала терапии, (с)	6,5 ± 0,1	6,45 ± 0,48
ТН после 8 суток терапии, (с)	7.1 ± 2,4	6,5 ± 1,21
Vs-СЖ до начала терапии, см/с)	6,3 ± 0,4	6,4 ± 0,2
Vs-СЖ после 8 суток терапии, см/с)	12,7 ± 0,3*	6,5 ± 0,5
КИ до начала терапии, (баллы)	20,1 ± 2,2	20,3 ± 1,9
КИ после 8 суток терапии, (баллы)	10,2 ± 0,9*	20,5 ± 1,8

Примечание: различие показателей между группами * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. ИГП – изменения глазной поверхности; ТШ-1 – тест Ширмера-1; ТН – тест Норна; Vs-СЖ – максимальная систолическая скорость кровотока в слёзной железе; КИ – конъюнктивальный индекс [3].

Как представлено в табл. 1, в подгруппе-1.1. отмечалось более быстрое купирование субъективных проявлений ИГП, а инстилляционный режим был более приемлемым, так как требовал меньшего числа инстилляций препарата искусственной слезы в течение суток. По всей видимости, более выраженное купирование симптомов ИГП у пациентов подгруппы-1.1 было связано с достоверным увеличением суммарной слёзопродукции.

Хочется подчеркнуть, что указанные изменения коррелировали с уменьшением конъюнктивального индекса и улучшением гемодинамики в большой слёзной железе у больных подгруппы-1.1. С нашей точки зрения увеличение суммарной слёзопродукции у пациентов рассматриваемой подгруппы было связано с достоверным улучшением гемодинамики слёзопродуцирующих органов, что было обусловлено применением разработанного способа лечения.

Для оценки эффективности терапии воспалительного варианта ИГП пациенты 2-группы были разделены на две подгруппы в зависимости от получаемой терапии.

Подгруппу-2.1. (основную) сформировали 20 пациентов, которым помимо слёзозамещения проводили терапевтическую гигиену век (2 раза в сутки): компрессы с Блефаролосьоном (на основе поливинилпирролидона и экстрактов трав); самомассаж век с использованием Блефарогеля-1 (на основе гиалуроновой кислоты и экстракта алоэ).

В подгруппу-2.2. (контроль) вошли больные в количестве 20 человек, получавшие только слёзозамещение (офтальмологический раствор на основе декстрана и гидпроксипропилметилцеллюлозы («Натуральная слеза»), 4–6 инстилляций в сутки).

Была проведена сравнительная оценка разработанной и традиционной терапии (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в подгруппе-2.1. отмечается более быстрое купирование субъективных проявлений ИГП, а инстилляционный режим является значительно более комфортным (необходимое число инстилляций слёзозаместителя в течение суток сокращается почти в 2 раза). По нашему мнению, статистически более значимое купирование симптомов ИГП у пациентов подгруппы-2.1 было связано со стабилизацией слёзной плёнки и достоверным увеличением суммарной слёзопродукции, зафиксированных только у пациентов этой подгруппы.

Таблица 2

Динамика морфофункциональных показателей
у больных воспалительным вариантом ИГП

Оцениваемые критерии, M ± s	Подгруппа-2.1	Подгруппа-2.2
Сроки купирования субъективных проявлений ИГП, дни	4,3 ± 1,7*	7,8 ± 1,1
Необходимое количество инстилляций «искусственной слезы» на 8 сутки терапии, *n* инстилляций/сутки	3,2 ± 1,3*	5,6 ± 2,1
ТШ-1 до начала терапии, мм	8,1 ± 1,2	8,2 ± 0,6
ТШ-1 после 8 суток терапии, мм	12,1 ± 2,1**	8,15 ± 1,1
ТН до начала терапии, с	5,2 ± 0,2	5,3 ± **1,1**
ТН после 8 суток терапии, с	8,1 ± **1,1**	5,8 ± **0,5**
КТ до начала терапии, баллы	2,5 ± 0,6	2,5 ± 1,1
КТ после 8 суток терапии, баллы	2,2 ± 0,4	2,5 ± 0,7

Примечание: различие показателей между группами * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. ИГП – изменения глазной поверхности; ТШ-1 – тест Ширмера-1; ТН – тест Норна; КТ – компрессионный тест.

Мы пришли к заключению, что стабилизация слёзной плёнки и увеличение суммарной слёзопродукции у пациентов рассматриваемой подгруппы было связано с восстановлением липидопродукции, о чём свидетельствует достоверное уменьшение тяжести дисфункции мейбомиевых желез, обусловленное применением слёзозамещения и терапевтической гигиены век.

Таким образом, дифференцированный патогенетически обоснованный подход к проведению лечебных мероприятий оказался более эффективным, чем традиционная терапия по влиянию на субъективные, функциональные и объективные признаки ИГП по типу синдрома «сухого глаза».

Выводы

Разработанный способ дифференциальной диагностики ишемического и воспалительного вариантов ИГП позволяет с высокой точностью и специфичностью выявлять основные варианты изменений глазной поверхности по типу ССГ.

Разработанный подход к проведению дифференцированной обоснованной медико-социальной реабилитации пациентов с изменениями глазной поверхности позволяет определять направленность обоснованного лечебного воздействия.

Разработанная дифференцированная терапия ИГП является более эффективной, чем традиционное лечение, обладает хорошим «профилем безопасности» и позволяет: сократить сроки медико-социальной реабилитации; улучшить функциональное состояние слёзопродуцирующей системы; нормализовать режим инстилляций; минимизировать риск осложнений и побочных эффектов лечения; сократить расходы на поддерживающую терапию; улучшить работоспособность и повысить качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Бородин Ю.И. Очерки по клинической лимфологии. – Новосибирск, 2001. – 191 с.

2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). – СПб.: Левша, 2003. – 157 с.

3. Константинова Е.Э., Иванова Л.А. Метод количественной оценки изображений бульбарной конъюнктивы в диагностике состояния микроциркуляции при сердечно-сосудистой патологии. Инструкция по применению // Министерство здравоохранения Республики Беларусь, рег. № 97-0603. – 1997. – 10 с.

4. Краснов М.Л. Элементы анатомии в клинической практике офтальмолога. – М.: Медицина, 1952. – 167 с.

5. Майчук Д.Ю. Патогенетическая роль воспаления в формировании вторичного сухого глаза // Современные методы диагностики в офтальмологии: сборник научных статей. – М., 2006. – С. 412–414.

6. Майчук Ю.Ф. Основные тенденции в эпидемиологии и терапии глазных инфекций // Тез. Докл. VIII съезда офтальмологов России. – М., 2005. – С. 92–93.

7. Полунин Г.С., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Особенности клинического течения различных форм синдрома сухого глаза – основа для разработки адекватных методов лечения // Вестн. офтальмол. – 2006. – № 5. – С. 17–20.

8. Распространённость «сухого глаза» и структура заболеваемости среди жителей Краснодара / В.А. Шипилов, А.И. Ерёменко, С.В. Янченко и др. // VI Всероссийская школа офтальмолога. Сб. научн. тр. – М., 2007. – С. 330–337.

9. Популяционное исследование уровня заболеваемости синдромом «сухого глаза» среди жителей Краснодарского края / В.А. Шипилов, С.В. Янченко, А.И. Ерёменко и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Том XV, №3. – С. 137–139.

10. Программа для ЭВМ «Оценка состояния глазной поверхности при синдроме «сухого глаза» / С.В. Янченко, А.А. Евглевский, А.И. Ерёменко, В.А. Шипилов // Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 25 ноября 2009 г. № 2009616529.

11. Aragona P. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren, s syndrome patients // Br. J. of Ophthalmol. – 2002. – № 8. – P. 879–884.

12. Moss S.E., Klein R.., Klein B.E.K. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome // Arch. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 118. – P. 1264–1268.

References

1. Borodin Ju. I. *Ocherki po klinicheskoj limfologii*. – *Novosibirsk*, 2001. p. 191.

2. Brzheskij V.V., Somov E.E. *Rogovichno-konjunktival'nyj kseroz (diagnostika, klinika, lechenie). SPb.: «Levsha»*, 2003. p. 157.

3. Konstantinova E.J., Ivanova L.A. *Metod kolichestvennoj ocenki izobrazhenij bul'barnoj kon#junktivy v diagnostike sostojanija mikrocirkuljacii pri serdechnososudistoj patologii. Instrukcija po primeneniju // Ministerstvo zdravoohranenija Respubliki Belarus'*, reg. № 97-0603. 1997. p. 10.

4. Krasnov M. L. *Elementy anatomii v klinicheskoj praktike oftal'mologa. M.: «Medicina»*, 1952. p. 167.

5. Majchuk D.J. *Patogeneticheskaja rol' vospalenija v formirovanii vtorichnogo suhogo glaza // «Sovremennye metody diagnostiki v oftal'mologii». Sbornik nauchnyh statej. Moskva*, 2006. pp. 412–414.

6. Majchuk J.F. *Osnovnye tendencii v jepidemiologii i terapii glaznyh infekcij // Tez. Dokl. VIII sezda oftal'mologov Rossii.* M., 2005. pp. 92–93.

7. Polunin G.S., Safonova T.N., Polunina E.G. *Osobennosti klinicheskogo techenija razlichnyh form sindroma suhogo glaza – osnova dlja razrabotki adekvatnyh metodov lechenija // Vestn. oftal'mol.* 2006. no. 5. pp. 17–20.

8. Shipilov V.A., Erjomenko A.I., Janchenko S.V. i dr. *Rasprostranjonnost' «suhogo glaza» i struktura zabolevaemosti sredi zhitelej Krasnodara // VI Vserossijskaja shkola oftal'mologa. Sb. nauchn. tr.* M., 2007. pp. 330–337.

9. Shipilov V.A., Janchenko S.V., Erjomenko A.I. i dr. *Populjacionnoe issledovanie urovnja zabolevaemosti sindromom «suhogo glaza» sredi zhitelej Krasnodarskogo kraja // Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2008. Vol. XV, no. 3. pp. 137–139.

