

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ № 10 2012
Часть 1
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

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.

Подписано в печать 24.10.2012

Формат 60х90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»
440000, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Соколова Ю.А.

Усл. печ. л. 26,25.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2012/10
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2012

**ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казимирова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор 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)

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. (Дмитровград)
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)

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)

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)

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)

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 Гаджихмедов Н.Э. (Дагестан)

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)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 10 2012
Part 1
Scientific journal

The journal is based in 2003

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

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)

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)

Chemical sciences

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

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)

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

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

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Foreign members of an editorial board

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

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ЭКСПЕРТНЫЕ ОЦЕНКИ: МЕТОДОЛОГИЯ И ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ <i>Артюхов И.П., Горбач Н.А., Бакшеева С.Л., Большакова И.А., Жарова А.В., Лисняк М.А., Шерстяных Д.М.</i>	11
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ <i>Бархатова Т.С., Шульдяков А.А.</i>	16
ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНОЙ ПЛАСТИНЫ В УРОГИНЕКОЛОГИИ <i>Баулина О.А., Вихрев Д.В., Федорова М.Г., Баулин А.В., Баулин В.А., Венедиктов А.А.</i>	20
РЕПАРАТИВНОЕ КОСТЕОБРАЗОВАНИЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА <i>Бегимбетова Н.Б., Свешиников А.А.</i>	25
ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Бугрова И.А., Майскова Е.А., Шварц Ю.Г.</i>	31
ОКСИДАНТНЫЕ НАРУШЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ГЕСТОЗА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ <i>Воронцова Н.С., Конопля А.А., Мирошниченко Т.И., Медведева И.Н.</i>	35
ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДЕКСА И АМПЛИТУДЫ БИОПОТЕНЦИАЛОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В УСЛОВИЯХ НОРМОКСИИ И ГИПОКСИИ <i>Дадаева Х.Х., Борукаева И.Х.</i>	40
ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА <i>Князева Л.И., Окрачкова И.В., Бондырева А.В., Князева Л.А.</i>	46
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕКСИКОРА НА АНТИАРИТМИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ АЛЛАПИНИНА ПРИ СОЧЕТАННЫХ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЦА <i>Котляров А.А., Дмитриева О.А., Карякина Т.Н., Барабанова Л.И.</i>	51
ВЛИЯНИЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ <i>Кучер О.И., Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М.</i>	56
ИНФОРМАЦИОННАЯ ЦЕННОСТЬ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ИЗУЧЕНИИ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ШАХТЕРОВ <i>Макогон И.С., Борзунова Ю.М., Гоголева О.И., Гусельников С.Р.</i>	60
АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТЕЙ <i>Максин А.А., Смолькина А.В., Шабаетов Р.М., Пайзе О.Н.</i>	65
ВЛИЯНИЕ ИНФЛИКСИМАБА НА ФАКТОРЫ НЕОАНГИОГЕНЕЗА И ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ <i>Мещерина Н.С., Князева Л.А., Горяйнов И.И.</i>	68

ПОКАЗАТЕЛИ АДАПТИВНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗМЕНЕНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА <i>Мирошников С.В., Нотова С.В., Тимашева А.Б., Маньшина Л.Е.</i>	73
НАРУШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ В МЕМБРАНЕ КРАСНЫХ КЛЕТОК КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТОЗА <i>Мирошниченко Т.И., Конопля А.А., Медведева И.Н., Быстрова Н.А.</i>	78
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОЛИМОРБИДНОМ КОНТИНУУМЕ ЧЕЛОВЕКА <i>Павлова Т.В., Белянский К.Д., Першин Е.В., Бессмертный Д.В., Маслов П.В., Павлов И.А., Процаев К.И., Комисов А.А.</i>	82
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА <i>Павлюкова Е.Н., Реброва Т.Ю., Кузьмичкина М.А., Афанасьев С.А., Карпов Р.С.</i>	87
ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ КАК ФАКТОР ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА <i>Парфёнов Ю.А., Белов В.Г., Цой В.С., Шахов Д.В., Пахомов А.А.</i>	91
ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОГО ГЕСТОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРА АРГИНАЗ L-НОРВАЛИНА И ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭКТЕРАЗЫ 5 ТАДАЛАФИЛА <i>Полянская О.С.</i>	96
ВЛИЯНИЕ ГИРУДОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОУОККЛЮЗИРУЮЩИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И БЕЗ ТАКОВЫХ <i>Поспелова М.Л., Барнаулов О.Д.</i>	99
СИСТЕМА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ <i>Радаева О.А., Новикова Л.В.</i>	103
К ВОПРОСУ ОБ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ГРАЖДАН И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ В МЕДИЦИНСКОМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ <i>Рафикова Ю.С., Аламов И.Л.</i>	108
УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ВЕРТЕБРОГЕННОГО ВЛИЯНИЯ НА КРОВОТОК В ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ С ПОМОЩЬЮ МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ <i>Романова Л.А., Чудимов В.Ф., Куликов В.П., Парникова Л.А., Бойко Е.А.</i>	112
ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМПОЗИЦИЙ С ТРАНСКУТАННОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АДАПТАЦИЮ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ <i>Соловьева А.Г., Перетягин С.П., Зимин Ю.В., Мартусевич А.К., Ларионова К.Д.</i>	116
СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ И УЛЬЦЕРОГЕНЕЗ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ <i>Стояков А.М., Ильницкий А.Н., Бессарабов В.И., Жернакова Н.И., Сovenko Г.Н., Люцко В.В.</i>	122
КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЕЖИМЕ САМОЛЕЧЕНИЯ БОЛИ НА МЕСТНОМ УРОВНЕ <i>Сулейманов С.Ш., Шамина Я.А.</i>	126

НАПРАВЛЕННОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МЫШЦ КОНЕЧНОСТЕЙ СОБАКИ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТЭКТОМИИ <i>Сумкина О.Б., Ходжаян А.Б., Белова Н.Г.</i>	130
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ <i>Ходжаян А.Б., Федько Н.А., Агранович Н.В., Гевандова М.Г.</i>	134
ФАКТОРЫ РИСКА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ <i>Шайзадина Ф.М., Брицкая П.М., Камарова А.М., Альшиева Н.О., Кантемиров М.Р., Лавриненко А.И., Бейсекова М.М., Кутышева А.Т.</i>	138
ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА С ХАРАКТЕРОМ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ С ИЛЕОЦИСТОПЛАСТИКОЙ <i>Шарипов Р.А., Латыпов А.М., Миронов П.И.</i>	143
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СБОРА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ПОЛИОКСИДОНИЙ» В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА <i>Шестаков С.Г., Конопля А.И.</i>	147
ВИБРАЦИОННАЯ БОЛЕЗНЬ У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ КУЗБАССА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ <i>Шпагина Л.Н., Захаренков В.В., Филимонов С.Н.</i>	153

Научные обзоры

ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Лебедева Е.А., Беляевский А.Д., Белоусова М.Е.</i>	157
ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФОДИСЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Синяков А.Г., Царев О.Н., Зувев В.Ю., Чижик А.В.</i>	162
ОСТРАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ <i>Хворостухина Н.Ф., Столярова У.В.</i>	168
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА <i>Южик Е.И., Лушников Е.Л.</i>	176

Лекция

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТЕОМИЕЛИТА В ОСТЕОЛОГИИ <i>Свешников А.А.</i>	184
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	194

CONTENTS

Medical sciences

EXPERT EVALUATION: METHODOLOGY AND APPLICATION PRACTICE <i>Artukhov I.P., Gorbach N.A., Baksheeva S.L., Bolshakova I.A., Zharova A.V., Lisnyak M.A., Sherstyanykh D.M.</i>	11
THE OPTIMIZATION OF THERAPY FOR HERPETIC INFECTION IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS <i>Barchatova T.S., Shuldyakov A.A.</i>	16
THE STUDY OF XENOPERICARDIAL PLATES USING PERSPECTIVES IN THE UROGYNECOLOGY (EXPERIMENTAL STUDY) <i>Baulina O.A., Vihrev D.V., Fedorova M.G., Baulin A.V., Baulin V.A., Venediktov A.A.</i>	20
REPARATIVNOE KOSTEOBRAZOVANIE AT INFRINGEMENTS OF MENSTRUAL CYCLE <i>Begimbetova N.B., Sveshnikov A.A.</i>	25
FEATURES OF THYROID STATUS PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN COMBINATION WITH ANEMIC SYNDROME <i>Bugrova I.A., Mayskova E.A., Shvarts Y.G.</i>	31
OXIDATIVE DISTURBANCES IN THE CONDITIONS OF GESTOSIS VARIOUS SEVERITY LEVEL <i>Voroncova N.S., Konoplya A.A., Miroshnichenko T.I., Medvedeva I.N.</i>	35
AGE-RELATED PECULIARITIES OF THE DISTRIBUTION OF THE INDEX AND THE AMPLITUDE OF THE EEG IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE CONDITIONS OF NORMOXIA AND HYPOXIA <i>Dadaeva H.H., Borukaeva I.H.</i>	40
IMPACT OF TREATMENT ON MEASURES OF IMMUNE INFLAMMATION ACTIVITY AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL PROPERTIES OF VASCULATURE I N PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS <i>Knyazeva L.I., Okrachkova I.V., Bondyрева A.V., Knyazeva L.A.</i>	46
STUDY OF THE INFLUENCE OF MEXICOR ON THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF ALLAPININ <i>Kotlyarov A.A., Dmitrieva O.A., Karyakina T.N., Barabanova L.I.</i>	51
EFFECT OF EROSION-ULCERATIVE AND INFLAMMATORY LESIONS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT AND HEPATOBILIARY ZONE STATUS ON THE COURSE OF ASTHMA <i>Kucher O.I., Galimova E.S., Nurtdinova G.M.</i>	56
INFORMATION VALUE OF NEUROPHYSIOLOGICAL METHODS IN STUDYING OF CARRYING-OUT WAYS AND THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE BRAIN AT MINERS <i>Makogon I.S., Borzunova Y.M., Gogoleva O.I., Guselnikov S.R.</i>	60
ALTERNATIVE MODES SURGICAL TACTIS OF THE CHRONIC CRITICAL ISHEMIA LIMBS <i>Maksin A.A., Smolkina A.V., Shabaev R.M., Payze O.N.</i>	65
INFLIXIMAB IMPACT ON NEOANGIOGENESIS FACTORS AND ARTERIAL VASCULATURE RIGIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS <i>Mesherina N.S., Knyazeva L.A., Goryainov I.I.</i>	68

INDICATORS OF ADAPTIVELY TO PHISICAL STRESS OF LABORATORY ANIMALS IN EXPERIMENTAL CHANGES OF THYROID STATUS <i>Miroshnikov S.V., Notova S.V., Timasheva A.B., Manshina L.E.</i>	73
DISTURBANCE OF THE MAINTENANCE OF LIPIDS IN THE MEMBRANE OF RED BLOOD CELLS AT PATIENTS WITH VARIOUS GRAVITY OF CURRENT GESTOSIS <i>Miroshnichenko T.I., Konoplya A.A., Medvedeva I.N., Bystrova N.A.</i>	78
IMMUNOHISTOCHEMICAL AND ELECTRONOMICROSCOPIC TUMOR GROWTH CHARACTERISTICS OF PROSTATE CANCER IN HUMAN POLYMORBIDITY CONTINUUM <i>Pavlova T.V., Beljanskij K.D., Pershin E.V., Bessmertnyj D.V., Maslov P.V., Pavlov I.A., Praschayeu K.I., Komisov A.A.</i>	82
NON-DRUG CORRECTION OF THE VEGETATIVE STATUS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE <i>Pavlioukova E.N., Rebrova T.Y., Kuzmikhina M.A., Afanasiev S.A., karpov R.S.</i>	87
ALCOHOL ABUSE AS A FACTOR IN PSYCHOLOGICAL MALADJUSTMENT IN THE ELDERLY <i>Parfenov Y.A., Belov V.G., Tsoy V.S., Shahov D.V., Pahomov A.A.</i>	91
PROSPECTS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF L-NAME-INDUCED PREECLAMPSIA IN EXPERIMENT BY MEANS OF INHIBITOR OF ARGINASE L-NORVALINE AND OF INHIBITOR OF PHOSPHODIESTERASE 5 TADALAFIL <i>Polyanskaya O.S.</i>	96
HIRUDOTHERAPY EFFECT OF PLASMA HEMOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH OR WITHOUT BRACHIOCEPHALIC ARTERIES THROMBUS OCCLUDING STENOSIS <i>Pospelova M.L., Barnaulov O.D.</i>	99
THE SYSTEM OF IL-6 AS A RISK FACTOR OF URGENT CRITICAL CONDITION DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION <i>Radaeva O.A., Novikova L.V.</i>	103
TO THE ISSUE ABOUT AWARENESS OF CITIZENS AND MEDICAL PROFESSIONS ABOUT CHANGES IN THE HEALTH LEGISTATION <i>Rafikova Y.S., Alamov I.L.</i>	108
ULTRASONOGRAPHY AS A METHOD OF EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE CORRECTION VERTEBROGENIC EFFECT ON BLOOD FLOW IN THE VERTEBRAL ARTERY WITH MANUAL THERAPY <i>Romanova L.A., Chudimov V.F., Kulikov V.P., Parnikova L.A., Boyko E.A.</i>	112
INFLUENCE OF PHARMACOLOGICAL COMPOSITIONS WITH TRANSCUTANEOUS ACTIVITY ON HEPATIC METABOLIC ADAPTATION DURING EXPERIMENTAL BURN TRAUMA <i>Soloveva A.G., Peretyagin S.P., Zimin Y.V., Martusevich A.K., Larionova K.D.</i>	116
SIGNALING MOLECULES AND ULCEROGENESIS IN THE ELDERLY <i>Stojakov A.M., Ilnitski A.N., Bessarabov V.I., Zhernakova N.I., Sovenko G.N., Ljucko V.V.</i>	122
CLINICO-PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PAIN SELF-TREATMENT AT LOCAL LEVEL <i>Suleymanov S.S., Shamina Y.A.</i>	126
THE DIRECTION OF THE FUNCTIONAL INFRINGEMENTS OF MUSCLES OF THE DOG S LIMBS AFTER PANCREATECTOMY <i>Sumkina O.B., Hodgajan A.B., Belova N.G.</i>	130

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF ONCOLOGICAL PATHOLOGY AND WAYS OF IMPROVEMENT OF SPECIALIZED AID TO CHILDREN <i>Hodzhayan A.B., Fedko N.A., Agranovich N.V., Gevandova M.G.</i>	134
RISK FACTORS, PROMOTE OF DEVELOPING OF NOSOCOMIAL INFECTIONS <i>Shayzadina F.M., Britskaya P.M., Kamarova A.M., Alisheva N.O., Kantemirov M.R., Lavrinenko A.I., Beisekova M.M., Kutisheva A.T.</i>	138
ESTIMATION OF INTERRELATION BETWEEN THE CURRENT SYSTEM INFLAMMATORY RESPONSE AND TYPE OF NUTRITIVE SUPPORT AT RADICAL CYSTECTOMY WITH ILEOTCYSTOPLASTY <i>Sharipov R.A., Latypov A.M., Mironov P.I.</i>	143
USE OF THE MEDICINAL VEGETATIVE COLLECTING FOR RISING OF CLINICAL AND IMMUNOLOGIC EFFICIENCY OF THE PREPARATION «POLIOKSIDONY» IN THERAPY OF THE CHRONIC PROSTATITIS <i>Shestakov S.G., Konoplya A.I.</i>	147
VIBRATORY DISEASE BESIDE WORKERS COAL ENTERPRISE KUZBASS: PARTICULARITIES OF THE CLINIC AND NATURE OF THE CURRENT <i>Shpagina L.N., Zakharenkov V.V., Filimonov S.N.</i>	153
Scientific reviews	
EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN IN CLINIC AND EXPERIMENT <i>Lebedeva E.A., Beljaevskij A.D., Belousova M.E.</i>	157
VALUE OF PARASTERNAL LIMPDISSECTION IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER <i>Sinyakov A.G., Tsarev O.N., Zuev V.J., Chizhik A.V.</i>	162
ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION IN PREGNANCY <i>Khvorostukhina N.F., Stolyarova U.V.</i>	168
MEDICAL-BIOLOGICAL PROBLEMS OF ATHEROSCLEROSIS MODELING <i>Yuzhik E.I., Lushnikova E.L.</i>	176
Lecture	
THE SOLUTION TO THE PROBLEM OF OSTEOMYELITIS IN OSTEOLOGY <i>Sveshnikov A.A.</i>	184
RULES FOR AUTHORS	194

УДК 614.1

ЭКСПЕРТНЫЕ ОЦЕНКИ: МЕТОДОЛОГИЯ И ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ

¹Артюхов И.П., ^{1,2}Горбач Н.А., ¹Бакшеева С.Л., ¹Большакова И.А.,
³Жарова А.В., ¹Лисняк М.А., ²Шерстяных Д.М.

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития
России, Красноярск, e-mail: rector@krasgmu.ru;

²ФГКОУ ВПО «Сибирский юридический институт Федеральной службы Российской
Федерации по контролю за оборотом наркотиков», Красноярск, e-mail: Post@sibli.ru;

³ГБОУ ВПО «Сибирский государственный технологический университет»,
Красноярск, e-mail: sibstu@sibgtu.ru

Проведен анализ возможностей использования методов экспертных оценок в различных сферах деятельности. Обобщен авторский опыт применения метода «Простое анкетирование» в научных исследованиях и практической деятельности. В частности, при научном обосновании оптимизации системы этапного формирования кадров, организации выявления и профилактики туберкулеза у медицинских работников в эпидемически неблагополучном регионе, мероприятий по сохранению здоровья студентов вуз, а также других практических задач. Показана эффективность применения метода экспертных оценок в решении проблем управленческой деятельности вуза. Обозначены основные отличия методов экспертных оценок от обычной экспертизы. Определены перспективные направления данного метода с целью повышения качества и эффективности принимаемых управленческих решений.

Ключевые слова: метод экспертных оценок, управленческие решения, практика применения, медицина

EXPERT EVALUATION: METHODOLOGY AND APPLICATION PRACTICE

¹Artukhov I.P., ^{1,2}Gorbach N.A., ¹Baksheeva S.L., ¹Bolshakova I.A.,
³Zharova A.V., ¹Lisnyak M.A., ²Sherstyanykh D.M.

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Vojno-Yasenetsky,
Krasnoyarsk, e-mail: rector@krasgmu.ru;

²Siberian Law Institute FSKN of Russia, Krasnoyarsk, e-mail: Post@sibli.ru;

³Siberian State Technology University, Krasnoyarsk, e-mail: sibstu@sibgtu.ru

Possible ways to use the methods of expert evaluation in different spheres have been analyzed. The author's experience of using the method «Simple questionnaire poll» in scientific research and practice is summarized. In particular, when scientifically substantiating optimization, including systems of phase-forming of personnel, organization of tuberculosis detection and preventive measures among medical staff in epidemically unfavorable region, as well as measures aimed at health preservation among students and other practical goals. The effectiveness of using the method of expert evaluation in solving the administrative problems of a university is demonstrated. Main differences between expert evaluation and usual expert examination methods are emphasized. Perspective directions of this method's development are determined, aiming at increasing the quality and effectiveness of the managerial decisions being made.

Keywords: method of expert evaluation, managerial decision, practice, medicine

Для выбора оптимального направления действий на всех уровнях управления и повышения качества и эффективности принятия управленческих решений по актуальным проблемам образования, медицины, здоровья и здравоохранения целесообразно использовать не только личностный ресурс руководителя, но и соответствующий методологический аппарат и коллективный разум. Это возможно с помощью методов экспертных оценок, которые позволяют обобщать аргументированные суждения специалистов-экспертов, базирующиеся на их знаниях, опыте и интуиции [2, 10, 11, 14]. Методы экспертных оценок — это методы организации работы со специалистами-экспертами, включающие комплекс логических и математических процедур, направленных на получение от экспертов информации (мнений экспертов), выраженной в коли-

чественной и/или качественной форме, ее обработке, анализ и обобщение с целью подготовки и выработки рациональных решений [10, 15]. Данные методы достаточно широко применяются при разработке крупных научно-технических, экономических и социальных программ, в решении современных проблем управления общественным производством, при прогнозировании и долгосрочном планировании, решении тех или иных проблем во многих отраслях народного хозяйства, в том числе в образовании, медицине и здравоохранении [7, 9, 12, 13, 14]. Несмотря на то, что методы экспертных оценок укладываются в относительно простые и доступные для широкого круга пользователей методики, зачастую у исследователей возникают трудности при обосновании количественного и качественного состава экспертов, организации опро-

са экспертов, составлении карты экспертной оценки, обработке и интерпретации полученных результатов. Изложенное выше определяет актуальность исследования.

Цель исследования: обобщение опыта применения методов экспертных оценок в научных исследованиях и в практической деятельности и определение перспективных направлений его использования.

Материалы и методы исследования

Методы исследования: аналитический, статистический, метод экспертных оценок. Практика авторского многолетнего использования метода экспертных оценок показала, что наиболее доступным, простым в применении, информативным и достаточно надежным является метод «Простое анкетирование», особенно при отсутствии информации о способах решения проблемы в условиях дефицита времени. Во всех случаях соблюдалась его этапность в классическом варианте при некоторой авторской модификации. Особое внимание обращалось на формирование группы экспертов. Выдерживались качественные и количественные критерии. Приглашались наиболее квалифицированные специалисты в соответствующей области знаний с достаточным опытом работы (как правило, не менее пяти лет). Группа экспертов включала 20–30 человек. В отдельных случаях формировались две-три группы экспертов (например, из числа руководителей и практических работников, представителей общей лечебной сети и специализированных служб) для выявления точек расхождения по наиболее значимым проблемам. При составлении карты экспертного опроса обозначались варианты ответов, в обязательном порядке была предусмотрена возможность экспертам выразить свое особое мнение по тому или иному вопросу, включенному в карту. При этом ранговые места представлялись, начиная с 1 (максимальная значимость). Необходимо обратить внимание исследователей на минимизацию количества вопросов, задаваемых экспертам, и вариантов ответов по каждому вопросу (учитывая психологические закономерности познавательных процессов личности, целесообразно обозначить их не более девяти). Процедура проведения опроса была классической: каждый эксперт после ознакомления с инструкцией, где были обозначены цели исследования и порядок работы, самостоятельно заполнял карту экспертной оценки, ставил дату и подпись. Следует подчеркнуть необходимость получения информированного согласия экспертов на участие в опросе и хранение данных.

Обработка результатов опроса осуществлялась по стандартной схеме. В обязательном порядке по каждому оцениваемому экспертами показателю или вопросу рассчитывался коэффициент конкордации (согласованности) мнения экспертов и оценивалась его статистическая значимость. С целью установления согласованности мнений экспертов использован метод конкордации с определением коэффициента Кендалла (W) по следующей формуле [32, С. 31]:

$$W = \frac{12S}{m^2(n^3 - n)}; \quad S = \sum P^2 - \frac{(\sum P)^2}{n},$$

где W – коэффициент конкордации (согласия) экспертов; S – разность между суммой квадратов рангов по

каждому признаку и средним квадратом суммы рангов по каждому признаку; P – ранги; m – число экспертов; n – число сравниваемых признаков.

Коэффициент конкордации изменяется в диапазоне от 0 до 1 (чем ближе коэффициент к 1, тем выше согласованность экспертов), при этом: 0 – полная несогласованность, 1 – полное единодушие, от 0,1 до 0,3 – низкая степень согласованности, от 0,3 до 0,6 – средняя, более 0,6 – высокая.

Для оценки статистической значимости коэффициента конкордации использовали формулу определения критерия хи-квадрат: $\chi^2 = (n-1) \cdot m \cdot W$. Достоверным считали коэффициент, если искомое значение χ^2 превышает его табличный вариант при числе степеней свободы (n'), равном $n-1$.

Последний этап предусматривал обобщение полученных результатов и формулирование выводов для принятия решения.

Результаты исследования и их обсуждение

Накоплен авторский опыт применения метода экспертных оценок (при некоторой его модификации) в научных исследованиях и практической деятельности.

В частности, при научном обосновании социально-гигиенических, медико-организационных и социально-психологических подходов оптимизации системы этапного формирования кадров [5] метод экспертных оценок использовался для определения профессионально значимых качеств руководителя организатора здравоохранения. В карту были включены параметры оценки руководителя как организатора коллектива и блок вопросов, позволяющих оценить его психологические и личностные качества. В группу экспертов входили руководители здравоохранения. Общее количество экспертов составило 20 человек. В результате исследования были определены наиболее значимые качества руководителя: профессиональная компетентность и ответственность. Степень согласованности мнения экспертов по данному вопросу была высокой ($W = 0,81$; $p < 0,001$).

При проведении исследования, касающегося организации выявления и профилактики туберкулеза у медицинских работников в эпидемически неблагополучном регионе [3], решался вопрос об оценке влияния социально-гигиенических и клинических факторов риска заболевания туберкулезом. Было определено две группы экспертов: из числа руководителей общей лечебной сети и из числа руководителей противотуберкулезных учреждений. При анализе экспертных оценок установлена максимальная степень риска по заболеванию туберкулезом трех факторов: «пребывание в местах лишения свободы», «контакт с больным туберкулезом», «плохие материальные условия». Степень согласованно-

сти мнения экспертов по данному вопросу была высокой ($W_1 = 0,71$; $p < 0,01$; $W_2 = 0,8$; $p < 0,01$).

Метод экспертных оценок применялся при изучении здоровья студентов вузов г. Красноярска и оптимизации мероприятий по его сохранению [8] с целью определения ведущих факторов, влияющих на здоровье студенческой молодежи, и оценки эффективности существующей системы оказания медицинской помощи данному контингенту. В результате исследования было установлено, что среди негативных факторов образа жизни студенческой молодежи, отрицательно влияющих на здоровье, первые ранговые места занимают курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное, несбалансированное питание, употребление наркотиков. Степень согласованности мнения экспертов по данному вопросу была высокой ($W = 0,74$; $p < 0,001$).

При анализе и оценке стоматологического здоровья населения, организации и качества оказания стоматологической помощи населению и разработке мероприятий по ее улучшению [9] на основе метода экспертных оценок были определены приоритеты в улучшении организации стоматологической помощи населению: «Система государственных мер по профилактике стоматологических заболеваний», «Обеспеченность современным диагностическим и лечебным оборудованием и материалами»; «Организация мобильных бригад и наличие семейного врача-стоматолога»; «Повышение квалификации стоматологов» ($W = 0,71$; $p < 0,001$).

В настоящее время метод экспертных оценок используется при изучении здоровья профессорско-преподавательского состава вузов и организации медицинской помощи данной категории населения. Проанализированы и оценены факторы, влияющие на здоровье преподавателей, а также организацию и качество оказания медицинской помощи данной категории населения. Уточнены факторы, влияющие на здоровье преподавателей: «Стрессовые ситуации», «Уровень материально-бытовой обеспеченности», «Образ жизни», «Качество медицинского обслуживания» ($W = 0,39$; $p < 0,01$).

Во всех вышеобозначенных случаях для расчета степени согласованности мнения экспертов (коэффициента конкордации) использовались возможности приложения Microsoft Excel. Однако процесс был достаточно трудоемкий и, учитывая потребность в необходимости использования метода экспертных оценок как в научных исследованиях, так и в практической деятельности, было принято решение о разработке авто-

матизированной информационной системы по обработке и анализу результатов опроса экспертов.

Разработанная АИС «EXPERT-5» [1] предназначена для обработки и анализа данных, полученных от экспертов при оценивании ими любых проблемных явлений и процессов с определением степени согласованности их мнений. Ее функциональные возможности: ввод и корректировка данных, полученных от экспертов; расчет показателей: средняя арифметическая, среднее квадратическое отклонение, средняя ошибка, коэффициент вариации, коэффициент конкордации (согласия); интерпретация полученных результатов; просмотр и распечатка сводных и аналитических таблиц результатов опроса экспертов в целом и по каждой группе. Следует подчеркнуть, что АИС обеспечивает выделение из экспертной группы тех, чье мнение отличается от мнения большинства с целью предоставления им возможности обоснования их точек зрения. АИС «EXPERT-5» предназначена также для решения комплексных задач автоматизации информационной технологии обработки анкетных данных, формирования статистической отчетности, поддержки принятия решений руководителей и специалистов. АИС позволяет осуществлять импорт данных электронных анкет из формата MS Excel и предварительную обработку информации; рассчитывать статистические показатели; анализировать взаимосвязи признаков; проводить классификацию признаков; подготавливать статистические отчетные документы. Таким образом, АИС «EXPERT-5» позволяет значительно упростить все математические расчеты, повысить достоверность результатов исследования путем устранения затруднений в их обработке при увеличении количества экспертов, снизить временные и трудовые затраты. АИС повышает эффективность анализа полученных результатов и принятия решений руководителями и специалистами.

Данная система использовалась при научном обосновании критериев (индикаторов) оценки учреждения высшего профессионального образования на звание «Вуз здорового образа жизни» [9]. Так, при определении степени значимости и выраженности в баллах обобщенных критериев, позволяющих оценивать учреждения высшего профессионального образования на звание «Вуз здорового образа жизни», мнение экспертов было единодушным: первое ранговое место занял критерий «Создание мотивации к здоровому образу жизни у сотрудников и обучающихся». Этому критерию было выделено и максимальное количество баллов

(351,0). Затем с небольшим разрывом идут критерии: «Создание инфраструктуры в учреждении ВПО, обеспечивающей здоровьесформирующую деятельность» (264,8 балла), «Создание в учреждении ВПО условий для здоровьесформирующей деятельности» (262,3 балла), «Обеспечение психологического благополучия сотрудников и обучающихся» (256,1 балла). Последние ранговые места принадлежали критериям «Модернизация материально-технической базы для реализации оздоровительных мероприятий и здорового образа жизни» (208,2 балла) и «Физическая и двигательная активность обучающихся и сотрудников» (157,0 балла). Коэффициент конкордации $W = 0,517$ (согласованность экспертов средняя), $\chi^2 = 93,06$, $p < 0,001$. Для каждого из критериев на основе анализа мнения экспертов определено количественное выражение (в баллах) индикаторов, его характеризующих. По результатам проведенного исследования подготовлены научно обоснованные предложения по критериям (индикаторам) оценки учреждения высшего профессионального образования на звание «Вуз здорового образа жизни». Применение научно обоснованных критериев оценки учреждения высшего профессионального образования на звание «Вуз здорового образа жизни» позволит не только сопоставить вузы по их реализации, но и послужит инструментом для развития здоровьесформирующей деятельности, направленной на улучшение здоровья участников образовательного процесса, студентов и преподавателей. В дальнейшем возможна корректировка критериев при приглашении в качестве экспертов представителей вузов, имеющих знания и опыт по данной проблеме.

Таким образом, анализ литературных источников и авторский опыт использования методов экспертных оценок в научных исследованиях и в практической деятельности здравоохранения и образовательных учреждений показал, что метод экспертных оценок («Простое анкетирование») позволяет:

– рассматривать не только простые, но и сложные, с наличием количественных и качественных критериев и включением субъективного компонента проблемы, особенно в условиях недостаточности исходной информации, неопределенности, неочевидности и непредсказуемости влияния разномасштабных факторов;

– получить квалифицированную информацию, обобщить мнение специалистов-экспертов по тем или иным вопросам, особенно в условиях ограничения ресурсов (временных, материальных), научно обосновать рекомендации по оптимизации

мероприятий, направленных на решение проблемы, внедрить эти рекомендации в практическую деятельность, оценить эффективность внедрения, повысить эффективность управления;

– дает возможность руководителю сделать научно обоснованный выбор при вариативности решений проблемы и необходимости определения наиболее оптимального способа реализации предлагаемых мероприятий.

Следует особо обозначить основные отличия методов экспертных оценок как научного инструмента обоснования решения проблем от обычной экспертизы, широко применяемой в медицине и здравоохранении. Отличительными особенностями данного метода являются: научно обоснованная организация проведения всех этапов; применение количественных методов при обработке результатов и оценке суждений экспертов, определение статистической значимости полученных коэффициентов.

В качестве перспективных направлений использования метода экспертных оценок можно обозначить следующие:

- научное обоснование критериев оценки деятельности образовательных учреждений, учреждений здравоохранения, вновь создаваемых медицинских (психологических) центров, служб и отделений (центра здоровья, психологической службы вуза, отделения ультразвуковой диагностики, перинатального центра и других);

- разработка стратегии управления персоналом учреждений здравоохранения для повышения качества оказания медицинской помощи населению;

- разработка стратегии сохранения здоровья участников образовательного процесса (преподавателей и студентов);

- разработка стратегии сохранения здоровья семьи (как общего, так и психологического);

- разработка стратегии внедрения инновационных технологий в деятельность образовательных учреждений, учреждений здравоохранения.

Список литературы

1. Автоматизированная информационная система: Экспертные оценки. Блок анализа. (АИС «EXPERT-5») / Горбач Н.А., Шерстяных Д.М., Фомина Н.А., Бакшеева С.Л., Лисяк М.А. – Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 11.01.2011 г. № 2011610180; заявка от 13.12.2010 г. № 2010616252. – Роспатент, 2011.
2. Бешелев С.Д., Гурвич Ф.Г. Математико-статистические методы экспертных оценок. – М.: Статистика, 1980. – 263 с.
3. Большакова И.А. Организация выявления и профилактики туберкулеза у медицинских работников в эпидемически неблагополучном регионе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2004. – 24 с.

4. Горбач Н.А., Бакшеева С.Л., Алямовский В.В. Мероприятия по оптимизации стоматологической помощи населению северных территорий Красноярского края // Институт стоматологии: журнал. – 2009. – № 2(43). – С. 12–14.

5. Горбач Н.А. Научное обоснование социально-гигиенических, медико-организационных и социально-психологических подходов оптимизации системы этапного формирования кадров: автореф. дис. ... док. мед. наук. – Кемерово, 2002. – 48 с.

6. Горбач Н.А., Фомина Н.А., Зорина Е.В. Экспертная оценка системы организации последиplomной подготовки среднего медицинского персонала // Вестник Томского государственного педагогического университета. – Вып. 4 (106). – Томск, 2011. – С. 103–107.

7. Евланов Л.Г., Кутузов В.А. Экспертные оценки в управлении. – М.: Экономика, 1978. – 133 с.

8. Жарова А.В. Здоровье студентов вузов г. Красноярск и оптимизация мероприятий по его сохранению: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2004. – 25 с.

9. Научное обоснование критериев оценки учреждения высшего профессионального образования, претендующего на звание «Вуз здорового образа жизни» / Т.В. Яковлева, В.А. Егоров, И.П. Артюхов, П.А. Самотесов, Н.А. Горбач, М.А. Лисняк // Медицинское образование и профессиональное развитие. – № 1. – 2011. – С.58–64.

10. Орлов А.И. Организационно-экономическое моделирование. В 3 ч. Ч. 2: Экспертные оценки. – М.: типография МГТУ им. Баумана, 2011. – 486 с.

11. Орлов А.И. Экспертные оценки. – М., 2002. – 31 с.

12. Применение методов экспертных оценок в научных исследованиях и в практической деятельности: учебное пособие для системы послевузовского образования врачей / сост. И.П. Артюхов, Н.А. Горбач, С.Л. Бакшеева, И.А. Большакова, А.В. Жарова, М.А. Лисняк, А.В. Кашпаров. – Красноярск: типография КрасГМУ, 2009. – 105 с.

13. Раушенбах Г.В., Филиппов О.В. Экспертные оценки в медицине. – М.: ВНИИММТИ Минздрава СССР, 1983. – 80 с.

14. Уотерман Д. Руководство по экспертным системам: пер. с англ. – М.: Мир. – 1989. – 388 с.

15. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. – М.: Медицина, 1986. – 208 с.

References

1. Avtomatizirovannaja informacionnaja sistema: Jekspertnye ocenki. Blok analiza (AIS «EXPERT-5»): avtory-pravoobladateli Gorbach N.A., Sherstjanyh D.M., Fomina N.A., Baksheeva S.L., Lisnjak M.A. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlja JeVM ot 11.01.2011. no. 2011610180; zayavka ot 13.12.2010. № 2010616252. Rospatent, 2011.

2. Beshelev S.D., Gurvich F.G. Matematiko-statisticheskie metody jekspertnyh ocenok. M.: Statistika, 1980. 263 p.

3. Bol'shakova I.A. Organizacija vyjavlenija i profilaktiki tuberkuleza u medicinskih rabotnikov v jepidemičeski nebla-

gopoluchnom regione: Avtoref. dis.....kand.med. nauk. Krasnojarsk, 2004. 24 p.

4. Gorbach N.A., Baksheeva S.L., Aljamovskij V.V. Institut stomatologii: zhurnal, 2009, no.2 (43), pp. 12–14.

5. Gorbach N.A. Nauchnoe obosnovanie social'no-gigienicheskikh, mediko-organizacionnyh i social'no-psihologicheskikh podhodov optimizacii sistemy etapnogo formirovanija kadrov: Avtoref.dis.....dok.med.nauk. Kemerovo, 2002. 48 p.

6. Gorbach N.A., Fomina N.A., Zorina E.V. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogičeskogo universiteta, 2011, no. 4 (106), pp. 103–107.

7. Evlanov L.G., Kutuzov V.A. Jekspertnye ocenki v upravlenii. M.: Jekonomika, 1978. 133 p.

8. Zharova A.V. Zdorov'e studentov vuzov g. Krasnojarska i optimizacija meroprijatij po ego sohraneniu: Aftoref.dis.....kand.med.nauk. Krasnojarsk, 2004. 25 p.

9. Jakovleva T.V., Egorov V.A., Artjuhov I.P., Samotsov P.A., Gorbach N.A., Lisnjak M.A. Medicinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie, 2011, no.1, pp. 58–64.

10. Orlov A.I. Organizacionno-jekonomičeskoe modelirovanie. V 3 ch. Ch.2: Jekspertnye ocenki. Moskva: tipografija MGTU im. Baumana, 2011. 486 p.

11. Orlov A.I. Jekspertnye ocenki. M., 2002. 31 p.

12. Primenenie metodov jekspertnyh ocenok v nauchnyh issledovanijah i v praktičeskoj dejatel'nosti: uchebnoe posobie dlja sistemy poslevuzovskogo obrazovanija vrachej. Sost. I.P. Artjuhov, N.A. Gorbach, S.L. Baksheeva, I.A. Bol'shakova, A.V. Zharova, M.A. Lisnjak, A.V. Kashparov. Krasnojarsk: tipografija KrasGMU, 2009. 105 p.