10. Janchenko S.V., Evglevskij A.A., Erjomenko A.I., Shipilov V.A. *Programma dlja EVM «Ocenka sostojanija glaznoj poverhnosti pri sindrome «suhogo glaza»//Zaregistrirovano v Reestre programm dlja EVM 25 nojabrja 2009 g.* no. 2009616529.

11. Aragona P. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren' s syndrome patients // Br. J. of Ophthalmol. 2002. no. 8. pp. 879–884.

12. Moss S.E., Klein R., Klein B.E.K. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome // Arch. Ophthalmol. 2000. Vol. 118. pp. 1264–1268.

Рецензенты:

Чередниченко Л.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с клиникой микрохирургии глаза ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Ставрополь;

Кашников В.В., д.м.н., главный врач офтальмологической клиники «ЭКСИМЕР», академик РАЕН и РАМТН, заслуженный врач РФ.

Работа поступила в редакцию 10.09.2012.

УДК 615.355.276:547

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЗЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФЕРМЕНТ КОЛЛАГЕНАЗУ, НА ТЕРМИЧЕСКИЙ ОЖОГ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]Иванкова Ю.О., [2]Абисалова И.Л., [3]Локарев А.В.

[1]ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития России, Пятигорск, e-mail: julia_iv@bk.ru;

[2]ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития России, Пятигорск, e-mail: iraabi@yandex.ru;

[3]ООО «МедЛинФарм», Москва, e-mail: mlf@compot.ru

Проведена морфологическая оценка воздействия оригинальных мазевых композиций, содержащих протеолитический фермент – коллагеназу на степень регенерации термического ожога кожи в течение 10 суток. Фермент наносили на раны, используя мазевые основы олеогель и карбопол. Критерием оценки регенерации служили следующие гистологические показатели: степень отторжения струпа над регенерирующей поверхностью кожи, полнота эпителизации раневой поверхности, степень зрелости сформировавшейся грануляционной ткани по соотношению клеточных и волокнистых элементов. Установлено, что олеогель с коллагеназой более эффективен, чем гель на карбополе и препарат сравнения «Солкосерил-гель». Установлена выраженность регенерации по группам и показана ее четкая последовательность в виде распределительного ряда- олеогель > карбопол > солкосерил > контроль, что свидетельствует об определённой зависимости между составом лекарственной формы и фармацевтическим эффектом.

Ключевые слова: термический ожог, коллагеназа, регенерация, карбопол, олеогель

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF THE OINTMENTS CONTAINING ENZYME THE COLLAGENASE ON THE THERMAL BURN IN EXPERIMENT

[1]Ivankova Y.O., [2]Abisalova I.L., [3]Lokarev A.V.

[1]GBOU VPO «Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy», Minzdravsotsrazvitiya Russia, Pyatigorsk, e-mail: iraabi@yandex.ru;

[2]GBOU VPO «Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy», Minzdravsotsrazvitiya Russia, Pyatigorsk, e-mail: iraabi@yandex.ru;

[3]LLC «MedLinFarm», Moscow, e-mail: mlf@compot.ru

Morphological assessment of the impact of the original ointment formulations containing proteolytic enzymes – collagenase on the degree of recovery of thermal burns of the skin within 10 days. The enzyme was applied to the wound, using the ointment bases oleogel and carbopol. Criteria for assessing recovery following histological parameters were: the degree of rejection of scab over regenerating the skin, full of epithelialization of the wound surface, the degree of maturity of the granulation tissue formed by the ratio of cellular and fibrous elements. Found that oleogel with collagenase was more effective than the gel on the comparator drug and Carbopol «Solcoseryl gel». Installed on the severity of the regeneration group and it shows a clear sequence in the form of a number of distribution-oleogel > carbopol > Solcoseryl > control, indicating a definite relationship between the composition of the dosage form and pharmaceutical effect.

Keywords: thermal burns, collagenase, regeneration, carbopol, oleogel

Коллагеназа – протеолитический фермент, особенностью действия которой является способность лизировать (разрушение и отделение) некротические ткани, тем самым способствовать ферментативному очищению раны. Кроме того, коллагеназа стимулирует процесс грануляции (очистка раны от гнойно-некротических масс, уменьшение и исчезновение отёков, подавление бактериальной агрессии) и не угнетает эпителизацию (восстановление кожного покрова или формирование рубца, окончательное заживление раны). Коллагеназа не оказывает протеолитического (разъедание, растворение) действия на неповрежденный эпителий, грануляционную, жировую и мышечные ткани.

Материалы и методы исследования

Для исследования использовали мягкие лекарственные формы- мази в качестве основы при приготовления которых, использовали карбопол – 940 и оливковое масло с аэросилом. Препарат сравнения – гель «Солкосерил», который применяется для лечения термических ожогов.

Исследуемые мази получали по традиционной технологии. Мазь на гидрофильной основе – карбополе-940 готовили введением коллагеназы в основу, представляющую собой 1% гель, в виде раствора. Мазь по типу олеогель готовили: коллагеназу вводили в масло в виде суспензии и уплотняли аэросилом до образования мазевой консистенции [4].

Эксперименты по ранозаживляющему действию мазей, содержащих фермент коллагеназу, на термические ожоги проводили на белых крысах- самцах линии «Wistar», массой 180–220 г., которые содержались в стандартных условиях вивария при естественном

освещении. В опыте участвовали 4 группы животных по 10 особей в каждой: 1 группа – контрольная, препараты не наносили, 2 группа – леченные препаратом сравнения «Солкосерил-гель», 3 группа – леченные мазью, содержащей коллагеназу на основе олеогель, 4 группа – леченные мазью, содержащей коллагеназу на основе карбопол. Термический ожог моделировали аппликацией электронагревательного элемента диаметром 10 мм, при температуре 100°С, в течение 15 с на предварительно депилированный участок кожи в области спины. Исследуемые мазевые лекарственные формы наносили ежедневно с помощью стерильных шпателей, начиная с 3-х суток после инфицирования и формирования гнойно-некротических ран. Изучение гистологических срезов проводили с использованием светового микроскопа ЛОМО при увеличениях объективов х8, х40 и х90 и окуляре К7^{x} в проходящем свете. Для морфометрических измерений использовали окуляр – микрометр со стандартной шкалой. Снимки срезов производили на компьютерном микроскопе при увеличении х160 и х360. Срезы готовили общепринятым методом заливки в парафиновые блоки, срезы ткани кожи окрашивали гематоксилин-эозином. Забор биоматериала проводили на 10-е сутки [1, 2].

Результаты исследования и их обсуждения

В контрольной группе на срезах кожи в области ожогового повреждения на 3-е сутки от нанесения ожога на дне пораженной поверхности определяется некроз тканей кожи, захватывающий все слои эпидермиса и две трети толщины дермы. Это по принятой классификации соответствует 3А степени ожога. Поверхность ожоговой раны покрыта струпом, состоящим из некротизированных элементов эпидермиса и дермы, пропитанных фибринозным экссудатом. Наблюдается умеренная нейтрофильная инфильтрация. Элементы придатков кожи (сальные железы и волосяные фолликулы) полностью отсутствуют (разрушены). На рис. 1 зона поверхности ожоговой раны представлена бесструктурной эозинофильной массой инфильтрированной лейкоцитами [3].

На 10-е сутки в данной группе эпителизация раневой поверхности завершена не полностью. В центральных участках ожога сохраняется сформировавшийся струп, который прорастает регенерирующий эпителий в виде надвигающегося вала. Подлежащая грануляционная ткань не зрелая с преобладанием клеточных элементов соединительной ткани – фибробластов (рис. 2).

В группе животных, получавших в качестве лечения мазь с коллагеназой на основе с олеогелем, на 10 сутки от моделирования ожога произошла полная эпителизация ожоговой поверхности, струп полностью десквамирован (рис. 3). При большем увеличении (х360) видно, что в сформировавшемся регенерате грануляционной ткани преобладают волокнистые структуры над клеточными элементами – фибробластами (рис. 4), что указывает на высокую степень зрелости грануляционной ткани.

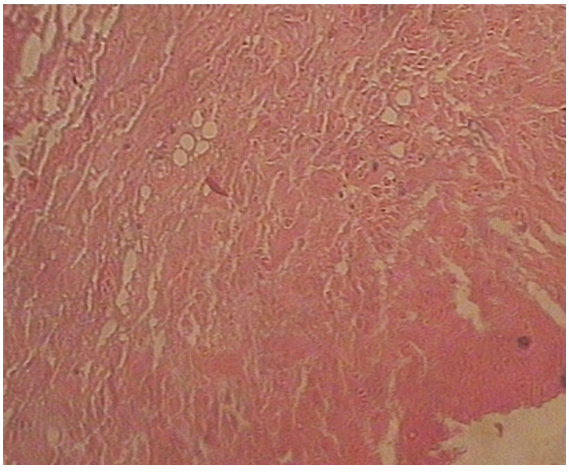


Рис. 1

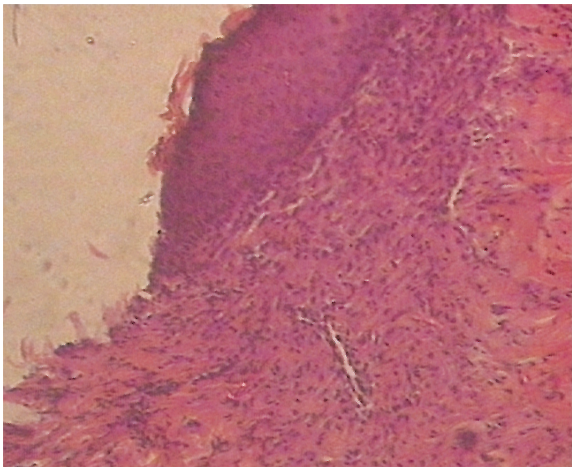


Рис. 2

В группе животных, получавших в качестве лечения коллагеназу на основе с карбополом, на 10 сутки от нанесения ожога гистологическая картина примерно, соответствует вышеописанной. Произошло полное восстановление эпидермиса, произрастающего от краев ожоговой поверхности. Однако частично сохранился струп на отдельных участках (рис. 5), подсчет количества клеточных элементов на стандартной единице площади среза показал более высокое содержание клеточных элементов в грануляционной ткани, чем в предыдущей группе (рис. 6).

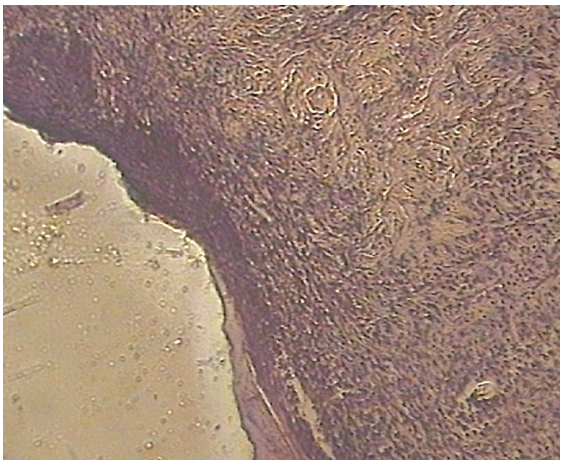


Рис. 3. (ув.х160)

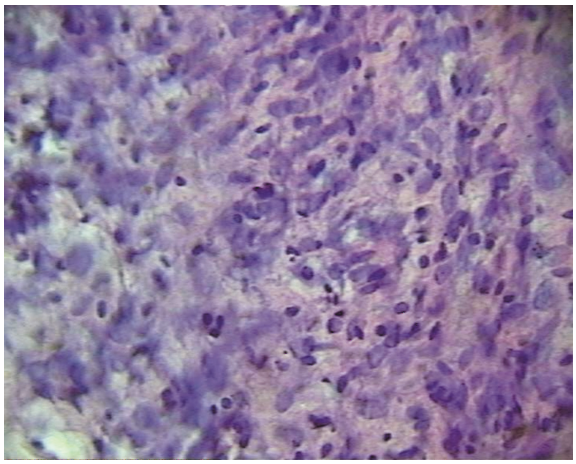


Рис. 4 (ув.х360)

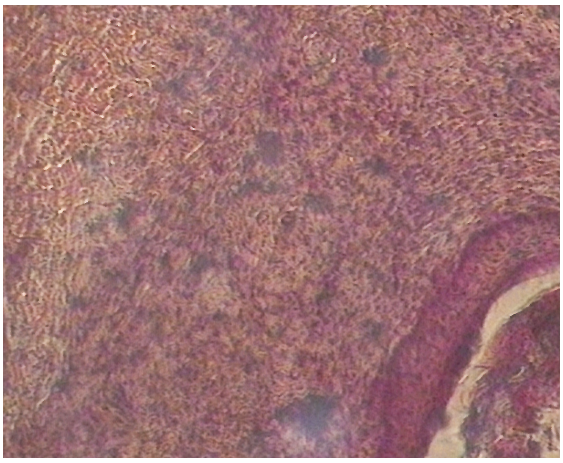


Рис. 5 (ув.х160)

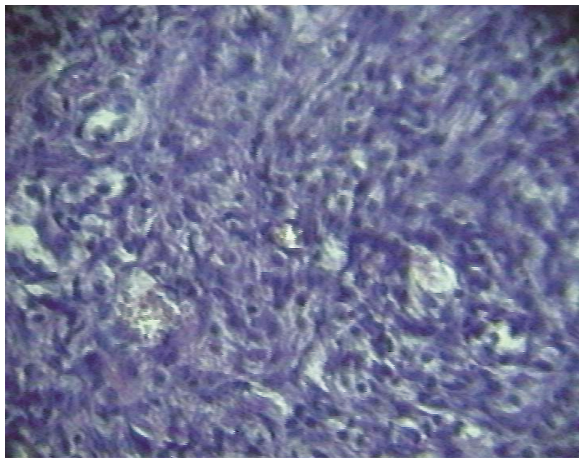


Рис. 6 (ув.х360)

В группе животных, получавших в качестве лечения солкосерил-гель, на 10 сутки от нанесения ожога гистологическая картина по выраженности регенераторных процессов (отслоение струпа, отек тканей, степень зрелости грануляционной ткани) уступает группам, леченным мазями, содержащими коллагеназу на основах с олеогелем и карбополом. Эпителизация ожоговой поверхности практически завершена, однако в центральных зонах ожога сохранились небольшие элементы струпа, под который прорастает регенерирующий слой эпидермиса (рис. 7). В грануляционной ткани преобладают клеточные элементы над волокнистыми (рис. 8) [5].

Заключение

Поскольку при нанесении термического повреждения на кожу животных сформировался ожог 3А степени с разрушением кожи до 2/3 сетчатого слоя и некрозом всех элементов придатков кожи, заживление ожоговой поверхности проходило вторичным натяжением с образованием грануляционной ткани и регенерирующего эпидермиса от краев раны. Критерием оценки регенерации служили следующие гистологические показатели: степень отторжения струпа над регенерирующей поверхностью кожи, полнота эпителизации раневой поверхности, степень зрелости сформировавшейся грануляционной ткани по соотношению клеточных и волокнистых элементов [3, 5]. Исходя из вышеописанного, выраженность регенерации по группам распределилась следующим образом: олеогель > карбопол > солкосерил > контроль (без лечения). По- видимому, мазевые основы олеогель и карбопол, размягчая струп, ускоряют его отторжение. Это повышает биодоступность коллагеназы и способствует усиленной наружной оксигенации регенерирующей грануляционной ткани, что в целом ускоряет её созревание.

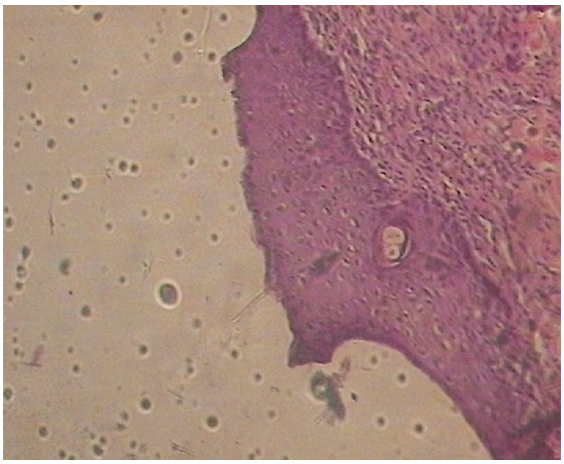


Рис. 7

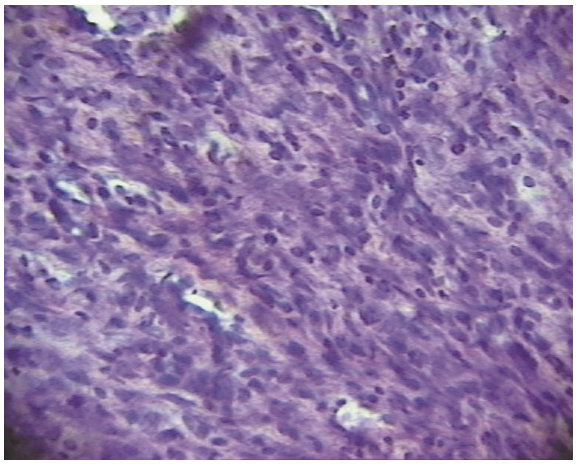


Рис. 8

Список литературы

1. Венгерович Н.Г. Патогенетическое обоснование применения биоактивных наноматериалов при раневом процессе: автореф. дис. … канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 22 с.

2. Маркович Н.А. Морфологическая оценка воздействия коллагеназы камчатского краба Paralithodes camtschatica на термический ожог в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – Т.122, №7. – С. 97–100.

3. Улумбеков Э.Г. Гистология: учеб. для студ. мед. вузов / Э.Г. Улумбеков, Ю.А. Чебышев. – М.: ГОЭТАР-МЕД, 2001. – 960 с.

4. Фармацевтическая технология. Твёрдые лекарственные формы / К.В. Алексеев, С.А. Кедик, Е.В. Блынская, Е.Е. Лазарева, Н.А. Уваров, В.К. Алексеев, Н.В. Тихонова; под ред. проф. С.А. Кедика. – М., 2011. – 662 с.

5. Хем, А. Гистология: пер. с англ. / А. Хем, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983. – 246 с.

References

1. Vengerovich, N.G. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya bioaktivnyh nanomaterialov pri ranevom processe: Avtoref. dis. kand. med. nauk / N.G. Vengerovich. Sankt-Peterburg, 2011. 22 p.

2. Markovich, N.A. Morfologicheskaya ocenka vozdeistviya kollagenazy kamchatskogo kraba Paralithodes camtschatica na termicheskii ozhog v eksperimente // Byulleten' eksperimental'noi biologii i mediciny. 1996. T.122, no.7, pp. 97–100.

3. Ulumbekov, E.G. Gistologiya: ucheb. dlya stud. med. vuzov / E.G. Ulumbekov, Yu.A. Chebyshev. M.: GOETAR-MED, 2001. 960 p.

4. Farmacevticheskaya tehnologiya. Tverdye lekarstvennye formy pod red. prof. S.A. Kedika // Alekseev K. V., Kedik S.A., Blynskaya E.V., Lazareva E.E., Uvarov N.A., Alekseev V.K., Tihonova N.V. M., 2011. 662 p.

5. Hem, A. Gistologiya: per. s angl / A. Hem, D. Kormak. M.: Mir, 1983. 246 p.

Рецензенты:

Молчанов Г.И., д.ф.н., профессор кафедры «Социально-гуманитарные науки» филиала СКФУ, г. Пятигорск;

Андреева И.Н., д.ф.н., профессор кафедры «Туризм», ГОУ ВПО «Южно-Российский государственный университет экономики и сервиса» (Пятигорский филиал), г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 24.08.2012.

УДК 615.012.1:542.9+615.214

СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ГИДРАЗИДОВ ФОСФОРИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ

[1]Макарова Е.А., [2]Тарасова Р.И., [1]Семина И.И., [2]Фаттахов Ш.А., [1]Байчурина А.З., [1]Шиловская Е.В., [1]Пашина И.П., [2]Воскресенская О.В., [1]Гараев Р.С.