13. Raushenbah G.V., Filippov O.V. Jekspertnye ocenki v medicine. M: VNIIMMТИ Minzdrava SSSR, 1983. 80 p.

14. Uoterman D. Rukovodstvo po jekspertnym sistemam. Per. s ang. M.:Mir. 1989. 388 p.

15. Shigan E.N. Metody prognozirovaniya i modelirovaniya v social'no-gigienicheskikh issledovanijah. M.:Medicina,1986. 208 p.

Рецензенты:

Лесовская М.И., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой психологии и экологии человека Института международного менеджмента и образования (ИММО); ФГБОУ ВПО «Красноярский государственный аграрный университет» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, г. Красноярск;

Шинкевич В.Е., д.соц.н., доцент, начальник организационно-научного и редакционно-издательского отдела, полковник полиции ФГКОУ ВПО «Сибирский юридический институт ФСКН России», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 9.10.2012.

УДК 616.573-022:578.825.11-085.281.8(045)

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Бархатова Т.С., Шульдяков А.А.*Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
Саратов, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

С целью оценки эффективности линимента циклоферона в комплексном лечении герпетической инфекции у больных атопическим дерматитом проведено исследование 40 больных, разделенных на две группы. В 1-й группе к общепринятому лечению герпетической инфекции был добавлен линимент циклоферона по 2 аппликации в день в течение 7 дней, во 2-й группе терапия проводилась в соответствии со стандартными рекомендациями. Установлено, что использование линимента циклоферона в комплексе терапевтических мероприятий у больных с рецидивом герпетической инфекции на фоне атопического дерматита способствует более динамичному исчезновению общепаразитарного синдрома, уменьшает сроки высыпаний, длительность локального воспаления, ускоряет эпителизацию эрозий, снижает частоту рецидивов инфекции в анамнезе.

Ключевые слова: герпес, атопический дерматит, циклоферон

THE OPTIMIZATION OF THERAPY FOR HERPETIC INFECTION IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Barchatova T.S., Shuldyakov A.A.*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

In order to assess efficiency of cycloferon liniment in combined treatment for herpetic infection in patients with atopic dermatitis there was carried out an examination of 40 patients divided into two. In the first group the basic treatment was combined with cycloferon liniment applied twice a day within a 7-day period, while in the second group the treatment was implemented in compliance with standard guidance. It was proved that the use of cycloferon liniment in combination of therapeutic measures with patients with relapse of herpetic infection against the background of atopic dermatitis contribute the more dynamic disappearance of general infectious syndrome, reduces the duration of skin rash, of local inflammation, quickens the epithelization of erosions, lowers the frequency of relapses of infection in catamnesis.

Keywords: herpes, atopic dermatitis, cycloferon

В настоящее время герпетическая инфекция (ГИ) обнаруживает четкую тенденцию к росту, а одними из наиболее частых клинических вариантов вторичной формы заболевания, обусловленного вирусом герпеса 1-го типа (HSV-1), являются гингивит, стоматит, везикулярный дерматит, фаринготонзиллит [1, 3, 4, 5, 9, 10]. Манифестные формы ГИ закономерно развиваются на фоне иммуносупрессивных состояний различного генеза, которые в последние годы все чаще встречаются в патологии человека и являются одними из факторов, значительно усложняющих ведение пациентов в связи с возможным взаимоотношением характером течения болезней [1, 3, 10, 11].

Одну из актуальных проблем здравоохранения на современном этапе составляют атопические состояния. В терапии атопических заболеваний, в том числе дерматита, применяются как системные, так и топические препараты с иммунодепрессивным механизмом действия, что может существенно осложнить лечение ГИ, атаки которой встречаются среди данной когорты значительно чаще и протекают тяжелее, чем среди лиц без атопии [8, 10, 11, 12, 13].

Необходимо подчеркнуть, что атопический дерматит имеет сложный патогенез поражения иммунной системы, характеризующийся ак-

тивацией одних звеньев и угнетением других [11, 12, 13]. В этих условиях, особенно на фоне использования препаратов с иммунодепрессивным действием, лечение ГИ представляет особые сложности, поскольку только противовирусные препараты не всегда могут обеспечить достаточный клинический результат, а средства, обладающие системными эффектами на иммунитет, часто имеют негативные последствия в отношении течения сопутствующих иммунопатологических состояний. Одним из способов потенцирования клинических возможностей антивирусных средств при ГИ является применение топических иммуномодуляторов [2, 6, 7]. В данном случае удается избежать возможных отрицательных эффектов местной терапии на иммунную систему, а коррекция локального иммунного ответа значительно улучшает качество лечебного процесса у больных ГИ [2, 6].

Таким образом, представляется актуальной оценка особенностей течения ГИ у больных атопическим дерматитом и разработка новых методов комбинированной терапии ГИ при сочетанной патологии.

Цель исследования: оценка эффективности линимента циклоферона в терапии герпетической инфекции у больных атопическим дерматитом.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели проведено обследование 40 больных с atopическим дерматитом и обострением герпетической инфекции. Диагноз «рецидивирующая форма ГИ, вызванная HSV-1», подтверждался исследованиями крови на ПЦР к HSV-1, IgM-HSV-1, IgG-HSV-1.

Критерии включения в исследование: больные с обострением рецидивирующей ГИ (HSV-1), локализованной формой (герпес кожи, гингивит, стоматит); мужчины и женщины в возрасте 20–40 лет с установленным диагнозом «атопический дерматит» (лихеноидная форма), локализованный/распространенный, среднетяжелая форма, в лечении которых использовались топические глюкокортикоиды (не позднее чем за 1 месяц до включения в настоящее исследование).

Критерии исключения: больные с другими формами герпетической инфекции, atopического дерматита, острыми инфекционными заболеваниями, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, хроническими вирусными гепатитами, диффузными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями любой локализации, хроническим алкоголизмом, острой коронарной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе, психическими и поведенческими расстройствами в анамнезе, беременность, период лактации, отказ больного от участия в исследовании на любом этапе, индивидуальная непереносимость препарата (для больных с ЛЦ).

Для оценки эффективности включения в комплексное лечение обострений ГИ у больных atopическим дерматитом топического иммуномодулятора линимента циклоферона (ЛЦ) больные были разделены на две группы: в 1-й группе (20 человек) к проводимому комплексному лечению был добавлен ЛЦ, во 2-й группе (20 человек) терапия осуществлялась общепринятыми методами. Курс ЛЦ составил 7 дней по 2 аппликации препарата на пораженные слизистые и кожные покровы. Дизайн исследования: открытое рандомизированное. Комплексное лечение обострения ГИ включало местную терапию кремом «Ацикловир» и курс таблеточной формы ацикловира 5 дней. Длительность наблюдения за пациентами составила 6 месяцев.

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютера Pentium IV и пакетов программ для статистической обработки «Statgraphics 3,0» («Manugraphics Inc.»USA, 1988), «Microsoft Excel for Windows 4,0» («Microsoft Corp») и «Statistika 6,0».

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе клинической картины больных с рецидивом ГИ на фоне atopического дерматита (табл. 1) учитывались основные клинические проявления заболевания: общинфекционный синдром (температурная реакция, головная боль, слабость, недомогание и др.) и локальные изменения (элементы герпетической сыпи в различной стадии, гиперемия, зуд, боль, площадь высыпаний и др.

Таблица 1

Характеристика больных с рецидивирующим течением герпетической инфекции на фоне atopического дерматита в группах до начала лечения

Группы		1-я группа (ЛЦ) (n = 20)	2-я группа (n = 20)
Возраст, лет	31,4 ± 4,8	28,6 ± 6,3	
Пол	Мужской (%)	55	50
	Женский (%)	45	50
Клинические проявления ГИ	Дерматит (%)	20	15
	Гингивит (%)	40	45
	Стоматит (%)	15	20
	Смешанные формы (%)	25	20
Температура, %	< 37 °C	45	40
	37–37,5 °C	45	55
	> 37,5 °C	10	5
Общее недомогание, %	Нет	15	20
	Минимальное	70	70
	Выраженное	15	10
Число элементов сыпи	2–5	25	30
	6–10	50	45
	> 10	25	25
Болезненность, зуд, жжение в очаге высыпаний, %	Нет	5	10
	Минимальные	75	75
	Выраженные	20	15
Длительность рецидивирующей герпетической инфекции, лет	4,0 ± 1,9	4,2 ± 2,1	
Частота рецидивов герпетической инфекции, раз/год	5,0 ± 1,8	4,9 ± 2,7	
Длительность atopического дерматита, лет	6,7 ± 1,9	6,5 ± 2,1	

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Также сопоставлялись давность заболеваемости, длительность и частота предшествующих обострений ГИ в обеих группах. При сравнении двух исследуемых групп существенных различий до начала лечения (табл. 1) по возрасту, полу, основным клиническим и анамнестическим данным не выявлено.

Рецидивы ГИ на фоне атопического дерматита характеризовались общеинфекционными симптомами (температура, недомогание, слабость), которые на фоне применения ЛЦ (табл. 2) исчезали достоверно быстрее, чем в группе с общепринятыми методами лечения (2-я).

Таблица 2

Динамика клинических симптомов герпетической инфекции в зависимости от метода терапии

Группы	1-я группа (ЛЦ) (n = 20)	2-я группа (n = 20)
Продолжительность температурной реакции, дни	0,9 ± 0,2*	1,3 ± 0,1
Продолжительность недомогания, дни	1,4 ± 0,2*	2,1 ± 0,1
Продолжительность подсыпаний, дни	0,8 ± 0,4	1,1 ± 0,3
Сроки эпителизации эрозий, дни	6,1 ± 0,2*	7,4 ± 0,3
Сроки исчезновения жжения, зуда, боли, дни	2,1 ± 0,3*	3,0 ± 0,2

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Особенно важно, что в результате использования топической иммуномодуляции отмечено сокращение периода высыпаний, ускорение сроков эпителизации эрозий, исчезновения признаков локального воспаления у больных 1-й группы в сопоставлении со 2-й (табл. 2).

По итогам диспансерного наблюдения констатируется, что обострение ГИ у больных атопическим дерматитом отмечалось в течение 6 месяцев в 1-й группе в 15%, во 2-й – в 35% случаев.

Побочных явлений при применении ЛЦ у пациентов 1-й группы не зафиксировано, переносимость препарата была хорошей.

Таким образом, использование ЛЦ в комплексном лечении больных с ГИ на фоне атопического дерматита при практически отсутствующих побочных эффектах препарата способствует динамичному исчезновению основных клинических симптомов заболевания, снижает число обострений ГИ.

Достигнутые клинические эффекты ЛЦ в отношении течения ГИ у больных атопическим дерматитом, наиболее вероятно, связаны с тем, что данный препарат обладает иммунокорригирующим и противовоспалительными свойствами [2, 4, 6] и потенцирует действие противовирусной терапии. Важно подчеркнуть, что использование иммуномодулятора в виде топического средства позволяет минимизировать возможные риски отрицательных эффектов препарата на течение иммунозависимой патологии – атопии.

Выводы

У больных герпетической инфекцией на фоне атопического дерматита в комплек-

се терапевтических мероприятий наряду с противовирусными средствами целесообразно использовать линимент циклоферона по две аппликации в день на пораженные слизистые и кожные покровы курсом 7 дней, что способствует более энергичной регрессии основных клинических проявлений заболевания и снижает частоту рецидивов герпетической инфекции.

Список литературы

1. Баринский И.Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение. – М.: Медицина, 1994. – 342 с.
2. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2006. – 237 с.
3. Терапия различных клинических проявлений герпетической болезни / В.А. Исаков, А.Л. Коваленко, В.В. Краснов, М.Г. Романцов, Т.С. Рыбалкина // Клиническая дерматология и венерология – 2010. – № 4. – С. 25–31.
4. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей. – СПб., 2006. – 96 с.
5. Нестеренко В.Г., Бежало В.А., Ловенецкий А.Н. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека: руководство для врачей. – М., 1998. – 46 с.
6. Совершенствование терапии воспалительных заболеваний полости рта / Л.А. Соболева, А.А. Шульдяков, О.Г. Хламова, М.Г. Романцов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011 – № 8. – С. 41–45.
7. Модифицированная терапия герпетической инфекции / Т.В. Сологуб, М.Г. Романцов, Т.С. Рыбалкина, С.Б. Рыбалкин, А.Н. Смагина, В.А. Исаков, А.Л. Коваленко // Клиническая медицина. – 2011. – № 3. – С. 54–57.
8. Beck L.A., Boguniewicz M., Hata T. et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum // J Allergy Clin Immunol. – Aug 2009. – № 124(2):260-9, 269.e1-7.
9. Birek I. C., Ficarra G. The diagnosis and management of oral herpes simplex infection // Current Infectious Disease Reports. – 2006. – Vol. 8. – P. 181–188.
10. Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients // Oral.

Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 1998. – Vol. 86. – P. 432–437.

11. Lubbe J., Sanchez-Politta S., Tschanz C., Saurat J.H. Adults with atopic dermatitis and herpes simplex and topical therapy with tacrolimus: what kind of prevention // Arch Dermatol. – May 2003. – № 139(5). – P. 670–1.

12. Peng W.M., Jenneck C., Bussmann C. et al. Risk factors of atopic dermatitis patients for eczema herpeticum // J Invest Dermatol. – May 2007. – № 127(5). – P. 1261–3.

13. Wollenberg A., Zoch C., Wetzel S., Plewig G., Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases // J Am Acad Dermatol. – Aug 2003. – № 49(2). P. 198–205.

References

1. Barinskij J.F. Herpes: etiology, diagnosis and treatment. Moscow.: Medicine, 1994. 342 p.

2. Ershov F.I. Antiviral drugs, 2nd edition. / F.I. Ershov. M.: Medicine, 2006. 237 p.

3. Isakov V.A., Kovalenko A.L., Krasnov V.V., Romantsov M.G., Rybalkina T.S. Therapy of various clinical manifestations of HSV disease / Clinical dermatology and venereology 2010. no. 4. pp. 25–31.

4. Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Herpes virus infection: Recommendations for physicians. St-Petersburg, 2006. 96p.

5. Nesterenko V.G., Begalo V.A., Lovenetsky A.N. The clinic, treatment and laboratory diagnosis of human disease herpesvirus // Manual for Physicians. M., 1998. 46 p.

6. Sobolev L.A., Shuldyakov A.A., Hlamova O.G., Romantsov M.G. Improved treatment of inflammatory diseases of the oral cavity // Experimental and Clinical Pharmacology. 2011 № 8. P. 41–45.

7. Sologub T.M., Romantsov M.G., Rybalkina T.S., Rybalkin S.B., Smagina A.M., Isakov V.A., Kovalenko A.L. Modi-

fied therapy of herpetic infection / Clinical Medicine. 2011. no. 3. pp. 54–57.

8. Beck L.A., Boguniewicz M., Hata T. et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol. Aug 2009, 124 (2):260-9, 269.e1-7.

9. Birek I. C., Ficarra G. The diagnosis and management of oral herpes simplex infection // Current Infectious Disease Reports. 2006, Vol. Eight. pp. 181–188.

10. Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod., 1998. Vol. 86. pp. 432–437.

11. Lubbe J., Sanchez-Politta S., Tschanz C., Saurat J.H. Adults with atopic dermatitis and herpes simplex and topical therapy with tacrolimus: what kind of prevention? Arch Dermatol. May 2003, 139(5):670-1.

12. Peng W.M., Jenneck C., Bussmann C. et al. Risk factors of atopic dermatitis patients for eczema herpeticum. J Invest Dermatol. May 2007;127(5):1261–3.

13. Wollenberg A., Zoch C., Wetzel S., Plewig G., Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. J Am Acad Dermatol. Aug 2003, 49 (2) :198–205.

Рецензенты:

Моисеева И.Я., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Агеев И.С., д.м.н., профессор, зав. курсом клинической онкологии медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 12.09.2012.

УДК 617-089.844

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНОЙ ПЛАСТИНЫ В УРОГИНЕКОЛОГИИ

¹Баулина О.А., ²Вихрев Д.В., ²Федорова М.Г., ²Баулин А.В.,¹Баулин В.А., ³Венедиктов А.А.¹ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, Пенза, e-mail: giuv@sura.ru;²ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: cniit@pnzgu.ru;³ООО «КАРДИОПЛАНТ», Пенза, e-mail: venediktovpenza@gmail.com

Авторами проведено экспериментальное исследование по биоинтеграции ксеноперикардиальной пластины в мочевые пути. Эксперимент проходил в два этапа: in vitro и in vivo. Эксперимент in vitro проводился для изучения физико-химических свойств ксеноперикарда в моче. Использовались условия, максимально приближенные к человеческому организму. Ксеноперикард помещался в темную тару при температуре 36–38°C с регулярной заменой мочи человека (5 раз в сутки). Экспериментальные исследования in vivo заключались в изучении биоинтеграции ксеноперикарда в мочевые пути для анализа тканевых реакций организма на пластину. Исследование проведено на 4 половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла. Было обнаружено, что под воздействием мочи полностью перестраивается коллагеновая структура перикарда и появляется эпителизация со стороны слизистой оболочки. Полученные положительные результаты позволяют начать применение ксеноперикарда в урогинекологии в клинической практике.

Ключевые слова: ксеноперикардиальная пластина, урогинекология

THE STUDY OF XENOPERICARDIAL PLATES USING PERSPECTIVES IN THE UROGYNECOLOGY (EXPERIMENTAL STUDY)

¹Baulina O.A., ²Vihrev D.V., ²Fedorova M.G., ²Baulin A.V., ¹Baulin V.A., ³Venediktov A.A.¹Penza state postgraduate medical institute, Penza, e-mail: giuv@sura.ru;²Penza state university, Penza, e-mail: cniit@pnzgu.ru;³«Kardioplant» Ltd., Penza, e-mail: venediktovpenza@gmail.com

The authors performed experimental study of biointegration of xenopericardial plates in the urinary tract. Experiment had two parts: in vitro and in vivo. The first part was performed to study the physical and chemical preferences of the xenopericard in the urine, conditions were almost like inside the human body. Xenopericard was placed in the dark container with 5 times a day changing urine, which temperature was between 36 and 38 grades. The experiment in vivo included the study of biointegration of the xenopericard in the urinary tract to analyze the tissue reaction. The study was performed on 4 mature male «Shinshilla» rabbits. It was found, that under urinary influence the collagen structure of the pericard fully transforms and the epithelization from the mucous side occurs. Obtained good results allow the start of applying the xenopericard in urogynecological clinical practice.

Keywords: xenopericardial plate, urogynecology

С совершенствованием всех областей хирургии, в том числе урологии и гинекологии, все большее развитие получают современные реконструктивно-восстановительные операции [1, 11]. К реконструктивно-восстановительным операциям в урогинекологии можно отнести следующие: укрепление тазового дна при выпадении внутренних органов, пластика мочевого пузыря при резекции или травме органа, лечение недержания мочи у женщин, пластика мочеточников, укрытие культи почки и так далее [8]. При этом современными исследователями акцент сделан на производство и внедрение в качестве имплантов синтетических материалов (различных полимеров) [4, 7, 10]. Обладая рядом положительных качеств, все синтетические изделия имеют главный недостаток – они не интегрируют полностью внутри организма, поэтому являются инородным телом и могут служить потенциальным источником инфекции [5, 9].

Накопленный положительный опыт по применению ксеногенных материалов в сердечно-сосудистой хирургии и герниологии, в частности ксеноперикарда, натолкнул ряд ученых на проведение исследований по возможностям их использования в ряде других направлений [3, 6]. Однако упоминания о подобных исследованиях в литературе встречаются крайне редко [13]. К преимуществам использования ксенотрансплантатов относятся: отсутствие необходимости в дополнительном оперативном вмешательстве на больном с целью получения аутоотрансплантата, ликвидация риска заражения через чужеродный трансплантат, минимальная частота инфекционных осложнений [2].

Целью исследования явилось экспериментальное изучение возможности применения ксеноперикардиальной пластины в качестве импланта в урогинекологии.

Материалы и методы исследования

В качестве материала была использована ксеноперикардальная пластина, представляющая собой химико-ферментативно обработанный перикард теленка, состоящий из волокон коллагена и эластина.

Ксеноперикард является коллагеновой структурой. Достоинствами коллагена и полученных на его основе коллагеновых материалов для медицины являются: отсутствие токсических и канцерогенных свойств, слабая антигенность, высокая механическая прочность и устойчивость к тканевым ферментам, регулируемая скорость лизиса в организме, способность образовывать комплексы с биологически активными веществами, стимуляция регенерации собственных тканей организма. Коллагены применяются и в урогинекологии. В последние 10–15 лет активно обсуждаются вопросы, связанные с применением коллагена при лечении стрессового недержания мочи у женщин. Первые результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности данного метода [12]. Однако небольшое количество наблюдений и быстро развивающийся рынок новых материалов требуют дальнейшего, более тщательного изучения данного вопроса.

Коллаген представляет собой фибриллярный белок, являющийся компонентом внеклеточного матрикса соединительных тканей. Это самый распространенный белок в организме человека, на его долю приходится примерно 30 % от общего количества белков. Существует 19 типов коллагена, различающихся по первичной структуре пептидных цепей, образование которых детерминировано разными генами. Наиболее распространенным коллагеном в организме является коллаген I типа. Коллаген синтезируют и секретируют в межклеточную среду многие клетки, но в количественном отношении главными продуцентами коллагена являются клетки фибробластного ряда соединительной ткани.

Эксперимент *in vitro* проводился нами для изучения физико-химических свойств ксеноперикарда в моче. В эксперименте *in vitro* использовались условия, максимально приближенные к человеческому организму. Ксеноперикард помещался в темную тару при температуре 36–38 °C с регулярной заменой мочи человека (5 раз в сутки). В процессе проведения эксперимента изучались физико-химические свойства ксеноперикарда, выдержанного в моче в течение 1, 2, 3, 4, 5 и 6 недель. Из каждого кусочка после фиксации формалином, проводки через спирты возрастающей концентрации и заливки в парафин был получен микропрепарат. Препарат окрашивался по стандартной методике гематоксилином-эозином. Затем с каждого микропрепарата были сделаны по 10 микрофотографий с использованием микроскопа фирмы «Carl Zeiss» и фотографической насадки на микроскоп «Axioskop». На каждой фотографии были проведены 10 замеров толщины ксеноперикарда посредством программы «Axiovision». Полученные данные обрабатывались программой статистической обработки данных «Micromed».

Экспериментальные исследования *in vivo* заключались в изучении биоинтеграции ксеноперикарда в мочевые пути для анализа тканевых реакций организма на пластину. Исследование проведено на 4 половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла массой до 3,5 кг. Эксперимент включал размещение ксеноперикардальной пластины в теле мочевого

пузыря гладкой поверхностью в просвет пузыря, ворсинчатой – к брюшине. Пластина фиксировалась рассасывающимся шовным материалом со средним сроком рассасывания нитью Safil 3/0 колющей иглой HS1/2 17 мм. Выведение животных из опыта производили через 6 месяцев и 12 месяцев.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе наблюдения *in vitro*: при простом исследовании в световом микроскопе различий в состоянии волокон ксеноперикарда обнаружить не удалось. Было проведено морфометрическое исследование, при котором измерялась средняя толщина ксеноперикарда, находившегося в моче в течение различного времени. Результаты исследования представлены в таблице.

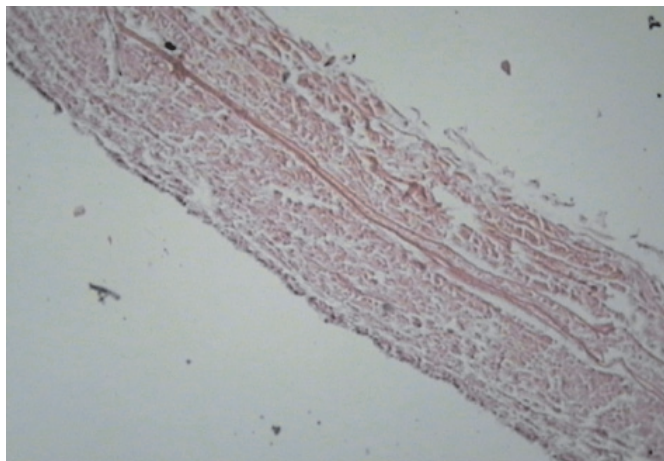
Морфометрические изменения ксеноперикардальной пластины в моче

Срок пребывания ксеноперикарда в моче, недели	Средняя толщина ксеноперикарда, мкм
1	759,43
2	780,91
3	784,02
4	613,61
5	473,48
6	431,68

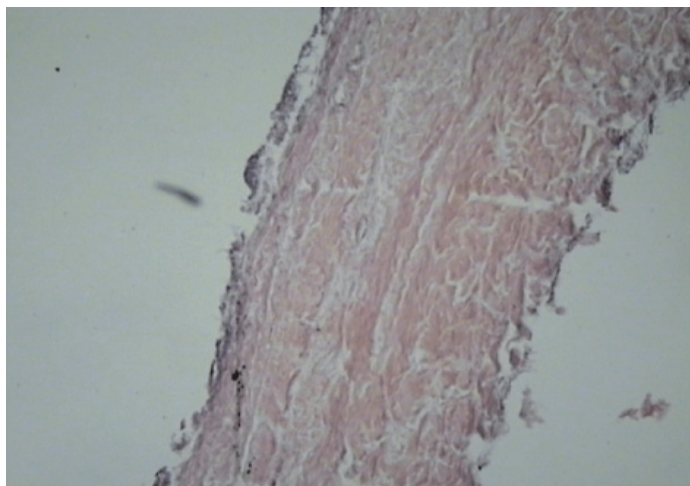
Нами отмечено, что в первые 3 недели происходило некоторое увеличение толщины ксеноперикарда, но это говорит, скорее всего, о набухании его волокон (рис. 1, 2).

В последующем толщина уменьшалась, достигнув к концу 6 недель значений, в два раза ниже исходных (рис. 3). В изученных препаратах эксперимента *in vivo*: гистологическому исследованию подверглись микропрепараты, изготовленные из фрагментов стенки мочевого пузыря, содержащих имплантат. Окраску соединительной ткани производили гематоксилином и эозином. Изучали основные морфологические параметры тканевой реакции. За время наблюдения отторжения материала и развития инфекционных или иных осложнений не отмечено. Через 6 месяцев после имплантации отмечена умеренная нейтрофильная инфильтрация в зоне оперативного вмешательства (рис. 4).

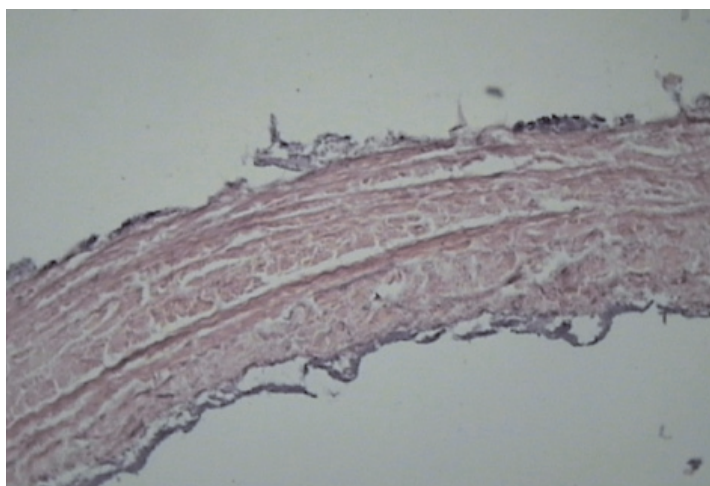
Через год в препаратах нейтрофильная и макрофагальная инфильтрация отсутствуют. Вокруг ксеноперикарда определяется грануляционная ткань с новообразованными сосудами. В зоне имплантации ксеноперикардальной пластины полностью отсутствуют признаки воспаления. Видны участки новообразованной соединительной



*Рис. 1. Состояние ксеноперикарда в моче через 1 неделю.
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 40$*



*Рис. 2. Состояние ксеноперикарда в моче через 3 недели.
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 40$*



*Рис. 3. Состояние ксеноперикарда в моче через 6 недель.
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 40$*

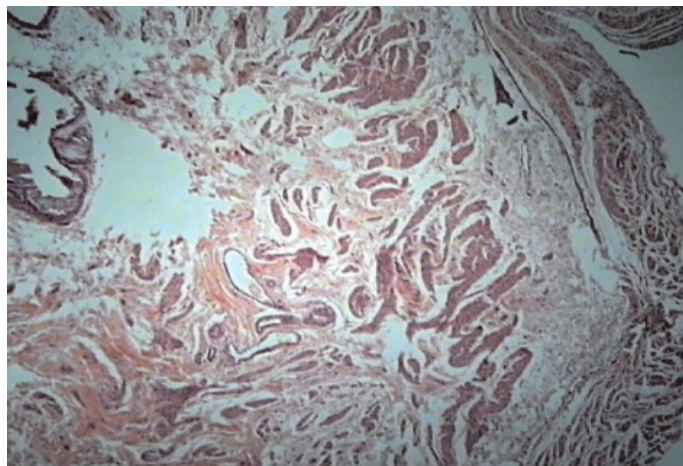


Рис. 4. Фрагменты ксеноперикардальной пластины в стенке мочевого пузыря через 6 месяцев. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 40$

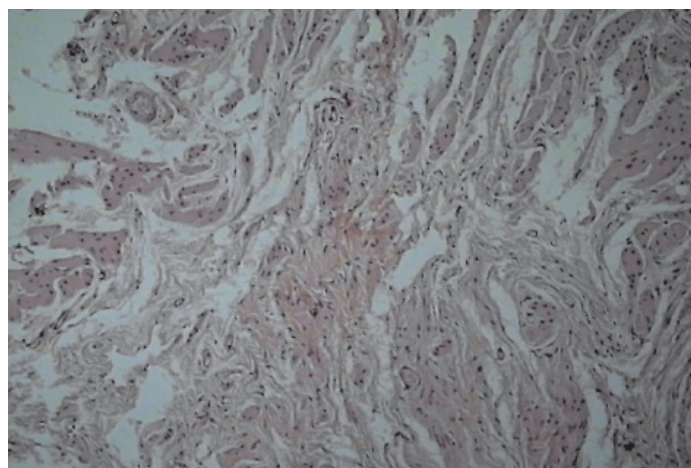


Рис. 5. Отсутствие нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации в зоне имплантации ксеноперикардальной пластины через 1 год. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$

ткани, практически полностью проросшей ткань ксеноперикарда. Слизистая оболочка полностью восстановлена (рис. 5).

Заключение

На основании данных экспериментальных исследований мы сделали выводы, что ксеноперикард может быть использован в качестве пластического материала в урогинекологии. Его инертные свойства позволяют адаптироваться к ткани мочевых путей, пройдя этап асептического воспаления, и в течение полугода полностью заместиться собственной соединительной тканью человека. Как видно из эксперимента под воздействием мочи полностью перестраивается коллагеновая структура перикарда и появляется эпителизация со стороны слизистой оболочки.

Список литературы

1. Белоусов А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. – СПб.: Медицина, 1998. – С. 21.
2. Биосовместимость / под ред. В. И. Севастьянова. – М.: ИЦ ВНИИ Геосистем, 1999. – 368 с.
3. Гуляев В.А. Гомоартериальный протез в реконструктивной хирургии магистральных артерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 19 с.
4. Гусев С.А., Щеплев П.А., Гарин Н.Н., Борисенко Г.Г. Разработка подходов к оценке имплантируемых трехмерных полимерных материалов для тканевой инженерии // Перспективные материалы. – 2005. – № 6. – С. 49–56.
5. Морфология тканей при использовании протезов из полипропилена и политетрафлена / С.В. Иванов, И.С. Иванов, А.А. Должников, А.А. Мартынецев, А.В. Цуканов, Р.А. Мамедов // Анналы хирургии. – 2009. – № 3. – С. 59–64.
6. Кармадонов А.В. Применение модифицированного ксеноперикарда в хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 2009. – 22 с.

7. Синтетические материалы в хирургии тазового дна / В.И. Краснополянский, А.А. Попов, С.Н. Буянова и др. // *Акуш. и гинекол.* – 2003. – № 6. – С. 6–8.
8. Оперативная урология классика и новации / Л.Г. Мангадзе, Н.А. Лопаткин, О.Б. Лоран и др. – М.: Медицина, 2003. – С. 484–646.
9. Ратнер Г.Л., Сидельман К.Н. Тканевая реакция на имплантацию некоторых синтетических материалов // *Эксперим. хирургия и анестезиология.* – 1963. – № 3. – С. 57–58.
10. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – 400 с.
11. Dawson C. Urological trauma and bladder reconstruction / C. Dawson, H. Whitfield // *BMJ.* – 2006. – № 312. – P. 1352–4.
12. Kaene D.P., Sims T.J., Abrams P. et al. Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence // *Obstet Gynecol.* – 1997. – 104 (9). P. 994–8.
13. Sternberg K., Selent C., Hakansson N., Toollner J., Langer T., Seiter H., Shcmitz K.P. Bioartificial materials in Urology // *Urologe A.* – 2004 Oct. – №43 (10). – P. 1 200–7.
6. Karmadonov A.V. Primenenie modifitsirovannogo ksenoperikarda v khirurgicheskom lechenii gryzh peredney bryushnoy stenki. Avtoref. dis. kand. med. nauk, Kemerovo, 2009, 22 p.
7. Krasnopol'skiy V.I., Popov A.A., Buyanova S.N. et al. Sinteticheskie materialy v khirurgii tazovogo dna. Akusherstvo i ginekologiya, 2003, no. 6, pp. 6–8.
8. Operativnaya urologiya klassika i novatsii. L.G. Managadze, N.A. Lopatkin, O.B. Loran et al. Moscow, Medicine, 2003, pp.
9. Ratner G.L., Sidelman K.N. Tkanevaya reaktsiya na implantatsiyu nekotorykh sinteticheskikh materialov. Experimentalnaya khirurgiya i anesteziologiya, 1963, no. 3, pp. 57–58.
10. Shtilman M.I. Polimery mediko-biologicheskogo naznacheniya. Moscow, IKTs «Akademkniga», 2006, 400 p.
11. Dawson C. Urological trauma and bladder reconstruction / C. Dawson, H. Whitfield // *BMJ.* 2006. 312: 1352–4.
12. Kaene D.P., Sims T.J., Abrams P. et al. Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence // *Obstet Gynecol.* 1997. 104 (9): 994–8.
13. Sternberg K., Selent C., Hakansson N., Toollner J., Langer T., Seiter H., Shcmitz K.P. Bioartificial materials in Urology // *Urologe A.* 2004 Oct; 43 (10): 1 200–7.

References

Рецензенты:

Черепанин А.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии № 1 Лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва;

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

Работа поступила в редакцию 09.10.2012.

УДК 616.71-007.234: 618.17

РЕПАРАТИВНОЕ КОСТЕОБРАЗОВАНИЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Бегимбетова Н.Б., Свешников А.А.

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»
им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ, Курган, www.ilizarov.ru

Возникающие под влиянием стресс-факторов отклонения в МЦ как в сторону ускорения (пройоме-
норея), так и увеличения продолжительности менструации (полименорея), а также разница в количестве
выделявшейся крови при нормальной цикличности (гипоменорея) не приводят к изменению минеральной
плотности костей скелета. Исключением явилась гиперменорея, при которой минеральная плотность костей
(МПК) была снижена на 6% ($p < 0,05$). Задержка менструации с последующим ускоренным циклом (опсо-
пройоме-норея) приводила к уменьшению МПК на 17%. Такое же изменение отмечено при промежутках
между менструациями более 35 дней (опсоолигоменорея). При опсоменорее, когда менструация задержи-
валась до трех месяцев, МПК снижена на 21%. При ритме менструации одна в 2–3 месяца (олигоменорея)
МПК была ниже нормального значения на 25%. Величина снижения при аменорее составляла 26–35%.
Через 2 месяца после травмы конечностей при ненарушенном менструальном цикле суммарное количество
минералов во всем скелете было ниже нормы на 4%, при нарушенном – на 19%. В поясничном отделе по-
звоночника – на 5 и 10%, в шейках бедренных костей – на 9 и 14%. В пространстве Варда деминерализация
составила соответственно 4 и 20%. В большом вертеле изменения более заметные – 14 и 25%. В прокси-
мальном отделе бедренной кости уменьшение МПК было на 8% и 14%.

Ключевые слова: переломы, уравнивание длины конечностей, менструальный цикл, остеопороз

REPARATIVNOE KOSTEOBRAZOVANIE AT INFRINGEMENTS OF MENSTRUAL CYCLE

Begimbetova N.B., Sveshnikov A.A.

Federal state institution «Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology
and Orthopaedics» M. Ulianova, Kurgan, www.ilizarov.ru

Emerging under the influence of stress factors in the MC as to accelerate (projomenoreâ) and increase the
length of menstruation (polimenoreâ), as well as the difference in the number of normal cycles provided blood
(gipomenoreâ) do not lead to changes in bone mineral density of the skeleton. The exception was gipermenoreâ, in
which the MP was reduced by 6% ($p < 0,05$). Delayed menarche followed by an accelerated cycle (opsoprojomenoreâ)
resulted in a decrease of the IPC at 17%. The same change observed in the intervals between menstruaciâmi more
than 35 days (opsooligomenoreâ). When opsomenoree when menstruation delayed up to three months, the IPC
was reduced by 21%. When the rhythm of one menstruation in 2–3 months (oligomenorrhea) IPC below normal
value by 25%. The decrease was 26–amenorrhoea may be used by 35%. Over 2 months after the trauma of the
extremities in the menstrual cycle, the total number of undisturbed minerals around the skeleton was below normal
at 4%, when disturbed – at 19%. In the lumbar spine-the 5% and 10%, the šejkah – femur at 9 and 14%. In the
space of demineralizaciâ Warda respectively 4 and 20%. In a large spit changes more visible – 14 and 25%. In the
proksimal'nom Division of the femur reduces the IPC was at 8 and 14%.