[1]ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»;
[2]ГБОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет»,
Казань, e-mail: live03@yandex.ru

Цель настоящей работы – провести анализ «химическая структура – нейротропная активность» среди производных фосфорилированных карбоновых кислот, экспериментально выявить фармакофоры и наиболее перспективные соединения. Проведены синтез, фармакологическое изучение и установление зависимости в ряду новых производных гидразидов фосфорилуксусной кислоты для определения направлений синтеза и изучения наиболее перспективных соединений. Анализ зависимости структура-нейротропная активность среди незамещенных фосфорилацетогидразидов выявил фармакофоры, синтезированы новые ряды соединений: соли арил,гидроксифосфорилацетогидразидов с общей формулой: 4-XPhP(O)(O^-)$CH_2C(O)NHNH_2$•[Z^+] с различной природой катионного и анионного фрагментов. На поведенческих моделях экспериментально изучена мнемотропная и антидепрессивная активность данных соединений, установлены функциональные группы, отвечающие за эти виды активностей. Среди изученных фосфорилацетогидразидов выявлены перспективные для дальнейшего изучения соединения – производные 4-хлорфенилфосфорилуксусной кислоты, даны рекомендации для направленного синтеза новых эффективных соединений.

Ключевые слова: нейротропные препараты, фармакофоры, гидразиды фосфорилуксусной кислоты, соли гидразидов арилгидроксифосфорилуксусной кислоты, зависимость «структура-нейротропная активность»

SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY AMONG HYDRAZIDES OF PHOSPHORYLACETIC ACIDS

[1]Makarova E.A., [2]Tarasova R.I., [1]Semina I.I., [2]Fattakhov S.A., [1]Baychurina A.Z., [1]Shilovskaya E.V., [1]Pashina I.P., [2]Voskresenskaya O.V., [1]Garaev R.S.

[1]Kazan State Medical University;
[2]Kazan State Technological University, Kazan, e-mail: live03@yandex.ru

The aim of the current study is to analyze a structure-neurotropic activity dependence among the derivatives of phosphorylated carboxylic acids and to reveal the pharmacological important pharmacophors and new pharmacological agents. We have done the structure-neurotropic activity relationship analysis among nonsubstituted phosphorylacetohydrazises. We have carried out pharmacophors on the base of which new compounds – salts of arylhydroxyphosphorylacetohydrazides' with various cations and anions – with the general formula 4-XPhP(O)(O^-)$CH_2C(O)NHNH_2$•[Z^+] were synthesized. The study revealed antidepressant activity and high ability to improve memory processes of these compounds on behavioral models, their functional groups responsible for these activities. As a result the current investigation has revealed the most perspective compounds – derivatives of 4-clorphenylphosphorylacetic acid. According to this data recommendations for the directed synthesis of new effective compounds are made.

Keywords: neurotropic compounds, pharmacophors, hydrazides of phosphorylacetic acid, salts of aryl, hydroxyphosph orylacetohydrazides, structure-neurotropic activity relationship

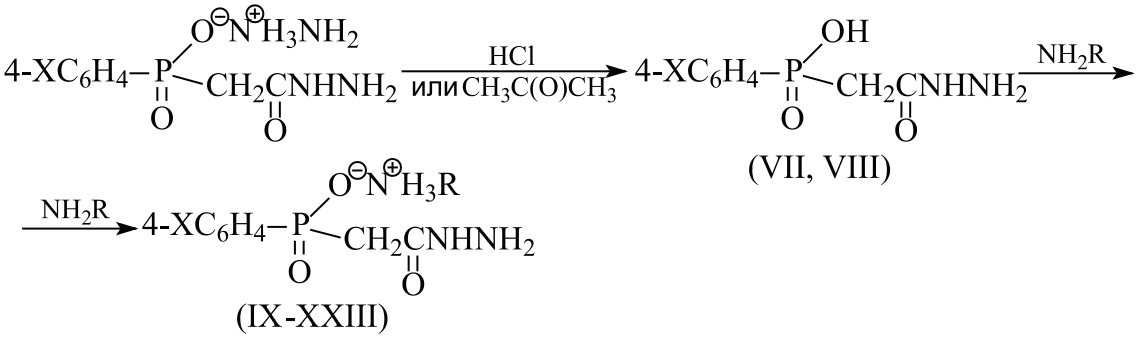
Одним из приоритетных направлений современной нейропсихофармакологии является направленный поиск эффективных нейротропных соединений, не вызывающих выраженных побочных эффектов. Ранее нами была изучена психотропная активность ряда незамещенных гидразидов фосфорилуксусной кислоты $ABP(O)CH_2C(O)NHNH_2$ (I-VI), различающихся природой заместителя при атоме фосфора [3]. Сравнительный анализ центральных эффектов двух наиболее активных гидразидов – фоседазида (I, A = B = Ph) и КАПАХ (V, A = $Me_2NC_6H_4$, B = OC_2H_4Cl) показал, что КАПАХ, содержащий алкоксильный заместитель при атоме фосфора, обладает более широким спектром психотропной активности [4].

Цель настоящей работы – обобщающий анализ зависимости «химическая структура-нейротропная активность» ранее изученных веществ, синтез, фармакологическое изучение и установление зависимости в ряду новых производных гидразидов фосфорилуксусной кислоты с выявлением фармакофоров для определения направлений синтеза и изучения наиболее перспективных соединений.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились соединения ряда незамещенных фосфорилацетогидразидов. Синтез гидразидов с двумя одинаковыми заместителями при атоме фосфора (I, II) проводился аналогично описанному ранее синтезу фоседазида [2]. Гидразиды, содержащие хлорэтоксильную группу (III–V),

получены по методу, ранее разработанному для синтеза КАПАХ [5]. Синтез гидразидов арилгидроксифосфорилуксусной кислоты (VII, VIII) и их солей (IX, X, XII–XVII, XIX–XXIII (табл. 2)) проводился по приведенной ниже схеме на основе реакций соответствующих гидразиниевых солей, получение и биологическая активность которых нами описаны ранее [7].



Помимо хлористого водорода для перевода гидразиниевых солей в соответствующие кислоты использовался также ацетон.

Фармакологическое изучение. Фармакологические исследования проведены на 410 беспородных взрослых мышах-самцах массой 20–25 г. До начала экспериментов все животные содержались в стандартных условиях вивария с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Э 51000.3-96 и 51000.4-96). «Острую» токсичность определяли на мышах при внутрибрюшинном введении свежеприготовленных растворов. Результаты экспериментов обрабатывали методом «накопления частот» с построением кривых по Беренсу [1]. Влияние на процессы обучения и памяти было изучено на поведенческой модели «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ). Определяли длительность латентного периода захода в темный отсек экспериментальной камеры на второй день после обучения. Для оценки антидепрессивного эффекта использовали модель «поведенческое отчаяние» [Porsolt R.D. et al.,1977, 1993] [6]. Соединения вводили однократно внутрибрюшинно в дозах, составляющих 1/100 от $ЛД_{50}$, за 30 мин до начала экспериментов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Все исследуемые соединения являются малотоксичными, $ЛД_{50}$ находится в диапазоне от 315 ± 24 до 7430 ± 25,2 мг/кг (табл. 1, 2). В ряду незамещенных фосфорилацетогидразидов наименее токсичное – соединение II (A = B = Et), а наиболее токсичное – фоседназид (I) с двумя фенильными заместителями при атоме фосфора (A = B = Ph). Замена арильной группы на алкоксильную снижает токсичность незамещенных фосфорилацетогидразидов (III–VI). Значительное уменьшение острой токсичности отмечено у арил, гидроксифосфорилацетогидразидов (VII, VIII) (табл. 2). Таким образом, в зависимости от природы заместителей при атоме фосфора токсичность фосфорилацетогидразидов снижается в ряду: A = B = Ph > A = Ar; $B = OC_2H_4Cl$ > A = Ar; B = OH > A = B = E

Соли (IX–XXIII) в целом несколько токсичнее исходных кислот (VII, VIII), при этом токсичность зависит и от структуры катиона. Наиболее токсичными являются гидразиниевые соли (XI, XVIII), наименее – натриевая соль (X).

Практически все незамещенные фосфорилацетогидразиды оказывали стимулирующее влияние на процессы обучения и памяти, что проявлялось в увеличении длительности латентного периода захода животного в темный отсек камеры (табл. 1). Это действие наиболее выражено у соединения IV (A = ClC_2H_4O; B = 4-ClPh), при введении которого этот показатель увеличивался в 2,6 раза ($p < 0,05$). Среди солей арил,гидроксифосфорилацетогидразидов (табл. 2) в тесте УРПИ наиболее активно соединение XVIII, при введении которого латентный период захода в темный отсек камеры увеличился в 2,6 раза ($p < 0,05$). Замена группы $NH_3^+NH_2$ в катионной части молекулы соединения XVIII на $NH_3^+CH(CH3)$ CH(OH)Ph (XVII) привела к некоторому ослаблению мнемотропной активности, время захода в темный отсек камеры по сравнению с контролем увеличилось в 2,1 раза ($p < 0,05$). Соли арил, гидроксифосфорилацетогидразидов (см. табл. 2) с общей формулой 4-XPhP(O)(O-)CH2C(O)NHNH2•[Z+] можно подразделить на 2 ряда:

1) – с общей формулой 4-ClPhP(O)(O-) CH2C(O)NHNH2 · NH3+R с неизменной структурой аниона;

2) – с общей формулой 4-XPhP(O)(OH) CH2C(O)NHNH2 · NH3+ CH(CH3)Ph с неизменной структурой катиона.

Практически все соединения 1-го ряда обладают способностью улучшать память. Наибольшей активностью в тесте УРПИ обладало соединение X (натриевая соль

4-хлорфенил, гидроксифосфорилацетогидразида), в 5,2 раза удлинившее латентный период захода животных в темный отсек экспериментальной камеры ($p < 0,05$). Соответствующая аммониевая соль (IX) также проявила значительную мнемотропную активность, в 3,9 раза ($p < 0,05$) увеличив латентный период захода в темный отсек. Следует отметить, что исходные кислоты арил, гидроксифосфорилацетогидразиды (VII, VIII) в данном тесте не активны. Во 2-м ряду лишь соединения XXI и XXII проявили активность в тесте УРПИ. Замена радикалов солей XVI и XXIII соответственно на (A = F) (A = Me2N) не привела к способности улучшать память на данной поведенческой модели.

Таблица 1

Физико-химические характеристики, острая токсичность и нейротропная активность гидразидов фосфорилуксусной кислоты $ABP(O)CH_2C(O)NHNH_2$

Номер соединения	A	B	Выход, %	T пл., °C	Элементный анализ, % Найдено/вычислено		Спектры ЯМР^{31}P, σ, м.д. (растворитель)	$ЛД_{50}$, мг/кг	Латентный период захода в темный отсек камеры на модели УРПИ, с	Длительность зависания на модели «поведенческое отчаяние», с	Доза, мг/кг
					P	N					
I	Ph	Ph	70	160–161	11,54; 11,62/11,31	10,25; 10,31/10,22	30,49 (этанол)	315 ± 24	35,9 ± 10,9 89,0 ± 22,9*	223,5 ± 19,1 203,5 ± 20,2	3
II	Et	Et	93	89–90	17,33; 17,47/17,40	15,81; 15,64/15,70	28,65 (этанол)	5400 ± 235	98 ± 35,9 163,3 ± 13,1	229,3 ± 13,6 196,4 ± 31,5	50
III	ClC_2H_4O	MePh	25	Смола	10,45; 10,50/10,67	9,75; 9,65/9,63*****	38,64 (хлф)	910 ± 76	46,1 ± 17,3 113,9 ± 15,2*	206,8 ± 11,5 150,0 ± 23,4*	10
IV	ClC_2H_4O	4-ClPh	50	Смола	9,91; 9,71/9,97	8,21; 8,53/9,00****	37,33 (хлф)	1560 ± 42	46,1 ± 17,3 118,4 ± 16,9*	210 ± 18,1 125,0 ± 29,2*	10
V	ClC_2H_4O	4-Me_2NPh	55	155-156	9,85; 9.75/9,70	13,35; 13,05/13,15***	40,94 (этанол)	960 ± 35	35,9 ± 10,0 84,5 ± 17,7*	146,8 ± 15,6 101,3 ± 14,4*	10
VI	EtO	4-Me_2NPh	68	129-130	10,80; 10,85/10,88	15,20; 15,25/14,74	40,5 (хлф)	1040 ± 64	35,9 ± 10,0 53,2 ± 11,4	166,3 ± 23,2 116,9 ± 17,1	10

Таблица 2

Физико-химические характеристики, острая токсичность и нейротропная активность гидразидов арил,гидроксифосфорилуксусной кислоты и их солей $4\text{-}XPhP(O)(O^-)CH_2C(O)NHNH_2 \bullet [Z^+]$

Номер соединения	X	$[Z^+]$	Выход, %	T пл., °C	Найдено/вычислено		ЯМР^{31}P, δ, м.д. растворитель – вода	$ЛД_{50}$, мг/кг	Латентный период захода в темный отсек камеры на модели УРПИ, с	Длительность зависания на модели «поведенческое отчаяние», с	Доза, Мг/кг
					P	N					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
VII	F	H^+	90	279–280	13,45; 13,21/ 13,36	12,45; 12,25/ 12,07	-	2970 ± 126	56,9 ± 3,2 90,5 ± 4,1	223,3 ± 29,1 241,4 ± 17,2	30
VIII	Cl	H^+	95	278	12,35; 12,65/12,47	11,45; 11,75/ 11,27 Cl 14,55; 14,15/ 14,28	-	5000 ± 15	15,3 ± 5.7 10,2 ± 3,2	223,3 ± 29,1 216,5 ± 21,4	50
IX	Cl	NH_4^+	**	**	**	**	-	3480 ± 35,7	20,8 ± 4,7 81 ± 21,6*	250,1 ± 10,5 195,7 ± 10,6*	30
X	Cl	Na^+	87	< 320	11,05, 11,23/11,46	13,51/13,12 Cl 13,44	22.68	7430 ± 25,2	20,8 ± 4,7 108,8 ± 25,5*	250,1 ± 10,5 216,4 ± 8,3*	75
XI	Cl	$NH_3^+NH_2$	68	257	11,00; 10,85/11,05	20,41; 20,05 19,96	23.8	666,0 ± 27,1	82,7 ± 38,2 142,2 ± 26,0	260,5 ± 33,1 253,8 ± 15,4	7
XII	Cl	(dl) $NH_3^+CH(CH_3)CH(OH)Ph$	90	220	7,75, 7,45/7,76	11,30, 11,35/10,51	22.53	980±35	151,5 ± 16,6 141,1 ± 22,7	100,0 ± 19,0 142,0 ± 25,3	10
XIII	Cl	$NH_3^+CH_2CH_2CH_2NC_4H_8O$	60	190	8,01, 8,15/7,88	15,15, 14,95/14,25	22.60	710 ± 45,2	79,3 ± 12,8 121,0 ± 44,3	288,0 ± 16,2 277,5 ± 32,7	7
XIV	Cl	$NH_3^+CH_2CH_2COOEt$	78	145	8,75, 8,65/9,09	13,00, 13,00/12,72	22.64	5045 ± 21,8	79,3 ± 12,8 172,0 ± 5,8*	32,75 ± 2,3 74,75 ± 1,62*	30
XV	Cl	(dl) $NH_3^+CH(CH_3)Ph$	70	216-217	8,85, 8,71/8,40	11,40, 11,61/11,38	22.60	980 ± 33,8	88,1 ± 27,0 170,8 ± 68,0*	279,3 ± 11,4 202,8 ± 26,8*	7
XVI	F	(dl) $NH_3^+CH(CH_3)Ph$	85	248-250	8,85, 8,75/8,78	12,60, 12,45/11,93	25.06	1010 ± 37,0	131,8 ± 24,8 96,0 ± 33,3	176,3 ± 12,7 140,0 ± 20,4	7
XVII	F	(dl) $NH_3^+CH(CH_3)CH(OH)Ph$	91	202	8,51; 8,35/8,09	11,35; 11,15/10,97	24.78	2490 ± 45	84,2 ± 4,7 179,4 ± ,2 *	282,9± 9,4 195,7±14,1*	20

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
XVIII	F	$NH_3^+NH_2$	75	259	11,80; 11,84 11,74	21,00; 21,60 21,21	24.0	531,0 ± 39,3	35,9 ± 9,9 133,3 ± 24,6*	240,4 ± 32,8 121,4 ± 30,1*	5
XIX	H	(d) $NH_3^+CH(CH_3)CH(OH)Ph$	55	Смола	9,45; 9,55/10,72	14,45; 14,35/14,50	24.93	960 ± 45	100,7 ± 2,2 172,3 ± 1,9	202,1 ± 30,8 176,6 ± 27,5	10
XX	H	(dl) $NH_3^+CH(CH_3)CH(OH)Ph$	97	203-205	8,51; 8,75/8,49	12,00; 12,21/11,50	25.05	945 ± 24	67,8 ± 5,4 70,5 ± 3,1	202,1 ± 30,8 166,8 ± 28,9	10
XXI	H	(dl) $NH_3^+CH(CH_3)Ph$	75	253-254	9,21, 9,10/9,25	12,35, 12,45/12,54	24.79	950 ± 34,2 1015 ± 86,8	105,6 ± 29,4 124,8 ± 18,4*	245,0 ± 11,3 163,0 ± 26,5*	7
XXII	CH_3	(dl) $NH_3^+CH(CH_3)Ph$	58	190	8,85, 8,75/8,94	12,30, 12,13/12,03	24.42	990 ± 72,3	150,0 ± 12,7 180,0 ± 0*	193,0 ± 22,0 128,7 ± 12,5*	7
XXIII	Me_2N	(dl) $NH_3^+CH(CH_3)Ph$	63	200	8,25, 8,19/8,20	15,10, 15,05/14,81	24.96	975 ± 29,9	131,0 ± 28,8 173,3 ± 5,2	226,6 ± 30,8 122,8 ± 26,1*	7

Примечание:
* разница достоверна относительно контроля при $p < 0,05$;
** использовался аммиачный раствор кислоты VIII.

Антидепрессивная активность в тесте «поведенческое отчаяние» в ряду исследованных незамещенных фосфорилацетогидразидов выявлена у соединений III (A = ClC_2H_4O,B = MePh), IV (A = ClC_2H_4O, B = 4-ClPh) и V (A = ClC_2H_4O; B = 4-Me_2NPh), которые уменьшали длительность периодов зависания мышей в 1,3 ($p < 0,05$); 1,4 ($p < 0,05$) и 1,3 ($p < 0,05$) раз соответственно. Соединения II, I в данном тесте были неэффективны.

Анализ антидепрессивной активности солей арил,гидроксифосфорилацетогидразидов показал, что наиболее активным соединением в тесте «поведенческое отчаяние» являлась гидразиниевая соль (XVIII) с радикалами (A = F, B = $NH_3^+NH_2$) при введении которой длительность зависания уменьшалась в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Замена катиона на $NH_3^+CH(CH_3)$ CH(OH)Ph (dl) (соединение XVII) привела к некоторому ослаблению антидепрессивной активности, время зависания у животных уменьшилось в 1,3 раза ($p < 0,05$).

В ряду солей 1-го ряда наиболее активно соединение XV (R = $CH(CH_3)$Ph(dl)), при введении которого длительность зависания уменьшилась в 1,3 раза ($p < 0,05$). Замена радикала в катионе соединения IX на B = NH_4^+, а в дальнейшем на Na^+ (соединение X) привело к незначительному ослаблению антидепрессивной активности. Введение радикала Me_2N в структуру аниона соли (соединение XXIII) в ряду 2 привело к усилению антидепрессивного действия, длительность периодов зависания уменьшилась в 1,5 раза ($p < 0,05$). Антидепрессивная активность соединений XXI (A = H) и (XXII (A = CH_3) выражена приблизительно одинаково: длительность зависания уменьшалась в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Выводы

1. В ряду незамещенных фосфорилацетогидразидов наиболее выраженной мнемотропной и антидепрессивной активностью обладает соединение IV (A = ClC2H4O; B = 4-ClPh).

2. Среди изученных фосфорилацетогидразидов перспективны для дальнейшего изучения соединения – производные 4-хлорфенилфосфорилуксусной кислоты как потенциальные препараты с нейротропной активностью.