Keywords: fractures, limb lengthening, menstrual cycle, osteoporosis

*Травма поражает целый ор-
ганизм гораздо больше и глубже,
чем это себе представляют.*

Н.И. Пирогов

При лечении переломов методом чрес-
костного остеосинтеза, а также при фор-
мировании регенератов для замещения
дефектов костной ткани и уравнивания
длины укороченной конечности травмато-
логи и ортопеды все внимание сосредото-
чивают на прочности фиксации аппаратом
Г.А. Илизарова костных фрагментов или
на проведении distraction, полагая, что
это гарантирует интенсивное развитие ре-
паративного процесса (РП). Но есть целый
ряд других факторов, которые также су-
щественно влияют на РП, в частности, по-
ловые гормоны. У мужчин клетки Лейдига
функционируют постоянно и максимальное

снижение тестостерона составляет 30%.
У женщин изменения содержания эстради-
ола более существенное, так как он синте-
зируется в фолликуле яичника, которые при
стрессе (вследствие травмы) могут оста-
навливаться в развитии и даже наступать
их атрезия. Если не принять срочных мер,
то менструальный цикл (МЦ) может быть
нарушен в течение нескольких месяцев, то
есть как раз в то время, когда должен ак-
тивно протекать репаративный процесс,
и даже может наступить аменорея. При та-
кой ситуации активность РП существенно
снижается вплоть до полного прекращения,
и больные часто задают врачу один и тот же
вопрос: «Доктор, когда же срастется у меня
перелом или когда у меня минерализуется
регенерат? Ведь прошло уже 6 месяцев». Врач же безнадежно разводит руками и го-
ворит: «Будем надеяться, что в ближайшее
время!» Такая неопределенность обуслов-

лена тем, что он не знает причин возникновения замедленного развития РП. Находясь «под гипнозом» теории о том, что аппарат Г.А. Илизарова обеспечивает очень быстрое сращение, врач не пытается обстоятельно изучить возможные причины нарушения РП [9, 10]. А суть здесь такова: с места повреждения костей и мягких тканей в кору головного мозга устремляется импульсация, и здесь начинает функционировать доминанта. Поэтому в гипоталамусе возникает торможение и уменьшается образование нейrogормонов (либеринов), в частности, фол- и люлиберинов, а в гипофизе поэтому происходит недостаточное образование гонадотропинов. Гипофиз также в большей или меньшей мере освобождается от тормозящего влияния гипоталамуса и это приводит к увеличению концентрации пролактина (ПЛ) (он секретируется лютеотропными клетками передней доли гипофиза).

Изменение концентрации эстрогенов (эстрадиола, который в печени превращается эстриол, эстрона – он образуется как в яичниках, так и из андростендиона надпочечникового или гонадного происхождения) имеет существенное значение для состояния костной ткани, в частности, для сохранения на постоянном уровне минеральных веществ в скелете. Наиболее физиологически активным из них является эстрадиол. В норме в середине МЦ он приводит к массивной продукции лютеинизирующего гормона (ЛГ), который запускает овуляцию. В силу увеличения концентрации ПЛ и сниженного содержания гонадотропинов оказывается тормозящее влияние на МЦ [7].

При травме вследствие существенного снижения концентрация гормонов нарушаются различные физиологические функции организма, хотя и формируются адаптивные физиологические изменения, направленные на восстановление гомеостаза. Эти изменения должны привлечь внимание клиницистов к тому, что в условиях функционально измененного МЦ и функций других органов РП в любом случае будет протекать слабее, чем хотелось бы [10]. Изучение механизма гормональных изменений и принятие необходимых мер позволяет избежать перехода функциональных изменений в патологические, вызывающие отклонения и в минеральной плотности МПК костно-суставной системы.

Изучение МЦ после травм и при уравнивании длины конечностей представляет не только научный, но и практический интерес, основанный на том, что циклические изменения в системе нейrogормональной регуляции, яичниках и гормонально зависимых органах половой сферы сопровождаются колебани-

ями функционального состояния нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем организма, от которых зависит, в частности, синтез коллагена и активность других слагаемых [4, 11].

Уменьшение концентрации эстрогенов приводит не только к снижению минеральной насыщенности костей, но и к сокращению синтеза белка и увеличению выведения азота из организма. Снижается их воздействие на белковую матрицу кости, происходит потеря кальция и фосфора. При сниженной концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ослабляется влияние на репаративный процесс мембранного фермента – аденилатциклазы. Это приводит к уменьшению образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), выполняющего роль внутриклеточного посредника в реализации биологического действия ФСГ. В связи с уменьшением образования цАМФ ослабляется активность протеинкиназы, участвующей в фосфорилировании функционально важных белков. В итоге ослабляется генетически детерминированная специфическая функция клеток мишеней [7]. Снижается обмен веществ в кости и функциональное состояние остеогенных клеток соединительной ткани костного мозга. Фибробласты меньше синтезируют проколлагена – предшественника коллагена. Меньше образуются коллагеновых фибрилл, ориентированных в одном направлении, образующих костный матрикс, составляющий 90% всех белков кости (остеокальцин составляет 1–2% от этого количества). Об этом важно знать не только при травме, но и при РП для уравнивания длины конечностей. Усиливается отрицательное воздействие паратиреоидного гормона (ПТГ) на скелет, поэтому усиливается деминерализация и резорбция костей скелета [10].

Малая изученность процесса РП обусловлена в том числе и тем, что до сих пор не было фактически точного метода для изучения минеральной плотности костей (МПК) скелета. Применение неинвазивного метода рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии позволило проводить исследования МПК на высоком научном уровне. Поэтому состояние МЦ должно быть предметом особого внимания травматологов и ортопедов, так как эстрогены способствуют повышению активности остеобластов [8]. Такие исследования имеют большое социально-экономическое значение, так как от остеопороза страдают 80% пожилых женщин [6].

В задачу нашего исследования входило изучение влияния нарушений МЦ на МПК

скелета при травмах и формировании регенерата для уравнивания длины конечностей.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 246 женщин в возрасте 18–40 лет. Из них 56 были после травм нижних конечностей (голень, бедро) и 190 после ортопедических операций (уравнивание длины голени и бедра). Минеральную плотность костей (МПК) скелета определяли на рентгеновском двухэнергетическом костном денситометре фирмы «GE/Lunar Corp.» (США) серии DPX, модель NT. Измерения выполняли в стандартных точках: поясничном отделе позвоночника, проксимальных третях бедренных костей (шейка, пространство Варда, большой вертел, диафиз) и всем теле. В позвоночнике наряду с МПК (г/см²) определяли суммарное содержание минералов в граммах в каждом позвонке, а также суммарную величину в L₂-L₄.

Для анализа состояния МЦ женщины один раз в месяц заполняли анкету, которая позволяла не только судить о характере нарушений МЦ, но и всесторонне учесть состояние эмоциональности и сна.

О степени выраженности стресса судили по концентрации гормонов – АКТГ, кортизола, альдостерона, соматотропина, цАМФ, которые определяли в сыворотке крови методом радиоиммунологического анализа и радиоконкурентным методом. Для выяснения механизма нарушений определяли содержание гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) и пролактина (ПЛ), а также половых гормонов – эстрадиола и прогестерона.

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0» возможностей Microsoft Excel. Достоверность полученных результатов обеспечивалась применением стандартных диагностических методик и t-критерия Стьюдента.

После анализа всех указанных данных формировали две группы больных:

- 1) с сохраненным;
- 2) с нарушенным циклом (опсопройоменорея, опсоолигоменорея, опсоменорея и олигоменорея и аменорея) МЦ.

В контрольную группу входили здоровые женщины аналогичного возраста без нарушений МЦ.

Результаты исследований и их обсуждение

Травма. Суммарное количество минералов в скелете через 2 месяца при сохраненном цикле было на 4% меньше, чем в норме, а при нарушенном – 19% (табл. 1). В поясничных позвонках соответственно на 5 и 10%. В шейках бедренных костей – 9 и 14%. В пространстве Варда – 4 и 20%. В большом вертеле – 14 и 25%. В диафизе – 6 и 10%. Во всей проксимальной трети большеберцовой кости – 8 и 14% (табл. 2).

Таблица 1

Рост и масса тела, суммарное количество минералов в скелете, его минеральная плотность (МПК) у женщин через 2 месяца после травмы при нормальном и нарушенном менструальном цикле (M ± SD)

Состояние МЦ	n	Рост, см	Масса тела, кг	Всего минералов в скелете (кг)	Площадь скелета, м ²	МПК всего скелета, г/см ²	Процент убыли минералов
Контроль (возраст 21–25 лет)	13	164,6 ± 2,0	59,4 ± 3,08	2,618 ± 0,133	2,23 ± 0,07	1,174 ± 0,038	
Через 2 месяца после травмы при нормальном цикле	17	161,3 ± 2,1	66,8 ± 4,41	2,515 ± 0,125	2,21 ± 0,10	1,138 ± 0,033	–4
Через 2 месяца после травмы при нарушенном цикле	39	159,6 ± 1,7	61,9 ± 3,78	2,132* ± 0,094	2,10 ± 0,15	1,015 ± 0,052	–19

Таблица 2

Суммарное количество минералов в проксимальных отделах бедренных костей, их минеральная плотность (МПК) у женщин через 2 месяца после травмы при нормальном и нарушенном менструальном цикле (M ± SD)

Состояние МЦ	Проксимальный отдел бедренной кости слева			Проксимальный отдел бедренной кости справа			Процент убыли минералов
	Всего минералов, г	Площадь, см ²	МПК, г/см ²	Всего минералов, г	Площадь, см ²	МПК, г/см ²	
Контроль (возраст 21–25 лет)	33,327 ± 0,704	30,49 ± 0,74	1,093 ± 0,043	33,338 ± 0,766	30,53 ± 0,74	1,092 ± 0,031	
Через 2 месяца после травмы при нормальном цикле	30,684* ± 0,562	30,55 ± 0,63	1,004 ± 0,028	30,671* ± 0,419	30,51 ± 0,85	1,005 ± 0,029	–8
Через 2 месяца после травмы при нарушенном цикле	28,657* ± 0,365	30,52 ± 0,57	0,939 ± 0,038	28,669* ± 0,226	30,59 ± 0,58	0,937 ± 0,043	–14

Уравнивание длины конечности. Суммарное количество минералов при нормальном МЦ было уменьшено во всем скелете на 22%, при нарушенном – 31% (табл. 3). В позвоночнике деминерализация составляла соответственно 9 и 19%. В шейках бе-

дренных костей – 4 и 12%. В пространстве Варда – 13–31%. В большом вертеле – 7 и 13%. В диафизе проксимальной трети бедренной кости – 4 и 9% (табл. 4). Во всей проксимальной трети бедренной кости 6 и 17% (табл. 5).

Таблица 3

Рост, масса тела, суммарное количество минералов в скелете, его минеральная плотность (МПК) у женщин через 3 месяца уравнивания длины конечности при нормальном и нарушенном менструальном цикле ($M \pm SD$)

Состояние МЦ	n	Рост, см	Масса тела, кг	Всего минералов в скелете, кг	Площадь скелета, м ²	МПК всего скелета, г/см ²	Процент убыли минералов
Контроль (возраст 18 лет)	15	165,1 ± 4,0	56,2 ± 2,5	2,376 ± 0,104	2,12 ± 0,10	1,118 ± 0,047	
Через 3 месяца при нормальном цикле	80	156,3 ± 2,0	62,1 ± 4,3	1,845* ± 0,094	1,97 ± 0,11	0,937 ± 0,028	–22
Через 3 месяца при нарушенном цикле	110	156,6 ± 2,0	61,9 ± 3,8	1,639* ± 0,084	1,94 ± 0,12	0,844 ± 0,275	–31

Таблица 4

Суммарное количество минералов в диафизах бедренных костей, их минеральная плотность (МПК) у женщин через 3 месяца удлинения при нормальном и нарушенном менструальном цикле ($M \pm SD$)

Состояние МЦ	Диафиз бедренной кости слева			Диафиз бедренной кости справа			Процент убыли минералов
	Всего минералов, г	Площадь, см ²	МПК, г/см ²	Всего минералов, г	Площадь, см ²	МПК, г/см ²	
Контроль (возраст 18 лет)	15,985 ± 0,318	113,27 ± 0,52	1,211 ± 0,044	16,013 ± 0,523	13,25 ± 0,64	1,209 ± 0,057	
Через 3 месяца при нормальном цикле	15,344 ± 0,198	113,14 ± 0,18	1,168 ± 0,052	15,329 ± 0,462	13,26 ± 0,56	1,156 ± 0,032	–4
Через 3 месяца при нарушенном цикле	14,539* ± 0,397	113,21 ± 0,24	1,101 ± 0,047	14,527* ± 0,597	13,27 ± 0,42	1,095 ± 0,045	–9

Таблица 5

Суммарное количество минералов в проксимальных отделах бедренных костей, их минеральная плотность (МПК) у женщин через 3 месяца удлинения при нормальном и нарушенном менструальном цикле ($M \pm SD$)

Состояние МЦ	Проксимальный отдел бедра слева			Проксимальный отдел бедра справа			Процент убыли минералов
	Всего минералов, г	Площадь, см ²	МПК, г/см ²	Всего минералов, г	Площадь, см ²	МПК, г/см ²	
Контроль (возраст 18 лет)	30,375 ± 0,258	29,1 ± 0,71	1,045 ± 0,077	30,273 ± 0,147	29,1 ± 0,56	1,042 ± 0,044	
Через 3 месяца при нормальном цикле	28,553* ± 0,556	28,8 ± 0,63	0,910 ± 0,038	28,536* ± 0,765	32,1 ± 0,79	0,889 ± 0,037	–6
Через 3 месяца при нарушенном цикле	25,213* ± 0,704	29,2 ± 0,48	0,863 ± 0,023	25,198* ± 0,737	28,4 ± 0,62	0,785 ± 0,042	–17

Для изучения влияния МЦ на репаративное костеобразование нами были взяты два наиболее часто встречающихся варианта лечебного процесса:

1) травма конечностей, когда происходило наложение аппарата Г.А. Илизарова, сближение костных отломков до соприкосновения, а затем наблюдение за сращением. Здесь было одномоментное мощное воздействие на организм;

2) формирование регенерата для уравнивания длины укороченной конечности.

Для этого под проводниковой анестезией производили плановую щадящую операцию. Начинали с остеотомии через небольшой разрез кожи, образовавшиеся костные фрагменты соединяли и удерживали с помощью аппарата Г.А. Илизарова в течение 7–8 дней, а затем их начинали разводить (дистракция) по 0,5–1,0 мм в сутки, чтобы

между ними формировался регенерат длиной до 8 см. В этом случае функциональное состояние организма изменялось под длительной стресс-реакцией вследствие растяжения и напряжения тканей.

При травме чаще наблюдались различные изменения МЦ вплоть до отсутствия его в течение 1,5–2 месяцев. Изменения зависели от того, на какой день менструального цикла происходила травма: если в первые 5–7 дней цикла, то изменения были наибольшими и длительными, в середине цикла – наименьшими, так как разрыв фолликула происходил во время (так и положено), и поэтому концентрация эстрадиола была практически неизменной. Это и позволило распределить травмированных больных на две группы: с измененным и неизменным циклом.

Уменьшение концентрации нейrogормонов и гонадотропинов под влиянием стресс-реакции сопровождалось нарушением МЦ, поэтому снижалось образование половых гормонов. По этой причине уменьшалась МПК скелета. Наиболее четко МПК снижалась в трабекулярной костной ткани (позвоночник, большой вертел), где активно протекают обменные процессы. Наряду со снижением концентрации гормонов уменьшался синтез белка, увеличивалось выведение азота из организма. Ослаблялось воздействие эстрогенов на белковую матрицу кости, ослаблялся обмен веществ [3]. Возникшие нарушения МЦ продолжались в течение 1,5–2 месяцев, иногда больше. Нормализация цикла без лечения происходила в течение нескольких месяцев.

Длительное напряжение тканей в процессе формирования дистракционного регенерата реже приводило к полному нарушению цикла. Чаще встречались значительные отклонения МЦ от нормы по отдельным его показателям и это также приводило к выраженным изменениям МПК скелета.

При нарушении МЦ происходили также нарушения функционального состояния нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем организма, от которых зависит, в частности, синтез коллагена и активность других слагаемых репаративного процесса [2]. В процессе остеосинтеза необходима нормальная концентрация половых гормонов, усиливающих биосинтез коллагеновых и неколлагеновых белков, растворимых липидов костного матрикса, а также фосфолипидов, способствующих лучшей дифференцировке клеток. Число рецепторов для эстрадиола на остеобластах невелико, но они обладают высокой связующей способностью. Низкая концентрация прогестерона также уменьшает синтез

специфических белков, изменяет функциональное состояние органов-мишеней [1].

Немаловажной причиной развития деминерализации при травме и уравнивании длины конечности является снижение двигательной активности. В силу этого ослабляется прямое нервное влияние нагрузки при движении на кость, изменяется диаметр кровеносных сосудов и скорость тока крови в них, нарушается проницаемость сосудов. За счет развития отека тканей из циркуляции выключается часть плазмы (30% объема циркулирующей крови). Есть тенденция к артериальной гипертензии и дистрофии миокарда. Изменения в центральной гемодинамике приводят к тому, что внутренние органы хуже снабжаются кислородом, наблюдаются изменения в слизистом и подслизистом слоях кишечника. Уменьшается масса мышц в конечности и отмечается атрофия жировой ткани. Травмированная мышечная ткань через несколько часов после восстановления кровотока теряет 75% миоглобина и фосфора, 70% креатинина и 66% калия. При длительно сниженной двигательной нагрузки в плазме уменьшается концентрация соматотропина, кальцитонина, глюкагона, катехоламинов, тиреостимулирующего гормона и паратиринина [5]. Усиливается гиперкальциемия, которая подавляет секрецию паратиреоидного гормона. Это ведет к снижению витамина D и вторичному уменьшению абсорбции кальция в кишечнике. В процессе остеосинтеза необходима нормальная концентрация эстрадиола, усиливающего биосинтез коллагеновых и неколлагеновых белков. Отмечается изменение содержания растворимых липидов костного матрикса, а также фосфолипидов [7].

Заключение

Через 2 месяца после травмы конечностей при ненарушенном менструальном цикле суммарное количество минералов во всем скелете было ниже нормы на 4% ($p > 0,05$), при нарушенном – на 19% ($p < 0,001$). В поясничном отделе позвоночника – на 5 и 10%, в шейках бедренных костей – на 9 ($p < 0,05$) и 14% ($p < 0,01$). В пространстве Варда деминерализация составила соответственно 4% ($p > 0,05$) и 20% ($p < 0,001$). В большом вертеле изменения более заметные – 14% ($p < 0,01$) и 25% ($p < 0,001$). В проксимальном отделе бедренной кости уменьшение МПК было на 8% ($p < 0,05$) и 14% ($p < 0,01$). В процессе формирования дистракционного регенерата для уравнивания длины конечностей суммарное количество минералов при нормальном МЦ было уменьшено во всем скелете

на 22%, при нарушении – на 31%. Полученные данные свидетельствуют о том, что в процессе остеосинтеза ортопедам и травматологам необходимо следить за состоянием МЦ, контролировать концентрацию эстрадиола и пролактина и при необходимости снижать уровень пролактина.

Список литературы

1. Дудич С.Е., Бегимбетова Н.Б. Механизм нарушения менструального цикла после травм и уравнивания длины конечностей // Клеточные нанотехнологии в биологии и медицине: материалы Всеросс. научн.-практ. конф. с междунар. участием. – Курган, 2007. – С. 106–107.
2. Менструальный цикл после травмы и при удлинении конечности по сравнению с умственной и физической нагрузкой / Л.В. Пролева [и др.] // Гений ортопедии. – 1997. – № 3. – С. 29–34.
3. Патраков В.В. Концентрация гормонов стресс-группы, регуляторов костеобразования и циклических нуклеотидов после травм и уравнивания длины конечностей // Остеопороз и остеопороз – проблема XXI века: матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Курган, 2009. – С. 110–111.
4. Свешников А.А. Материалы к разработке комплексной схемы коррективки функционального состояния внутренних органов при чрескостном остеосинтезе // Гений ортопедии. – 1999. – № 1. – С. 48–53.
5. Свешников А.А. Влияние оперативных вмешательств на концентрацию гормонов крови, регулирующих менструальный цикл // Гений ортопедии. – 1998. – № 1. – С. 48–53.
6. Свешников А.А. Менструальный цикл после травмы и при удлинении конечности по сравнению с умственной и физической нагрузкой // Гений ортопедии. – 1997. – № 3. – С. 29–34.
7. Свешников А.А. Концентрация гормонов, регулирующих процесс костеобразования и циклических нуклеотидов при переломах длинных костей // Ортопед. травматол. – 1987. – № 9. – С. 30–35.
8. Свешников А.А. Алгоритм для максимальной активности репаративного костеобразования при чрескостном остеосинтезе // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 148–156.
9. Свешников А.А. Основные закономерности в изменении минеральной плотности костей скелета после травм и уравнивания длины конечностей // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11, Ч. 1. – С. 126–130.
10. Свешников А.А. Причины снижения и способы восстановления активности репаративного костеобразо-

вания после травм и уравнивания длины конечностей // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10, Ч. 2. – С. 384–387.

11. Шарыпова Н.В. Изменения минеральной плотности костей скелета у студенток при нарушениях менструального цикла после экзаменационного стресса // Физиологические механизмы адаптации человека: материалы междунар. науч.-практ. конф. – Тюмень: Лаконика, 2010. – С. 154–157.

References

1. Sveshnikov A.A. Materialy k razrabotke kompleksnoy skhemi korrektyrovki funktsionalnogo sostoyaniya vnutrennikh organov pri chreskostnom osteosinteze. Geniy ortopedii. 1999. no. 1. pp. 48–53.
2. Sveshnikov A.A. Vliyaniye operativnykh vmeshatelstv na kontsentratsiyu gormonov krovi, reguliruyushchikh menstrualnii tsikl // Geniy ortopedii. 1998. no. 1. pp. 48–53.
3. Sveshnikov A.A. Menstrualniy tsikl posle travmi I pri udlinenii konechnosti / Genii ortopedii. 1997. no. 3. P. 28–33.
4. Sveshnikov A.A. Kontsentratsiya gormonov, reguliruyushchikh process kosteobrasovaniya, I tsiklicheskich nukleotidov pri perelomakh dlinnikh kostei // Ortoped. travmatol. 1987. no. 9. pp. 30–35.
5. Sveshnikov A.A. Osnovnye zakonomernosti v izmenenii mineralnoy plotnosti kostey skeleta posle travm i uravnivaniya dlini konechnostey // Fundamentalnye issledovaniya. 2011. no. 11. Ch.1. pp. 126–130.
6. Sveshnikov A.A. Prichiny snizheniya i sposobi voss-tanovleniya aktivnosti reparativnogo kosteobrasovaniya posle travm i uravnivaniya dlini konechnostey // Fundamentalnye issledovaniya. 2011. N 10. Ch.2. pp. 384–387.
7. Sveshnikov A.A. Algoritm dlya maksimalnoy aktivnosti reparativnogo kosteobrasovaniya pri chreskostnom osteosinte-se // Fundamentalnye issledovaniya. 2012. no. 4.

Рецензенты:

Колпаков В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, ГОУ ВПО «Тюменская госмедикадемия» Минздравсоцразвития РФ, г. Тюмень.

Кузнецов А.П., д.б.н., профессор, зав кафедрой анатомии и физиологии ГОУ ВПО «Курганский государственный университет», г. Курган;

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГБОУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 06.06.2012.

УДК [616.12-008.313.2-005.4-008.6-02-06:557.175.44]-07(045)

ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Бугрова И.А., ²Майскова Е.А., ²Шварц Ю.Г.

¹Клиническая больница им. С.Р. Миотворцева СГМУ, Саратов, e-mail: iabugrova@gmail.com;

²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: shwartz@forpost.ru

Обследовано 110 пациентов с кардиоваскулярной патологией (70 человек с фибрилляцией предсердий, 40 – без нарушений ритма). Выполнены общий анализ крови, исследование тиреоидных гормонов, тиреоидных антител (антиТПО) и С-реактивного белка (СРБ). У пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий (ФП) и анемического синдрома отмечены самые высокие показатели свободного трийодтиронина и антиТПО по сравнению с пациентами, у которых имелась ФП при нормальных показателях красной крови ($p < 0,05$). Также отмечена тенденция к росту показателей свободного тироксина и тиреотропного гормона у пациентов с ФП и анемией. Таким образом, при сочетании патологий (ФП + анемия) отмечается повышенная активность щитовидной железы с косвенными признаками ее функциональной автономии. Повышенная активность щитовидной железы не сопровождалась увеличением уровня маркера воспаления – СРБ. Учитывая способность тиреоидных гормонов усиливать гемопоэз, вероятно, увеличение активности железы является ответом на анемию.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, анемия, щитовидная железа

FEATURES OF THYROID STATUS PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN COMBINATION WITH ANEMIC SYNDROME

¹Bugrova I.A., ²Mayskova E.A., ²Shvarts Y.G.

¹Clinical Hospital n.a. S.R. Mirotvortseva SGMU, Saratov, e-mail: iabugrova@gmail.com;

²GBOU VPO «Saratov State Medical University n.a V.I. Razumovskogo» Minzdravsocrazvitija of Russia,
Saratov, e-mail: shwartz@forpost.ru

A total of 110 patients with cardiovascular diseases (70 with atrial fibrillation (AF), 40 – no rhythm disturbances) were examined. The investigation of hemoglobin, red blood cells, thyroid hormones, antithyroid antibodies and C-reactive protein (CRP) were done. In patients with a combination of AF and anemia observed the highest levels of free triiodothyronine and anti TPO in comparison with patients who had AF at normal levels of red blood cells and hemoglobin ($p < 0,05$). Also, there was a tendency to increase in rates of free thyroxine and thyroid-stimulating hormone in patients with atrial fibrillation and anemia. Thus, the combination of pathologies (AF + anemia) there is increased activity of the thyroid gland, with indirect signs of functional autonomy. Increased activity of the thyroid was not accompanied by increased levels of inflammatory marker CRP. Given the ability of thyroid hormone enhance hemopoiesis is likely to increase the activity of thyroid is a response to anemia.

Keywords: atrial fibrillation, anemia, thyroid gland

Анемия – независимый фактор риска более тяжелого течения сердечно-сосудистых заболеваний, обуславливающий существенные особенности в развитии и течении кардиальной патологии [7]. Факт увеличения общей и сердечно-сосудистой смертности при наличии анемии у больных кардиологического профиля, в частности, при хронической сердечной недостаточности, либо с острым коронарным синдромом подтвержден в большом количестве исследований [2, 10]. По данным исследования ARIC-study (Atherosclerosis Risk in Communities) отмечено, что пациенты с анемией имеют риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5 раза выше, чем пациенты без таковой [8]. При остром инфаркте миокарда анемия сочетается с повышенным риском развития постинфарктной стенокардии, рецидивированием инфаркта миокарда, неблагоприятным течением кардиогенного шока и развитием более тяжелых про-

явлений сердечной недостаточности после инфаркта миокарда [4]. Также получены результаты многочисленных исследований, посвященных исходам острого коронарного синдрома в зависимости от наличия анемии, в которых снижение уровня гемоглобина признается значительным фактором риска прогрессирования ИБС, развития ХСН и нарушений ритма [6,10]. Что касается аритмии, то фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее частых расстройств ритма также значительно отягощает течение и прогноз кардиальной патологии. Пожилые люди с заболеваниями сердца страдают ФП в 9,1 % случаев. ФП является независимым фактором риска смерти и может быть как следствием, так и единственной причиной ХСН [5, 9]. Среди пациентов кардиологического профиля достаточно часто встречаются больные с сочетанием ФП и анемии. Однако взаимосвязь анемического синдрома и фибрилляции предсердий,

механизмов развития этих состояний изучено недостаточно. В том числе это касается и такого важного фактора развития ФП, как нарушение функции щитовидной железы. Известно, что эндокринная система играет важную роль в регуляции эритропоэза. Влияние тиреоидных гормонов на гемопоэз изучено достаточно глубоко [3]. Однако не до конца раскрыты механизмы развития анемии под влиянием эндокринных нарушений и роль анемических состояний в формировании дисфункций тиреоидной системы. Это послужило поводом для проведения данного исследования, задача которого изучение особенности тиреоидного статуса пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия анемии.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 90 пациентов с сочетанием ИБС и артериальной гипертензии, проходивших лечение в условиях стационара, из них женщин – 58 (65%), мужчин – 32 (35%). Возраст пациентов составил от 50 до 85 лет (средний возраст – 67,9 ($\pm 8,4$) лет). Набор пациентов производился в случайном порядке в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения: возраст 50 лет и старше, совместное наличие ИБС, АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Критерии исключения: заболевания ревматической природы, перенесенный инфекционный миокардит, установленные ранее и клинически манифестные гипотиреоз, тиреотоксикоз и аутоиммунный тиреоидит, злокачественные новообразования, состояния и заболевания, которые могли осложниться анемией.

Диагноз ИБС включал в себя острые и хронические формы заболевания: нестабильную стенокардию, стенокардию напряжения II–III функциональных классов, перенесенный более 2-х месяцев назад инфаркт миокарда, ишемическую кардиомиопатию (ИКМП). ИБС подтверждалась наличием типичной клинической картины ИБС в совокупности с зафиксированными на ЭКГ эпизодами ишемии миокарда, наличием перенесенного инфаркта миокарда, и/или нарушением локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии. В исследовании учитывались любые формы ФП: пароксизмальная, персистирующая и постоянная. Наличие ФП у пациентов подтверждалось данными ЭКГ. Все пациенты получали консервативную терапию, основанную на рекомендациях ESC и ВНОК, в зависимости от формы заболевания.

Пациенты были разделены на 2 группы. В группу исследования вошли 60 человек с ФП, в группу сравнения – 30 человек без клинически значимых нарушений ритма. Длительность аритмического анамнеза в группе исследования в среднем составила 6,4 года ($\pm 8,2$ года). У пациентов обеих групп исследовались показатели общей гематологии: уровень гемоглобина, количество эритроцитов. В зависимости от наличия у пациентов анемического синдрома (по критериям ВОЗ) каждая группа была разделена на две подгруппы. Подгруппу пациентов с ФП при нормальных показателях красной крови составили 51 (85% пациентов группы исследования). В подгруппу с сочетанием ФП и анемии вошли 9 пациентов (15% пациентов группы

исследования). Пациенты с синусовым ритмом и нормальными показателями общей гематологии, которых насчитывается 25 человек (83,3% пациентов группы сравнения), составили следующую подгруппу. А пациенты с синусовым ритмом в сочетании с анемическим синдромом вошли в последнюю подгруппу в количестве 5 человек (16,7% пациентов группы сравнения). Для увеличения статистической мощности исследования с использованием указанных критериев включения и исключения были обследованы дополнительно по 10 больных с ФП и нормальным ритмом в сочетании с анемией.

У всех пациентов проведено определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св), свободного трийодтиронина (Т3св), антител к тиреопероксидазе (антиТПО), С-реактивного белка (СРБ). Использовали гематологический анализатор Beckman coulter Act 5 diff (США), иммунохемилюминесцентную систему IMMULITE 2000 (США).

Обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 97-2003, Statistica 6.0. Распределение данных проверялось на нормальность, применялось математическое ожидание (М) и стандартное отклонение (SD). В случае ненормального распределения данных для оценки выборки использовались медиана (Me) и квартили (Q). Для сравнения выделенных групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а также таблицы сопряженности и критерии хи-квадрат и Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний уровень гемоглобина у пациентов составил 134,3 г/л, средний уровень эритроцитов – $4,66 \cdot 10^{12}/л$. В целом в 16% случаев у первично обследуемых пациентов выявлена анемия (по критериям ВОЗ). Что вполне соответствует описанному в современной литературе распространению анемии у пациентов с ИБС, которое составляет от 10 до 30% [2].

Как и предполагалось, учитывая данные литературы, у пациентов с ФП средний уровень Т4св оказался выше, чем у группы контроля (без нарушений ритма). Несмотря на то, что данный показатель не выходил за рамки нормальных значений, отличие статистически значимо. И в этом случае можно говорить об относительном повышении уровня Т4св в группе пациентов с ФП. Существенных отличий остальных исследуемых показателей (ТТГ, Т3св, антиТПО, СРБ) у пациентов с ФП и без таковой не выявлено. Вместе с тем в подгруппе пациентов с сочетанием ФП и анемического синдрома средние значения Т4св, Т3св, а также ТТГ оказались несколько выше, чем у пациентов, имеющих ФП при нормальных показателях красной крови. Эти отличия для Т4св и ТТГ были статистически не значимы и в данном случае уместно говорить лишь о тенденции к повышению уровня Т4св и ТТГ у пациентов с ФП и анемией. Однако зависимость показателей Т3св от наличия

анемии оказалась достоверной. Средний уровень антител к ТПО у пациентов обеих групп оказался выше нормы, процент больных с повышением этого показателя составил 18,9%. Учитывая большую вариабельность показателя анти-ТПО у пациентов, с целью исключения влияния крайних величин на средний показатель использовалась непараметрическая статистика. Данный вид статистического анализа показал достоверное увеличение уровня анти-ТПО у пациен-

тов в подгруппе с сочетанием анемии и ФП. В данной подгруппе медиана этого показателя составила 19 (9;98) МЕ/мл, в остальных подгруппах – 9 МЕ/мл.

Наряду с тиреоидными гормонами исследовался уровень С-реактивного белка. В подгруппе пациентов с анемическим синдромом при синусовом ритме данный показатель был выше нормы, но различия этого показателя среди групп пациентов статистически незначимы.

Тиреоидные показатели и маркеры воспаления в зависимости от наличия мерцательной аритмии и анемического синдрома. $M \pm SD$ или Me (Q25;Q75)

Исследуемые показатели	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости от факторов		
	Нет анемии	Анемия	Нет анемии	Анемия	ФП	А	ФП+А
Количество пациентов	$n = 24$	$n = 16$	$n = 50$	$n = 19$	p	p	p
Показатель							
ТТГ, мМЕ/л	1,67(1,0;2,9)	1,34(1,04;3,17)	2,11(0,96;2,93)	1,77(0,05;2,92)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Т4св, пмоль/л	15,35 ± 2,84	14,45 ± 2,36	17,38 ± 4,84	22,57 ± 16,65	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Т3св, пмоль/л	4,62 ± 0,71	4,25 ± 0,79	4,47 ± 1,09	5,50 ± 2,54	> 0,05	> 0,05	0,05
Антитела к ТПО, МЕ/мл	9 (9;167)	9 (9;9)	9 (9;9)	19 (9;98)	> 0,05	> 0,05	0,05
С-РБ, мг/л	4,2(1,0;8,23)	9(1,54;21,8)	2,56(1,16;6,72)	5,09(2,07;8,69)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечания: ФП-зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; А-зависимость показателя от наличия анемии; ФП+А-зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и анемии.

Следует отметить, что среди пациентов с сочетанием ФП и анемии выявлены 2 случая гипертиреоза (Т3св = 8,85 и 10,7 пмоль/л; Т4св = 51,7 и 51,9 моль/л соответственно), которые не имели выраженных клинических проявлений. У одного из этих пациентов отмечались признаки тиреоидита (анти-ТПО = 1001 МЕ/мл).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ФП у пациентов отмечается относительно повышенная активность щитовидной железы. Данный факт является закономерным и объясняет частое развитие нарушений ритма на фоне тенденции к гипертиреозу. Однако при сочетании анемического синдрома и фибрилляции предсердий, судя по уровню гормонов, активность железы становится еще выше. Конечно, установить причинно-следственные отношения между анемией, ФП и изменениями тиреоидного статуса на данном этапе не представляется возможным. Известная способность тиреоидных гормонов усиливать синтез эритропоэтина позволяет с некоторой степенью вероятности исключить вторичность анемии. Все же вероятнее первоначальное развитие анемии и в последующем компенсаторное увеличение уровня ТТГ, Т4св и Т3св. То есть повышение уровня гормонов, которое можно рассматривать

как закономерный ответ на наличие анемического синдрома.

При этом тенденция к росту уровня ТТГ на фоне роста уровня Т3св, Т4св у пациентов с ФП и анемией также может свидетельствовать о возможной автономности щитовидной железы. Это в свою очередь является неблагоприятным фактором в прогностическом отношении, так как неконтролируемое повышение уровня гормонов щитовидной железы может привести к прогрессирующему ухудшению имеющейся сердечно-сосудистой патологии у пациентов.

Поскольку повышенная активность щитовидной железы в подгруппе больных с ФП и анемией ассоциировалась с повышением уровня анти-ТПО, то можно предположить, что это проявление одного процесса, в частности, тиреоидита. Однако уровень СРБ у данной подгруппы пациентов существенно не отличался от среднего уровня пациентов других подгрупп. Таким образом, предположение, что у пациентов с сочетанием ФП и анемического синдрома воспалительные изменения в щитовидной железе более выражены, не получило веских доказательств. Повышение уровня антител к ТПО могло быть связано как раз с более высокой реакцией аутоиммунных

механизмов на повышенную активность щитовидной железы.

Возможно и иное объяснение полученных результатов. Как известно, при анемии имеет место гипоксемия и, как следствие, в той или иной степени ишемия органов и тканей. Это в свою очередь приводит к нарушению их функций. И если рассматривать метаболизм тиреоидных гормонов, в основном их экскреция производится почками, которые относятся к той группе органов, которые реагируют на снижение концентрации кислорода в циркулирующей крови в первую очередь. И увеличение уровня гормонов в крови может быть связано со снижением их утилизации в условиях анемии и более длительной циркуляцией их в периферической крови.

Заключение

Таким образом, у больных с кардиоваскулярной патологией сочетание фибрилляции предсердий и анемии ассоциируется с повышенной активностью щитовидной железы и отдельными признаками тиреоидита. Причинно-следственные связи между этими явлениями остаются невыясненными, однако взаимоотношение в данном случае вполне вероятно.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. // *Фундаментальная и клиническая тиреология*. – М., 2007. – С. 543–546.
2. Ускач Т.М., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. Клинико-статистический анализ распространенности анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология*. – 2011. – № 1. – С. 11–17.
3. Патология крови: патофизиологические и клинические аспекты / Н.П. Чеснокова, А.В. Михайлов, Т.А. Невважай и др. – Саратов, 2002. – С. 44–48.
4. Определение значения анемии в прогнозе рецидива острого инфаркта миокарда / Ю.Г. Шварц, Т.Ю. Калюта, Р.Н. Каримов и др. // *Кардиоваскулярная практика*. – 2006. – № 4. – С. 65–69.
5. Khand A., Cleland J., Deedwania P. *Heart Fail. Rev.* – 2002. – Vol. 7. – P. 267–283.
6. Meneveau N., Schiele F., Seronde M.F., Descotes-Genon V., Oettinger J., Chopard R., Ecarot F., Bassand J.P. Anemia for Risk Assessment of Patients With Acute Coronary Syndromes, *Am J Cardiol.* – 2009. – Vol. 103. – P. 442–447.
7. Pereira A.A., Sarnak M.J. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease *KidneyIntSuppl.*, 2003, P. 32–39.
8. Sarnak M.J., Tighiouart H., Manjunath G., et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 27–33.
9. Savelieva I., Camm A. // *Oxford J. Med.* – 2003. – Vol. 5 (1). – P. 5–19.
10. Zeidman A., Fradin Z., Blecher A., Oster H.S., Avrahami Y., Mittelman M. Anemia as a Risk Factor for Ischemic Heart Disease, *IMAJ.* – 2004. – Vol. 6. – P. 16–18.