Список литературы

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Медицина, 1963.
2. Разумов А.И., Тарасова Р.И., Михеева А.С., Николаева В.Г., Яфарова Р.Л. // Ж. прикл. х. – 1983. – №3. – С. 342–344.
3. Семина И.И., Шиловская Е.В., Тихонова Н.А., Байчурина А.З., Тарасова Р.И., Гараев Р.С.// Хим.-фарм.ж. – 2002. – т.36. – №2. – С. 3–5.
4. Тарасова Р.И., Семина И.И, Павлов В.А., Москва В.В. // Патент РФ 2141961, 1999. Бюлл. изобрет. – 1996, 17.
5. Тарасова Р.И., Семина И.И., Воскресенская О.В., Ларина М.Л., Мухутдинов Э.А., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А. // Хим.-фарм.ж. – 2007. – т.41, №2. – С. 11–14.
6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.: ил.
7. Шиловская Е.В., Семина И.И., Тарасова Р.И., Байчурина А.З., Пашина И.П., Макарова Е.А., Воскресенская О.В., Фаттахов Ш.А., Гараев Р.С., Газизов М.Б. // Хим.-фарм.ж. – 2010.

References

1. Belenkijj M.L. Ehlementy kolichestvennojj ocenki farmakologicheskogo ehffekta. L.: Medicina, 1963.
2. Razumov A.I., Tarasova R.I., Mikheeva A.S., Nikolaeva V.G.,.Jafarova R.L. // Zh.prikl.kh., 1983, no. 3, pp. 342–344.
3. Semina I.I., Shilovskaja E.V., Tikhonova N.A., Bajjchurina A.Z., Tarasova R.I., Garaev R.S. // Khim.-farm.zh., 2002, t.36, no. 2, pp. 3–5.
4. Tarasova R.I., Semina I.I, Pavlov V.A., Moskva V.V.// Patent RF 2141961, 1999. Bjull.izobret., 1996, 17.
5. Tarasova R.I., Semina I.I., Voskresenskaja O.V., Larina M.L., Mukhutdinov Eh.A., Gubajjdullin A.T., Litvinov I.A. // Khim.-farm.zh., 2007, t.41, no. 2, pp. 11–14.
6. Khabriev R.U. Rukovodstvo po ehksperimentalnomu(doklinicheskomu) izucheniju novykh farmakologicheskikh veshhestv/ Pod obshhejj redakciejj chlena-korrespondenta RAMN, professora R.U. Khabrieva.-2- izd., pererab. i dop. M.:OAO Izd-vo «Medicina», 2005. 832 p.: il.
7. Shilovskaja E.V., Semina I.I., Tarasova R.I., Bajjchurina A.Z., Pashina I.P., Makarova E.A., Voskresenskaja O.V., Fattakhov Sh.A., Garaev R.S., Gazizov M.B. // Khim.-farm.zh., 2010, v pechati.

Рецензенты:
Зиганшин А.У., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсами фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО КазГМУ, г. Казань;
Залялютдинова Л.Н., д.м.н., профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО КазГМУ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 09.08.2012.

УДК 616.24-036.12:612.017.1-07:615.371/.372

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

[1]Протасов А.Д., [2]Кулакова Н.А., [1]Жестков А.В., [2]Костинова Т.А., [1]Штейнер М.Л.

[1]ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития России, Самара, e-mail: crosss82@mail.ru;

[2]ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва

В обзоре приводится анализ литературных источников по проблеме вакцинации больных хронической обструктивной болезнью легких против бактериальных инфекций, таких как дифтерия, столбняк, пневмококковая и гемофильная типа b инфекции. Приведена краткая характеристика хронической обструктивной болезни легких. Сделан акцент на необходимости вакцинации больных с хронической бронхо-легочной патологией не только против респираторных инфекций, но также и против инфекций, входящих в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации. Приведены результаты комплексной вакцинации больных с хронической обструктивной болезнью легких против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа, полученные в Самарском государственном медицинском университете. Приведены данные по использованию иммунокорректоров при вакцинации у больных с хронической бронхо-легочной патологией. Дана оценка эффективности вакцинации у пациентов с хронической бронхо-легочной патологией.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, хроническая обструктивная болезнь легких

VACCINATION OF BACTERIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH COPD

[1]Protasov A.D., [2]Kulakova N.A., [1]Zhestkov A.V., [2]Kostinova T.A., [1]Shteyner M.L.

[1]Samara State Medical University, Samara, e-mail: crosss82@mail.ru;

[2]Research Institute of Vaccines and Serums n.a. I.I. Mechnikov, Moscow

The review provides an analysis of the literature on the issue of vaccination of COPD patients against bacterial infections such as diphtheria, tetanus, pneumococcal, and Haemophilus influenzae type b infections. A brief characterization of chronic obstructive pulmonary disease is cited. Emphasis on the need for vaccination of patients with chronic broncho-pulmonary pathology, not only against respiratory infections, but also against the infections including in the National Calendar of vaccination of the Russian Federation. Shows the results of a complex vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease against pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infections and flu, received at Samara State Medical University. The data on the use of immunomodulators for vaccination in patients with chronic broncho-pulmonary disease are provided. The efficacy of vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease is cited.

Keywords: vaccinal prevention, chronic obstructive pulmonary disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наиболее распространенной среди заболеваний органов дыхания в Российской Федерации. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний при ХОБЛ включает два основных направления. С одной стороны, вакцинация против респираторных инфекций с целью профилактики обострений и вторичных осложнений. Для этого используют вакцины против гриппа, гемофильной инфекции типа b и пневмококковой инфекции [29]. С другой стороны, – это вакцинация и ревакцинация против бактериальных и вирусных инфекций в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации, особенно в отношении целенаправленной категории – лиц, страдающих хроническими заболеваниями [5].

Дифтерия относится к числу заболеваний, часто тяжело протекающих, с тяжелыми осложнениями, нередко приводящими к смерти [31]. В последние десятилетия эта инфекция приобрела первостепенное значение в клинической инфектологии в связи с неожиданно разразившейся эпидемией в 90-е годы на территории РФ, государств бывшего СССР и стран Балтии. Данная ситуация отмечалась на фоне многолетней плановой вакцинации населения и уже практически нулевых показателей заболеваемости. Однако реорганизация системы здравоохранения с нарушением надзорных функций, отрицание изначальных успехов вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний привели к развитию эпидемии дифтерии.

Следовательно, основная роль в борьбе с дифтерией принадлежит повышению эффективности вакцинопрофилактики [30]. В связи с этим большое значение имеет контроль качества иммунизации, изучение влияния различных факторов на формирование поствакцинального противодифтерийного иммунитета и разработка мероприятий по повышению качества профилактической иммунизации. И хотя в литературе имеется большое количество работ, посвященных этому вопросу, точки зрения различных авторов часто противоречивы. Например, нет

единого мнения исследователей по поводу вакцинации пациентов с хроническими заболеваниями, показаний для медицинских отводов. Недостаточно изучено формирование поствакцинального иммунитета и влияние вакцинации на течение основного заболевания у пациентов с хронической патологией, в том числе и у больных ХОБЛ. Сходные проблемы стоят перед исследователями при вакцинации и ревакцинации у взрослых против такой инфекции, как столбняк.

Общие потери от столбняка в мире составляют 350–400 тысяч человек ежегодно. Широкая вакцинация позволила значительно уменьшить заболеваемость, но столбняк не исчез окончательно. В России ежегодно регистрируется несколько десятков случаев – главным образом, среди непривитых или не завершивших вакцинацию взрослых. Около 60% случаев столбняка приходится на лиц пожилого возраста. Наибольший процент заболевших и умерших наблюдается в сельской местности. Среди заболевших детей 80% случаев столбняка приходится на новорожденных (при инфицировании через пуповину во время родов во внебольничных условиях).

В последние десятилетия, как в России, так и за рубежом проводятся активные исследования комбинированных вакцинных препаратов против дифтерии, столбняка и других инфекций, таких, например, как вирусный гепатит В. Вакцина Бубо-М является первым отечественным комбинированным препаратом, содержащим в своём составе рекомбинантную вакцину против вирусного гепатита В и очищенные дифтерийный и столбнячный анатоксины, адсорбированные на геле гидроксида алюминия.

Оценка реактогенности вакцины при иммунизации взрослых показала, что клинически значимых неблагоприятных реакций, которые могли быть связаны непосредственно с вакцинацией, отмечено не было. Сравнительная оценка безопасности «Бубо-М», АДС-М и вакцины против вирусного гепатита В выявила следующее: у 80% обследованных, получивших вакцину «Бубо-М» (55 человек), не выявлено никаких симптомов; среди привитых АДС-М и вакциной против вирусного гепатита В число лиц с отсутствием поствакцинальных реакций составило 52,3%.

Среди отмеченных реакций в обеих группах наиболее часто выявлены местные реакции в виде гиперемии, отека и легкой болезненности. В группе сравнения все местные поствакцинальные реакции зарегистрированы в месте введения АДС-М анатоксина. Системные (общие) реакции наблюдались значительно реже. Так, при введении вакцины «Бубо-М» было зарегистрировано две общие реакции (повышение температуры тела до 37,0 и 37,7°С) через 24 часа после первого введения препарата [2].

Изучение иммуногенности новой комбинированной вакцины «Бубо-М» выявило ее высокую иммунологическую активность при иммунизации взрослого населения. Так, при практически одинаковом фоновом уровне дифтерийных и столбнячных антител ($p > 0,05$), после завершения курса вакцинации иммунный ответ как на столбнячный, так и на дифтерийный компоненты вакцины «Бубо-М» у взрослых был более выражен, чем при использовании АДС-М анатоксина ($p < 0,05$). Следует отметить, что при 100% нарастании титров по дифтерийному и столбнячному компонентам в группе иммунизированных вакциной «Бубо-М», при сочетанном введении АДС-М анатоксина и вакцины против вирусного гепатита В нарастание титров наблюдалось у 95% вакцинированных. Схожие результаты были получены и у детей [5, 8].

Следовательно, отечественная комбинированная вакцина «Бубо-М» для профилактики дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В характеризуется слабой реактогенностью, безопасностью и высокой иммуногенностью. Однако опыт применения вакцины у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе у больных с ХОБЛ, недостаточен, и требуется дальнейшее изучение этой проблемы.