References

1. M.I. Balabolkin, E.M. Klebanova, V.M. Kreminskaja *Fundamental'naja i klinicheskaja tiroidologija* [fundamental and clinical tiroidologiya], Moscow, 2007, pp. 543–546.
2. T.M. Uskach, A.G. Kochetov, S.N. Terewenko *Kliniko-statisticheskij analiz rasprostranennosti anemii u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju* [clinical-statistical analysis of the prevalence of anemia in patients with chronic heart failure], *Kardiologija-Cardiology*, 2011, no 1, pp. 11–17.
3. *Patologija krovi: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty* [Blood pathology: pathophysiology and clinical aspects] / N.P. Chesnokova, A.V. Mihajlov i dr. Saratov, 2002, pp. 44–48.
4. *Opredelenie znachenija anemii v prognoze recidiva ostrogo infarkta miokarda* [Determining the value of anemia in the prediction of relapse of acute myocardial infarction] / Ju.G. Shwarts, T.Ju. Kaljuta, R.N. Karimov i dr. *Kardiovaskuljarnaja praktika- Cardiovascular Practice*, 2006, no. 4, pp. 65–69.
5. Khand A., Cleland J., Deedwania P. *Heart Fail. Rev.* 2002. Vol. 7. pp. 267–283.
6. Meneveau N., Schiele F., Seronde M.F., Descotes-Genon V., Oettinger J., Chopard R., Ecarot F., Bassand J.P. Anemia for Risk Assessment of Patients With Acute Coronary Syndromes, *Am J Cardiol.* 2009. Vol. 103. pp. 442–447.
7. Pereira A.A., Sarnak M.J. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease *KidneyIntSuppl.*, 2003, pp. 32–39.
8. Sarnak M.J., Tighiouart H., Manjunath G., et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *J Am Coll Cardiol.* 2002. Vol. 40. pp. 27–33.
9. Savelieva I., Camm A. // *Oxford J. Med.* 2003. Vol. 5 (1). pp. 5–19.
10. Zeidman A., Fradin Z., Blecher A., Oster H.S., Avrahami Y., Mittelman M. Anemia as a Risk Factor for Ischemic Heart Disease, *IMAJ.* 2004. Vol. 6. pp. 16–18.

Рецензенты:

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского факультета Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Лямина Н.П., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 25.06.2012.

УДК 618.3-06

ОКСИДАНТНЫЕ НАРУШЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ГЕСТОЗА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Воронцова Н.С., Конопля А.А., Мирошниченко Т.И., Медведева И.Н.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»,

Курск, e-mail: konoplya51@mail.ru

В настоящее время актуальным является исследование роли метаболического статуса в течении гестоза с целью разработки эффективных способов фармакологической коррекции данных нарушений. Целью исследования явилось определение эффективности стандартной терапии в коррекции метаболического статуса у беременных с гестозом различной степени тяжести. В работе представлены данные об изменениях ряда показателей метаболического статуса (продуктов перекисного окисления липидов, активность каталазы и супероксиддисмутазы) как в плазме крови, так и внутри эритроцитов у беременных с различной степенью тяжести гестоза. Определена эффективность использования стандартного лечения в коррекции нарушенных показателей метаболического статуса на системном уровне у пациенток с гестозом легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Установлена недостаточная эффективность использования стандартного лечения в коррекции метаболического статуса у пациенток с различной степенью тяжести гестоза.

Ключевые слова: гестоз, окислительный стресс, метаболический статус, продукты перекисного окисления липидов, эритроциты

OXIDATIVE DISTURBANCES IN THE CONDITIONS OF GESTOSIS VARIOUS SEVERITY LEVEL

Voroncova N.S., Konoplya A.A., Miroshnichenko T.I., Medvedeva I.N.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: e-mail: konoplya51@mail.ru

Now research of a role of the metabolic status in a current of gestosis for the purpose of working out of effective ways of pharmacological correction of the given disturbances is actual. A research objective was definition of efficiency of standard therapy in correction of the metabolic status at pregnant women with gestosis various severity level. In work the data about changes of some indicators of the metabolic status (products of lipids peroxidation, activity of the catalase and superoxide dismutase) both in a blood plasma, and in erythrocytes at pregnant women with various severity level of gestosis is presented. Efficiency of use of standard treatment in correction of the broken indicators of the metabolic status at system level at patients with gestosis easy, average and serious degree is defined. Insufficient efficiency of use of standard treatment in correction of the metabolic status at patients with various severity level of gestosis is established.

Keywords: gestosis, oxidative stress, the metabolic status, products of lipids peroxidation, erythrocytes.

Многие исследователи в настоящее время считают, что ключевым звеном патогенеза гестоза являются изменения функционального состояния эндотелия [3, 5, 8], который, являясь важным эндокринным органом, синтезирует вещества, необходимые для контроля свертывания крови и фибринолиза, регуляции сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости, ангиогенеза и т.д. [11, 13, 14].

Однако одним из главных механизмов повреждения эндотелия при гестозе считается усиление процессов ПОЛ, приводящее к образованию перекисей липидов и свободных радикалов, дефициту клеточных антиоксидантных ферментов, нарушению баланса между оксидантами и антиоксидантами в пользу первых и к развитию «оксидативного стресса». «Оксидативный стресс» снижает «защитные» функции сосудистого эндотелия: вазодилататорную, антиагрегантную и барьерную, что сопровождается циркуляцией в крови множества маркеров активации эндотелия: тромбоксана А₂, эндотелина-1, простациклина, фактор Виллебранда, фибронектина, тканевого

активатора плазминогена и его ингибитора, эндотелиального релаксирующего фактора и др. [2, 3, 12].

В связи с этим в настоящее время актуальным является исследование роли метаболического статуса в течении гестоза с целью разработки эффективных способов фармакологической коррекции данных нарушений.

Цель исследования – определение эффективности стандартной терапии в коррекции метаболического статуса у беременных с гестозом различной степени тяжести.

Материал и методы исследования

Под постоянным наблюдением в ОБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Курска и ОБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» находилось 62 беременных с гестозом различной степени тяжести. В качестве контроля исследовали периферическую кровь 19 беременных женщин.

Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов исследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при посту-

плении больных в стационар и 15 суток. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [10].

Выраженность перекисного окисления липидов в крови и эритроцитах оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [1]. Кроме этого, определяли активность каталазы [6], супероксиддисмутазы (СОД) [4] и общую антиокислительную активность сыворотки крови (ОАА) [4, 9].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы, параметрический критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$ [7].

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в стационар у больных гестозом легкой степени выявлено повышение в плазме крови уровня МДА, церулоплазмينا, активности СОД и каталазы (табл. 1).

В эритроцитах у данной категории пациенток повышен не только уровень МДА и активность каталазы, но и концентрация АГП при снижении ОАА (см. табл. 1).

Таблица 1

Метаболический статус у больных гестозом различной степени тяжести ($M \pm m$)

Показатели	1	2	3	4
	Здоровые	Пациентки с гестозом		
		Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
В плазме крови				
МДА, мкмоль/л	1,98 ± 0,15	3,46 ± 0,2* ¹	4,0 ± 0,12* ^{1,2}	3,76 ± 0,3* ¹
АГП, усл. ед.	0,31 ± 0,04	0,33 ± 0,05	0,41 ± 0,06	0,33 ± 0,04
ОАА, %	50,1 ± 0,99	50,51 ± 1,54	44,0 ± 2,30* ^{1,2}	45,2 ± 1,93* ^{1,2}
СОД, усл. ед./мл	18,8 ± 0,99	31,6 ± 1,62* ¹	31,2 ± 1,77* ¹	34,4 ± 1,12* ¹
Каталаза, кат/л	22,65 ± 1,6	32,4 ± 1,45* ¹	29,60 ± 2,38* ¹	35,2 ± 1,36* ^{1,3}
Церулоплазмин, мг/дл	63,2 ± 2,05	75,1 ± 2,96* ¹	69,2 ± 6,15* ^{1,2}	105,4 ± 4,98* ¹⁻³
В эритроцитах				
МДА, мкмоль/л	0,38 ± 0,03	0,64 ± 0,04* ¹	1,51 ± 0,16* ^{1,2}	1,81 ± 0,24* ^{1,2}
АГП, усл. ед.	0,21 ± 0,04	0,38 ± 0,03* ¹	0,42 ± 0,05* ¹	0,49 ± 0,03* ^{1,2}
ОАА, %	34,6 ± 2,4	25,1 ± 0,91* ¹	27,8 ± 2,2* ¹	25,24 ± 0,89* ¹
СОД, усл. ед./мл	14,67 ± 0,65	13,44 ± 0,52	15,18 ± 1,72	23,8 ± 1,36* ¹⁻³
Каталаза, мккат/л	23,84 ± 1,53	29,6 ± 1,06* ¹	24,6 ± 2,18* ²	29,6 ± 1,96* ¹

Пр и м е ч а н и е : звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

У больных гестозом средней степени тяжести при поступлении в плазме крови в большей степени повышен уровень МДА, снижена ОАА и концентрация церулоплаз-

мина, тогда как в эритроцитах по сравнению с предыдущей группой пациенток повышен лишь уровень МДА на уровне нормальной активности каталазы (см. табл. 1).

Таблица 2

Метаболический статус у пациенток с легкой степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения ($M \pm m$)

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с гестозом легкой степени	
		До лечения	После лечения
В плазме крови			
МДА, мкмоль/л	1,98 ± 0,15	3,46 ± 0,2* ¹	3,77 ± 0,24* ¹
СОД, усл. ед./мл	18,8 ± 0,99	31,6 ± 1,62* ¹	33,44 ± 0,99* ¹
Каталаза, кат/л	22,65 ± 1,6	32,4 ± 1,45* ¹	36,78 ± 2,11* ¹
Церулоплазмин, мг/дл	63,2 ± 2,05	75,1 ± 2,96* ¹	81,33 ± 5,97* ^{1,2}
В эритроцитах			
МДА, мкмоль/л	0,38 ± 0,03	0,64 ± 0,04* ¹	2,03 ± 0,35* ^{1,2}
АГП, усл. ед.	0,21 ± 0,04	0,38 ± 0,03* ¹	0,31 ± 0,04* ¹
ОАА, %	34,6 ± 2,4	25,1 ± 0,91* ¹	25,33 ± 1,07* ¹
Каталаза, мккат/л	23.84 ± 1,53	29,6 ± 1,06* ¹	26.0 ± 1,67

Пр и м е ч а н и е : звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

У беременных с тяжелым гестозом в плазме крови по сравнению с предыдущими группами пациенток повышены активность каталазы, уровень церулоплазмينا, тогда как в эритроцитах выше концентрация продуктов перекисного окисления липидов (МДА и АГП) и активность СОД (см. табл. 1).

Использование стандартного лечения у пациенток с легкой степенью тяжести ге-

стоза позволило еще больше повысить в плазме крови концентрацию церулоплазмينا, а в эритроцитах уровень МДА (табл. 2).

На фоне стандартного лечения у больных с гестозом средней степени в плазме крови возрастает активность каталазы и концентрация церулоплазмينا, а внутри эритроцитов – возрастает уровень АГП и снижается, но не до уровня нормы, ОАА и активность каталазы (табл. 3).

Таблица 3

Метаболический статус у пациенток со средней степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения ($M \pm m$)

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с гестозом средней степени	
		До лечения	После лечения
<i>В плазме крови</i>			
МДА, мкмоль/л	$1,98 \pm 0,15$	$4,0 \pm 0,12^{*1}$	$4,04 \pm 0,17^{*1}$
ОАА, %	$50,1 \pm 0,99$	$44,0 \pm 2,30^{*1}$	$48,40 \pm 2,58$
СОД, усл. ед./мл	$18,8 \pm 0,99$	$31,2 \pm 1,77^{*1}$	$34,20 \pm 2,15^{*1}$
Каталаза, кат/л	$22,65 \pm 1,6$	$29,6 \pm 2,38^{*1}$	$35,40 \pm 0,93^{*1,2}$
Церулоплазмин, мг/дл	$63,2 \pm 2,05$	$69,2 \pm 6,15^{*1}$	$78,60 \pm 3,84^{*1,2}$
<i>В эритроцитах</i>			
МДА, мкмоль/л	$0,38 \pm 0,03$	$1,51 \pm 0,16^{*1}$	$1,66 \pm 0,17^{*1}$
АГП, усл. ед.	$0,21 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,05^{*1}$	$0,51 \pm 0,1^{*1,2}$
ОАА, %	$34,6 \pm 2,4$	$27,8 \pm 2,2^{*1}$	$22,4 \pm 1,21^{*1,2}$
Каталаза, мккат/л	$23,84 \pm 1,53$	$24,6 \pm 2,18$	$20,8 \pm 1,07^{*1,2}$

Примечание: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Что касается метаболического статуса у пациенток с тяжелым гестозом на фоне стандартного лечения, то была выявлена нормализация активности каталазы вну-

три эритроцитов и еще большее снижение ОАА, тогда как остальные измененные показатели остались на прежнем уровне (табл. 4).

Таблица 4

Метаболический статус у пациенток с легкой степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения ($M \pm m$)

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с тяжелым гестозом	
		До лечения	После лечения
<i>В плазме крови</i>			
МДА, мкмоль/л	$1,98 \pm 0,15$	$3,76 \pm 0,3^{*1}$	$3,81 \pm 0,14^{*1}$
ОАА, %	$50,1 \pm 0,99$	$45,2 \pm 1,93^{*1}$	$41,4 \pm 1,25^{*1}$
СОД, усл. ед./мл	$18,8 \pm 0,99$	$34,4 \pm 1,12^{*1}$	$35,0 \pm 1,0^{*1}$
Каталаза, кат/л	$22,65 \pm 1,6$	$35,2 \pm 1,36^{*1}$	$36,2 \pm 2,15^{*1}$
Церулоплазмин, мг/дл	$63,2 \pm 2,05$	$105,4 \pm 4,98^{*1}$	$108,4 \pm 6,0^{*1}$
<i>В эритроцитах</i>			
МДА, мкмоль/л	$0,38 \pm 0,03$	$1,81 \pm 0,24^{*1}$	$1,82 \pm 0,53^{*1}$
АГП, усл. ед.	$0,21 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,03^{*1}$	$0,52 \pm 0,09^{*1}$
ОАА, %	$34,6 \pm 2,4$	$25,24 \pm 0,89^{*1}$	$19,2 \pm 2,0^{*1,2}$
СОД, усл. ед./мл	$14,67 \pm 0,65$	$23,8 \pm 1,36^{*1}$	$20,21 \pm 1,69^{*1}$
Каталаза, мккат/л	$23,84 \pm 1,53$	$29,6 \pm 1,96^{*1}$	$20,3 \pm 2,37^{*2}$

Примечание: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Заключение

В последние годы появились работы, позволяющие сделать вывод о том, что пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности (ПОН) любого генеза, в том числе и при гестозе, является синдром системного воспалительного ответа (SIRS) с тремя группами изменений [11–14].

Первую группу составили изменения, характеризующие дезорганизацию в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе с повреждением эндотелия сосудов, увеличением количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов и молекул клеточной адгезии. При этом цитокиновая атака на эндотелиоциты вызывает «окислительный взрыв» клетки на фоне дисфункции систем ПОЛ и антиоксидантной системы с постепенным истощением их потенциала, что как раз и подтверждается полученными в работе результатами. Продукты активации ПОЛ и другие медиаторы как внутри клеток (эритроцитов), так и в плазме крови вызывают дальнейшее повреждение сосудистого эндотелия, что сопровождается нарушением его регуляторных свойств, повышением проницаемости сосудистой стенки.

Ко второй группе изменений, характерных для SIRS, отнесены нарушения тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с нарастанием тромбогенного потенциала и повреждением микроциркуляторного русла. К третьей группе характерных для SIRS изменений авторы относят эндотоксикоз. Генерализация вышеотмеченных изменений приводит к ишемии органов и систем, развитию синдрома ПОН, что усугубляет течение беременности [9, 12].

Прогнозирование гестоза, своевременная и проведенная в полном объеме профилактика и ранняя терапия гестоза с учетом патогенетических механизмов его развития позволят предупредить возникновение тяжелых форм, снизить частоту досрочных прерываний беременности, производимых в связи с нарастанием тяжести патологии, и существенно улучшить исход беременности как для матери, так и для плода.

Список литературы

1. Бенисевич В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, Вып. 6. – С. 596–599.
2. Гаврилюк В.П. Структурно-функциональные нарушения эритроцитов и их коррекция у больных с легким и тяжелым течением острого панкреатита / В.П. Гаврилюк,

П.М. Назаренко, А.И. Конопля // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – № 3. – С. 29–36.

3. Киселева Н.И. Современные представления о патогенезе гестоза / Н.И. Киселева // Вестник ВГМУ. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 5–13.

4. Клебанов Г.И. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин // Лаб. дело. – 1988. – № 5. – С. 59–62.

5. Конопля А.И. Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом / А.И. Конопля. – Курск: КГМУ, 2008. – 40 с.

6. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

7. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.

8. Левченко В.Г. Уровень лактоферрина в сыворотке крови и моче при физиологической беременности и гестозе / В.Г. Левченко, Р.М. Зорина, Н.В. Мальцева // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 2 (112). – С. 180–183.

9. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 48–50.

10. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.

11. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / А.Д. Макацария, А.Л. Мищенко, В.О. Бицадзе, С.В. Мааров. – М.: Триада X, 2002. – 496 с.

12. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации) / Е.В. Мозговая, О.В. Малышева, Т.Э. Иващенко и др. – СПб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2003. – С. 8–32.

13. Gestational effects on host inflammatory response in normal and preeclamptic pregnancies / J.A. Brewster, N.M. Orsi, Gopichandran N. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – № 1. – P. 21–26.

14. Tsatsaris V., Fournier T., Winer N. Pathophysiology of preeclampsia // J. Gynecol. Obstet. Reprod. Biol. – 2008. – № 1. – P. 16–23.

References

1. Benisevich, V.I. Obrazovanie perekisej nepredel'nykh zhirnykh kislot v obolochke jeritroцитов pri bolezni Markiafava-Mikeli / V.I. Benisevich, L.I. Idel'son // Vopr. med. himii. 1973. T. 19, vyp. 6. pp. 596–599.
2. Gavriljuk, V.P. Strukturno-funkcional'nye narusheniya jeritroцитов i ih korrekciya u bol'nykh s legkim i tjazhelym techeniem ostrogo pankreatita / V.P. Gavriljuk, P.M. Nazarenko, A.I. Konoplja // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2007. no. 3. pp. 29–36.
3. Kiseleva, N.I. Sovremennye predstavleniya o patogeneze gestoza / N.I. Kiseleva // Vestnik VGMU. 2004. T.3, no. 3. pp. 5–13.
4. Klebanov, G.I. Ocenka antiokislitel'noj aktivnosti plazmy krovi s primeneniem zheltocnykh lipoproteidov / G.I. Klebanov, I.V. Babenkova, Ju.O. Teselkin // Lab. delo. 1988. no. 5. pp. 59–62.
5. Konoplja, A.I. Vzaimosvjaz' struktury i funkcii jeritroцитов s immunnym gomeostazom / A.I. Konoplja. Kursk: KGMU, 2008. 40 p.

6. Koroljuk, M.A. Metod opredelenija aktivnosti katalazy / M.A. Koroljuk, L.I. Ivanova, I.G. Majorova // Lab. delo. 988. no. 1. pp. 16–19.
7. Lakin, G.F. Biometrija / G.F. Lakin. M.: Vysshaja shkola, 1980. 243 p.
8. Levchenko, V.G. Uroven' laktoferrina v syvorotke krovi i moche pri fiziologicheskoy beremennosti i gestoze / V.G. Levchenko, P.M. Zorina, N.V. Mal'ceva // Bjulleten' SO RAMN. 2004. no. 2 (112). pp. 180–183.
9. Makarenko, E.V. Kompleksnoe opredelenie aktivnosti superoksiddismutazy i glutationreduktazy v jeritrocitah u bol'nyh hronicheskimi zabolevanijami pecheni / E.V. Makarenko // Lab. delo. 1988. no. 11. pp. 48–50.
10. Men'shikov, V.V. Laboratornye metody issledovaniya v klinike / V.V. Men'shikov. M.: Medicina, 1987. 365 p.
11. Sindrom disseminirovannogo vnutrisudistogo svertyvaniya krovi v akusherskoj praktike / A.D. Makacarija, A.L. Miwenko, V.O. Bicadze, S.V. Maarov. M.: Triada H, 2002. 496 p.
12. Jendotelial'naja disfunkcija pri gestoze. Patogeneza, geneticheskaja predispozicijennost', diagnostika i profilaktika (metodicheskie rekomendacii) / E.V. Mozgovaja, O.V. Malysheva, T.Je. Ivawenko i dr. SPb.: OOO «Izdatel'stvo N-L», 2003. pp. 8–32.
13. Gestational effects on host inflammatory response in normal and preeclamptic pregnancies / J.A. Brewster, N.M. Orsi, Gopichandran N. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008. no. 1. pp. 21–26.
14. Tsatsaris V., Fournier T., Winer N. Pathophysiology of preeclampsia // J. Gynecol. Obstet. Reprod. Biol. 2008. no. 1. pp. 16–23.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел;

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 09.10.2012.

УДК 612.084

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДЕКСА И АМПЛИТУДЫ БИОПОТЕНЦИАЛОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В УСЛОВИЯХ НОРМОКСИИ И ГИПОКСИИ

Дадаева Х.Х., Борукаева И.Х.

ГОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»,
Нальчик, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

Выявлены возрастные особенности распределения индекса и амплитуды основных биопотенциалов головного мозга в условиях нормоксии и гипоксии у детей и подростков. Обнаружено преобладание медленноволновой активности биопотенциалов (дельта- и тета-ритмов) у детей 8–12 лет в условиях нормоксии. У подростков 13–16 лет отмечается увеличение индекса и амплитуды быстроволновой активности (альфа- и бета-ритмов), однако их значения остаются ниже, чем у лиц зрелого возраста. У детей воздействие гипоксии приводит к возрастанию индекса и амплитуды медленноволновой активности (дельта- и тета-ритмов). У подростков гипоксическое воздействие привело к снижению индекса и амплитуды дельта-колебаний по сравнению с фоном. Выявлено увеличение индекса и амплитуды тета-ритма под действием пониженного содержания O_2 во вдыхаемом воздухе в пределах исследуемых областей коры увеличились.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, нормоксия, гипоксия

AGE-RELATED PECULIARITIES OF THE DISTRIBUTION OF THE INDEX AND THE AMPLITUDE OF THE EEG IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE CONDITIONS OF NORMOXIA AND HYPOXIA

Dadaeva H.H., Borukaeva I.H.

Kabardino-Balcar State University, Nalchik, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

Identified age-specific features of the distribution of the index and the amplitude of the main of the brain in conditions of normoxia and hypoxia in children and adolescents. Found the predominance of the slow-waves activity of the (delta- and theta- rhythms) in children of 8–12 years in the conditions of normoxia. In teenagers 13–16 years the increase in the index and amplitude fast-wave activity (alpha – and beta-rhythms), however their values remain lower than that of adults. In children, the effects of hypoxia leads to the increase of the index and the amplitude slow-waves activity. In adolescents index delta-oscillations during hypoxia has decreased compared with the background. As a result of hypoxic exposure decreased and amplitude delta-rhythm. The increase of the index of the theta rhythm under the action of low O_2 in inhaled air. After hypoxia average index values of theta-rhythm within the limits of the researched areas of the cortex increased.

Keywords: electroencephalogram, normoxia, hypoxia

Изучение возрастных особенностей биоэлектрической активности различных областей головного мозга позволяет выявить ряд существенных изменений в процессе индивидуального развития, что обусловлено гетерохронностью созревания коры и подкорковых образований и различной степенью участия этих структур мозга в формировании электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [1, 2, 3, 7]. Особо важно выявление возрастных особенностей биоэлектрической активности головного мозга у детей 8–12 лет и подростков 13–16 лет, так как именно в детском возрасте и в период полового созревания происходит закономерное нарастание возбудимости и функциональной подвижности головного мозга.

По мере взросления роль коры больших полушарий в деятельности организма становится все более существенной, все большее влияние на функции организма оказывает высшая нервная, психическая деятельность, которая в раннем пубертатном возрасте развивается интенсивно. Происходит совершенствование функций подкорковой области с ее вегетативными центрами

и все большее подчинение ее коре больших полушарий [4, 5, 6, 8].

Несмотря на множество работ по изучению биоэлектрической активности головного мозга у лиц зрелого возраста, исследования, направленные на выявление возрастных особенностей распределения индекса и амплитуды основных биоритмов ЭЭГ у детей и подростков в условиях нормоксии и гипоксии довольно скудны. Все это определило необходимость восполнения данного пробела.

Целью работы явилось выявление возрастных особенностей распределения индекса и амплитуды основных ритмов ЭЭГ у детей 8–12 лет и подростков 13–16 лет в условиях нормоксии и гипоксии.

Материал и методы исследования

Нами было обследовано 65 практически здоровых детей 8–12 лет и 75 подростков 13–16 лет, находящихся на санаторно-курортном лечении в ГУ БРДСРЦ «Радуга». Регистрация биопотенциалов различных участков коры головного мозга проводилась на электроэнцефалографе Epas 29/40/44/64/128 Schwarzer (Германия, 2007) с топографическим отображением результатов в виде гистограмм и карт

(brain-mapping) в правых и левых затылочных (O_1, O_2), теменных (P_3, P_4), центральной (Cz), височных (T_3, T_4) и лобных (F_3, F_4) долях коры головного мозга. Обследование включало запись так называемой «фоновой электроэнцефалограммы» (или «электроэнцефалограммы покоя») и запись электроэнцефалограммы при проведении функциональных нагрузок: проба открывания и закрывания глаз, ритмичное световое раздражение, проба с гипервентиляцией.

Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с правилами математической статистики с использованием программы «Microsoft Excel» и «Statistica 6,0» для «Windows». При проведении параметрического анализа использовался парный и непарный t -критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении распределения амплитуды основных потенциалов ЭЭГ в условиях нормоксии было выявлено следующее. У детей 8–12 лет наибольшей амплитудой обладают дельта-волны: от $48,42 \pm 1,65$ мкВ в правой

фронтальной области до $66,33 \pm 1,97$ мкВ в правой окципитальной области. В центральных и теменных отделах головного мозга их амплитуда остается также высокой (до $55,42 \pm 2,05$ мкВ). Тета-ритм имеет также высокую амплитуду и составляет от $22,92 \pm 0,84$ в правой фронтальной области до $41,00 \pm 1,09$ мкВ в левой фронтальной области, что свидетельствует о выраженной асимметрии распределения амплитуды (табл. 1).

Наименьшей амплитудой обладает бета-ритм. Его амплитуда составляет в правой окципитальной области $6,92 \pm 0,26$ мкВ и в центральной области $9,75 \pm 0,58$ мкВ. Амплитуда альфа-ритма колеблется от $14,17 \pm 0,75$ мкВ в правой фронтальной области до $31,58 \pm 1,12$ мкВ – в левой окципитальной области. Анализ величины амплитуды биоритмов ЭЭГ свидетельствует о максимальной амплитуде дельта- и тета-ритмов в данной возрастной группе.

Таблица 1

Амплитуда ритмов ЭЭГ у детей 8-12 лет ($M \pm m$), $n = 65$

Отведения ЭЭГ	Амплитуда ритмов, мкВ			
	Альфа	Бета	Тета	Дельта
Fp_1A_1	$14,17 \pm 0,75$	$7,33 \pm 0,38$	$22,92 \pm 0,84$	$48,42 \pm 1,65$
Fp_2A_2	$29,58 \pm 0,50$	$9,25 \pm 0,62$	$41,00 \pm 1,09$	$58,17 \pm 1,34$
C_3A_1	$25,25 \pm 0,39$	$7,33 \pm 0,28$	$27,25 \pm 0,52$	$51,17 \pm 0,74$
C_4A_2	$27,83 \pm 0,67$	$9,75 \pm 0,58$	$37,75 \pm 1,57$	$55,42 \pm 2,05$
O_1A_1	$21,58 \pm 0,92$	$6,92 \pm 0,26$	$37,75 \pm 1,00$	$66,33 \pm 1,97$
O_2A_2	$31,58 \pm 1,12$	$7,67 \pm 0,51$	$36,83 \pm 1,30$	$48,67 \pm 1,05$
T_3A_1	$15,08 \pm 0,66$	$7,42 \pm 0,31$	$27,42 \pm 0,99$	$48,58 \pm 1,91$
T_4A_2	$28,58 \pm 0,87$	$9,17 \pm 0,85$	$38,67 \pm 0,73$	$55,08 \pm 1,62$

У детей подросткового возраста амплитуда дельта-активности остается максимальной, однако она ниже, чем у детей 8–12 лет, и составляет от $30,75 \pm 1,30$ до $36,83 \pm 1,32$ мкВ. Амплитуда тета-ритма также снижается и достигает $13,67 \pm 0,38$ мкВ в правой теменной области. В центральной области его амплитуда составляет $26,50 \pm 0,53$ мкВ. Как видно из полученных результатов, амплитуда медленноволновой активности с увеличением возраста снижается, однако остается ниже показателей у лиц зрелого возраста (табл. 2).

У подростков амплитуда бета-ритма остается наименьшей и достигает лишь $8,92 \pm 0,63$ мкВ в центральных областях. Амплитуда альфа-ритма в целом ниже, чем у детей 8–12 лет, и достигает $26,17 \pm 0,74$ мкВ лишь в центральных отделах головного мозга.

При изучении распределения индекса биопотенциалов ЭЭГ было обнаружено, что у детей 8–12 лет доминирование альфа-ритма на ЭЭГ еще не происходит, индекс наиболее медленной активности (дельта-ритма) оказывается самым высоким по сравнению с индексами других ритмов.

Анализ распределения ритмов ЭЭГ в отдельных долях коры головного мозга подростков 13–16 лет свидетельствует о том, что в лобных долях коры медленноволновая активность – дельта- и тета-ритмы – занимает доминирующее место. Сумма индексов быстрых колебаний – альфа и бета-ритмов – в левой лобной доле составляет не более 21%, а ее отношение к сумме индексов медленных колебаний – дельта- и тета-ритмов – в левой лобной доле равно всего 24%, в правой лобной доле сумма индексов альфа- и бета-ритмов равна 19%, а ее отношение к сумме индексов медленной активности не превышает 23% (табл. 3).

Таблица 2

Амплитуда ритмов ЭЭГ у детей подросткового возраста (13–16 лет) ($M \pm m$), $n = 75$

Отведения ЭЭГ	Амплитуда ритмов, мкВ			
	Альфа	Бета	Тета	Дельта
Fp ₁ A ₁	11,58 ± 0,61	7,42 ± 0,38	14,67 ± 0,58	36,33 ± 1,51
Fp ₂ A ₂	17,08 ± 1,31	8,75 ± 0,60	25,92 ± 0,87	33,58 ± 1,68
C ₃ A ₁	14,00 ± 0,51	7,00 ± 0,30	18,17 ± 1,13	31,75 ± 1,60
C ₄ A ₂	26,17 ± 0,74	8,92 ± 0,63	26,50 ± 0,53	36,83 ± 1,32
O ₁ A ₁	16,67 ± 0,62	7,75 ± 0,33	14,58 ± 1,26	30,75 ± 1,30
O ₂ A ₂	18,17 ± 0,82	7,08 ± 0,26	19,25 ± 0,68	33,17 ± 0,94
T ₃ A ₁	13,75 ± 0,64	6,75 ± 0,30	13,67 ± 0,38	32,83 ± 1,59
T ₄ A ₂	18,50 ± 0,86	8,08 ± 0,69	20,17 ± 0,67	32,00 ± 1,22

Таблица 3

Индекс ритмов ЭЭГ у подростков 13–16 лет в норме ($M \pm m$), $n = 75$

Отведения ЭЭГ	Индекс ритмов (%)			
	Альфа	Бета	Тета	Дельта
F3	13,32 ± 0,63	6,32 ± 0,56	18,40 ± 1,29	61,95 ± 1,03
F4	13,14 ± 1,18	5,92 ± 0,56	18,16 ± 1,17	63,35 ± 1,97
T3	14,44 ± 0,69	6,57 ± 0,73	15,29 ± 0,95	63,70 ± 1,96
T4	14,22 ± 0,68	6,33 ± 0,64	12,80 ± 0,64	63,33 ± 1,63
Cz	20,22 ± 1,57	4,97 ± 0,57	17,66 ± 1,15	57,16 ± 0,82
P3	27,73 ± 1,71	7,19 ± 0,67	12,92 ± 0,97	52,15 ± 1,65
P4	29,51 ± 1,67	6,81 ± 1,07	11,92 ± 0,89	51,60 ± 1,21
O1	27,27 ± 1,37	9,34 ± 1,27	10,64 ± 0,94	52,76 ± 2,58
O2	29,80 ± 2,15	9,10 ± 1,39	9,74 ± 1,00	51,37 ± 3,12

В височных долях индекс дельта-активности, так же как и в лобных долях, высок (около 63%), а тета-ритма ниже на 5–6%. Распределение дельта-ритма в обеих височных долях одинаковое.

Альфа-ритм в височных долях занимает всего 14% общей биоэлектрической активности, индекс бета-активности не превышает 6,5%. На ЭЭГ проявляется некоторая асимметрия в соотношении быстрой и медленной активности в левой и правой долях. В левой отношение суммы индексов альфа- и бета-ритмов к сумме индексов дельта- и тета-активности составляет 27%, в правой – 26%.

Увеличение соотношения индексов быстрых и медленных ритмов ЭЭГ происходит в теменных долях, где оно составляет 54 и 57%. В теменных долях коры индекс альфа-ритма увеличивается по сравнению с его значениями в височных долях на 50% и выше. Здесь проявляется асимметрия в распределении альфа-ритма.

И в затылочных долях, несмотря на повышение индекса быстрых ЭЭГ, преимущество остается за медленной активностью. Сумма индексов медленных колебаний составляет 61–63% всех ритмов ЭЭГ, но от-

ношение сумм индексов быстрых и медленных волн составляет в левой доле 57%, а в правой затылочной доле – 67%.

Таким образом, у подростков раннего пубертатного периода медленная биоэлектрическая активность оказывается преобладающей, и альфа-ритм еще не является лидирующим. Индексы и амплитуда альфа-ритма в разных долях коры головного мозга в раннем пубертатном периоде более низкие, а индексы дельта-ритмов почти в 2 раза более высокие, чем у детей 8–12 лет.

При вдыхании гипоксической смеси с 14% O₂ у детей 8–12 лет отмечалось увеличение биоэлектрической активности дельта-ритма и снижение активности быстрочастотных колебаний. Так, индекс дельта-ритма в лобных долях в результате гипоксии увеличился на 18–34%, в височных – на 46–55%, в центральной – на 58%, теменных – на 41–51% и в затылочных – на 40–53%. Следует отметить, что при этом индексы альфа-ритма в результате воздействия гипоксии не только не увеличились, а достоверно снизились с 18,41 ± 2,57 до 11,54 ± 1,31% в левой лобной доле и с 25,26 ± 1,96 до 15,51 ± 2,19% в правой лобной доле. Об усилении медленной био-

электрической активности при гипоксии свидетельствует увеличение амплитуды дельта- и тета-колебаний по сравнению с фоном. Особенно увеличилась амплитуда дельта-волн в затылочных и теменных долях мозга. Амплитуда дельта колебаний

в пределах исследуемых зон коры мозга увеличилась при гипоксии на 38–56 % выше фоновых значений амплитуд. Значения пиковой частоты дельта-ритма в условиях гипоксии уменьшаются от 1,5–1,75 до 1,0–1,25 Гц (табл. 4).

Таблица 4

Индекс ритмов ЭЭГ у детей 8-12 лет при гипоксии ($M \pm m$), $n = 65$

Отведения ЭЭГ	Индекс ритмов (%)			
	Альфа	Бета	Тета	Дельта
F3	11,54 ± 1,31*	3,38 ± 0,27*	27,24 ± 2,71	55,37 ± 4,40
F4	15,51 ± 2,09*	3,99 ± 0,77	26,35 ± 2,21	53,64 ± 3,67*
T3	17,80 ± 2,01*	2,85 ± 0,35*	23,62 ± 1,79	54,37 ± 3,62*
T4	22,95 ± 2,91*	3,57 ± 0,38	24,61 ± 2,26	48,86 ± 4,15*
Cz	18,51 ± 2,09*	2,79 ± 0,31	27,43 ± 2,91	49,27 ± 4,34*
P3	28,36 ± 3,06	2,84 ± 0,22*	25,41 ± 1,84*	42,55 ± 3,92*
P4	31,57 ± 4,15	4,53 ± 0,54	21,73 ± 0,92*	42,18 ± 4,89*
O1	26,61 ± 2,86	3,70 ± 0,40*	21,13 ± 1,41	47,96 ± 4,26*
O2	24,12 ± 2,92*	4,54 ± 0,69	20,80 ± 1,59	48,75 ± 4,61*

Примечание. (*) – $p < 0,05$ по отношению к нормоксии.

Аналогичные изменения происходили во время гипоксии и с амплитудой тета-колебаний. Амплитуда тета-волн в пределах исследуемых областей коры мозга в результате кратковременного действия гипоксии увеличилась (на 31–35 %) с преимущественным возрастанием значений в височных и теменных долях.

Анализ распределения биоритмов ЭЭГ в различных долях коры мозга при гипоксии показал, что у детей данной возрастной группы при вдыхании гипоксической смеси происходит усиление медленноволновой биоэлектрической активности коры головного мозга, а именно дельта-ритма. При вдыхании воздуха с 14 % кислорода в лобных долях коры мозга регистрируются более высокие значения суммарной активности индексов дельта- и тета-ритмов по сравнению с быстрочастотными ритмами ЭЭГ (альфа и бета). В левой лобной доле индекс дельта-ритма составляет в среднем $55,37 \pm 4,40\%$, а индекс тета-ритма равен $27,24 \pm 2,71\%$, тогда как индексы альфа- и бета-ритмов в этом отведении равны $11,54 \pm 1,31$ и $3,38 \pm 0,27\%$ соответственно.