Для больных ХОБЛ характерно наличие транзиторных нарушений в различных звеньях иммунной системы. Частые бактериальные и вирусные инфекции, а также длительная иммуносупрессивная терапия усугубляют иммунные нарушения [1, 7]. Проведение вакцинации таким больным приводит к выработке специфических антител, однако их уровень ниже, чем у практически здоровых лиц, а у определенной части даже могут не обнаруживаться защитные титры антител.

Неадекватное антителообразование может быть обусловлено как наличием изменений в исходных показателях иммунного статуса, так и отрицательным влиянием бактериальных и вирусных инфекций, присоединившихся в поствакцинальном периоде. Поэтому целесообразно проведение мероприятий по повышению резистентности организма до вакцинации или в поствакцинальном периоде, а также комплексному введению вакцинных и иммуномодулирующих препаратов. В результате этого предполагается снижение частоты присоединения интеркуррентных заболеваний и создание

условий, способствующих адекватной продукции специфических антител [6].

Современная вакцинология предусматривает особую тактику вакцинации групп населения с нарушенным состоянием здоровья. Она включает использование иммунобиологических препаратов нового поколения, индивидуальный график вакцинации, сочетанное применение вакцин и иммуномодуляторов естественного или искусственного происхождения [3, 4, 8].

В последние годы применение иммунокорректоров стало возможным и в вакцинологии. Однако клинический опыт использования таких препаратов в вакцинопрофилактике недостаточен, были получены единичные данные, в основном у детей с различными заболеваниями.

Так, рядом исследователей были изучены и систематизированы нарушения в различных звеньях иммунной системы, в том числе изменения поствакцинального иммунного ответа. На основе полученных данных предприняты попытки коррекции иммунного дисбаланса у часто и длительно болеющих детей (ЧДБ) с целью усиления специфического иммунного ответа при вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита, гепатита В, дифтерии и столбняка, а также при профилактике пневмококковой инфекции и гриппа.

Т.П. Марковой, Д.Г. Чувировым и др. было апробировано применение имунофана, миелопида и полиоксидония при ревакцинации против дифтерии и столбняка [9, 10]. В ходе исследования было выявлено, что у часто и длительно болеющих детей при ревакцинации против дифтерии и столбняка напряженность поствакцинального иммунитета менее выражена по сравнению с клинически здоровыми детьми. Сочетанное применение имунофана при ревакцинации АДС-М повышает её эффективность, при этом эффект сохраняется в течение года.

По данным отечественной и зарубежной литературы, опыт применения иммуномодулирующей терапии при вакцинации у взрослых, в том числе у больных с хроническими заболеваниями, недостаточен.

Имеется опыт применения Аффинолейкина у детей с соматической патологией (сахарный диабет I типа, рецидивирующий бронхит, ревматические заболевания, заболевания почек, часто болеющие респираторными инфекциями дети) при вакцинации против гепатита В, гриппа и пневмококковой инфекции, где показано снижение частоты респираторных заболеваний в поствакцинальном периоде и благоприятное течение основного заболевания [4].

В последние годы в зарубежной и отечественной литературе появилось достаточно много работ, посвященных изучению влияния вакцинации против гемофильной типа b, пневмококковой инфекций и гриппа на течение ХОБЛ, частоту обострений, их тяжесть и продолжительность. Несмотря на то, что вакцинопрофилактика данных инфекций не входит в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации, за исключением гриппа, представляется важным отметить их значимость.

На базе ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития России и ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН в 2010 г. было проведено исследование комплексного применения вакцин «Пневмо-23», «Хиберикс» и «Гриппол плюс» для профилактики инфекционно-опосредованных обострений у больных ХОБЛ [11, 12, 13, 15, 19, 21, 22, 26, 27].

Было установлено, что одномоментная вакцинация больных с ХОБЛ представляет собой безопасное медицинское вмешательство. Через 12 мес. она вызывает достоверное снижение числа пациентов, выделяющих *S. pneumoniae* и *H. influenzae* с мокротой. Сочетанная вакцинация препаратами «Пневмо-23», «Хиберикс», «Гриппол плюс» предотвращает колонизацию пневмококками и *H. influenzae* у пациентов с ХОБЛ в случае их отсутствия в мокроте до вакцинации. Комплексная вакцинация больных с ХОБЛ способствует уменьшению антибиотикорезистентности пневмококка и гемофильной палочки в течение года после иммунизации за счет элиминации антибиотикорезистентных возбудителей из мокроты [14, 20, 28, 32, 33, 34].

Комплексная вакцинация больных с ХОБЛ против пневмококка, гемофильной типа b инфекции и гриппа через 6 мес. приводит к более высоким значениям относительного показателя ОФВ1 по сравнению с невакцинированными пациентами. Через 12 мес. после иммунизации отмечаются достоверно более высокие показатели ОФВ1 и теста с шестиминутной ходьбой по сравнению со значениями до вакцинации и у невакцинированных больных с ХОБЛ. Сочетанная иммунизация больных с ХОБЛ приводит к достоверному уменьшению количества обострений заболевания в 3,7 раза и снижению потребности в курсах антимикробной химиотерапии в 4,3 раза по сравнению с показателями до вакцинации [16, 17, 18, 23, 24, 58].

Таким образом, в настоящее время с успехом применяются вакцины для про-

филактики обострений и снижения тяжести течения основного заболевания у больных ХОБЛ. Однако в доступной отечественной и зарубежной литературе нам не удалось найти данных об использовании вакцин против бактериальных инфекций для плановой вакцинации в соответствии с Национальным календарем прививок у больных с ХОБЛ, что, безусловно, требует всестороннего и глубокого изучения.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11, №22. – С. 1205–1210.

2. Обоснование использования Полиоксидония при противодифтерийной вакцинации для повышения её эффективности и безвредности / М.С. Бляхер, И.М. Федорова, Т.К. Лопатина и др. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – №9.- 1999. – С. 36-40.

3. Костинов М.П. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях / М.П. Костинов, А.А. Тарасова // Руководство для врачей. – М.: МДВ, 2009. – С. 252.

4. Костинов М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. / под ред. М.П. Костинова. – М.: МдВ, 2006. – 176 с.

5. Костинов М.П. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями / М.П. Костинов, В.В. Зверев // Практическое руководство. – М., 2009. – 196 с.

6. Костинов М.П. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. – М.: 2007. – 182 с.

7. Ландышев Ю.С. Фармакоэкономическая оценка эффективности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких / Ю.С. Ландышев, М.В. Бабич // Пульмонология. – 2010. – №3. – С. 97–101.

8. Вакцинопрофилактика управляемых инфекций у детей с заболеваниями почек / О.О. Магаршак, М.П. Костинов, Т.В. Сергеева, А.А. Шавырин: пособие для врачей. – М.: 2000. – 15 с.

9. Маркова Т.П. Клинико-иммунологическое обследование и отбор пациентов с дисфункциями иммунной системы для проведения форсифицированной вакцинации, определение уровня специфических антител / Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2003. – Том 7, №9. – С. 84–86.

10. Маркова Т.П. Форсификация поствакцинального иммунитета у длительно и часто болеющих детей / Т.П. Маркова, М.Е. Харьянова // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2001. – №1.

11. Протасов А.Д. Анализ антимикробной химиотерапии обострений у больных хронической обструктивной болезнью легких в Самарской области / А.Д. Протасов, М.П. Костинов, А.В. Жестков и др. // Сборник трудов 20 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2010. – С. 474–475.

12. Анализ безопасности сочетанного применения вакцин против пневмококка, гемофильной инфекции типа b и гриппа у больных с ХОБЛ / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии – междисциплинарные проблемы: труды Межрегионального форума (27-30 сентября 2010 г., Санкт-Петербург). Российский аллергологический журнал. – 2010. – №5, Вып. 1. – С. 234–235.

13. Анализ вакцинопрофилактики против пневмококка, гемофильной типа b инфекции и гриппа у больных с хронической обструктивной болезнью легких в Самарской области / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, Е.А. Оськина и др. // Сборник трудов 20 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2010. – С. 474–475.

14. Влияние вакцинации против пневмококка, гемофильной типа b инфекции и гриппа на микробный пейзаж мокроты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы 12 Международного конгресса МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии. – 2010. – Том 12, №2, приложение 1. – С. 43.

15. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа на показатели качества жизни у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Сборник трудов 21 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Уфа. – 2011. – С. 392.

16. Динамика показателей функциональных тестов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких через три месяца после комплексной вакцинации против пневмококка, гемофильной инфекции типа b и гриппа / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Том 3, Вып. 3. – С. 35–39.

17. Протасов А.Д. Иммунологический и клинический эффекты сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у больных с хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – ФГБУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова» РАМН. – М., 2012. – 28 с.

18. Протасов А.Д. Иммунологический и клинический эффекты сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у больных с хронической обструктивной болезни легких: дис. ... кан. мед. – ФГБУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова» РАМН. – М., 2012. – 127 с.

19. Протасов А.Д. Клинико-иммунологические аспекты вакцинопрофилактики бактериальных и вирусных инфекций у больных хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – №3–4. – С. 229–235.

20. Клинический эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.А. Рыжов, М.П. Костинов и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы 14 Международного конгресса МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии. – 2012.

21. Протасов А.Д. Оценка качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, И.Ю. Шанина // Казанский медицинский журнал. – 2010. – №5, Т. 91. – С. 620–621.

22. Протасов А.Д. Оценка показателей качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с использованием анкеты госпиталя святого Георгия / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов, А.А. Рыжов // Сборник материалов 18-го Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». – М., 2011. – С. 114.

23. Оценка показателей спирометрии и теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) через 3 месяца после сочетанной вакцинации против пневмококка, H. influenzae типа b и гриппа / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Сборник материалов V Национального конгресса терапевтов. – М., 2010. – С. 197.

24. Оценка показателей спирометрии и теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) через 6 месяцев после комплексной вакцинации против пневмококка, H. influenzae типа b и гриппа / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, Е.А. Овчинникова и др. // Сборник материалов V Национального конгресса терапевтов. – М., 2010. – С. 198.