Такое же распределение индексов дельта-ритма и в правой лобной доле индексов ритмов фоновой активности в лобных долях с гипоксическим воздействием указывает на то, что доля дельта-активности значительно возросла, а альфа-ритмика снизилась в результате гипоксии. Индексы бета- и тета-ритмов изменились незначительно. Максимальное значение индекса дельта-ритма в лобных отведениях,

выявленное после гипоксии, равно 88 %, а в большинстве случаев колебалось в пределах 30–70 %. Максимальное значение амплитуды дельта-колебаний в лобных долях после гипоксического теста достигало 100 мкВ, хотя пределы колебаний находились на уровне 70–80 мкВ. В отведении F₄ гипоксическое воздействие приводит к еще большему увеличению доли медленных волн в общем объеме ритмов ЭЭГ по сравнению с нормой (на 34 %). В отведении Cz эти изменения в связи с гипоксией еще весомее (57,5 %). В затылочном отведении (O₂) также увеличивается индекс дельта-ритмов при гипоксии (на 53 %). Таким образом, у детей данной возрастной группы при гипоксии усиливается доминирование индексов суммарной медленноволновой активности по сравнению с быстрочастотными за счет увеличения дельта-колебаний и уменьшения индекса альфа-волн.

Амплитуда электрических колебаний дельта-волн также увеличивается во всех отведениях в результате гипоксического воздействия. Происходит повышение амплитуды дельта-диапазона в отведении F₃ – на 46 %, Cz – на 41 %, O₂ – на 57 %.

Таким образом, у детей 8–12 лет изменения альфа- и дельта-ритмов, происходящие при недостатке кислорода во вдыхаемом воздухе, могут быть более чувствительными индикаторами к гипоксии, чем другие ритмы.

Гипоксическое воздействие вызывает неодинаковое изменение индексов ЭЭГ в различных долях коры головного мозга

подростков раннего пубертатного возраста. У подростков 13 лет отмечено достоверное снижение индексов медленной биоэлектрической активности, особенно в правом полушарии. У подростков 14 лет в результате гипоксии отмечено достоверное снижение суммарной медленной активности в правой лобной и в затылочных долях, особенно в правой половине.

В отличие от детей младшего школьного возраста и лиц зрелого возраста организм подростков 13–16 лет при недостатке кислорода во вдыхаемом воздухе испытывает не компенсированную, а субкомпенсированную гипоксию, при которой уже проявляется повреждающее действие локальной тканевой гипоксии.

В височных долях также произошли существенные сдвиги альфа-ритма во время гипоксии: в левой височной доле индекс увеличился в среднем на 42%, а в правой височной доле увеличение достигало в среднем 82%.

В результате реакций лобных долей на гипоксию также наблюдается более существенное увеличение индекса альфа-ритма в правой половине – с $13,14 \pm 1,18\%$ до $21,99 \pm 1,22\%$, т.е. на 67%, и в меньшей степени в левой лобной доле – с $13,32 \pm 0,63\%$ до $16,92 \pm 1,12\%$, т.е. на 27%. Это свидетельствует о том, что гипоксическое воздействие вызвало асимметричное распределение индекса альфа-ритма в пределах исследуемых зон коры мозга.

В результате действия пониженного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе амплитуда альфа-ритма в большинстве отведений также увеличилась по сравнению с фоном. Более существенное увеличение амплитуды отмечается в отведениях: C_z – на 22%, P_3 – на 33% и P_4 – на 14%.

В результате гипоксического воздействия средние значения индексов бета-колебаний возросли до $6,20 \pm 0,65$ – $14,27 \pm 2,80\%$, т.е. на 25–53%. Причем наиболее высокий сдвиг индекса бета-ритма в сторону увеличения зафиксирован в левой и правой затылочных долях, которые составляли в среднем $14,27 \pm 2,80$ и $13,35 \pm 2,25\%$ соответственно.

В лобных долях коры, в левой височной и теменных долях наблюдаются небольшие сдвиги индекса бета-ритма ($p > 0,05$). В целом под влиянием гипоксии индекс бета-активности имеет тенденцию к увеличению.

Заслуживает внимания увеличение индекса тета-ритма под действием пониженного содержания O_2 во вдыхаемом воздухе. Индекс тета-ритма в условиях нормального дыхания находился в пределах от $9,74 \pm 1,001$ до $8,40 \pm 1,29\%$. После гипок-

сии средние значения индексов тета-ритма в пределах исследуемых областей коры увеличились в среднем до $15,76 \pm 2,03$ – $31,48 \pm 2,35\%$, что на 62–71% выше фоновых значений.

Более высокие значения индекса тета-ритма зафиксированы в лобных и височных долях коры. В левой и правой лобных долях после гипоксии индексы тета-колебаний возросли до $28,97 \pm 2,32$ и $31,48 \pm 2,35$ соответственно, что на 57–71% выше средних фоновых значений.

Таким образом, гипоксическое воздействие приводит к увеличению не только индекса, но и амплитуды во всех исследуемых зонах коры. Причем более высокие значения амплитуд и индекса тета-ритма характерны во фронтальных областях коры.

Установлено, что средние значения индексов дельта-ритма, зарегистрированных в исследуемых долях коры при гипоксии находятся в диапазоне $29,22 \pm 3,20$ – $47,91 \pm 2,52\%$. В целом индекс дельта-колебаний во время гипоксии снизился в среднем на 25–40% по сравнению с фоном. В результате гипоксического теста снизилась и амплитуда дельта-ритма в среднем на 15–30%.

Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований выявлены возрастные особенности распределения индекса и амплитуды биоэлектрической активности головного мозга в условиях нормоксии и гипоксии. Обнаружено преобладание медленноволновой активности биопотенциалов (дельта- и тета-ритмов) у детей 8–12 лет в условиях нормоксии. У подростков 13–16 лет отмечается увеличение индекса и амплитуды быстроволновой активности, однако их значения остаются ниже, чем у лиц зрелого возраста. У подростков раннего пубертатного возраста при недостатке кислорода во вдыхаемом воздухе происходит уменьшение медленноволновых колебаний в ритме дельта-диапазона и увеличение других ритмов активности (альфа-, бета- и тета-), тогда как в условиях нормоксии в этой подростковой группе были зарегистрированы самые высокие значения волн альфа-колебаний.

Список литературы

1. Боголепов Н.Н., Фокин В.Ф. Функциональная межполушарная асимметрия. – М.: Научный мир, 2004. – 728 с.
2. Бурых Э.А. Взаимоотношения гипоксии, гипоксии, мозгового кровотока и электрической активности мозга при произвольной гипервентиляции у человека // Росс. физиол. журн. – 2007. – Т. 93. – № 9. – С. 982.

3. Вовенко Е.П., Соколова И.Б., Лощагин О.В. Диффузия кислорода через стенку венул коры головного мозга при дыхании чистым кислородом // Российский физиологический журнал. – 2002. – Т. 88. – № 3. – С. 372.

4. Возрастная физиология. Руководство по физиологии. – СПб.: Наука, 2003. – С. 191–194.

5. Долова Ф.В., Шаов М.Т., Иванов А.Б. Изменение биоэлектрических показателей и напряжения кислорода коры головного мозга при ступенчато-импульсной гипоксии // Гипоксия. – 1998. – № 2. – С. 40.

6. Иванов А.Б. Биоэлектрическая активность, кровенаполнение и снабжение кислородом коры головного мозга детей и подростков при гипоксии: авторефер. дис. ... д-а биол. наук. – Краснодар, 2002. – С. 40.

7. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты). – Омск, 2008. – 408 с.

8. Соколова Л.С. Формирование функциональной организации коры больших полушарий в покое у детей младшего школьного возраста с различной степенью зрелости регуляторных систем мозга // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, 5. – С. 5–14.

References

1. Bogolepov N.N., Fokin V.F. Funkcionalnaja mezhpolutsharnaja asimetrija. – M.: Nauchnyj mir 2004. 728 p.

2. Burykh Eh.A. Vzaimootnosheniya gipokapnii, gipoksii, mozgovogo krovotoka i ehlektricheskoy aktivnosti mozga pri proizvod'noj giperventil'jacii u cheloveka // Ross. fiziol. zhurn. 2007. T. 93. no. 9. pp. 982.

3. Vovenko E.P., Sokolova I.B., Loshhagin O.V. Diffuzija kisloroda cherez stenu venul kory golovnog mozga pri dykha-

nii chistym kislorodom // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal. 2002. T. 88. no. 3. pp. 372.

4. Vozrastnaja fiziologija. Rukovodstvo po fiziologii. – Sankt-Peterburg: Nauka. 2003. pp. 191–194.

5. Dolova F.V., Shaov M.T., Ivanov A.B. Izmenenie bioehlektricheskikh pokazatelej i naprjazhenija kisloroda kory golovnog mozga pri stupenchato-impul'snoj gipoksii // Gipoksija. 1998. no. 2. pp. 40.

6. Ivanov A.B. Bioehlektricheskaja aktivnost, krove-napolnenie i snabzhenie kislorodom kory golovnog mozga detej i podrostkov pri gipoksii // Avtor. dissertacii na soiskanie uchen. st. doktora biol. nauk. Krasnodar. 2002. pp. 40.

7. Semchenko V.V., Stepanov S.S., Bogolepov N.N. Sinap-ticheskaja plastichnost golovnog mozga (fundamentalnye i prikladnye aspekty) // Omsk. 2008. 408 p.

8. Sokolova L.C. Formirovanie funkcional'noj organizacii kory bolshikh polusharij v pokoe u detej mladshego shkolnogo vozrasta s razlichnoj stepenju zrelosti reguljatornykh sistem mozga. Fiziologija cheloveka. 2006. T. 32, 5. pp. 5–14/

Рецензенты:

Хацуков Б.Х., д.м.н., профессор, заведующий лечебным отделом Базового республиканского детского социально-реабилитационного центра «Радуга», г. Нальчик;

Асланов А.Д., д.м.н., профессор, заместитель главного врача Республиканской клинической больницы Кабардино-Балкарской Республики, г. Нальчик.

Работа поступила в редакцию 21.09.2012.

УДК 616.379-008.64:616.12-008.334

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**Князева Л.И., Окрачкова И.В., Бондырева А.В., Князева Л.А.***ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: kafedra_n1@bk.ru*

В данной статье представлены результаты исследования сыровоточного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1в, ИЛ-6, ФНО-б), лептина, структурно-функциональных параметров сосудистого русла у 60 больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением и 32 пациентов сахарным диабетом 2 типа с индексом массы тела < 25 кг/м². Группу контроля составили 24 лица без нарушений углеводного обмена и ожирения. Определено наличие провоспалительной цитокинемии, гиперлептинемии, снижение эластичности и повышение жесткости сосудистого русла у больных сахарным диабетом 2 типа, наибольшая степень которых имеет место при наличии ожирения. Установлены достоверные корреляционные связи между провоспалительной цитокинемией, уровнем лептина и жесткостью артериального русла у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением. Определено, что фенофибрат наряду с гиполипидемическим обладает плеiotропным противовоспалительным и вазопротективным действиями.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, лептин, структурно-функциональные показатели сосудистой стенки, фенофибрат, сахарный диабет, ожирение

IMPACT OF TREATMENT ON MEASURES OF IMMUNE INFLAMMATION ACTIVITY AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL PROPERTIES OF VASCULATURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**Knyazeva L.I., Okrachkova I.V., Bondyreva A.V., Knyazeva L.A.***Kursk state medical university, Kursk, e-mail: kafedra_n1@bk.ru*

This article contains the results of research of serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1b, IL-6, TNF-б), leptin, vasculature rigidity and elasticity measures in 60 patients with type 2 diabetes mellitus with obesity and 32 patients with type 2 diabetes mellitus and BMI < 25 kg/m². The control group consisted of 24 persons without disorders of carbohydrate metabolism and obesity. Proinflammatory cytokinemia, hyperleptinemia, vasculature elasticity decrease and rigidity increase were determined in patients with type 2 diabetes mellitus, reaching their maximum in patients with obesity. It was found out that serum levels of IL-1b, IL-6, TNF-б and leptin were increased, while measures of structural-functional properties of arterial vasculature were changed in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity. It was determined, that in addition to lipid-lowering effect, fenofibrate also has pleiotropic anti-inflammatory and vasoprotective activity.

Keywords: proinflammatory cytokines, leptin, structural-functional properties of the vessel wall, fenofibrate, diabetes mellitus

Известно, что распространенность сахарного диабета (СД) приобрела характер пандемии, охватившей практически все государства мира, и Россия в этом плане не исключение. По данным Международной диабетической федерации, число больных СД в мире среди взрослого населения к 2030 году составит 439 млн [9, 10]. Патология сердечно-сосудистой системы отмечается более чем у половины больных сахарным диабетом, а по данным некоторых авторов ее распространенность достигает 90–100%. При этом атеросклеротические изменения сосудов у больных диабетом возникают на 8–10 лет раньше, чем в общей популяции. Ранняя инвалидизация и высокая смертность вследствие развития кардиоваскулярных осложнений позволяют рассматривать СД как сердечно-сосудистое заболевание [2].

Следует отметить, что патогенез сосудистых осложнений СД весьма сложен и до конца не выяснен. Важная роль в этом про-

цессе отводится жесткости артериального русла как одному из основных факторов кардиоваскулярного риска. Прогрессирование жесткости артерий связывают с такими причинами, как возраст, дислипидемия, гипергликемия, абдоминальное ожирение и др. [4, 6]. Среди пациентов с СД 2 типа 85% имеют избыточный вес или ожирение, что является дополнительным независимым предиктором сердечно-сосудистого риска [5]. Известно, что жировая ткань секретирует большое количество адипоцитокинов, многие из которых влияют на чувствительность тканей к инсулину, обладают провоспалительным действием и вызывают активацию тромбогенеза. Состояние гиперлептинемии является значимым фактором в развитии оксидативного стресса и окислительной модификации липопротеидов плазмы крови, имеющих патогенетическое значение в атерогенезе [8]. Надо отметить, что прогностическая функция уровня лептина крови при сердечно-сосудистых забо-

леваниях, в том числе при СД 2 типа, изучена недостаточно. Согласно современным представлениям термин «атеросклеротическое поражение артерий» ассоциируется с воспалением. Исследования последних лет установили, что некоторые показатели активности иммунного воспаления (интерлейкины-1–6, фактор некроза опухоли-6, молекулы межклеточной адгезии sVCAM-1 и др.) ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [3, 5, 7]. С этих позиций представляется важным изучение связи иммунного воспаления и дислипидемии с нарушением упруго-эластических свойств сосудистой стенки при СД 2 типа, что позволит оптимизировать терапию данной патологии.

В связи с этим, **целью настоящего исследования** явилось изучение показателей иммунного статуса, липидного профиля и жесткости артериального русла у больных СД 2 типа с ожирением и их динамики на фоне терапии фенофибратом.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 60 больных СД 2 типа, среди них 25 мужчин (58%) и 35 женщин (42%). Средний возраст составил $41 \pm 6,5$ лет. Длительность СД 2 типа у обследованного контингента колебалась от 1 года до 5 лет. Степень тяжести течения и фазы компенсации сахарного диабета определялись согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1] с учетом клинико-лабораторных признаков (контроль базальной и суточной гликемии и глюкозурии, уровня гликозилированного гемоглобина), данных осмотров окулиста и невролога.

Критериями включения в исследование являлись следующие: СД 2 типа средней тяжести, удовлетворительный контроль СД (гликемия натощак $< 7,0$ ммоль/л; гликемия постпрандиальная $< 19,0$ ммоль/л; HbA1 $< 7\%$); АГ не выше 1 степени; индекс массы тела свыше 30 кг/м^2 , соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) более 0,85 у женщин и более 0,9 у мужчин; информированное согласие пациента о включении в исследование.

Критериями исключения являлись: АГ выше 1 степени, тяжелое течение СД 2 типа; нестабильная компенсация СД (HbA1 $> 10\%$); хроническая сердечная недостаточность более II ФК по NYHA; диабетическая нефропатия; хроническая почечная недостаточность.

Группу сравнения составили 30 больных СД 2 типа с ИМТ менее 25 кг/м^2 в возрасте 36–49 лет, 18 мужчин и 12 женщин.

Группу контроля составили 24 лица без нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний: 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст составил $40,2 \pm 6,3$ лет.

Исследования параметров жесткости артериального русла и показателей иммунного статуса проводилось дважды: до начала лечения и после 6 месяцев терапии.

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании

«Петр Телегин» (г. Новосибирск) и программного комплекса «BPLab».

Определялись: РТТ – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны. Последняя вычислялась по формуле

$$\text{СРПВ} = \frac{l_{Ao} + l_{cp} (ASc + AA + 1/3 AB)}{\text{РТТ}},$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; $l_{cp} (ASc + AA + 1/3 AB)$ – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Оценка липидного спектра крови проводилась с помощью реактивов Олвекс Диагностикум (Россия).

Содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 исследовали иммуноферментным методом согласно инструкциям к тест-системам («Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). Содержание лептина оценивали иммуноферментным методом – DRV (Германия).

Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения и сопутствующие заболевания.

Лечение больных включало: диету – диетотерапию; пероральные сахароснижающие препараты, производные сульфанилмочевины второй генерации глибенкламид (манинил – 5,0) – 32 пациента, гликлазид (диабетон) – 28 человек, комбинированную терапию (манинил 5,0 + сиофор 850) – 30 больных. После определения исходных параметров терапия больных СД 2 типа была дополнена производным фиброевой кислоты – фенофибратом в дозе 145 мг 1 раз в сутки.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена с применением программного комплекса Statistica 6,0 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

С учетом роли дислипидемии в качестве ведущего фактора сердечно-сосудистого риска проведено исследование липидного спектра у больных СД 2 типа, установившее, что у больных с СД 2 типа с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ уровень холестерина составил $4,7 \pm 0,2$ ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – $3,7 \pm 0,12$ ммоль/л, коэффициент атерогенности (КА) был равен $3,9 \pm 0,5$. Содержание холестерина и ТГ у больных с ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$ превосходили аналогичные показатели у больных СД 2 типа без ожирения соответственно на $18,3 \pm 1,1\%$ и $26,0 \pm 2,1\%$. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности был на $9,1 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) выше, чем у больных СД с ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$.

Коэффициент атерогенности у больных СД 2 типа с ожирением был достоверно выше показателя в группе сравнения и составлял $5,4 \pm 0,6$.

Определение исходного уровня провоспалительных цитокинов показало достоверно более высокий их уровень у больных СД 2 типа с ожирением (табл. 1). У больных этой группы содержание ФНО- α – в $2,5 \pm 1,1$ раза, ИЛ-1 β – в $2,4 \pm 0,2$ раза,

ИЛ-6 – в $4,1 \pm 1,2$ раза превосходило значения контроля и соответственно на $25,1 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$), $31,2 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$) и $30,4 \pm 4,1\%$ ($p < 0,05$) содержание исследуемых цитокинов у больных СД 2 типа без ожирения.

Таблица 1

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных СД 2 типа ($M \pm m$)

Параметры	Контроль ($n = 24$)	Больные СД 2 типа	
		ИМТ < 25 кг/м ² ($n = 32$)	ИМТ > 35 кг/м ² ($n = 60$)
ФНО- α (пг/мл)	$30,1 \pm 3,6$	$61,2 \pm 3,4^{*1}$	$76,2 \pm 5,2^{*1,2}$
ИЛ-1 β (пг/мл)	$34,2 \pm 3,9$	$54,1 \pm 2,9^{*1}$	$69,9 \pm 3,6^{*1,2}$
ИЛ-6 (пг/мл)	$15,2 \pm 3,9$	$48,3 \pm 4,1^{*1}$	$62,3 \pm 6,7^{*1,2}$

Примечание. В этой и следующей таблице * отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой указывают по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Проведенные исследования жесткости артериального русла показали наличие у всех обследованных больных СД 2 типа изменений исходных показателей, определяющих эластичность сосудистой стенки, большая степень выраженности которых определена у больных СД 2 типа с ИМТ > 35 кг/м² (табл. 2). У больных этой группы определено достоверное снижение в сравнении с контролем и показателем у больных СД 2 типа без ожирения величины РТТ соответственно на $22,0 \pm 0,2$ и $10,7 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$). Индекс ригидности (ASI) у пациентов с ожирением составил $55,8 \pm 2,5$ и $46,4 \pm 3,1$ – у больных

с ИМТ < 25 кг/м², что превышало контрольные значения в $1,5 \pm 0,4$ и $1,25 \pm 0,2$ раза ($p < 0,05$) соответственно. Индекс аугментации (Aix) был выше у больных с СД и ожирением в $1,4 \pm 0,3$ раза по сравнению с его величиной у больных СД 2 типа с ИМТ < 25 кг/м² ($p < 0,05$). Минимальная скорость нарастания артериального давления (dPdt)max, косвенно отражающая нагрузку на стенку сосудов во время прохождения пульсовой волны, у больных СД 2 типа с ИМТ > 35 кг/м² была меньше контроля в $1,4 \pm 0,3$ раза ($p < 0,05$) и $1,2 \pm 0,1$ раза ($p < 0,05$) показателя у больных СД 2 типа с ИМТ < 25 кг/м².

Таблица 2

Показатели жесткости сосудистой стенки у больных СД 2 типа ($M \pm m$)

Параметры	Контроль ($n = 24$)	Больные СД 2 типа	
		ИМТ < 25 кг/м ² ($n = 32$)	ИМТ > 35 кг/м ² ($n = 60$)
РТТ, мс	$165,2 \pm 1,8$	$129,4 \pm 2,7^{*1}$	$137,5 \pm 3,1^{*1,2}$
(dPdt) max	$1204,7 \pm 11,5$	$902,2 \pm 6,8^{*1}$	$962,3 \pm 6,4^{*1,2}$
ASI	$37,1 \pm 1,7$	$46,4 \pm 3,1^{*1}$	$55,8 \pm 2,5^{*1,2}$
Aix, %	$-30,7 \pm 2,2$	$-23,3 \pm 1,7^{*1}$	$-16,2 \pm 1,2^{*1,2}$
Ssys, %	$53,5 \pm 1,6$	$62,4 \pm 2,1^{*1}$	$73,5 \pm 3,1^{*1,2}$

Лептин рассматривается в настоящее время как один из маркеров сердечно-сосудистого риска. Проведенные исследования показали, что у всех больных СД 2 типа имеет место повышение уровня лептина в сыворотке крови $13,7 \pm 1,4$ нг/мл ($p < 0,05$) в сравнении с показателями контрольной группы ($4,9 \pm 0,54$ нг/мл). Следует отметить, что концентрация лептина у больных СД 2 типа с ожирением на $33,1 \pm 2,1\%$ превышала его уровень у больных СД 2 типа с ИМТ < 25 кг/м². Максимальная концен-

трация лептина ($18,1 \pm 0,9$ нг/мл, $p < 0,01$) была отмечена у больных с ожирением и дислипидемией. Выявлены прямые корреляционные связи между уровнем лептина, ОХ и ТГ ($r = 0,58$, $p < 0,05$; $r = 0,62$, $p < 0,05$ соответственно).

У больных СД с ожирением выявлено повышение систолического индекса площади Ssys в $1,4 \pm 0,3$ раза ($p < 0,05$) в сравнении с контролем и в $1,2 \pm 0,2$ раза ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичным показателем у больных СД 2 типа с ИМТ < 25 кг/м².

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся показателем жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило ее повышение у больных с СД 2 типа с ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$ на $21,9 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем ($119,8 \pm 4,1 \text{ см/с}$). У больных СД без ожирения СРПВ была выше контроля на $13,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$).

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие достоверных прямых взаимосвязей между параметрами жесткости сосудистой стенки, показателями иммунного статуса и липидного профиля. Положительная корреляционная зависимость определена между сывороточной концентрацией ИЛ-1 β и величиной СРПВ ($r = 0,47$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и СРПВ ($r = 0,49$, $p < 0,05$); ФНО- α и СРПВ ($r = 0,51$, $p < 0,05$); уровнем лептина и СРПВ ($r = 0,53$, $p < 0,05$), между ИЛ-1 β и АІх ($r = 0,42$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и АІх ($r = 0,44$, $p < 0,05$); ФНО- α и АІх ($r = 0,62$, $p < 0,05$); уровнем лептина и АІх ($r = 0,49$, $p < 0,05$). Прямая корреляционная зависимость установлена между уровнем лептина и индексом ASI ($r = 0,45$, $p < 0,05$); уровнем холестерина триглицеридов и СРПВ ($r = 0,51$, $p < 0,05$; $r = 0,53$, $p < 0,05$) соответственно.

Полученные результаты подтверждают мультифакториальную природу поражения сосудистого русла, свидетельствуют о патогенетической роли иммунного воспаления и дислипидемии в прогрессировании жесткости сосудов при СД 2 типа. Известно, что провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) обладают свойствами индуцировать развитие эндотелиальной дисфункции, так ФНО- α активирует лейкоциты, участвующие в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов. Следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки. Данный цитокин является мощным фактором активации перекисного окисления липидов, активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстриктивную активность эндотелия, снижает синтез NO, что потенцирует повышение жесткости артериального русла. ИЛ-1 β оказывает провоспалительное действие на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, атерогенез. ИЛ-6 действует через ФНО- α и ИЛ-1 β , вызывает дисфункцию эндотелия, потенциально являясь триггером острых коронарных событий [3].

По разнообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, который принимает участие в реализации иммунного ответа и воспалительных реакций, проявляя свою активность не только в жировой ткани, но и системно [3, 5]. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие высокой достоверной взаимосвязи между уровнем лептина и ИЛ-6 ($r = 0,68$, $p < 0,01$), уровнем лептина и индексом массы тела ($r = 0,62$, $p < 0,05$).

Лептин наряду с влиянием на метаболизм липидов в сосудистой стенке, оказывает и другие проатерогенные эффекты, участвуя в процессах гемостаза, активации функции тромбоцитов, гипертрофии гладкомышечных клеток. Высокий уровень лептина в плазме крови нередко сопровождается эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, провоспалительной и противовоспалительной цитокинемией. Лептин структурно гомологичен с ФНО- β , ИЛ-6 и др. семействами цитокинов и вследствие этого считается цитокиноподобной субстанцией [8].

Результаты исследований показали, что на фоне приема фенофибратов в течение шести месяцев уровень холестерина и триглицеридов у больных СД 2 типа с ожирением снизился соответственно на $10,5 \pm 0,6\%$ и $11,3 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$), индекс атерогенности плазмы уменьшился на $15,4 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$), уровень холестерина липопротеидов высокой плотности увеличился на $8,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$). После 6 мес терапии фенофибратом определено снижение провоспалительной цитокинемии, уровень ФНО- α уменьшился на $16,2 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – на $12,3 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на $15,4 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$). Установлено достоверное снижение концентрации лептина на $9,5 \pm 0,4\%$.

Нарушения механических свойств сосудистой стенки являются независимым фактором риска кардиоваскулярных осложнений и маркером терапии [6]. Определение показателей жесткости сосудистого русла на фоне лечения фенофибратом показало достоверное увеличение РТТ на $9,1 \pm 0,4\%$, у больных СД 2 типа с ожирением также отмечено увеличение максимальной скорости нарастания артериального давления (dP/dt_{max} (мм рт.ст./с.) на $23,2 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$).

Индекс ригидности (ASI) у больных СД 2 типа с ожирением на фоне терапии фенофибратом снизился на $9,9 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$). Индекс аугментации (АІх), определяющий эластичность сосудистой стенки, уменьшился в $1,7 \pm 0,2$ раза ($p < 0,05$).

После проведенного лечения у больных этой группы установлено достоверное снижение СРПВ на $9,1 \pm 0,2\%$.

СРПВ является классическим маркером жесткости артерий, предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с кардиальной патологией и рассматривается в качестве доступного метода оценки статуса центральных артерий. СРПВ зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ [4, 6, 7]. Установленное в нашем исследовании снижение СРПВ на фоне терапии фенофибратом потенциально связано с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа, что определяет перспективность применения производных фиброевой кислоты у данной категории больных и целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Полученные результаты свидетельствуют о корригирующем влиянии фенофибрата на механизмы, обуславливающие повышение жесткости сосудистого русла (гиперлипидемия, активность иммунного воспаления), что потенциально связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

Таким образом, у больных СД 2 установлено достоверное повышение жесткости и снижение эластичности сосудистой стенки. Повышение артериальной жесткости у больных СД 2 типа сопряжено с увеличением в сыворотке крови уровня цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), лептина. У больных СД 2 типа прогрессирование нарушений иммунного статуса и механических свойств артериального русла сопряжено с наличием гиперлипидемии. Терапия фенофибратом оказывает корригирующее влияние на нарушения иммунного статуса, механических свойств сосудистого русла у больных СД 2 типа с ожирением.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2009. – Вып. 4. – 103 с.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Ю.И. Сунцов. – М., 2008. – С. 3–6.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб., 2008. – 552 с.
4. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших

острый инфаркт миокарда / С.В. Недогода, О.В. Илюхин, В.В. Иваненко и др. // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 95–98.

5. Клебанова Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкина // Леч. врач. – 2010. – № 11. – С. 12–16.

6. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Б.А. Баркова, С.В. Виллевайце // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2006. – № 5. – С. 10–16.

7. Прасолов А.В. Влияние бисопролола на иммунные маркеры кардиоваскулярного риска, эластические свойства сосудистой стенки и вариабельности ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения // Человек и его здоровье. – 2010. – № 1. – С. 53–59.

8. Ahima R.S. Leptin / R.S. Ahima // Ann Rev Physiol. – 2000. – Vol. 62. – P. 413–417.

9. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Diabetes / J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet // Res Clin Pract. – 2010. – Vol. 87. – P. 4–14.

References

1. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoschi bol'nyh saharnym diabetom. Pod. red. I.I. Dedova., M.V. Shestakovo. M., 2009. vypusk 4. 03 p.
2. Dedov I.I. Saharnyj diabet v Rossii: problemy i resheniya / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, Yu.I. Suncov // M., 2008. pp. 3–6.
3. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny. SPb, 2008. 552 p.
4. Dinamika pokazatelej uprugosti sosudistoj stenki u bol'nyh serdechnoj nedostatochnost'yu, perenesshih ostryj infarkt miokarda / S.V. Nedogoda, O.V. Ilyuhin, V.V. Ivanenko i dr. // Zhurnal "Serdechnaya nedostatochnost'". t. 4, no. 2. 2009. pp. 95–98.
5. Klebanova E.M. Gormony zhirovoj tkani i ih rol' v patogeneze saharnogo diabeta 2 tipa / E.M. Klebanova, M.I. Balabolkina // Lech. vrach. 2010. no. 11. pp. 12–16.
6. Kobalava Zh.D. Vysokoe sistolicheskoe davlenie: akcent na elasticheskie svojstva arterij / Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, B.A. Barkova, S.V. Villevayace // Kardiovask. terapiya i profilakt. 2006. no. 5. pp. 10–16.
7. Prasolov A.V. Vliyanie bisoprolola na immunnye markery kardiovaskulyarnogo riska, elasticheskie svojstva sosudistoj stenki i variabel'nosti ritma serdca u bol'nyh stabil'noj stenokardiej napryazheniya / A.V. Prasolov // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2010. no. 1. pp. 53–59.
8. Ahima R.S. Leptin / R.S. Ahima // Ann Rev Physiol. 2000, Vol. 62. pp. 413–417.
9. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Diabetes / J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet // Res Clin Pract. 2010. Vol. 87. pp. 4–14.

Рецензенты:

Ефремова О.А., д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород;

Вишневский В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел.

Работа поступила в редакцию 24.07.2012.

УДК 615.222:615.27:616.12-008.318

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕКСИКОРА НА АНТИАРИТМИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ АЛЛАПИНИНА ПРИ СОЧЕТАННЫХ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЦА

¹Котляров А.А., ²Дмитриева О.А., ²Карякина Т.Н., ¹Барабанова Л.И.

¹Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, e-mail: kaa97@rambler.ru;

²ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Представлены результаты исследования комбинированного применения антиаритмического препарата «Аллапинин» и цитопротектора мексикора. Обследовано 60 больных с различными нарушениями ритма сердца (средний возраст $51,6 \pm 1,9$ года). Первой группе ($n = 30$) назначали мексикор (300 мг/сут внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия) и аллапинин (37,5–75 мг/сут per os), второй группе ($n = 30$) – аллапинин (37,5–75 мг/сут per os) на фоне базисной терапии основного заболевания. Показано, что включение в терапию мексикора привело к более выраженному антиаритмическому эффекту как в отношении наджелудочковой, так и желудочковой эктопической активности по сравнению с монотерапией аллапинином. На фоне комбинированной терапии аллапинином и мексикором выявлено улучшение систолической функции левого желудочка и не зафиксировано патологических изменений параметров ЭКГ.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, аллапинин, мексикор

STUDY OF THE INFLUENCE OF MEXICOR ON THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF ALLAPININ

¹Kotlyarov A.A., ²Dmitrieva O.A., ²Karyakina T.N., ¹Barabanova L.I.

¹Institute Nuclear Power Energy National Research Nuclear University «Moscow Engineering Physics Institute», Obninsk, e-mail: kaa97@rambler.ru;

²The Mordovian N.P. Ogarev State University, Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Results of research of the combined application antiarrhythmic drug allapinin and a cytoprotector mexicor are presented. 60 patients with various infringements of a rhythm of heart (average age $51,6 \pm 1,9$ year). To the first group ($n = 30$) appointed mexicor (300 mg/sut intravenously to 200 ml of an isotonic solution of chloride of sodium) and allapinin (37,5–75 mg/sut per os), the second group ($n = 30$) – allapinin (37,5–75 mg/sut per os) against basic therapy of the basic disease. It is shown that inclusion in therapy mexicor has led more expressed antiarrhythmic effect in comparison with monotherapy allapinin that was shown as in the relation supraventricular and ventricular arrhythmia.

Keywords: arrhythmias, allapinin, mexicor

Перспективным направлением фармакотерапии аритмий является комбинированное применение антиаритмических препаратов с антиоксидантами, воздействующими на метаболические факторы аритмогенеза. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о наличии у представителя группы антиоксидантов – оксиэтилметилгидроксипиридина сукцината к антиаритмической активности, а также способности уменьшать кардионегативные эффекты антиаритмических препаратов [1, 2, 3]. Антиаритмиком I класса, широко используемым в клинике в настоящее время, является аллапинин. Преимущества данного препарата сводятся к тому, что он не угнетает функции синусового узла, не оказывает отрицательного инотропного действия на миокард, не изменяет системного артериального давления. Но, несмотря на длительный период использования аллапинина в клинической практике, сведения о результатах его применения до настоящего времени немногочисленны и часто про-

тиворечивы, что определяет необходимость дальнейшего исследования [4, 5].

Цель исследования – изучить целесообразность комбинирования аллапинина и лекарственной формы оксиэтилметилгидроксипиридина сукцината – мексикора – при лечении больных с сочетанными нарушениями ритма сердца.

Материал и методы исследования

Проведено клиническое обследование 60 больных с различными нарушениями ритма сердца, находившихся в момент включения в исследование в отделении нарушений ритма и проводимости сердца МУЗ «ГКБ № 4» г. Саранска. Методом «конвертов» пациенты случайным образом были распределены на две группы по 30 человек. Первой группе назначали мексикор (300 мг/сут внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия) и аллапинин (37,5–75 мг/сут per os), второй группе – аллапинин (37,5–75 мг/сут per os) на фоне базисной терапии. Базисная терапия включала препараты для лечения ИБС и АГ (эналаприл 10–20 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, метопролол 25–100 мг/сут). Длительность лечения составила 10 дней.

Для оценки эффективности лечения изучены: параметры электрокардиографии (ЭКГ), суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ). Обследования выполнялись до начала терапии и через 10 дней лечения.

Запись ЭКГ осуществляли с помощью регистратора Fukuda Denshi Cardimax FX 326U. При анализе ЭКГ учитывали: частоту сердечных сокращений (ЧСС), длительность интервалов PQ, QTmin, QTmax, ΔQT, QTc, комплекса QRS.

Для ХМ ЭКГ использовалась экспертная система «Миокард-Холтер». При оценке данных ХМ ЭКГ анализировали ЧССmin, ЧССmax, количество наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ), желудочковых экстрасистол (ЖЭ), пароксизмов наджелудочковой тахикардии (НЖТ), желудочковой тахикардии (ЖТ).

ЭхоКГ проводилась при помощи ультразвукового сканера «Xario» SSA-660A фирмы «TOSHIBA» в одномерном (М) и двухмерном (В) режимах. Визуализация структур сердца осуществлялась из парастернальной и верхушечной позиций. При ЭхоКГ определяли: размер левого предсердия (ЛП, см); конечный диастолический размер левого желудочка (КДР, см); конечный систолический размер ЛЖ (КСР, см); фракцию выброса (ФВ, %): $ФВ = УО/КДО \times 100$ (норма: 55–75%). КДР и КСР ЛЖ, ФВ определяли по методу Teicholz.

Кроме того, учитывали возникновение нежелательных явлений на фоне терапии (головокружение, головная боль, ощущение тяжести в голове, замедление внутрижелудочковой проводимости, аритмогенное действие терапии, патологическое изменение ЧСС).

Полученные результаты обработаны с помощью пакета статистических программ Microsoft Office 2007. Математическая обработка включала расчет средних арифметических данных (М), ошибок сред-

них арифметических (m), достоверности различия средних арифметических (p) с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

1 группу составили 8 мужчин и 22 женщины, средний возраст 53 ± 2 года; 2 группу – 10 мужчин и 20 женщин, средний возраст – 51 ± 3 года.

Исходно диагностированы различные нарушения ритма сердца. В 1 группе: наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ) у 20 (67%) человек, в том числе редкие – у 8 (27%), частые – 12 (40,0%), желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) у 16 (53,3%). ЖЭ I градации по классификации Lown регистрировались у 2 (6,7%) пациентов, II градации – у 3 (10,0%), III градации – у 5 (16,7%), IV A градации – у 2 (6,7%), IV B градации – у 3 (10%); V градации, или пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ) у 1 (3,3%), пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ) у 9 (30,0%), фибрилляции предсердий (ФП) у 7 (23,3%). Во второй группе: НЖЭ у 26 (86,7%) человек, в том числе редкие – 11 (36,7%), частые – 15 (50,0%), ЖЭ у 18 (60,0%), из них по классификации Lown I градации – 8 (26,7%), II градации – 7 (23,3%), III градации – 1 (3,3%), IV B градации – 2 (6,7%); V градации (или ЖТ) – 5 (16,7%), НЖТ – 15 (50,0%), ФП – 13 (43,3%), ТП – 3 (10,0%) (рис. 1).

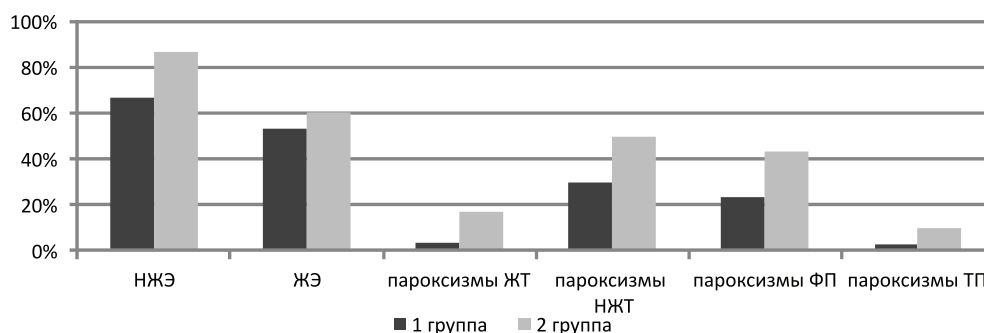


Рис. 1. Нарушения ритма сердца у пациентов при включении в исследование.
Обозначения: НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы; Ж – желудочковые экстрасистолы;
НЖТ – наджелудочковая тахикардия; ЖЭ – желудочковая тахикардия;
ФП – фибрилляция предсердий; ТП – трепетание предсердий

В 1 группе у 13 (43%) пациентов НРС протекали на фоне нарушений автоматизма синусового узла и проводимости сердца. У 5 (17%) больных выявлена дисфункция синусового узла (ДСУ). Из них у 3 (10%) зарегистрированы эпизоды синусовой брадикардии, у 1 (3%) – синдром брадикардии-тахикардии; у 1 (3%) синоатриальная (СА) блокада II степени. У 6 (20%) больных выявлена транзиторная атриовентрикулярная (АВ) блокада (у 2 пациентов – I степени,

у 4 – II степени I типа); эпизоды миграции ритма по предсердиям – у 1 (3%) больной. Блокада правой ножки пучка Гиса выявлена у 1 (3%) пациентки, блокада левой ножки пучка Гиса у 1 (3%) пациента. Во 2 группе ДСУ диагностирована у 12 (40%) пациентов, из них у 7 (23%) в виде синусовой брадикардии, у 2 (7%) – СА блокады II степени, у 3 (10%) – синдрома брадикардии-тахикардии. АВ-блокады выявлены у 9 (30%) больных, из них у 7 (23%) –

I степени, у 5 (17%) – II степени I типа; блокада левой ножки пучка Гиса у 1 (3%) пациента (рис. 2). Перечисленные нарушения автоматизма синусового узла и прово-

димости по АВ узлу не требовали имплантации ЭКС, так как не сопровождались острыми либо хроническими нарушениями гемодинамики.

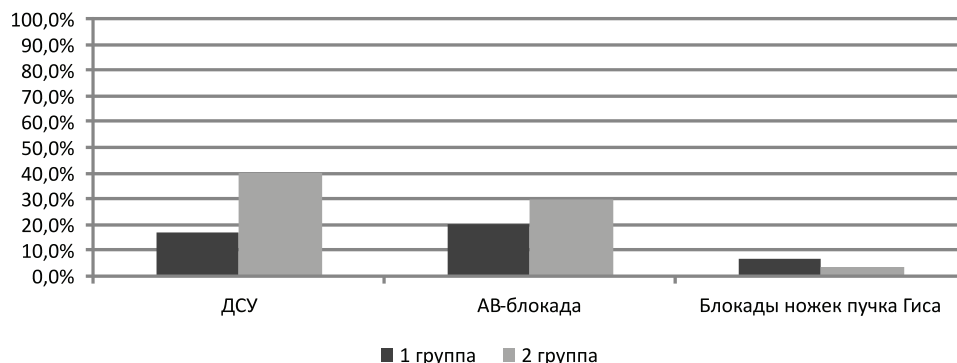


Рис. 2. Нарушения автоматизма синусового узла и проводимости сердца.

Обозначения: ДСУ – дисфункция синусового узла; АВ – блокада – атриовентрикулярная блокада

Основными заболеваниями в 1 группе были: ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 24 (80%) пациентов, вторичная кардиомиопатия на фоне очагов хронической инфекции выявлена у 4 (13%) пациентов, хроническая ревматическая болезнь сердца – у 2 (7%) больных. Во 2 группе ИБС диагностирована у 23 пациентов (77%), вторичная кардиомиопатия на фоне очагов хронической инфекции – у 6 (20%) пациентов, хроническая ревматическая болезнь сердца – у 1 (3%) больного. Кроме того, в 1 группе у 17 (57%) пациентов выявлена артериальная гипертензия (АГ) (I степени – 10%, II ст. – 14%, III ст. – 3%); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностирована у 14 (47%) человек (I стадии – 37%, II ст. – 10%). Во 2 группе:

АГ – у 20 (66%) человек (II ст. – 13%, III ст. – 53%); ХСН у 26 (87%) человек (I ст. – 43%, II ст. – 34%, III ст. – 10%).

При ЭКГ обследовании изменений анализируемых параметров не выявлено. В 1 группе ЧСС уменьшилась на 7%, продолжительность интервала PQ увеличилась на 5%, ширина комплекса QRS увеличилась в среднем на 4%, продолжительности интервалов QTmin и QTmax увеличились на 3 и 5% соответственно.

Во 2 группе ЧСС увеличилась на 6%, продолжительность интервала PQ увеличилась на 5%, ширина комплекса QRS увеличилась на 4%, продолжительности интервалов QTmin и QTmax увеличились на 3% (табл. 1).

Таблица 1

Показатели электрокардиографии (М ± m)

	1 группа (n = 30)		2 группа (n = 30)	
	Исходно	После лечения (p > 0,05)	Исходно	После лечения (p > 0,05)
ЧСС, уд. в 1 мин	70 ± 2	64 ± 1	64 ± 6	69 ± 3
Интервал PQ, мс	190 ± 20	200 ± 10	190 ± 20	190 ± 10
Комплекс QRS, мс	92 ± 11	104 ± 16	80 ± 3	90 ± 10
Интервал QTmin, мс	356 ± 12	361 ± 16	350 ± 10	360 ± 12
Интервал QTmax, мс	370 ± 20	380 ± 20	380 ± 20	390 ± 20
ΔQT, мс	14 ± 8	19 ± 4	30 ± 10	30 ± 8
QTс, мс	362 ± 17	372 ± 10	374 ± 14	376 ± 10

Обозначения: ЧСС – частота сердечных сокращений; QTmin, QTmax – продолжительность минимальная и максимальная; ΔQT – дельта QT; QTс – QT скорректированный по ЧСС; p – достоверность отличия от исходных показателей.

По результатам ХМ ЭКГ в 1 группе до лечения ЧССmin 46 ± 2 в 1 мин, на фоне терапии ЧССmin 47 ± 1 в 1 мин; ЧССmax 129 ± 7 в 1 мин и 126 ± 6 в 1 мин соответ-

ственно. Исходно НЖЭ 103 ± 39 в 1 час, на фоне терапии количество уменьшилось на 90% (p < 0,05) и составило 10 ± 5 в 1 час; ЖЭ зарегистрировано 74 ± 34 в 1 час, число

сократилось на 84 % ($p < 0,05$); пароксизмы НЖТ – 5 ± 3 за сутки, после лечения уменьшились на 91 % ($0,4 \pm 0,1$); пароксизмы ЖТ – $1 \pm 0,1$ за сутки, после лечения не регистрировались ($p < 0,001$).

Во 2 группе до лечения ЧССmin 47 ± 2 в 1 мин, после лечения ЧССmin 46 ± 2 в 1 мин; ЧССmax 133 ± 10 в 1 мин и 127 ± 8 в 1 мин соответственно. Количество НЖЭ

93 ± 86 в 1 час на фоне терапии уменьшилось на 65 % и составило – 29 ± 22 в 1 час ($p > 0,05$); исходно ЖЭ зарегистрировано 47 ± 24 в 1 час, их количество сократилось на 42 % (27 ± 3 в 1 час) ($p > 0,05$); пароксизмы НЖТ – 5 ± 4 за сутки, после терапии количество уменьшилось на 90 % ($0,5 \pm 0,3$); ЖТ – $2 \pm 0,3$ за сутки, на фоне лечения пароксизмы ЖТ не выявлены ($p < 0,05$) (рис. 3).

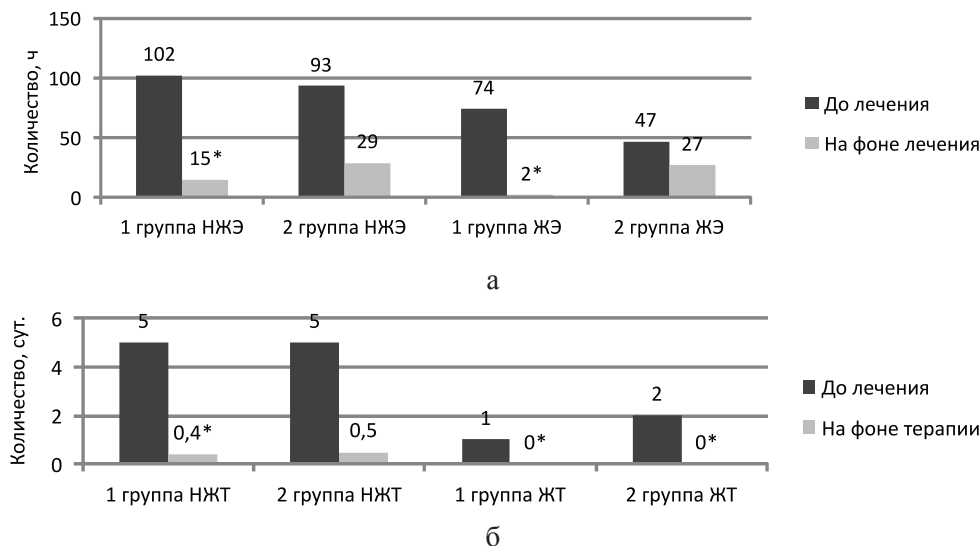


Рис. 3. Антиаритмическая активность аллопурина и его комбинации с мексикором.
Обозначения: НЖЭ – наджелудочковые extrasystoles; Ж – желудочковые extrasystoles;
НЖТ – наджелудочковая тахикардия; ЖЭ – желудочковая тахикардия;
* – отличие от исходных значений достоверно при $p < 0,05$

По результатам ЭхоКГ исходно у всех пациентов 1 группы значения КСР, КДР не превышали нормальных значений. Размер ЛП был больше 3,3 см у 13 (43%) пациентов, диастолическая дисфункция I типа у 3 (10,0%) больных. После проведенного лечения не выявлено достоверных изменений КСР и КДР ЛЖ, размера ЛП, ФВ ЛЖ

увеличилась на 6 % ($p < 0,05$), признаки диастолической дисфункции не выявлены. Во 2 группе до лечения у 4 (13%) больных увеличены КСР и КДР ЛЖ, у 2 (7%) снижена ФВ, размер ЛП увеличен у 9 (30%) пациентов, проведенная терапия не привела к изменениям параметров в данной группе (табл. 2).

Таблица 2

Результаты эхокардиографии ($M \pm m$)

Параметры	1 группа ($n = 30$)		2 группа ($n = 30$)	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
ЛП, см	$3,6 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1$
КСР, см	$3,1 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,2$
КДР, см	$5,0 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,1$	$5,1 \pm 0,1$
ФВ, %	$65 \pm 1,5$	$69 \pm 1,9^*$	$62 \pm 2,7$	$64 \pm 1,2$

Обозначения: ЛП – левое предсердие; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; ФВ – фракция выброса; * – отличие от исходных значений достоверно при $p < 0,05$.

Нежелательные явления на фоне лечения в виде появления, либо усиления головокружения отметили 2 (7%) пациента из 1 группы и 8 (27%) человек из 2 группы.

В 1 группе данные явления самостоятельно нивелировались к 4 дню терапии, во 2 группе у 6 больных негативные проявления самостоятельно купировались к 5 дню ле-

чения, 2 пациентам потребовалось уменьшение дозы аллапинина с 75 до 50 мг/сут.

Таким образом, на фоне комбинированной терапии не выявлено негативных изменений ЭКГ в виде патологического изменения ЧСС и продолжительности интервалов PQ, QTmin и QTmax. Использование мексикора характеризуется усилением антиаритмической активности аллапинина, что проявляется достоверным снижением количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, а также числа пароксизмов наджелудочковой и желудочковой тахикардии. Комбинированная терапия сопровождается улучшением систолической функции ЛЖ. Обнаруженные эффекты комбинированной терапии могут быть следствием положительных кардио- и нейротропных свойств мексикора, обусловленных его антиоксидантным и антигипоксическим действием. Улучшение метаболизма миокарда, особенно у пациентов с ишемическим или дистрофическим поражением, приводит к нормализации функции кардиомиоцитов и, как следствие, к нормализации основных функций сердца.

Выводы

1. Комбинация мексикора и аллапинина в исследованных дозах эффективна при сочетанных нарушениях ритма сердца. На фоне лечения выявлено снижение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, пароксизмов наджелудочковой и желудочковой тахикардии.

2. На фоне комбинированного применения аллапинина с мексикором выявлено улучшение систолической функции левого желудочка.

Список литературы

1. Ванькова Л.В. Метаболическая терапия этилметилгидроксипиридина сукцинатом при желудочковых нарушениях

ритма сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2005.

2. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии / С.П. Голиков, В.П. Михин, В.Ю. Пolumukсов и др. // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 4. – С. 60–65.

3. Котляров А.А. Метаболическая кардиопротекция – эффективный метод профилактики побочных эффектов противоаритмических средств. – Саранск: Тип. «Красный Октябрь», 2004. – 160 с.

4. Соколов С.Ф., Джагангиров Ф.Н. Антиаритмический препарат аллапинин: обзор результатов клинического изучения // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 96–102.

5. Соколов С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца // Вестник аритмологии. – 2011. – № 64. – С. 60–70.

References

1. Vankova LV Metabolic therapy etilmetilhidroksipiridina succinate with ventricular arrhythmias. Avtoref. yew. edging. medical sciences. Saransk. 2005.

2. Golikov S.P., Mihin V.P., Polumuksov V.Y. etc. Efficiency tsitoprotektora meksikora in urgent cardiology // Therapeutic archive. 2004. T.76, no. 4. pp. 60tasmania65.

3. Kotlyarov A.A. Metabolic cardioprotection an effective method for prevention of side effects of antiarrhythmic agents. Saransk, 2004. 160 p.

4. Sokolov S.F., Dzhagangirov F.N. Antiarrhythmic preparation allapinin: review of results of clinical studying // Cardiology. 2002, no. 7. pp. 96–102.

5. Sokolov S.F. Results of clinical studying of a preparation allapinin and modern approaches to treatment of patients with violations of a rhythm of heart//the Messenger of an aritmologiya. 2011. no. 64. pp. 60–70.

Рецензенты:

Рахматуллов Ф.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Праскурничий Е.А., д.м.н., профессор кафедры терапии Института последипломного профессионального образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Работа поступила в редакцию 09.10.2012.

УДК 616.33/34 : 616.248] – 078 : 57.083. 3

ВЛИЯНИЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹Кучер О.И., ²Галимова Е.С., ²Нуртдинова Г.М.¹ГБУЗ РБ ГKB № 21, Уфа;²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава»,
Уфа, e-mail: guzel-doc@mail.ru

Обследованы больные с бронхиальной астмой (БА) с сопутствующей патологией верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и пациенты с изолированной БА. Проведен сравнительный анализ гуморального звена иммунитета, содержание С-реактивного белка. БА в сочетании с поражениями эзофагогастроуденальной зоны сопровождается снижением содержания секреторного и общего IgA, общего IgG на фоне повышения уровня общего IgM в сыворотке крови по сравнению с результатами, полученными у лиц с изолированной БА. Выявлены статистически значимые различия по уровню СРБ в сравниваемых группах пациентов. Выявлено повышение содержания IgA при тяжелом течении БА в сравнении с легким, повышение IgE при аллергической форме БА. Сочетание БА с воспалительными и эрозивно-язвенными процессами верхнего отдела пищеварительной системы способствует их взаимному отягощению.

Ключевые слова: бронхиальная астма, пищеварительная система, иммуноглобулины

EFFECT OF EROSIIVE-ULCERATIVE AND INFLAMMATORY LESIONS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT AND HEPATOBILIARY ZONE STATUS ON THE COURSE OF ASTHMA

¹Kucher O.I., ²Galimova E.S., ²Nurtdinova G.M.¹Clinical hospital №21, Ufa;²Department of Internal diseases (propedeutics), Bashkir state medical university,
Ufa, e-mail: guzel-doc@mail.ru

Examined the patients with bronchial asthma exacerbation and comorbide digestive system diseases and patients with isolated BA. The humoral component of immune system comparative analysis was made, the C-reactive protein content. BA, combined with ezofagogastroduodenal zone is accompanied by the secretion and general IgG content decrease against the raise of general IgM level in blood serum, compared with the results gained from the isolated BA patients check. Very statistics-prominent differences in C- reactive protein level were discovered in the groups of patients. Revealed elevated levels of IgA in severe asthma compared with a slight, increase in IgE in the allergic form of asthma. Comorbide digestive system diseases in patients with BA their mutual burdening.

Keywords: Bronchial asthma, digestive system, immunoglobulins

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространённых заболеваний человечества [1]. В мире насчитывается около 300 млн больных БА. Распространённость БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18%. Происходит нарастание частоты тяжёлых форм БА, что подтверждается увеличением смертности по причине БА. В мире от БА умирают 250 000 человек в год, при этом показатели смертности слабо коррелируют с распространённостью заболевания [7, 8]. Важной задачей современной медицины является обеспечение контроля над БА [6]. Необходимо изучение сопутствующей патологии, оценка её связи с основным заболеванием. Патологии пищевода и гастродуоденальной системы придают большое значение в возникновении обострений БА [3].

БА часто сочетается с заболеваниями органов пищеварения, что объясняется единством эмбрионального происхождения и тесными анатомо-физиологическими

связями систем дыхания и пищеварения. Существует концепция о единой иммунной системе всех слизистых оболочек организма [4]. Изменения местного иммунитета (МИ) гастродуоденальной зоны имеют общие проявления и однонаправленный характер изменений с МИ дыхательных путей при БА, что позволяет предполагать участие «общей иммунной системы слизистых» при БА [2, 5].

Цель исследования: оценить частоту и характер эрозивно-язвенных и воспалительных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), показатели гуморального иммунитета у пациентов с изолированной БА и сопровождающейся поражением верхнего отдела системы пищеварения (СП).

Материалы и методы исследования

В исследование включены 215 пациентов с бронхиальной астмой в возрасте от 15 до 60 лет (из них 107 мужчин и 108 женщин), проходивших обследова-

ние и лечение в аллергологическом отделении МУ ГКБ № 21 городского округа г. Уфы в течение 2009–2010 гг.

Диагноз «бронхиальная астма», степень тяжести и уровень контроля устанавливались, учитывая диагностические критерии заболевания (согласно международному документу «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» – GINA, пересмотр 2006, 2007 гг.).

Основными критериями включения явились наличие у пациентов подтвержденной БА в стадии обострения, наличие или отсутствие подтвержденных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в стадии обострения. В исследование не включали пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями.

Изучались жалобы пациентов, анамнестические данные. Сведения получены со слов больных в ходе беседы, данных амбулаторных карт, выписок стационаров. Объективные данные были получены при осмотре, пальпации, перкуссии, аускультации по стандартной схеме.

Применялись лабораторные методы исследования: клинический анализ периферической крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, общий анализ мокроты. Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания – спирометрия по традиционной методике. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проведено 162 пациентам, страдающим БА различных форм и степеней тяжести. Характер поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки устанавливали по результатам ФЭГДС (обследовано 156 пациентам).

Для оценки иммунологического статуса был проведен иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови. Основную группу составляли 63 пациента с бронхиальной астмой, имеющие сопутствующую патологию в виде эрозивно-язвенных и воспалительных заболеваний верхнего отдела пищеварительной системы. В контрольную группу были включены 43 больных бронхиальной астмой без поражений пищевода и гастродуоденальной зоны. Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести заболевания и по форме БА.

Иммунологическое исследование включало количественное определение общего и секреторного IgA, общего IgM, общего IgG методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Наличие и уровень системного воспалительного процесса оценивался уровнем С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови пациентов. Для определения использовали твердофазный метод иммуноанализа с применением реагентов «СРБ – ИФА – Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Результат ИФА регистрировали с помощью иммуноферментного анализатора Stat Fax – 2100 (USA). Концентрацию иммуноглобулинов и СРБ определяли по калибровочному графику.

Статистическую обработку данных проводили с использованием интегрированного пакета Statistica 8 for Windows фирмы StatSoft.

Результаты исследования и их обсуждение

В нашем исследовании длительность заболевания менее 1 года составила у 19 пациентов (8,8%); от года до 5 лет –

у 75 больных (34,9%); от 5 до 10 лет у 45 человек (21%); и более 10 лет – 76 пациентов (35,3%). 19 человек (9%) имели более 3 обострений БА в год, 22 пациента (10%) – 3 обострения, 88 обследованных (41%) – 2 раза в год, 52 (24%) и 34 (16%) пациента отмечали 1 и менее одного обострения соответственно.

Большее число пациентов имели смешанную форму БА и составили 44% (95 человек), у 38% обследованных (81 пациент) установлена аллергическая БА, у 18% (39 больных) – неаллергическая. По степени тяжести пациенты распределились следующим образом: со средней степенью тяжести наблюдалось 138 пациентов (64%), с легкой – 55 больных (26%) и с тяжелой формой астмы – 22 (10%) человека.

Жалобы на изжогу предъявляли 48 пациентов (22%), на боли в животе различной локализации – 57 человек (27%). По данным Исакова В.А., распространенность изжоги в России – около 10% населения.

Хронический холецистит и холецистит в сочетании с панкреатитом встречались в 22,2% (36 человек) и 21,6% случаев (35 больных) соответственно, хронический панкреатит в 27,2% случаев (44 человека).

По данным ФЭГДС патология ЖКТ у больных с БА выявлена в 71,8% случаев (112 человек). Хронические гастриты и/или дуодениты выявлены у 60 (38,5%) больных, эрозии желудка у 15 (9,6%) человек, ЯБДК у 12 (7,7%) пациентов, эрозии пищевода у 7 (4,5%) больных, эрозии ДПК у 8 (5,1%) обследованных, катаральный эзофагит и язва желудка у 5 пациентов по каждой нозологии (3,2 и 3,2% в каждом случае). Язвенная болезнь отмечена в 10,9% случаев, что несколько превышает популяционную частоту – 7,5%.

ИФА проведен 106 пациентам. У больных с БА в сочетании с эрозивно-язвенными и воспалительными процессами пищеварительного тракта выявлено повышение содержания СРБ до $8,25 \pm 3,89$ мг/л (в контроле $5,84 \pm 3,67$ мг/л; $p < 0,01$), уровня лейкоцитов до $8,49 \pm 1,74 \cdot 10^9$ /л (в контроле $7,40 \pm 1,98 \cdot 10^9$ /л; $p < 0,001$) и СОЭ в периферической крови до $15,19 \pm 9,327$ мм/ч (в контроле $10,42 \pm 5,048$ мм/ч; $p < 0,01$). Отмечена статистически значимая связь между высоким уровнем СРБ и наличием атрофического гастрита ($p < 0,01$). СРБ, взаимодействуя с полисахаридами, образует комплексы, способные активировать систему комплемента по «классическому» пути. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью заболевания [2].

Оценка гуморального звена иммунного ответа проведена 106 пациентам. При ис-

следовании иммунологических показателей у больных с БА в сочетании с воспалительными и эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ выявлено повышенное содержание общего IgM по сравнению с пациентами без патологии ЖКТ ($2,66 \pm 0,80$ и $2,01 \pm 0,93$ мг/мл соответственно; $p < 0,001$). В группе больных с сочетанной патологией (I группа) отмечено существенное снижение уровня sIgA до $4,39 \pm 2,34$ мг/л (во II группе $5,48 \pm 2,05$ мг/л; $p < 0,01$), общего IgA до $2,26 \pm 1,01$ мг/мл (во II группе $3,16 \pm 1,14$ мг/мл; $p < 0,001$), общего IgG до $10,29 \pm 2,74$ мг/мл (во II группе $12,02 \pm 2,73$ мг/мл; $p < 0,01$). В ходе нашего исследования выявлены статистически достоверные различия по уровню иммуноглобулинов в первой и второй группах пациентов: повышенное содержание IgM, снижение уровня IgG, общего и секреторного IgA при сочетанной патологии, что подтверждает концепцию о взаимном отягощении двух патологических процессов: БА и заболеваний ЖКТ.

Анализ состояния гуморального иммунитета у пациентов опытной группы в зависимости от степени тяжести БА показал, что имеет место статистически значимое повышение содержания общего IgA ($2,51 \pm 0,95$ мг/мл) и IgG ($11,2 \pm 2,19$ мг/мл) при тяжелом течении основного заболевания в сравнении с легким персистирующим ($1,47 \pm 0,23$ и $7,50 \pm 2,96$ мг/мл соответственно; $p < 0,05$). Вероятно, это связано со способностью IgG и антител класса IgA взаимодействовать с нейтрофилами, усиливая их фагоцитарную активность [2]. В контрольной группе различия в значениях иммуноглобулинов в зависимости от тяжести БА не выявлены.

У обследованных больных с наличием заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, при аллергической форме БА наблюдается статистически значимое повышение уровня IgE до $469,65 \pm 260,75$ МЕ/мл по сравнению со смешанной формой астмы ($299,91 \pm 284,6$ МЕ/мл; $p < 0,05$) и снижение общего IgA до $1,49 \pm 0,30$ мг/мл (при смешанной – $2,40 \pm 1,06$ мг/мл; $p < 0,05$). В контрольной группе при аллергической астме определяется увеличение общего IgE до $363,87 \pm 253,56$ МЕ/мл (при неаллергической $166,99 \pm 227,5$ МЕ/мл; $p < 0,05$). Высокий уровень общего IgE в сыворотке крови характерен для пациентов с аллергической БА, что согласуется с результатами других исследований. Среди лиц с дефицитом IgA распространены аллергические заболевания. Повышение уровня IgA при смешанной форме БА, сочетающейся с па-

тологией верхнего отдела системы пищеварения, также объясняется его способностью взаимодействовать с нейтрофилами [2].

Нами проводился сравнительный анализ между уровнем иммуноглобулинов и наличием патологических состояний и симптомов в контрольной группе. Определяется статистически значимая связь между высоким уровнем IgE и наличием холецистита по результатам проведенного УЗИ ($p < 0,05$), высоким уровнем IgM и наличием изменений со стороны панкреатогепатобилиарной системы ($p < 0,05$). Базофилы и тучные клетки несут на поверхности IgE, при их дегрануляции освобождаются различные медиаторы, принимающие участие в воспалении.

Выводы

1. Жалобы со стороны ЖКТ предъявляли 49% пациентов, по результатам УЗИ патологические изменения выявлены у 71% лиц, по данным ФЭГДС – у 71,8% обследованных, что свидетельствует о малосимптомном течении заболеваний ЖКТ в сочетании с БА.

2. У больных бронхиальной астмой с сочетанной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта наблюдается статистически значимое снижение уровня общего IgA и общего IgG.

3. В нашем исследовании выявлено статистически значимое повышение уровня общего IgA и общего IgG при утяжелении БА и повышение уровня IgE при аллергической форме БА, общего IgA при смешанной БА.

4. Статистически достоверное повышение концентрации сыровоточного СРБ и других маркеров воспаления (уровень лейкоцитов и СОЭ) у больных БА в сочетании с воспалительными и эрозивно-язвенными процессами верхнего отдела ЖКТ является информативным признаком активности воспалительного процесса в бронхах и верхнего отдела пищеварительного тракта.

5. Определяется статистически значимая связь между высоким уровнем IgE и наличием холецистита.

Список литературы

1. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М. Бронхиальная астма // Клиническая аллергология и иммунология; под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – С. 135–152.
2. Кашкин К.П. Иммунная система в норме и при патологии / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – С. 17–89.
3. Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс: морфофункциональные аспекты сопряженности / Р.И. Плешко, Л.М. Огородова, И.В. Суходоло, Е.А. Геренг // Пульмонология. – 2006. – № 1 – С. 60–63.

4. Влияние длительной терапии системными глюкокортикоидными на возникновение и течение язвенной болезни при бронхиальной астме // Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова, Е.В. Плеханова, Р.А. Поздняков, Р.И. Плешко // Клиническая медицина. – 2003. – № 2. – С. 41–44.

5. Клинико-иммунологические параллели поражения гастродуоденальной системы у больных бронхиальной астмой / Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова, Т.В. Перевозчикова, Р.А. Поздняков // Клиническая медицина. – 2003. – № 12. – С. 51–55.

6. Шапорова Н.Л., Петрова М.А., Трофимов В.И. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 108–113.

7. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. – Allergy 2004. – № 59(5). – P. 469–78.

8. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org>; 2004.

References

1. Gorjachkina L.A., Nenasheva N.M. Bronhial'naja astma // Klinicheskaja allergologija i immunologija. [Clinical Allergy and Immunology] Pod red. Gorjachkinoj L.A., Kashkina K.P. M.: Miklosh, 2009. pp. 135–152.

2. Kashkin K.P. //Imunnaja sistema v norme i pri patologii. Pod red. Gorjachkinoj L.A., Kashkina K.P. [The immune system in health and disease] M.: Miklosh, 2009. pp. 17–89.

3. Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Suhodolo I.V., Gereng E.A. Tjzhjolaja bronhial'naja astma i gastrojezofageal'nyj refljuks: morfofunkcional'nye aspekty soprijazhjonosti. [Severe asthma and gastroesophageal reflux: morpho-functional aspects of conjugation.] // Pul'monologija. 2006. no. 1 pp. 60–63.

4. Chernjavskaja G.M., Beloborodova Je.I., Plehanova E.V., Pozdnjakov R.A., Pleshko R.I. Vlijanie dlitel'noj terapii sistemnymi gljukokortikosteroidami na vzniknovenie i techenie jazvennoj bolezni pri bronhial'noj astme. [Effect of long-term therapy systemic corticosteroids on the occurrence and course of peptic ulcer in bronchial asthma.] // Klinicheskaja medicina. 2003. no. 2. pp. 41–44.

5. Chernjavskaja G.M., Beloborodova Je.I., Perevozchikova T.V., Pozdnjakov R.A. Kliniko-immunologicheskie paralleli porazhenija gastroduodenal'noj sistemy u bol'nyh bronhial'noj astmoj. [Clinical and immunological parallels of gastroduodenal lesions in patients with bronchial asthma] // Klinicheskaja medicina. 2003. no. 12. pp. 51–55.

6. Shaporova N.L., Petrova M.A., Trofimov V.I. Bronhial'naja astma tjzhelogo techenija: osobennosti patogeneza i lechenija. [Asthma severe: features of the pathogenesis and treatment] // Pul'monologija. – 2003. no. 6. pp. 108–113.

7. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59(5):469–78.

8. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org>; 2004.

Рецензенты:

Загидуллин Н.Ш., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии Башкирского государственного медицинского университета;

Зулькарнеев Р.Х., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии Башкирского государственного медицинского университета.

Работа поступила в редакцию 17.09.2012.

УДК 612.822.81

ИНФОРМАЦИОННАЯ ЦЕННОСТЬ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ИЗУЧЕНИИ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ШАХТЕРОВ

¹Макогон И.С., ²Борзунова Ю.М., ¹Тоголева О.И., ¹Гусельников С.Р.¹ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава;²ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, Екатеринбург, e-mail: irina.s.makogon@yandex.ru

Проведен анализ показателей вызванных потенциалов (соматосенсорных, когнитивных) и электроэнцефалографии у горнорабочих виброопасных профессий (168 человек) и у рабочих (130 человек), не контактирующих с вибрацией и шумом, работающих в ОАО «Североуральский бокситовый рудник». С учетом полученных данных проведена оценка общего функционального состояния головного мозга, определен уровень и степени выраженности нарушений проводящей системы методом исследования ВП и ЭЭГ у шахтеров. Выявлено нарушение проведения импульса по афферентным проводящим путям, рассогласование регуляторных механизмов центрального и периферического уровня, а также замедление нейродинамических процессов с признаками лобно-подкорковой недостаточности у горнорабочих виброопасных профессий. При исследовании латентного периода P300 отмечена тенденция к увеличению исходной латентности и уменьшению амплитуды. Относительное возрастание альфа-активности на ЭЭГ может рассматриваться как компенсаторное напряжение церебральных энергетических ресурсов, играющих защитную роль у шахтеров.

Ключевые слова: соматосенсорные вызванные потенциалы, когнитивные вызванные потенциалы, горнорабочие виброопасных профессий, электроэнцефалография

INFORMATION VALUE OF NEUROPHYSIOLOGICAL METHODS IN STUDYING OF CARRYING-OUT WAYS AND THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE BRAIN AT MINERS

¹Makogon I.S., ²Borzunova Y.M., ¹Gogoleva O.I., ¹Guselnikov S.R.¹Ural State Medical Academy of Ministry of Health;²FBUN EMNC Rospotrebnadzora, Yekaterinburg, e-mail: irina.s.makogon@yandex.ru

The analysis of indicators of the caused potentials (somatosensory, cognitive) and elektroentsefalografiya at miners of vibroопасny professions (168 people) and at workers (130 people) not contacting to vibration and noise, JSC Severouralsky boksitovy rudnik is carried out. Taking into account the received data it is carried out to an assessment of the general functional condition of a brain, it is defined уровень and degrees of expressiveness of violations of carrying-out system by a research VP and EEG method at miners. Violation of carrying out an impulse on afferentny carrying-out ways, a mismatch of regulatory mechanisms of the central and peripheral level, and also delay of neurodynamic processes with signs of frontal and subcrustal insufficiency at miners of vibroопасny professions is revealed. At research of latent period P300 the tendency to increase in an initial latentnost and amplitude reduction is noted. Relative increase of alpha activity on EEG can be considered as kompensatorny tension of the cerebral energy resources playing a protective role at miners.

Keywords: the somatosensory caused potentials, the cognitive caused potentials, miners of vibroопасny professions, elektroentsefalografiya

Среди рабочих промышленных предприятий приоритетными по-прежнему остаются заболевания, обусловленные воздействием физических факторов (42,6%), среди которых наиболее часто встречается вибрационная болезнь (ВБ) [8]. Горнорабочие виброопасных профессий подвергаются комплексному воздействию неблагоприятных факторов производственной среды, таких как шум, вибрация, неблагоприятный микроклимат, тяжесть и напряженность трудового процесса, эмоциональное перенапряжение. Все вышеперечисленное относит труд шахтера к категории тяжелого (3 класс 2 ст.).

Сочетание шума и вибрации дает неблагоприятный эффект в 2,5 раза чаще, чем один шум и одна вибрация [5, 6]. Значительное физическое напряжение верхнего плечевого пояса, неблагоприятный микро-

климат способствуют формированию вертебро-базилярной недостаточности на фоне дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника [2, 4]. У половины стажированных горнорабочих отмечаются функциональные нарушения центральной нервной системы [2, 7]. Клинический аспект церебральных нарушений, ассоциированных с ВБ, существенно влияющих на течение основного заболевания, изучен недостаточно. Это диктует необходимость углубленного исследования центрального уровня, включая когнитивные функции, а также сегментарного, включая нижние отделы ствола мозга.

Многообразие клинических проявлений, в том числе периферического и центрального отдела нервной системы при ВБ, требуют использования новых подходов к диагностике [8, 9]. Изучение вызванных

потенциалов (ВП) при ВБ немногочисленны, поэтому остается актуальным выявление новых патогенетических механизмов в развитии ВБ, в том числе патологического влияния вибрации на центральные механизмы регуляции [9]. Объективное тестирование сенсорных функций (соматосенсорные ВП) и когнитивных функций (когнитивные ВП) необходимо для получения более точных сведений о локализации и степени выраженности патологического процесса, для изучения состояния проводящих путей [1, 9]. Оценка общего функционального состояния головного мозга с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, а также выявление нарушений в его работе осуществляется путем регистрации электрической активности головного мозга – электроэнцефалографией [1].

ВП являются методом регистрации биоэлектрической активности головного мозга в ответ на стимуляцию и позволяют выявить субклиническое замедление проведения импульса, указывающее на поражение данной проводящей системы. Изучение показателей вызванной активности служит адекватным и вместе с тем методически доступным в клинических условиях тестом, характеризующим интегративный ответ нервной системы на ноцицептивную афферентацию. В настоящее время исследование когнитивных вызванных потенциалов (КВП) – методика Р300 получает всё большее распространение в клинической практике, в том числе при оценке доклинической стадии когнитивных нарушений [9]. Анализ параметров потенциала Р300 используют при различных заболеваниях нервной системы, что позволяет объективно оценить возможные нарушения в когнитивной сфере. Изучение соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) позволяет фиксировать изменения латентности основных пиков и интервалов. Так, нарастание латентности пика N13 говорит о признаках дисфункции на уровне шейного утолщения спинного мозга. Увеличение интервала N9-N13, определяет нарушенное проведение в сегменте «плечевое сплетение – нижние отделы ствола мозга». Интервал N11-N13 отражает время проведения на уровне шейного отдела спинного мозга. Длительность интервала N13-N20 (время центрального проведения) характеризует состояние надсегментарного уровня.

Оценка ЭЭГ в организации интегративной деятельности мозга способствует пониманию механизмов заболевания и патологических состояний, сопровождающихся нестабильностью вегетативных реакций [1, 4].

Очевидна объективная необходимость широкого использования нейрофизиологических методов для углубленного обследования данной категории пациентов.

Цель: анализ общего функционального состояния головного мозга, определение уровня и степени выраженности нарушений проводящей системы методом исследования ВП и ЭЭГ у горнорабочих виброопасных профессий.

Материалы и методы исследования

В клинике Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Роспотребнадзора было обследовано 168 горнорабочих предприятия ОАО «СУБР» г. Североуральска, средний возраст $51,0 \pm 3,8$ года, средний стаж работы $22,5 \pm 4,3$ года, контактирующих в процессе своей трудовой деятельности с локальной вибрацией, превышающей ПДУ на 6 дБ, шума – на 18–23 дБ и неблагоприятного микроклимата (температура в подземных выработках от +6 до +12°C, при ПДУ +16°C). Труд проходчиков и горнорабочих очистных забоев по тяжести трудового процесса и эмоциональной нагрузке относится к категории тяжелого. Контрольную группу составили лица, не работающие в контакте с вибрацией и шумом, сопоставимые по возрасту и стажу (130 чел.).