25. Оценка показателей функции внешнего дыхания и теста с шестиминутной ходьбой через 6 месяцев после комплексной вакцинации «Пневмо-23», «Хиберикс», «Гриппол плюс» у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Медицинский альманах. – 2010, сентябрь. – №3(12). – С. 169–173.

26. Протасов А.Д. Оценка проводимой фармакотерапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Самарской области / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Сборник трудов 20 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва. – 2010. – С. 475.

27. Протасов А.Д. САТ-тест в оценке показателей качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, И.Ю. Шанина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Том 6, №3. – С. 588–592.

28. Протасов А.Д. САТ-тест в оценке показателей качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации «Пневмо-23», «Хиберикс», «Гриппол плюс» / А.Д. Протасов // Молодые ученые – медицине. Аспирантские чтения 2010: материалы докладов Всероссийской конференции дипломированных специалистов. – 2010. – С. 86–89.

29. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, Н.Е. Лаврентьева и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – №4. – С. 80–84.

30. Учайкин В.Ф. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее / Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2001. – 400 с.

31. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 1998. – 809 с.

32. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of drugs «Pneumo-23», «Hiberix», «Grippol plus» in patients with a chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // 4th Congress of European Microbiologists (FEMS 2011). – Geneva, Switzerland. – 2011. – P. 229.

33. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against S. pneumoniae, H. influenzae and flu in patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // 8-th International Symposium on antimicrobial agents and resistance. (April 6-8, 2011 COEX, Korea). – P. 316.

34. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against S. pneumoniae, H. influenzae type B in patients with a COPD / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // Annual Congress of European Respiratory Society. – Amsterdam, Netherlands. – 2011. – P. 549.

References

1. Avdeev S.N. Exacerbation of COPD: implications infectious factors and antibiotic therapy / S.N. Avdeev // Russian Medical Journal. 2003. T.11, no. 22. pp. 1205–1210.

2. Blyakher M.S. Justification for the use of polioksidoniy diphtheria vaccination to enhance its effectiveness and safety / M.S. Blyakher, I.M. Fedorova, T.K. Lopatina et al. // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. no. 9. 1999. pp. 36–40.

3. Kostinov M.P. Vaccination against Pneumococcal infection and influenza in autoimmune diseases / M.P. Kostinov, A.A. Tarasova // Guide for Physicians. M.: MDV, 2009. pp. 252.

4. Kostinov M.P. Immunotherapy vaccine process in individuals with impaired health. M.: MDV, 2006. 176 p.

5. Kostinov M.P. Vaccination against hepatitis B, influenza and rubella in adult patients with chronic diseases / M.P. Kostinov, V.V. Zverev // Practical Guide. Moscow. 2009. 196 p.

6. Kostinov M.P. From preventive to the therapeutic effect of the vaccine against pneumococcal and Haemophilus influenzae type b infections in patients with bronchopulmonary pathology / M.P. Kostinov // M.: 2007. 182 p.

7. Landyshev Y.S. Pharmacoeconomic evaluation of the effectiveness of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia associated with chronic obstructive pulmonary disease / Y.S. Landyshev, M.V. Babich // Pulmonology. 2010. no. 3. pp. 97–101.

8. Magarshak O.O., Kostinov M.P., Sergeeva T.V., Shavyrin A.A. Vaccine-preventable diseases in children with kidney disease. Manual for physicians. Moscow: 2000. 15 p.

9. Markova T.P. Clinical and immunological study and selection of patients with dysfunction of the immune system for reinforced vaccination, the level of specific antibodies / T.P. Markova, D.G. Chuvirov // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2003. Volume 7, no. 9. pp. 84–86.

10. Markova T.P. Strengthening postvaccination immunity in long and often ill children / T.P. Markova, M.E. Haryanova // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2001. no. 1.

11. Protasov A.D. Analysis of antimicrobial chemotherapy in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the Samara region / A.D. Protasov, M.P. Kostinov, A.V. Zhestkov et al. // Proceedings of the 20 National Congress on Respiratory Diseases. Moscow. 2010. pp. 474–475.

12. Protasov A.D. Safety analysis of the combined use of vaccines against Pneumococcus, Haemophilus influenzae type b and influenza in patients with COPD / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Proceedings of the Interregional Forum «Current issues of Allergy and Immunology – disciplinary problems» (27–30 September 2010, St. Petersburg). Russian Journal of Allergy. 2010. no. 5, no. 1. pp. 234–235.

13. Protasov A.D. Analysis of vaccination against Pneumococcus, Haemophilus influenzae type b infection and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Samara region / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, E.A. Oskina, et al. // Proceedings of the 20 National Congress on Respiratory Diseases. Moscow. 2010. pp. 474–475.

14. Protasov A.D. Effect of vaccination against Pneumococcus, Haemophilus influenzae type b infection and influenza to microbial landscape of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Abstracts 12th International Congress IACMAC / ESCMID on antimicrobial therapy. 2010. Volume 12, no. 2, Appendix 1. pp. 43.

15. Protasov A.D. Effect of complex vaccination against Pneumococcal, Haemophilus type b infections and flu on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Proceedings of the 21 National Congress on Respiratory Diseases. Ufa. 2011. pp. 392.

16. Protasov A.D. Dynamics of indicators of functional tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease, three months after a comprehensive vaccination against Pneumococcus, Haemophilus influenzae type b and influenza / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Bulletin of modern clinical medicine. 2010. Volume 3, Issue 3. pp. 35–39.

17. Protasov A.D. Immunological and clinical effects of the combined use of vaccines against Pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease: summary of the thesis for the degree of candidate of medical sciences / A.D. Protasov. – Research Institute of Vaccines and Serums I.I. Mechnikov. Moscow. 2012. 28 p.

18. Protasov A.D. Immunological and clinical effects of the combined use of vaccines against Pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Dis. for the degree of candidate of medical sciences / A.D. Protasov. – Research Institute of Vaccines and Serums I.I. Mechnikov. Moscow. 2012. 127 p.

19. Protasov A.D. Clinical and immunological aspects of the vaccination against viral and bacterial infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease (review) / A.D. Pro-

tasov // Postgraduate Journal of the Volga region. 2010. no. 3–4. pp. 229–235.

20. Protasov A.D. The clinical effect of complex vaccination against Pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.A. Ryzhov, M.P. Kostinov et al. // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 14 Abstracts of the International Congress IACMAC / ESCMID on antimicrobial therapy. 2012.

21. Protasov A.D. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, I.Y. Shanina // Kazan Medical Journal. 2010. no. 5, Volume 91. pp. 620–621.

22. Protasov A.D. Evaluation of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using questionnaires Hospital St George / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // Proceedings of the 18th Russian National Congress «Man and medicine». – Moscow. 2011. pp. 114.

23. Protasov A.D. Estimation of the spirometry test and a 6-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after 3 months of combined vaccination against Pneumococcus, H. influenzae type b and influenza / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Proceedings of the V National Congress of Physicians. Moscow. 2010. pp. 197.

24. Protasov A.D. Estimation of the spirometry test and a 6-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at 6 months after complete vaccination against Pneumococcus, H. influenzae type b and influenza / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, E.A. Ovchinnikova et al // Proceedings of the V National Congress of Physicians. Moscow. 2010. pp. 198.

25. Protasov A.D. Estimation of the respiratory function and six-minute walk test at 6 months after complete vaccination «Pneumo-23», «Hiberiks», «Grippol plus» in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Medical Almanac. – 2010, September. no. 3 (12). pp. 169–173.

26. Protasov A.D. Evaluation of the drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Samara region / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Proceedings of the 20 National Congress on Respiratory Diseases. Moscow. 2010. pp. 475.

27. Protasov A.D. CAT test in the evaluation of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, I.Y. Shanina // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2010. Volume 6, no. 3. pp. 588–592.

28. Protasov A.D. CAT-test in the evaluation of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease with use of vaccines «Pneumo-23», «Hiberiks», «Grippol plus» / A.D. Protasov // Postgraduate Reading 2010. Proceedings of the All-Russian Conference graduate «Young scientists – medicine». 2010. pp. 86–89.

29. Protasov A.D. The effect of a comprehensive vaccination against Pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, N.E. Lavrentieva et al. // Journal of Epidemiology and Microbiology, Immunobiology. 2011. no. 4. pp. 80–84.

30. Uchaikin V.F. Vaccine. The present and the future / Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. Moscow: GEOTAR-MED. 2001. 400 p.

31. Uchaikin V.F. Guide on infectious diseases in children. – Moscow: GEOTAR-MED. 1998. 809 p.

32. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of drugs «Pneumo-23», «Hiberix», «Grippol plus» in patients with a chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // 4th Congress of European Microbiologists (FEMS 2011). – Geneva, Switzerland. 2011. pp. 229.

33. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against S. pneumoniae, H. influenzae and flu in patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // 8-th International Symposium on antimicrobial agents and resistance. (April 6-8, 2011 COEX, Korea). pp. 316.

34. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against S. pneumoniae, H. influenzae type B in patients with a COPD / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // Annual Congress of European Respiratory Society. – Amsterdam, Netherlands. – 2011. pp. 549.

Рецензенты:

Суздальцев А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Самара;

Косарев В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 10.09.2012.

(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 формата А4 (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, имеющимся 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 (подписанная 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 нигде 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, мыслей, 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, стойкость фибрилляции предсердий, функциональный класс сердечной недостаточности и наличие 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, ученое 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: монография. – 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.Ш. 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 ученое 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 наименования 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», разработанный 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 одно 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 вышесказанного 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

№ п/п	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 «Издательский Дом «Академия Естествознания»

(наименование получателя платежа)

ИНН 5836621480	40702810900001444049
(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)

Дополнительный офис «Отделение «На Новопесчаной»
ЗАО «Райффайзенбанк» г.Москва

(наименование банка получателя платежа)

БИК 04455700	30101810200000000700
КП 583601001	(№ 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 «Издательский Дом «Академия Естествознания»

(наименование получателя платежа)

ИНН 5836621480	40702810900001444049
(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)

Дополнительный офис «Отделение «На Новопесчаной»
ЗАО «Райффайзенбанк» г.Москва

(наименование банка получателя платежа)

БИК 04455700	30101810200000000700
КП 583601001	(№ 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_____