Изучение сенсорных функций на сегментарном и надсегментарном уровне проводилось с использованием соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), анализ когнитивных процессов – с использованием методики эндогенных вызванных потенциалов – Р300 – на аппарате «Нейро-МВП» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново). Поскольку соматосенсорная область мозга, особенно верхних конечностей, является одной из наиболее значимых и обширных функциональных зон, исследование ССВП проводилось со стимуляцией срединного нерва в области запястья. Регистрация осуществлялась с точки Эрба, с шейного отдела спинного мозга (остистый отросток – CVII) и со скальпа. Стимул электрического тока длительностью 0,2 мс; сила тока 8–11 мА, количество усреднений 700–1000, эпоха анализа 50–70 мс. При проведении ССВП анализировались основные компоненты и интервалы, характеризующие проведение импульса на определенных участках.

Методика исследования когнитивных вызванных потенциалов (КВП) основывалась на подаче в случайной последовательности серии двух стимулов, как незначимых, так и значимых, не резко отличающихся по параметрам друг от друга, на которые больной должен был реагировать нажатием соответствующей кнопки. Следствием процесса распознавания и запоминания является возникновение эндогенной волны, или, точнее, комплекса в области 300 мс. Определялись следующие параметры Р300: латентный период (ЛП, мс) и амплитуда (А, мкВ).

У всех пациентов была проведена многоканальная запись ЭЭГ. Ее осуществляли по стандартной методике с визуальной оценкой данных и их компьютерной обработкой на электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» (Россия). Определяли средние частоты (в герцах) и спектраль-

ные мощности (альфа-, бета-, тета- и дельта-ритмов в лобных, теменных, височных, затылочных областях обоих полушарий головного мозга (в мкВ в квадрате на 1 Гц)). Анализировали суммарную мощность спектра ЭЭГ в абсолютных цифрах и выраженность отдельных частотных компонентов в процентах от суммарной мощности спектра.

Для статистической обработки данных применяли компьютерную программу «Statistica 6,0» компании «StatSoft». Существенными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Помимо характерных для клинической картины ВБ жалоб, предъявляемых пациентами основной группы на зябкость, онемение, приступы «побеления» пальцев рук, судорожные стягивания и снижение силы в кистях, больных беспокоили головная боль (60%), общая слабость (68%), раздражительность (56%), подавленность (40%), головокружение несистемного характера (51%), снижение памяти (70%), внимания (65%) и нарушение сна (65%). Эти явления сопровождалось легкими объективными неврологическими расстройствами. Так, при неврологическом осмотре симптомы орального автоматизма были выявлены у 59%, ослабление конвергенции – у 65%, сглаженность носогубных складок – 57%, тремор век – у 43% и дискоординаторные нарушения – у 40%. У пациентов контрольной группы жалобы практически отсутствовали, а неврологическая симптоматика бала выражена изолированными признаками.

При исследовании ССВП компоненты N13 и N20 были достоверно увеличены в группе горнорабочих, что свидетельствует о нарушении постсинаптической активации задних столбов спинного мозга и первичной корковой активации соматосенсорной зоны коры головного мозга ($p < 0,05$). Латентность пика N13 в группе сравнения была $12,4 \pm 0,1$ против $13,5 \pm 0,05$ мс в группе горнорабочих, а интервалов N9-N13 – $3,38 \pm 0,07$ и N11-N13 – $1,7 \pm 0,1$ мс, против $4,0 \pm 0,2$ и $2,0 \pm 0,1$ мс соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении проведения импульса на уровне нижних отделов ствола мозга.

Длительность интервала N13-N20, еще обозначаемого как время центрального проведения и характеризующего состояние надсегментарного отдела, достоверно не отличалась от показателей здоровых лиц, однако при индивидуальном анализе было отмечено, что у половины обследованных горнорабочих длительность этого интервала превышала значения нормы. Достоверное увеличение ($p < 0,05$) межпикового интервала N9-N20 свидетельствовало о замедлении проведения на уровне «плечевое сплетение – корковые отделы» проекции соматосенсорной зоны головного мозга.

Показатель амплитуды P300 КВП был ниже у рабочих виброопасных профессий по сравнению с группой контроля. Достоверное увеличение латентного периода P300 в группе горнорабочих свидетельствовало о наличии когнитивных нарушений у обследованных (табл. 1).

Таблица 1

Сводная таблица показателей ССВП и КВП (М ± m)

Показатели	Горнорабочие (n = 168)	Контроль (n = 130)
пик N9 ССВП, мс	$10,0 \pm 0,19^*$	$8,60 \pm 0,08$
пик N13 ССВП, мс	$14,4 \pm 0,13^{**}$	$12,1 \pm 0,05$
пик N20 ССВП, мс	$20,2 \pm 0,26^*$	$18,0 \pm 0,33$
инт. N9-N13 ССВП, мс	$4,00 \pm 0,10^*$	$3,60 \pm 0,11$
инт. N9-N20 ССВП, мс	$9,80 \pm 0,25^*$	$9,40 \pm 0,03$
инт. N13-N20 ССВП, мс	$5,91 \pm 0,10$	$5,90 \pm 0,03$
ЛП P300, ЛП, КВП, мс	$380,0 \pm 10,0^*$	$351,0 \pm 5,0$
Ам P300, Ам, КВП, мкВ	$5,90 \pm 0,41$	$7,80 \pm 0,91$

Примечание. * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$.

Параметры КВП отражают самые незначительные отклонения в функционировании различных образований головного мозга, принимающих участие в формирование когнитивного потенциала. При исследовании латентного периода P₃₀₀ отмечена тенденция к увеличению исходной латентности до $385,0 \pm 11,5$; против группы сравне-

ния – $355,0 \pm 10,4$ мс. Показатель амплитуды P₃₀₀ был достоверно снижен в группе горнорабочих виброопасных профессий – $3,5 \pm 0,5$ против $6,2 \pm 0,9$ мкВ у группы сравнения ($p < 0,05$).

Следует отметить, что образовательный уровень, негативизм и недоверие пациентов не имеют значения при исследовании ВП.

В процессе диагностики при помощи психометрических шкал данное обстоятельство приходится принимать во внимание. Исследование ВП является важным дополнительным инструментальным методом диагностики когнитивного дефицита и синдрома разобщения функциональных связей коры и подкорковых структур головного мозга.

При визуальном анализе фоновой ЭЭГ у 86% пациентов основной группы были выявлены легкие и умеренные диффузные неспецифические изменения биоэлектрической активности мозга. Отмечалась дезорганизация альфа-ритма, сглаженность зональных различий, появление вместо регулярной доминирующей активности полиритмичной полиморфной активности, возрастание бета-активности различной частоты, появление групповых всплеск низкочастотного бета-ритма, увеличение медленноволновой активности в виде одиночных и групповых дельта- и тета-волн, распространяющихся по коре. Наличие фокуса медленноволновой активности было зарегистрировано у 38% пациентов основной группы. Анализ средне- и высокоам-

плитудных ЭЭГ показал, что возрастание суммарной мощности ЭЭГ у лиц горнорабочих сопровождался ростом относительной мощности биоэлектрической активности в альфа-диапазоне частот. Так, среднее значение относительной мощности спектра альфа-активности у больных со средне- и высокоамплитудными ЭЭГ в I группе было достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). В то время как относительная мощность других ритмов ЭЭГ не имела статистически значимых межгрупповых различий (табл. 2).

Увеличение дисперсии показателей спектральной мощности ЭЭГ у пациентов первой группы может свидетельствовать о том, что при хроническом эмоциональном напряжении происходят разнонаправленные изменения: в одних случаях снижение общего энергетического уровня биоэлектрической активности мозга, в других — его повышение. При этом относительное возрастание альфа-активности может быть проявлением общей тенденции к замедлению ЭЭГ, в условиях напряжения церебральных энергетических ресурсов играющей защитную роль.

Таблица 2

Относительная мощность основных частотных диапазонов спектра средне- и высокоамплитудных ЭЭГ у пациентов (в %; $M \pm m$)

Группа	Альфа-активность	Бета-активность	Тета-активность	Дельта-активность
I ($n = 168$)	47,9 $\pm$ 4,4*	19,4 $\pm$ 1,9	35,7 $\pm$ 3,6	15,3 $\pm$ 1,6
II ($n = 130$)	26,7 $\pm$ 2,4	16,7 $\pm$ 1,7	26,7 $\pm$ 2,5	10,0 $\pm$ 1,2

Примечание. * при $p < 0,01$.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о замедлении проведения импульса по афферентным проводящим путям, расхождении регуляторных механизмов центрального и периферического уровня, а также замедлении нейродинамических процессов с признаками лобно-подкорковой недостаточности. ВП являются информативным методом ранней диагностики сенсорных и когнитивных нарушений, использование которых можно рекомендовать в комплексном обследовании рабочих виброопасных профессий, так как позволяет выявить субклиническое замедление проведения афферентной волны возбуждения в проводящей системе.

2. Относительное возрастание альфа-активности на ЭЭГ может рассматриваться как компенсаторное напряжение церебральных энергетических ресурсов, играющей защитную роль. Отражение в показателях ЭЭГ дезорганизации основных ритмов с относительным возрастанием альфа-ак-

тивности может быть проявлением общей тенденции к замедлению ЭЭГ, в условиях напряжения церебральных энергетических ресурсов играющих защитную роль у шахтеров.

3. Очевидна объективная необходимость широкого использования нейрофизиологических методов для углубленного обследования данной категории пациентов.

Список литературы

1. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: Изд-во ТРТУ. — 2000. — 640 с.
2. Зарубин А.В., Шварцман Г.И. Вопросы реабилитации вертебробазиллярных нарушений при некоторых формах профессиональных заболеваний. Актуальные вопросы реабилитации и эрготерапии: Сборник материалов второй международной конференции по реабилитации и эрготерапии. — СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2003. — С. 10.
3. Зарубин А.В. Роль профилактики в виброопасных профессиях. Проблемы охраны здоровья населения и окружающей среды: Сборник научных трудов. — СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2002. — С. 96.
4. Зенков Л.Р., Ронкин М.А., Функциональная диагностика нервных болезней. — М.: Медицина, 2004. — 111 с.

5. Картапольцева Н.В. Характеристика длиннотентных слуховых вызванных потенциалов при воздействии производственной локальной вибрации и шума на организм работающих // Медицина труда и пром. Экология. – 2009. – № 1. – С. 15–18.

6. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 368 с.

7. Особенности биоэлектрической активности мозга при воздействии на организм вибрации / О.Л. Лахман, Е.В. Катаманова, Н.В. Картапольцева, Н.Г. Судакова, Д.Ж. Нурбаева // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 7. – С. 6–9.

8. Мякотных В.С., Матвейчук Н.В., Таланкина Н.З. Вызванные потенциалы мозга в ранней диагностике когнитивных нарушений у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, № 2. – С. 314–317.

9. Диагностика степени выраженности вибрационной болезни с помощью вызванных потенциалов мозга: пособие для врачей / В.С. Рукавишников и др. – Ангарск, 2008 – 44 с.

4. Zenkov L.P., Ronkin M.A. Funktsionalnaya diagnostika nervnykh boleznei [Functional diagnostics of nervous diseases]. Moscow, MEDITSINA Publ., 2004, 111 p.

5. Kartapoltseva N.V. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2009, no 1, pp. 15–18.

6. Kosarev V.V., Babanov S.A. Professionalnye bolezni [Occupational diseases]. Moscow, 2010. 368 p.

7. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Kartapoltseva N.V., Sudaкова N.G., Nurbaeva D.ZH. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2010, no. 7, pp. 6–9.

8. Myakotnykh V.S., Matveichuk N.V., Talankina N.S., Uspekhi gerontologii. Kn 21, no 2: vyzvannye potentsialy mozga v rannei diagnostike kognitivnykh narushenii u pozhylykh pacientov s serdechno-sosudistoi patologiei (The success of gerontology, Vol. 21, no. 2: Evoked potentials of the brain in the early diagnosis of cognitive impairment in elderly patients with cardio-vascular pathology), 2008, pp. 314–317.

9. Rukavishnikov V.S. Diagnostika stepeni verazhennosti vibratsionnoi bolezni s pomoschyu vyzvannykh potentsialov mozga [Diagnosis of the degree of intensity of vibration disease with the help of the induced brain potentials]. Angarsk, 2008, 44 p.

References

1. Gnezditskii V.V. Obratnaya zadacha EEG i klinicheskaya elektroentsefalografiya [The inverse problem of EEG and clinical electroencephalography]. Taganrog, Taganrogskaa Gos. Radiotekhnicheskii Univ. Publ, 2000, 640 p.

2. Zarubin A.V., Shvartsman G.I. Trudy 2 Mezhdunarodnoy Konferentsii po reabilitatsii i ergoterapii «aktualnye voprosy reabilitatsii i ergoterapii» (Proc. 2th Int. Conf. «Topical issues of rehabilitation and ergotherapy»). St. Petersburg, 2003, p. 10

3. Zarubin A.V., Rol profilaktiki v vibroopasnykh professiyakh: Problemy okhrany zdorovya naseleniya i okruzhayushchei sredy (The role of the prevention of occupational exposure vibration: the Problems of protection of health of population and environment), St. Petersburg, Sankt Peterburgskaya Med, Akademiya. Im. I.I. Mechnikova, 2002.

Рецензенты:

Липатов Г.Я., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены и профессиональных болезней, ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург;

Будкарь Г.Н., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 03.10.2012.

УДК 616.13-089.843

**АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ
ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТЕЙ****Максин А.А., Смолькина А.В., Шабает Р.М., Пайзе О.Н.***ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: maksin_a@mail.ru*

Хроническая критическая ишемия магистральных артерий конечностей (облитерирующий атеросклероз, сахарный диабет, тромбангит) остается одной из самых сложных и актуальных проблем сосудистой хирургии, особенно при поражении дистального артериального русла, когда невозможно выполнить прямую артериальную реконструктивную операцию. Целью данного ретроспективного исследования явилась оценка результатов выполнения операций артериализации вен конечностей у больных с хронической критической ишемией конечностей при окклюзии дистального артериального русла. Представлены результаты обследования и лечения 1254 пациентов с критической ишемией конечностей. В отделении сосудистой хирургии за десятилетний период выполнена операция артериализации вен конечностей 17 пациентам. Для артериализации была использована поверхностная венозная сеть стопы у 16 пациентов и 1 пациенту выполнена артериализация поверхностной венозной системы кисти. Основными клиническими критериями эффективности операции явилось сохранение функционирующей конечности, увеличение проходимого расстояния без боли, эпителизация язв, отсутствие боли в покое. Сроки наблюдения составили до 5 лет. При отсутствии дистального артериального русла, операция – артериализация (артерио-венозное шунтирование) вен конечности – позволяет снизить количество ампутаций и является методом выбора для хирургического лечения критической ишемии конечностей.

Ключевые слова: критическая ишемия конечностей, артерио-венозное шунтирование поверхностного венозного кровотока

**ALTERNATIVE MODES SURGICAL TACTIS
OF THE CHRONIC CRITICAL ISHEMIA LIMBS****Maksin A.A., Smolkina A.V., Shabaev R.M., Payze O.N.***Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: maksin_a@mail.ru*

The chronic critical ischemia of the main arteries of extremities (an obliterating atherosclerosis, a diabetes, trombangitis) remains to one of the most difficult and actual problems of vascular surgery, especially at defeat low an arterial channel when it is impossible to execute direct arterial reconstructive operation. The study was aimed at retrospectively assessing the estimation of results of performance of operations arterial-venous shunting veins of extremities at patients with a chronic critical ischemia of extremities at corcing low an arterial channel. The results of examination and treatment of 1254 patients a chronic critical ischemia of extremities. In branch of vascular surgery for the ten years' period operation arterial-venous shunting veins of extremities to 17 patients is executed. For arterial-venous shunting the superficial venous network of foot at 16 patients has been used and to 1 patient is executed arterial-venous shunting superficial venous system of a brush. The basic clinical criteria of efficiency of operation was preservation of a functioning extremity, increase in distance passed by the patient without a pain, healing ulcers, absence of a pain in rest. Supervision terms have made till 5 years. At absence low an arterial channel, operation – arterial-venous shunting extremity veins allows to lower quantity of amputations and is a method of a choice for surgical treatment of a critical ischemia of extremities.

Keywords: critical ischemia of the bottom extremities, arterial-venous shunting veins of extremities

В настоящее время проблема ишемии конечностей остаётся одной из самых актуальных в ангиохирургии и интервенционной радиологии. Это связано как с ростом заболеваемости облитерирующими поражениями артерий, так и с уменьшением среднего возраста больных в популяции. Особого внимания заслуживают высокие степени ишемии нижних конечностей – так называемая критическая ишемия нижних конечностей. У пациентов с таким диагнозом крайне высок риск ампутации поражённой конечности или летальный исход в течение первого года после развития критической ишемии [5, 6, 7]. Хроническая критическая ишемия магистральных артерий конечностей (облитерирующий атеросклероз, сахарный диабет, тромбангит) остается одной из самых сложных и актуальных проблем

сосудистой хирургии, особенно при поражении дистального артериального русла, когда невозможно выполнить прямую артериальную реконструктивную операцию [3]. В тоже время достижения сосудистой и эндоваскулярной хирургии, ангиологии, фармакологии последних лет значительно расширили спектр возможностей лечения хронической критической ишемии конечностей (ХКИК), но, вместе с тем, и усложнили вопрос принятия решения о выборе метода лечения в том или ином случае [1]: предпринять реконструктивную операцию либо ограничиться первичной ампутацией конечности [2]. Течение заболевания характеризуется прогрессированием ишемических проявлений, консервативная терапия при этом становится неэффективной, а ампутация конечностей будет неизбежной у 23–37 % больных [4, 8]. Все это по-

буждает к поиску новых методов ведения и лечения больных данной категорией заболеваний.

Цель исследования: оценка результатов выполнения операций артериализации вен конечностей у больных с хронической критической ишемией конечностей при окклюзии дистального артериального русла.

Материал и методы исследования

Всего за последние 10 лет обследовано 1254 пациента с диагнозом «хроническая критическая ишемия конечностей», находящихся на лечении в сосудистом отделении Областной клинической больницы и клиники медицинского факультета Ульяновского государственного университета. Средний возраст больных составил $59,2 \pm 4,4$ лет. Из них консервативно было пролечено 202 (16,1%) пациента, и 1052 (83,9%) больным выполнено оперативное лечение. Преобладала хроническая ишемия нижних конечностей, лишь у 36 (2,8%) пациентов имела место ишемия верхней конечности. По этиологии данного заболевания выделены следующие нозологические формы: облитерирующий атеросклероз – 1028 (81,9%); периферическая форма артериита – 125 (9,9%); диабетическая ангиопатия – 76 (6,1%); болезнь Рейно – 11 (0,9%); иные микроангиопатии – 14 (1,2%).

При исследовании выявлено, что неизменными факторами риска критической ишемии конечностей являются: наследственность, преклонный возраст, мужской пол, что соответствует литературным данным [2, 8]. До 65 лет атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в 3 раза чаще болевают мужчины. Все больные предъявляли жалобы на боли в покое, перемежающую хромоту – 24%, трофические изменения дистальных отделов конечности – 87%. При пальпации определяли отсутствие или ослабление артериальной пульсации на конечностях и аускультативно выявляли систолический шум артерий нижних конечностей. Диагноз подтверждали инструментальными методами исследования: ультразвуковая диагностика сосудов, ангиография, МР-ангиография.

Основные принципы лечения ХКИК: консервативная терапия необходима абсолютно всем больным независимо от стадии заболевания. Лечение, проводимое в стационаре, в том числе хирургическое, является лишь одним из этапов терапии. Консервативная терапия больных должна быть непрерывной и пожизненной. Больные должны быть информированы о сути своего заболевания, принципах лечения и контроля своего состояния.

Из 1052 больных, которым выполнялось оперативное лечение, были сделаны следующие операции, представленные в таблице.

Плановые операции при хронической критической ишемии конечностей

Наименование операций	Количество	%
Бифуркационное аорто-бедренное шунтирование	296	28,1
Аорто-бедренное протезирование	45	4,3
Бедренно-подколенное шунтирование	316	30,0
Бедренно-берцовое шунтирование	28	2,7
Профундопластика	68	6,5
Грудная симпатэктомия	5	0,5
Поясничная симпатэктомия	146	13,9
Ампутация нижних конечностей при сахарном диабете	9	0,8
Первичная ампутация нижних конечностей	38	3,6
Повторные реконструкции	48	4,6
Артериализация венозного русла	17	1,6
Ангиопластика	18	1,7
Имплантация stenta	18	1,7
Всего	1052	100

Хотелось остановиться на таком альтернативном методе хирургического лечения ХКИК, как аратеро-венозное шунтирование поверхностного венозного кровотока, то есть артериализация венозного русла.

Артериализация вен конечностей выполнена 17 (1,6%) пациентам. С 3 стадией заболевания было 9 пациентов, с 4 стадией – 8 пациентов. Возраст больных – от 38 до 55 лет. Все пациенты были мужчинами. У 5 пациентов с 4 стадией некротические изменения были в пределах дистальной фаланги пальцев, у 3-х пациентов некроз занимал проксимальные отделы пальцев стопы с переходом на плюсне-фаланговые суставы. Для артериализации была использована поверхностная венозная сеть стопы у 16 пациентов и 1 пациенту выполнена артериализация поверхностной венозной системы кисти. У 7 больных трансплантат аутоины использовали по методике «in situ». Разрушение клапанов в большой подкожной вене

выполняли с помощью вальвулотомы через отдельное венотомическое отверстие на уровне медиальной лодыжки. 10 больным оперативное пособие выполнялось реверсированной аутовеной, дистальный анастомоз которой формировали с поверхностной венозной системой путем «конец в конец» с предварительным разрушением дистально расположенных клапанов вен на стопе или кисти. Проксимальный анастомоз накладывали «конец в бок» с подколенной или плечевой артерией. 12 больным одновременно выполнялась операция поясничной симпатэктомии на стороне поражения.

Для сравнения рассмотрена часть больных из группы с консервативным лечением, что составили 22 пациента, которым в связи с патологией венозной системы (варикозное расширение вен, посттромбофлебитический синдром и др.) или наличием тяжелых сопутствующих соматических заболеваний

выполнение артериализации было противопоказано. Консервативное лечение включало парэнтеральное введение дезагрегантных и сосудорасширяющих препаратов (реополиглюкин, трентал, ксантинола никотинат и др.) по общепринятым схемам.

Результаты исследования и их обсуждение

Основными клиническими критериями эффективности артериализации венозного кровотока являлись сохранение функционирующей конечности, увеличение проходимого больным расстояния без боли, эпителизация язв, отсутствие боли в покое.

Сроки наблюдения оперированных больных с артериализацией венозного кровотока составили до 5 лет. Двум больным была выполнена ампутация нижних конечностей на уровне верхней трети бедра, при этом у одного больного функционировал артериовенозный шунт до стопы. Одному больному была выполнена ампутация на уровне верхней трети голени через полгода в связи с окклюзией артериовенозного шунта и нарастанием критической ишемии конечностей. У одного больного развилась венозная недостаточность в виде отека, трофической язвы в нижней трети голени. Через год после перевязки трансплантата язва эпителизовалась, критическая ишемия при этом не наступила.

Таким образом, в послеоперационном периоде удалось спасти от ампутации 14 больных, исходно находившихся в состоянии критической ишемии и обречённых на ампутацию конечности.

При анализе результатов лечения больных с консервативным лечением установлено, что, в первые три года у 10 (45,5%) пациентов удалось стабилизировать состояние, а 12 (54,5%) больным выполнена ампутация. Проблема лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей по праву является одной из наиболее сложных в современной сосудистой хирургии. Значительно осложняется задача при дистальной окклюзии магистральных артерий, когда проведение «стандартной» шунтирующей операции не представляется возможным, и единственным выходом для спасения пациента от мучительных болей и последствий ишемических изменений тканей является ампутация конечности. Стремление сохранить конечность и, следовательно, социальную активность пациентов, обуславливает поиск эффективных оперативных методик, позволяющих в определенной степени решить данную проблему. Наличие хронической критической ишемии конечностей при отсутствии дистального артериального русла является показанием для такого хирургического лечения, как артериализация вен конечности.

Выводы

Больные с критической ишемией конечностей нуждаются в комплексном лечении

с использованием всех возможных методов лечения. В отдаленном периоде артериализация поверхностного венозного кровотока позволяет в 84,2% спасти пораженные конечности от ампутации, в то время как при медикаментозном лечении удалось сохранить только 45,5% конечностей.

При отсутствии дистального артериального русла операция – артериализация вен конечности – позволяет снизить количество ампутаций и является методом выбора для хирургического лечения критической ишемии конечностей.

Список литературы

1. Золотов Г.К. Лечение больных с хронической ишемией нижних конечностей в свете «национальных рекомендаций по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией» // *Ангиология и сосудистая хирургия* (приложение). – 2012. – Т. 18. – № 2. – С. 140.
2. Трансформальная эндалтерэктомия у больных высокого оперативного риска с критической ишемией нижних конечностей / С.П. Зотов, С.С. Зайцев, В.В. Владимирский, А.В. Щербаков, А.Ф. Кугеев, И.О. Панов // *Ангиология и сосудистая хирургия* (приложение). – 2012. – Т. 18. – № 2. – С. 143–144.
3. Исмаилов Н.Б., Веснин А.В. Тактика хирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей IV степени у больных в возрасте 70 и более лет // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – Т. 14. – № 2. – С. 123–127.
4. Каримов З.З. Хирургия окклюзий бедренно-подколенно-берцового сегмента при критической ишемии // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2001. – № 2. – С. 88–92.
5. Клиническая ангиология; под ред. А.В. Покровского. – М.: Медицина, 2004. – 213 с.
6. Кротовский Г.С., Зудин А.М. Тактика лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей. – М.: Медицина, 2005. – 110 с.
7. Клинический пример оперативного вмешательства на ранее стентированной периферической артерии у пациента с критической ишемией нижних конечностей / Ю.В. Таричко, А.М. Зудин, З.Х. Шугусhev, И.Г. Учкин, Н.А. Талов, А.В. Хмырова // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2012. – Т. 18. – № 1. – С. 48–52.
8. Комплексное лечение больных с критической ишемией нижних конечностей / Д.Ю. Чечётка, А.А. Рудик, Б.А. Сотниченко, В.И. Макаров, А.Ю. Ди // *Ангиология и сосудистая хирургия* (приложение). – 2009. – Т. 15. – № 2. – С. 398–399.

References

1. Zolotov G.K. Angiology and vascular surgery (supplement), 2012, vol.18, no 2. pp. 140.
2. Zotov C.P., Zaytsev S.S., Vladimirov V.V., Scherbakov A.V., Kugeev A.F., Panov I.O. Angiology and vascular surgery (supplement), 2012, vol.18, no 2. pp. 143–144.
3. Ismailov N.B., Vesnin A.V. Angiology and vascular surgery, 2008, vol.14, no 2. pp. 123–127.
4. Karimov Z.Z. Angiology and vascular surgery, 2001, no 2. pp. 88–92.
5. Kliniki angiology. A.V. Pokrovskiy. M., 2004, 213 p.
6. Krotovskiy G.C., Zudin A.M. M., 2005, 110 p.
7. Tarichko Y.V., Zudin A.M., Shugushev Z.Kh., Uchkin I.G., Talov N.A., Khmyrova A.V. Angiology and vascular surgery, 2012, vol.18, no 1. pp. 48–52.
8. Chechetka D.Yu., Rudik A.A., Sotnichenko B.A., Makarov V.I., Di A.Yu. Angiology and vascular surgery (supplement), 2009, vol.15, no 2. pp. 398–399.

Рецензенты:

Анисимов А.Ю., д.м.н., профессор, заведующий курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», г. Казань;
Островский В.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 11.09.2012.

УДК 616.72 – 002.77–08 : 616.12 – 008.334 – 08

ВЛИЯНИЕ ИНФЛИКСИМАБА НА ФАКТОРЫ НЕОАНГИОГЕНЕЗА И ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Мещерина Н.С., Князева Л.А., Горяйнов И.И.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Курск, e-mail: kafedra_№1@bk.ru

В данной статье представлены результаты исследования сывороточного содержания факторов роста (ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ) и параметров ригидности сосудистой стенки у 38 пациентов с серонегативным (АЦЦП-отрицательным) вариантом ревматоидного артрита на фоне терапии инфликсимабом. Установлено повышение концентрации ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ в сыворотке крови у обследованных больных в сравнении с контролем. Выявлены нарушения структурно-функциональных свойств артериального русла, характеризующиеся достоверным снижением у всех обследованных больных РА времени распространения пульсовой волны (РТГ), увеличением индексов ригидности, аугментации и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Установлено, что жесткость артериального русла коррелирует с содержанием ростовых факторов в сыворотке крови у обследованных больных РА. Терапия инфликсимабом сопровождается достоверным снижением сывороточного уровня ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ и уменьшением жесткости сосудистой стенки у больных РА.

Ключевые слова: жесткость сосудистой стенки, инфликсимаб, ревматоидный артрит, факторы роста

INFLIXIMAB IMPACT ON NEOANGIOGENESIS FACTORS AND ARTERIAL VASCULATURE RIGIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Mesharina N.S., Knyazeva L.A., Goryainov I.I.

GBOU VPO «Kursk State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia», Kursk, e-mail: kafedra_№1@bk.ru

This article the results of research of serum levels of growth factors (VEGF-A, TGF-β1, FGF) and vasculature rigidity parameters in 38 patients with the seronegative (ACCP-negative) variant of rheumatoid arthritis against the background of treatment with infliximab. Increase of serum levels of VEGF-A, TGF-β1, FGF was determined in examined patients compared to the control group. Disturbances of arterial vasculature structural-functional properties were also found out – all examined patients with RA had a significant decrease of pulse wave transmission time (PTT), increase of rigidity and augmentation indices, as well as of pulse wave transmission velocity. It was determined that arterial vasculature rigidity correlated with serum levels of growth factors in examined patients with RA. Treatment with infliximab is accompanied by significant decrease of serum levels of VEGF-A, TGF-β1, FGF and decrease of vasculature rigidity in patients with RA.

Keywords: vasculature rigidity, infliximab, rheumatoid arthritis, growth factors

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов и у большинства пациентов приводит к быстрой потере временной и стойкой трудоспособности, сокращению продолжительности жизни. При этом причиной преждевременной смерти у половины больных РА являются заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные, прежде всего, с атеросклеротическим поражением сосудов [10, 13]. В настоящее время в качестве факторов, способствующих ускоренному развитию атеросклероза у больных РА, рассматриваются маркеры воспаления – С-реактивный белок, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, ростовые факторы [3]. Важная роль в этом процессе отводится изменению структурно-функциональных свойств артериального русла. В качестве независимого фактора кардиоваскулярного риска названа жесткость артериальной стенки, основными характеристиками которой являются скорость

распространения пульсовой волны и индекс аугментации [5].

Принимая во внимание ключевую роль хронического воспаления в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при РА, можно полагать, что значимые позиции в их профилактике занимает назначение рациональной и эффективной противовоспалительной терапии [3, 4]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение влияния на сердечно-сосудистую систему противоревматических лекарственных средств, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих важные звенья иммуннопатогенеза РА. Известно, что ингибитор ФНО-α – инфликсимаб – свыше 10 лет применяется в лечении ревматических заболеваний, РА в том числе. Тем не менее, до сих пор нет четких представлений о действии инфликсимаба на сердечно-сосудистую систему, что обусловлено противоречивостью имеющихся данных и недостаточной изученностью механизмов развития и про-

грессирования сердечно-сосудистых заболеваний при РА [11, 12, 13]. С учетом ведущей роли ростовых факторов (ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ) в процессах неоваскуляризации и прогрессирования РА представляется актуальным изучение их связи с показателями артериальной ригидности, а также оценки их динамики на фоне терапии инфликсимабом.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния инфликсимаба на уровень факторов роста (ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ) в сыворотке крови и жесткость сосудистой стенки у больных РА.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 38 пациентов с развернутой стадией ревматоидного артрита умеренной и высокой активности заболевания; длительность РА не превышала 2-х лет. Средний возраст больных составил $32,6 \pm 8,5$ года. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие серонегативного варианта, АЦЦП-независимого РА 2–3 степени активности, показания и отсутствие противопоказаний к применению инфликсимаба, информированное согласие пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: РА I степени активности, серопозитивный вариант заболевания, инфекционные процессы любой локализации, сахарный диабет, нарушения функции печени и почек, застойная сердечная недостаточность. Диагноз «ревматоидный артрит» устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR, 1987/2010. Общая активность РА и функциональный класс (ФК) определялись согласно классификации РА, принятой на пленуме ассоциации ревматологов России в 2007 году. Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR [7]. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28.

Содержание в сыворотке крови трансформирующего фактора роста – β1 (ТФР-β1) определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech). Уровень васкулоэндотелиального фактора роста-А (ВЭФР-А) исследовали методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа тест-системы (Bender Medsystems). Концентрацию фактора роста фибробластов (ФРФ) определяли иммуноферментным методом (Biosource).

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью суточного монитора АД компании «Петр Телегин» (г. Нижний Новгород) и программного обеспечения BPLab®. Определялись следующие параметры: РТТ – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); CRPW (см/с) – скорость распространения пульсовой волны (вычислялась по формуле

$$CRPW = \frac{l_{Ao} + l_{cp}(ASc + AA + 1/3 AB)}{РТТ},$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; $l_{cp}(ASc + AA + 1/3 AB)$ сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой.

Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить сопутствующие заболевания.

Для сравнительной оценки концентрации факторов роста и жесткости сосудистой стенки в исследование были включены 20 практически здоровых лиц в возрасте $42,5 \pm 6,4$ лет, составившие контрольную группу.

Оценка уровня ростовых факторов и параметров жесткости сосудистой стенки проводилась до начала лечения и через 12 месяцев терапии инфликсимабом.

До лечения инфликсимабом базисная противовоспалительная терапия больных включала метотрексат $11,8 \pm 8,2$ мг/неделю. Инфликсимаб вводили в/венно капельно по 200 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: 0, 2, 4, 6 недели, затем каждые 8 недель в течение 12 месяцев.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 for Windows. Статистический анализ количественных переменных основывался на различии средних арифметических совокупностей. В случае двух несвязанных выборок использовался t-критерий Стьюдента с раздельной оценкой дисперсии для независимых групп. Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона, а в случае порядковых переменных вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента и Уилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

У обследованных больных РА определено достоверное увеличение более чем в $3,3 \pm 0,6$ раза ($p < 0,05$) концентрации ВЭФР-А в сыворотке крови, повышение содержания фактора роста фибробластов (ФРФ) на $56,2 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$), также установлено увеличение уровня ТФР-β1 на $42,3 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ определил наличие прямых связей между уровнем ТФР-β1, ВЭФР – А, ФРФ и индексом DAS28, характеризующим активность РА ($r = 0,43$; $p < 0,05$, $r = 0,63$; $p < 0,05$, $r = 0,37$; $p < 0,05$ соответственно).

Известно, что ростовые факторы (ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ) играют важную роль в патогенезе РА, стимулируя активный рост сосудистой ткани, определяющей развитие ревматоидного паннуса, прогрессирование РА [2]. Следует отметить, что в литературе последних лет показана тесная связь процессов образования атеросклеротических бляшек, стенозирования сосудов с активацией процессов ангиогенеза [4, 6].

Изучение упруго-эластических свойств сосудистой стенки показало достоверное

снижение у всех обследованных больных РА в сравнении с контролем времени распространения пульсовой волны (РТТ) – на $28,1 \pm 1,6\%$; увеличение индекса ригидно-

сти (ASI) – на $24,3 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$), индекса аугментации (AIX) – на $64,8 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$), систолического индекса площади (SAI) – на $21,4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1

Влияние терапии инфликсимабом на уровень факторов роста в сыворотке крови больных РА

Показатели, пкг/мл	Контроль (n = 20)	Больные РА	
		До лечения (n = 38)	После терапии инфликсимабом (n = 38)
ФРФ	$2,7 \pm 1,1$	$6,4 \pm 1,3^{*1}$	$3,1 \pm 1,2^{*2}$
ВЭФР-А	$13,4 \pm 3,6$	$44,7 \pm 12,7^{*1}$	$26,3 \pm 11,9^{*1,2}$
ТФР- β_1	$40,9 \pm 6,9$	$65,2 \pm 4,5^{*1}$	$54,1 \pm 3,4^{*1,2}$

Примечание. Звездочкой (*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Таблица 2

Влияние инфликсимаба на показатели жесткости сосудистой стенки у больных РА

Параметры	Контроль (n = 20)	Больные РА	
		До лечения (n = 38)	После терапии инфликсимабом (n = 35)
СРПВ (см/с)	$117,8 \pm 14,5$	$138,4 \pm 6,8^{*1}$	$123,3 \pm 6,4^{*1,2}$
РТТ (мс)	$164,5 \pm 2,4$	$132,4 \pm 8,4^{*1}$	$141,1 \pm 9,1^{*1,2}$
ASI	$37,3 \pm 5,1$	$49,6 \pm 3,1^{*1}$	$43,5 \pm 4,8^{*1,2}$
AIX (%)	$-30,9 \pm 4,2$	$-12,6 \pm 1,1^{*1}$	$-18,8 \pm 1,6^{*1,2}$
SAI (%)	$54,8 \pm 2,3$	$66,3 \pm 2,4^{*1}$	$58,4 \pm 1,6^{*1,2}$

Примечание. Звездочкой (*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), рассматриваемой в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска, показало её увеличение на $14,8 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Полученные результаты свидетельствует об увеличении жесткости артериального русла у обследованных больных РА.

Установлена прямая корреляционная зависимость между СРПВ и индексом, определяющим активность РА (DAS28) ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ установил наличие достоверных связей между сывороточным уровнем ВЭФР-А, СРПВ, индексами AIX, ASI (коэффициенты корреляции соответственно составили 0,53; 0,49; 0,43 ($p < 0,05$); также определены прямые корреляционные связи между ТФР- β_1 , СРПВ, индексами ASI, AIX ($r = 0,57$; $p < 0,05$, $r = 0,51$; $p < 0,05$, $r = 0,45$; $p < 0,05$ соответственно); обратные корреляционные зависимости выявлены между содержанием ВЭФР-А, ТФР- β_1 и РТТ. ($r = -0,41$, $p < 0,05$, $r = -0,46$, $p < 0,05$

соответственно), что свидетельствует о роли гиперэкспрессии ростовых факторов как одного из механизмов повышения жесткости артериального русла при РА.

Известна определяющая роль ростовых факторов в процессе неоангиогенеза и формирования паннуса при РА. Следует отметить, что васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР-А) является специфическим митогеном для эндотелиальных клеток, потенцирует их антиапоптотическую активность [1]. ВЭФР-А также рассматривается в качестве локального эндогенного регулятора интегральности эндотелиальных клеток крупных сосудов. Было установлено, что его экспрессия выявляется в нормальных человеческих артериях и венах и особенно увеличена в артериях, суженных атеросклеротической бляшкой. Гиперэкспрессия ВЭФР-А в сосудистой стенке или/и бляшке средних и больших сосудов может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на поддержание и восстановление сосудистого эндотелия. Факторами, индуцирующими экспрессию

ВЭФР-А являются ишемия и воспаление. Гиперэкспрессия ВЭФР-А является одним из факторов комплексного процесса изменения функциональных свойств эндотелия сосудистого русла, вовлекающего большое количество разных типов клеток и факторов роста [8, 9].

Что касается гиперэкспрессии ТФР- β_1 , следует помнить о плейотропном характере его действия. Если на начальных этапах воспаления усиление продукции ТФР- β_1 играет защитную роль, направленную на подавление активности воспаления, то когда степень активации перестает быть адекватной, и гиперпродукция ТФВ- β_1 становится персистирующей, первоначальный защитный механизм перерастает в патологический процесс, результатом которого является гиперпролиферация фибробластов, гиперплазия гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что отражает хронизацию воспалительного процесса и обуславливает развитие нарушений упруго-эластических свойств артериальных стенок, прогрессирование ремоделирования сосудистого русла [8]. ТФР- β_1 является мощным регулятором иммунного ответа в сосудистой стенке, определяющим участие эндотелиальных клеток и лейкоцитов в воспалительных реакциях, приводящих к гиперэкспрессии ФРФ, потенцирующей процессы фиброобразования сосудов, развитие структурно-функциональных нарушений сосудистой стенки и повышение жесткости артериального русла.

Оценка результатов лечения показала, что у всех обследованных больных с серонегативным вариантом РА на фоне применения инфликсимаба была достигнута положительная клиническая динамика, характеризовавшаяся наличием «хорошего ответа» на лечение ($\text{DAS28} < 3,2$) у 78,9% (30 человек); ремиссия ($\text{DAS28} < 2,6$) была определена у 5 больных (13,15%), умеренная активность заболевания ($3,2 > \text{DAS28} < 5,1$) сохранялась всего у 3 (7,95%) больных.

Исследование лабораторных показателей после проведенной терапии инфликсимабом установило достоверное снижение уровня ВЭФР-А – в $1,6 \pm 0,3$ раза, ТФР- 1β – в $1,3 \pm 0,3$ раза. Уровень ФРФ после 12 месяцев терапии инфликсимабом статистически значимо не отличался от контроля.

Изучение параметров жесткости сосудистой стенки после терапии инфликсимабом выявило достоверное увеличение времени распространения пульсовой волны на $14,5 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$). Также достигнуто значимое увеличение индекса аугментации (AIx) в $1,2 \pm 0,4$ раза и индекса ригидности

(ASI) – на $9,7 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$), определяющих эластичность сосудистой стенки.

У обследованных больных РА после терапии инфликсимабом установлено достоверное снижение СРПВ на $17,4 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). Следует отметить, что СРПВ является мощным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов не только с кардиальной патологией, но и при РА [10]. СРПВ напрямую зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ, и, соответственно, меньше РТТ. В нашем исследовании у больных РА под влиянием терапии инфликсимабом наряду с высокой клинической эффективностью достигнуто уменьшение уровня в сыворотке крови ВЭФР-А, ТФР- β_1 , ФРФ, также определено снижение жесткости и увеличение эластичности артериального русла. Проведенные исследования установили наличие достоверных корреляционных зависимостей между уровнем факторов роста и параметрами жесткости артериального русла, что свидетельствует о значимости их гиперэкспрессии в качестве одного из звеньев процесса прогрессирования жесткости артериального русла при РА. Терапия инфликсимабом у больных с серонегативным РА наряду с клинической эффективностью сопровождалась достоверным уменьшением содержания в сыворотке ВЭФР-А, ТФР- β_1 , ФРФ, снижением жесткости и повышением эластичности сосудистой стенки (снижением скорости пульсовой волны, индекса аугментации и ригидности), что потенциально связано с уменьшением риска возникновения кардиоваскулярных осложнений при серонегативном варианте РА.

Список литературы

1. Кетлинский С.А. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.
2. Марченко Ж.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж.А. Марченко, Лукина Г.В. // Научно-практическая ревматология. – 2005 – № 1. – С. 57–61.
3. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Антифосфолипидный синдром. – М.: Литера, 2004. – 298 с.
4. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестн. РАМН. – 2003. – № 7. – С. 6–10.
5. Недогада С.В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии // Consilium Medicum: Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 4. – С. 25–29.
6. Новиков А.А. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.А. Диатроптова // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 2. – С. 71–82.

7. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 852 с.
8. Ющук Е.Н. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е.Н. Ющук, Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова, П.Г. Филиппов // Клинич. фармакология и фармакотерапия. – 2005. – Т. 1, № 5. – С. 85–87.
9. Firestein G., Panayiand G., Wollheim F. Rheumatoid Arthritis. – Oxford University Press, 2006. – P. 173–92.
10. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010 // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – № 69 (Suppl II): i2–i29.
11. Infanger M., Kossmehl P., Shakibaei M., et al. Vascular endothelial growth factor inhibits programmed cell death of endothelial cells induced by clinorotation // J GravitPhysiol. – 2004. – № 11. – P. 199–200.
12. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2006. – № 18. – P. 28997.
13. Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy // Circulation. – 2006. – № 114. – P. 1185–92.
6. Novikov, A.A. Rol' citokinov v patogeneze revmatoidnogo artrita / A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, M.A. Diatroptova // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2010. no. 2. pp. 71–82.
7. Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 852 p.
8. Juwuk, E.N. Jendotelial'naja disfunkcija pri zabolevanijah serdechno-sosudistoj sistemy i metody ee korrekcii / E.N. Juwuk, Ju.A. Vasjuk, A.B. Hadzegova, P.G. Filippov // Klinich. farmakologija i farmakoterapija. 2005. T. 1, no. 5. pp. 85–87.
9. Firestein G., Panayiand G., Wollheim F. Rheumatoid Arthritis. Oxford University Press, 2006;173–92.
10. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010 //Ann. Rheum. Dis. 2010; 69 (Suppl II): i2-i29.
11. Infanger M., Kossmehl P., Shakibaei M., et al. Vascular endothelial growth factor inhibits programmed cell death of endothelial cells induced by clinorotation. J GravitPhysiol 2004; 11: pp. 199–200.
12. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 2006;18:28997.
13. Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Circulation, 2006;114:1185–92.

References

Рецензенты:

Никитин А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Воронеж;

Вишневский В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел.

Работа поступила в редакцию 09.10.2012.

УДК 612.017.2

ПОКАЗАТЕЛИ АДАПТИВНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗМЕНЕНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

²Мирошников С.В., ³Нотова С.В., ³Тимашева А.Б., ¹Маньшина Л.Е.

¹ГАЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2», Оренбург;

²ГОУ ВПО «Оренбургская медицинская академия», Оренбург, e-mail: drmiroshnikov@rambler.ru;

³ФГБОУ ВПО «Оренбургский государственный университет», Оренбург

Настоящая статья посвящена проблеме изучения адаптации лабораторных крыс к физической нагрузке (принудительное плавание) на фоне экспериментального тиреотоксикоза и гипотиреоза. В исследовании участвовали 45 крыс-самцов линии «Wistar», которые были ранжированы на три группы в зависимости от функции щитовидной железы. У животных I опытной группы моделировалось состояние экспериментального тиреотоксикоза путем внутрибрюшинного введения L-тироксина. У животных II опытной группы моделировалось состояние экспериментального гипотиреоза путем внутрибрюшинного введения мерказолила. Третья группа являлась контрольной и не подвергалась воздействиям. С целью моделирования физической нагрузки животные всех 3-х групп подвергались принудительному плаванию. Получены данные об особенностях адаптивности к физической нагрузке лабораторных животных на фоне искусственного тиреотоксикоза и гипотиреоза. Обнаружено, что на 3 день принудительного плавания во всех группах, включая контрольную, наблюдалось состояние стресса. На 10 день ежедневного принудительного плавания, у крыс контрольной группы отмечалось достоверное снижение уровня гемоглобина и сегментоядерных нейтрофилов, а также достоверное увеличение содержания эозинофилов и лимфоцитов по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе крыс на 3 день ежедневного плавания, что соответствовало параметрам физиологической нормы. Таким образом, при систематически повторяющихся физических нагрузках большой силы у «интактных» лабораторных крыс развивается постепенная адаптация к физической нагрузке. Количество лимфоцитов в I и II опытных группах было достоверно меньше, чем в контрольной группе. Отмечалось достоверное увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов в I и II опытных группах. Несмотря на отсутствие достоверных различий между остальными элементами «белой крови» в опытных группах на 3 и 10 день принудительного плавания, отмечается ухудшение показателей гемограммы на 10 день после плавания, что может косвенно указывать на «утяжеление» стресса. Модель физической нагрузки у лабораторных крыс, находящихся в состоянии экспериментального тиреотоксикоза/гипотиреоза, характеризуется отсутствием адаптации к физической нагрузке и «утяжеляет» стресс, вызванный искусственным изменением тиреоидного статуса.

Ключевые слова: физическая нагрузка, экспериментальный тиреотоксикоз, экспериментальный гипотиреоз, гемограмма, адаптация, стресс

INDICATORS OF ADAPTIVELY TO PHISICAL STRESS OF LABORATORY ANIMALS IN EXPERIMENTAL CHANGES OF THYROID STATUS

²Miroshnikov S.V., ³Notova S.V., ³Timasheva A.B., ¹Manshina L.E.

¹Orenburg regional clinical hospital № 2, Orenburg;

²Orenburg State Medical Academy, Orenburg, e-mail: drmiroshnikov@rambler.ru;

³Orenburg State University, Orenburg

This article is devoted to the study of adaptation of rats to physical activity (forced swim) on the background of experimental hyperthyroidism and hypothyroidism. The study involved 45 male rats line «Wistar», which were ranked into three groups according to the function of the thyroid gland. The animals of the experimental group I modeled condition experimental hyperthyroidism by intraperitoneal administration of L-thyroxine. The animals of the experimental group II modeled condition experimental hypothyroidism merkazolil by intraperitoneal injection. The third group was the control group and are not affected. For the purpose of simulation exercise, animals of all 3 groups were subjected to forced swimming. Obtained data on the characteristics of adaptability to physical activity in laboratory animals against orthotopic hyperthyroidism and hypothyroidism. Found that 3-day forced swim, in all groups, including the check, there was stress. After 10 days of daily forced swimming, the rats of the control group there was a significant decrease in hemoglobin and segmented neutrophils, as well as a significant increase of eosinophils and lymphocytes, as compared with those in the control group of rats on day 3, daily swimming, corresponding to the parameters of the physiological norm. Thus, when systematically repeated physical exercise great power in «intact» lab rats, develops gradual adaptation to exercise. The number of lymphocytes in the I and II test groups was significantly lower than in the control group. There was a significant increase in the number of segmented neutrophils in the I and II treatment groups. Despite the lack of significant differences between the other elements of the «white blood» in the experimental groups at 3 and 10 days of forced swimming, there is deterioration of blood counts on day 10 after the voyage, which may indirectly indicate a «weighting» of stress. Model of physical activity in laboratory rats in a state of experimental hyperthyroidism / hypothyroidism, characterized by a lack of adaptation to exercise and «heavier» the stress caused by the change of orthotopic thyroid status.

Keywords: exercise, experimental hyperthyroidism, experimental hypothyroidism, hemogram, adaptation, stress

Способность организма к приспособлению носит название адаптивность или приспособляемость. Адаптивность организма не является стационарным феноменом. Жизнедеятельность организма сопряжена с возможным развитием отклонений или

так называемых флюктуаций. При воздействии на организм факторов среды, количественно превышающих его адаптивные возможности, развивается дизадаптация, которая может привести к дисфункции, т.е. нарушению функции органа или системы. Эти флюктуации связаны как с исходным функциональным состоянием организма, так и с действием различных побочных факторов (Агаджанян Н.А., 1998, 2003, 2009; Ткаченко Б.И., 2005; Мирошников С.В., Нотова С.В., Кван О.В., 2011).

Адаптационные реакции организма осуществляются в виде срочной и долговременной адаптации. Срочная адаптация возникает на действие раздражителя большой силы в организме, который «не готов» к действию подобных раздражителей. Долговременная адаптация к факторам среды большой интенсивности развивается на основе многократной реализации срочной адаптации к этим факторам (Ткаченко Б.И., 2005).

Тиреотоксикоз и гипотиреоз – клинические синдромы, характеризующиеся соответственно стойким избытком и дефицитом тиреоидных гормонов в организме. Экспериментальные тиреотоксикоз и гипотиреоз приводят к развитию стресса в организме лабораторных животных (Мирошников С.В., Лебедев С.В., Барабаш А.А., Тимашева А.Б., 2011).

Чрезмерная физическая нагрузка также является фактором, ведущим к развитию негативных для организма неспецифических реакций переактивации и стресса, которые рассматриваются в качестве неспецифической основы предпатологии и патологии (Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., 1998).

Однако недостаточно данных о влиянии гипотиреоза и тиреотоксикоза на приспособляемость организма к физической нагрузке. Поэтому целью нашего исследования было изучение влияния экспериментального тиреотоксикоза и гипотиреоза у лабораторных крыс на их адаптивность к физической нагрузке.

Материал и методы исследования

Объектом исследования были лабораторные крысы – самцы линии «Wistar» ($n = 45$), с массой тела от 100 до 250 грамм. Все животные содержались в стандартных условиях вивария Института Биологической ОГУ, на полноценном сбалансированном комбинированном рационе в соответствии с рекомендациями Института питания РАМН, в помещении с температурой $+20...+24^{\circ}\text{C}$.

Лабораторные животные были ранжированы на три группы в зависимости от функции щитовидной железы. У животных I опытной группы ($n = 15$) моделировалось состояние экспериментального тиреотоксикоза путем внутривентрального введения

L-тироксина из расчета 200 мкг на килограмм массы тела ежедневно на протяжении 10–35 дней по рекомендациям В.В. Труш и В.И. Соболева (2003). У животных II опытной группы ($n = 15$) моделировалось состояние экспериментального гипотиреоза путем внутривентрального введения мерказолила из расчета 1 мг на 100 г массы тела ежедневно в течение 15 дней (Джазэрли М.С., Давыдова В.В., 2006). Третья группа ($n = 15$) являлась контрольной и не подвергалась воздействиям.

Манифестный тиреотоксикоз и гипотиреоз подтверждались путем 3-кратного исследования уровней ТТГ, свободного T_4 сыворотки крови с использованием коммерческих наборов фирмы «Амеркарт» (Великобритания), методом усиленной люминесцентной системы «AMERLITE». Для проведения общего анализа крови использовался анализатор гематологический MEDONIC CA-620 А/О Юнимед (Москва, 2002 г.) MEDONIC CA-620.

Для определения вида неспецифической реакции адаптации использовали методику Гаркави Л.Х. и соавт., 1998 г.

С целью моделирования физической нагрузки животные всех 3 групп подвергались принудительному плаванию по методике Санкт-Петербургского института фармакологии. Первое плавание животных проводилось с целью их рандомизации по устойчивости к физической нагрузке. Животные, длительность плавания которых при рандомизации отклонялась от среднего времени плавания на 35%, исключались из эксперимента. Каждое животное, по одному самцу, помещали в цилиндр с водой, диаметром 18 см, высотой 40 см. Температура воды поддерживалась в пределах $29-30^{\circ}\text{C}$. Плавание осуществлялось с грузом (свинцовая трубка на резиновом кольце, прикрепляемая к корню хвоста), равным 10% от веса тела. Животные плавали с грузом до максимального утомления, о котором свидетельствовало погружение животного на дно цилиндра. В момент погружения животное быстро доставали из воды, обсушивали сухим полотенцем. Продолжительность принудительного плавания составила 10 дней. На 3-й и 10-й день эксперимента, тотчас после плавания, у животных забиралась кровь для развернутого анализа (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты и лейкоформула).

Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением общепринятых методик при помощи приложения «Excel» из программного пакета «Office XP» и «Statistica 6.0», включая определение средней арифметической величины (M), стандартной ошибки средней (m), оценку достоверности различий по Стьюденту.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении уровня функционирования щитовидной железы было выявлено, что в I опытной группе на всем протяжении эксперимента сохранялся стабильный уровень тиреотропного гормона – $0,09 \text{ мкМЕ/л}$, что свидетельствовало о манифестном тиреотоксикозе. Уровень свободного T_4 находился в пределах от $33,5$ до $38,9 \text{ пмоль/л}$. Помимо этого критериями развития состояния повышенного тиреоидного статуса служили изменения массы тела и ректальной темпе-

ратуры. К окончанию эксперимента ректальная температура животных I опытной группы, составила в среднем $40,0 \pm 0,04^\circ\text{C}$, превысив уровень контроля ($38,4 \pm 0,02^\circ\text{C}$) на $1,6 \pm 0,05^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$); масса тела уменьшилась на $21,2 \pm 2,06$ г, что составило 9% от исходной средней массы тела опытных крыс ($p < 0,05$). Наряду с отмеченным у животных I опытной группы наблюдалась повышенная возбудимость, взъерошенность шерсти, гипотрофия мышц тазового пояса и выраженный экзофтальм.

Вторая опытная группа отличалась наличием характерных симптомов гипотиреоза – малая подвижность, сонливость, отсутствие аппетита, выпадение шерсти с боковых поверхностей туловища. На фоне введения мерказолила через 14 дней у крыс при стандартном рационе отмечалось увели-

чение общей массы тела на 12% ($p < 0,05$); у интактных крыс контрольной группы за этот же срок прибавка веса составила 5% ($p < 0,05$). Уровень тиреотропного гормона в этой группе имел наибольшие значения ($0,14$ мкМЕ/л), а свободного T_4 – наименьшие ($4,9$ пмоль/л). В контрольной группе уровень гормонов соответствовал физиологической норме (ТТГ = $0,12$ мкМЕ/л; $T_4 = 11,2$ пмоль/л).

Проведение теста с физической нагрузкой показало, что в первые четыре дня продолжительность плавания животных в группах практически не отличалась, однако наблюдалась тенденция к увеличению продолжительности плавания от первого к четвертому дню (табл. 1). Животные контрольной группы плавали несколько дольше.

Таблица 1

Средняя продолжительность принудительного плавания крыс ($M \pm m$, мин)

Группа	Дни эксперимента									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Продолжительность плавания									
Контроль	$6 \pm 0,5$	$5 \pm 0,3$	$7 \pm 0,5$	$6 \pm 0,2$	$6 \pm 0,3$	$17 \pm 1,5^\wedge$	$21 \pm 2,3^\wedge$	$27 \pm 2,2^\wedge$	$29 \pm 2,5^\wedge$	$33 \pm 1,8^\wedge$
I опытная	$3 \pm 0,3$	$3 \pm 0,3$	$4 \pm 0,5$	$5 \pm 0,3$	$12 \pm 0,7^{*2}$	$5 \pm 0,3^{**}$	$4 \pm 0,2^{***}$	$7 \pm 0,3^{***}$	$5 \pm 0,2^{***}$	$4 \pm 0,4^{***}$
II опытная	$3 \pm 0,4$	$4 \pm 0,3$	$4 \pm 0,5$	$4 \pm 0,3$	$6 \pm 0,4$	$11 \pm 0,3^2$	$5 \pm 0,5^{***}$	$9 \pm 0,4^{***}$	$7 \pm 0,3^{***}$	$4 \pm 0,5^{***}$

Примечания: *, **, *** – достоверные различия ($p < 0,05$; $p < 0,01$ $p < 0,001$) с контролем;

$^\wedge$ – достоверные различия ($p < 0,001$) с 1–5 днями эксперимента;

2 – достоверные различия ($p < 0,05$) со второй опытной группой.

У животных I опытной группы на 5-й день средняя продолжительность принудительного плавания была достоверно больше, чем в контрольной и во II опытной группах. Продолжительность плавания крыс II опытной группы на 6-й день была достоверно больше, чем в I опытной группе. На 6–10-й дни средняя продолжительность принудительного плавания крыс опытных групп была достоверно меньше, чем в группе контроля. С шестого дня эксперимента продолжительность принудительного плавания крыс контрольной группы достоверно увеличивалась.

В табл. 2 представлены результаты гемограммы лабораторных животных на 3-й и 10-й день после ежедневного принудительного плавания. Перед началом эксперимента показатели гемограммы всех групп животных были в пределах референсных значений. При оценке уровня неспецифической реакции адаптации выявлено, что до начала эксперимента все животные находились в состоянии повышенной активации: Нб – $108 \pm 2,5$ г/л; эритроциты – $6,5 \pm 1,5 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты – $7,8 \pm 2,3 \cdot 10^9$ /л; лимфоциты – $80 \pm 1,5\%$;

с/я нейтрофилы – $20 \pm 2,5\%$; п/я нейтрофилы – $1 \pm 0,3\%$; моноциты – $1 \pm 0,5\%$.

Как видно из табл. 2, на 3-й день принудительного плавания во всех группах, включая контрольную, наблюдалась анэозинофилия, лимфопения и увеличение количества сегментоядерных, что характеризует состояние стресса.

На 10-й день ежедневного принудительного плавания у крыс контрольной группы отмечалось достоверное снижение уровня гемоглобина и сегментоядерных нейтрофилов, а также достоверное увеличение содержания эозинофилов и лимфоцитов по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе крыс на 3-й день ежедневного плавания, что соответствовало параметрам физиологической нормы, т.е. животные контрольной группы находились в состоянии тренировки и/или активации.

Количество лимфоцитов в I и II опытных группах было достоверно меньше, чем в контрольной группе. Отмечалось достоверное увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов в I и II опытных группах. Несмотря на то, что достоверных различий между остальными элементами

«белой крови» в опытных группах на 3-й и 10-й день принудительного плавания не получено, обращает внимание ухудшение

показателей гемограммы на 10-й день после плавания, что может косвенно указывать на «утяжеление» стресса.

Таблица 2

Показатели гемограммы лабораторных животных на третьи и десятые сутки после принудительного плавания ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных					
	I опытная		II опытная		Контроль	
	Дни плавания					
	3-й	10-й	3-й	10-й	3-й	10-й
Гемоглобин, г/л	128 ± 5,2	127 ± 5,8	130 ± 1,5	129 ± 2,5***	127 ± 2,5	115 ± 1,5^
Эритроциты ×10 ¹² /л	8,2 ± 0,37	7,8 ± 0,43	8,6 ± 0,42	8,8 ± 0,48*	8,2 ± 0,35	7,3 ± 0,35
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	12,7 ± 1,45	13,4 ± 1,03	11,7 ± 1,32	12,9 ± 1,27	12,2 ± 0,28	12,0 ± 0,69
Эозинофилы %	0 ± 0,2	0 ± 0,2*	0 ± 0,0	0 ± 0,0***	0 ± 0,4	1 ± 0,2^
П/я %	2 ± 0,5	1 ± 0,3	1 ± 0,8	1 ± 0,3	1 ± 1,3	1 ± 0,3
С/я %	45 ± 2,7	50 ± 3,6***	42 ± 3,1	52 ± 2,2***	44 ± 2,8	24 ± 1,8^
Лимфоциты %	42 ± 3,1	47 ± 3,7***	39 ± 2,8	45 ± 2,2***	43 ± 2,4	73 ± 1,8^
Моноциты %	4 ± 1,3	2 ± 0,3	3 ± 0,8	2 ± 0,4	3 ± 0,6	2 ± 0,2

Примечания: *, *** – достоверные различия ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) с контролем;

^ – Достоверные различия ($p < 0,001$) с контрольной группой на 3 день принудительного плавания.

Таким образом, при создании модели физической нагрузки в условиях экспериментального тиреотоксикоза и гипотиреоза у лабораторных крыс выявлено развитие стресса во всех группах животных, в т.ч. контрольной. Обнаружена постепенная адаптации к физической нагрузке в контрольной группе крыс с изменением вида неспецифической реакции адаптации и дизадаптации к физической нагрузке в опытных группах животных без изменения вида неспецифической реакции адаптации.

Выводы

1. Создание модели чрезмерной физической нагрузки приводит к развитию стресса в организме лабораторных животных.

2. Стресс как общая неспецифическая реакция на сильные раздражители оказывает негативное влияние на морфологические показатели гемокомплекса.

3. При систематически повторяющихся физических нагрузках у «интактных» лабораторных крыс развивается постепенная адаптация, о чем свидетельствуют изменения в периферической крови, характерные для стадии тренировки и/или активации.

4. Модель физической нагрузки у лабораторных крыс, находящихся в состоянии экспериментального тиреотоксикоза/гипотиреоза, характеризуется отсутствием адаптации к физической нагрузке и «утяжеляет» стресс, вызванный искусственным изменением тиреодного статуса.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки в рамках соглашения № 14.B37.21.0122.

Список литературы

1. Адаптация, экология и восстановление здоровья / Н.А. Агаджанян, А.Т. Быков, Г.М. Коновалова. – М.-Краснодар, 2003. – 260 с.
2. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы саморегуляции / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. – М.: ИМЕДИС, 1998. – С. 17–63.
3. Джазэрли М.С. Возрастные особенности изменения концентрации тиреоидных гормонов в крови при интенсивной физической нагрузке у крыс с экспериментальным гипотиреозом / М.С. Джазэрли, В.В. Давыдов // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 78–80.
4. Мирошников С.В. Показатели неспецифической реакции адаптации лабораторных животных с различным уровнем функции щитовидной железы / С.В. Мирошников, С.В. Лебедев, А.А. Барабаш, А.Б. Тимашева // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 1 (120). – С. 141–143.
5. Мирошников С.В. Особенности адаптационных реакций у лиц с высоко- и низконормальным уровнем тиреотропного гормона, проживающих на территории эндемичной по зобу / С.В. Мирошников, С.В. Нотова, О.В. Кван // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 12. – С. 293–297.
6. Нормальная физиология / Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов. – М.: МИА, 2009. – С. 484–490.
7. Нормальная физиология человека / Б.И. Ткаченко. – М.: Медицина, 2005. – С. 879–886.
8. Труш В.В. Изменение силовых характеристик скелетной мышцы белой крысы в процессе углубления экспериментального гипертиреоза / В.В. Труш, В.И. Соболев // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 21, № 4. – С. 144–149.

9. Экологическая физиология человека / Н.А. Агаджанян, А.Г. Марачев, Г.А. Бобков. – М.: Крук, 1998. – 416 с.

References

1. Adaptation, ecology and recovery / N.A. Aghajanian, A.T. Bykov, G.M. Kononov. Moscow-Krasnodar, 2003. 260 p.
2. Anti-stress response and activation therapy. Activation reactions as a way to health through self-organization / L.H. Harkavy, E.B. Kvakina, T.S. Kuzmenko. M.: «IMEDIS», 1998. pp. 17–63.
3. Dzhazaerli M.S. Age features of changes in the concentration of thyroid hormones in the blood during intense exercise in rats with experimental hypothyroidism / M.S. Dzhazaerli, V.V. Davydov // *Mizhnarodny endokrinologichny magazine*. 2006. Vol. 4, no. 2. pp. 78–80.
4. Miroshnikov S.V. Indicators of nonspecific adaptation of laboratory animals with different levels of thyroid function / S.V. Miroshnikov, S.V. Lebedev, A.A. Barabash, A.B. Timashev // *Bulletin of the Orenburg State University*. 2011. no. 1 (120). pp. 141–143.
5. Miroshnikov S.V. Features of adaptive reactions in individuals with high-and low thyroid-stimulating hormone living in endemic goiter / S.V. Miroshnikov, S.V. Notova, O. Kwan // *Bulletin of the Orenburg State University*. no. 12. 2011. pp. 293–297.

6. Normal physiology / N.A. Aghajanian, V.M. Smirnov. M.: MIA, 2009. pp. 484–490.

7. Normal human physiology / B.I. Tkachenko. M.: Medicine, 2005. pp. 879–886.

8. Trush V. Changing the power characteristics of skeletal muscles of white rats in the process of deepening experimental hyperthyroidism / V.V. Trush, V. Sobolev // *Archive for Clinical and Experimental Medicine*. 2003. T. 21, no. 4. pp. 144–149.

9. Environmental physiology / N.A. Aghajanian, A. Marach, G.A. Bobkov. M., Crook, 1998. 416 p.

Рецензенты:

Дерябин Д.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Оренбургский государственный университет», г. Оренбург;

Мирошников С.А., д.б.н., профессор, исполнительный директор Института биоэлементологии ФГБОУ ВПО «Оренбургский государственный университет», г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 10.09.2012.

УДК 616.831:616-053.35

НАРУШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ В МЕМБРАНЕ КРАСНЫХ КЛЕТОК КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТОЗА

Мирошниченко Т.И., Конопля А.А., Медведева И.Н., Быстрова Н.А.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск, e-mail: kanabis@nm.ru

В настоящее время гестоз рассматривается с позиций синдрома полиорганной недостаточности, в основе формирования которого лежит системная воспалительная реакция, которая характеризуется метаболическими нарушениями. Целью исследования явилось определение эффективности стандартного лечения в коррекции липидного спектра мембран эритроцитов у пациенток с гестозом различной степени тяжести. В работе представлены данные об изменениях представительности простых и сложных липидов в мембране эритроцитов у пациенток с гестозом различной степени тяжести. Установлена недостаточность коррекции нарушений стандартной терапии липидного спектра мембран красных клеток крови у пациенток с гестозом. Определена необходимость включения в стандартную терапию пациенток с гестозом различной степени тяжести мембранопротективных препаратов, включающих эссенциальные фосфолипиды.

Ключевые слова: гестоз, тяжесть состояния, мембрана эритроцитов, фосфолипиды

DISTURBANCE OF THE MAINTENANCE OF LIPIDS IN THE MEMBRANE OF RED BLOOD CELLS AT PATIENTS WITH VARIOUS GRAVITY OF CURRENT GESTOSIS

Miroshnichenko T.I., Konoplya A.A., Medvedeva I.N., Bystrova N.A.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: kanabis@nm.ru

Now gestosis it is surveyed from positions of the syndrome of multiorgan insufficiency at the heart of which formation system inflammatory reaction which is characterised metabolic by disturbances lies. A research objective was definition of efficiency of standard treatment in correction of a lipide spectrum of membranes of erythrocytes at patients with gestosis various severity level. In work the data about imposing appearance changes of phospholipids and neutral lipids in the membrane of erythrocytes at patients with gestosis is presented various severity level. Disturbances of the lipide spectrum of membranes of red blood cells at patients with gestosis against standard therapy are established. Necessity including in standard therapy of patients with gestosis various severity level of membranoprotective the preparations including of essential phospholipids is defined.

Keywords: gestosis, gravity of condition, membrane of erythrocytes, phospholipids

Гестоз – это синдром, обусловленный невозможностью адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. В последнее время частота гестоза не только не имеет тенденции к снижению, но и неуклонно растет и составляет по данным различных авторов от 7 до 25% от числа родов [3, 5].

В настоящее время гестоз рассматривается с позиций синдрома полиорганной недостаточности, в основе формирования которого лежит системная воспалительная реакция, которая характеризуется активацией фагоцитов-макрофагов и к дисбалансу в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» [6, 7]. Как известно, основным субстратом перекисного окисления липидов служат ненасыщенные жирные кислоты – компоненты глицерофосфатидов биомембран [1]. На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что при многих патологических состояниях изменения начинаются с ультраструктурного повреждения на уровне клеточных мембран, одна из ведущих ролей в формировании и организации которых принадлежит липидам [8, 9, 12].

Естественно, что дисбаланс в обмене липидов, если таковой выявляется, будет

одним из звеньев патогенеза регистрируемых нарушений и потребует своевременной и адекватной коррекции [9, 12]. Исследования данных параметров указывают на их существенную роль в развитии осложнений беременности. Несмотря на наличие работ, затрагивающих метаболизм липидов, установить выраженность изменения их представительности в мембране эритроцитов при гестозе различной степени тяжести по литературным источникам не представляется возможным.

Цель исследования – определение эффективности стандартного лечения в коррекции липидного спектра мембран эритроцитов у пациенток с гестозом различной степени тяжести.

Материал и методы исследования

Под постоянным наблюдением в ОБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» находилась 61 беременная с гестозом различной степени тяжести. В качестве контроля исследовали периферическую кровь 19 беременных женщин.

Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов обследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и 15-е сутки. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях.

Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler [10]. Мембраны эритроцитов получали методом G.T. Dodge [11]. Липиды выделяли методом тонкослойной хроматографии [3]. Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [4].

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в стационар у больных гестозом легкой степени тяжести выявлено

снижение представительности в мембране красных клеток крови фосфатидилхолина, холестерина и моно- и диглицеридов, но повышение уровня лизофосфатидилхолина, фосфатидилинозитола, фосфатидилэтаноламина, свободных жирных кислот и эфиров холестерина (табл. 1).

У пациенток со средней степенью тяжести гестоза в эритроцитарной мембране при поступлении выявлено более выраженное повышение по сравнению с предыдущей группой беременных содержание лизофосфатидилхолина и фосфатидилхолина и снижение уровня сфингомиелина, фосфатидилинозитола и эфиров холестерина (см. табл. 1).

Таблица 1

Содержание липидов в мембране эритроцитов у пациенток с гестозом различной степени тяжести ($M \pm m$)

Показатели	1	2	3	4
	Здоровые	Пациентки с гестозом		
		Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Лизофосфатидилхолин, мг %	$5,38 \pm 0,17$	$5,99 \pm 0,2^{*1}$	$8,24 \pm 0,21^{*1,2}$	$8,9 \pm 0,12^{*1-3}$
Сфингомиелин, мг %	$11,02 \pm 0,52$	$11,89 \pm 1,01$	$10,37 \pm 0,12^{*1,2}$	$8,1 \pm 0,3^{*1-3}$
Фосфатидилинозитол, мг %	$19,7 \pm 0,69$	$20,78 \pm 0,33^{*1}$	$18,38 \pm 0,35^{*1,2}$	$18,3 \pm 0,21^{*1,2}$
Фосфатидилхолин, мг %	$23,01 \pm 0,7$	$18,52 \pm 0,89^{*1}$	$27,36 \pm 0,51^{*1,2}$	$17,5 \pm 0,31^{*1,3}$
Фосфатидилэтаноламин, мг %	$23,45 \pm 0,97$	$25,18 \pm 0,67^{*1}$	$24,57 \pm 1,02$	$22,1 \pm 0,18^{*1-3}$
Холестерин, мг %	$47,79 \pm 1,38$	$40,24 \pm 1,2^{*1}$	$42,21 \pm 1,04^{*1}$	$40,9 \pm 2,04^{*1}$
Моно- и диглицериды, мг %	$9,55 \pm 0,49$	$8,58 \pm 0,32^{*1}$	$9,95 \pm 0,22^{*2}$	$9,5 \pm 0,3^{*2}$
Свободные жирные кислоты, мг %	$2,98 \pm 0,17$	$3,68 \pm 0,12^{*1}$	$3,54 \pm 0,11^{*1}$	$2,7 \pm 0,22^{*2,3}$
Триглицериды, мг %	$14,48 \pm 0,67$	$14,86 \pm 0,1$	$14,47 \pm 0,2$	$13,3 \pm 0,35^{*1-3}$
Эфиры холестерина, мг %	$46,19 \pm 1,62$	$52,47 \pm 1,3^{*1}$	$40,70 \pm 0,88^{*1,2}$	$52,7 \pm 1,4^{*1,3}$

Примечание. Здесь и далее (табл. 2–4) звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

У пациенток с тяжелым гестозом в отличие от предыдущих групп в мембране красных клеток крови выявлено повышение лизофосфатидилхолина, эфиров холестерина и снижение сфингомиелина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и триглицеридов (см. табл. 1).

Использование стандартной терапии у пациенток с гестозом легкой степени позволило нормализовать в мембране эритроцитов все измененные простые и сложные липиды за исключением уровня фосфатидилинозитола (табл. 2).

У беременных с гестозом средней степени тяжести в мембране красных клеток проводимая стандартная терапия нормализует уровень сфингомиелина, холестерина, свободных жирных кислот, корректирует не до уровня нормы представительность лизофосфатидилхолина и повышает содержание фосфатидилинозитола (табл. 3).

Проводимая комплексная стандартная терапия пациенток с тяжелым гестозом нормализует уровень лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина, эфиров холестерина, корректирует представительность фосфатидилхолина, холестерина и повышает содержание фосфатидилинозитола (табл. 4).

Заключение

Таким образом, у больных гестозом различной степени тяжести в мембране эритроцитов выявлены различные изменения в липидном спектре, что в свою очередь безусловно сказывается и на организации мембраны в целом. Так, сниженный уровень холестерина повышает подвижность жирных кислот, повышает латеральную диффузию липидов и белков, изменяет функцию последних, снижение сфингомиелина обуславливает снижение микровязкости липидной фазы мембраны,

тогда как низкий уровень фосфатидилхолина снижает проницаемость мембраны и уменьшает метаболизм холестерина [2, 9].

У пациентов с легкой степенью тяжести гестоза в отличие от предыдущей группы на фоне проводимой стандартной терапии уровень фосфолипидов восстанавливал-

ся до уровня нормы, тогда как снижение концентрации эфиров холестерина, триглицеридов свидетельствует об активации липолитических процессов, связанных со старением эритроцитов, что снижает перво-степенную функцию красных клеток крови – газотранспортную [2].

Таблица 2

Содержание липидов в мембране эритроцитов у пациенток с легкой степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения ($M \pm m$)

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с гестозом легкой степени	
		До лечения	После лечения
Фосфатидилинозитол, мг %	19,7 $\pm$ 0,69	20,78 $\pm$ 0,33 ^{*1}	21,93 $\pm$ 0,45 ^{*1}
Фосфатидилхолин, мг %	23,01 $\pm$ 0,7	18,52 $\pm$ 0,89 ^{*1}	23,88 $\pm$ 0,81 ^{*2}
Фосфатидилэтаноламин, мг %	23,45 $\pm$ 0,97	25,18 $\pm$ 0,67 ^{*1}	22,74 $\pm$ 1,31 ^{*2}
Холестерин, мг %	47,79 $\pm$ 1,38	40,24 $\pm$ 1,2 ^{*1}	45,16 $\pm$ 2,1 ^{*2}
Моно и диглицериды, мг %	9,55 $\pm$ 0,49	8,58 $\pm$ 0,32 ^{*1}	10,46 $\pm$ 0,5 ^{*2}
Свободные жирные кислоты, мг %	2,98 $\pm$ 0,17	3,68 $\pm$ 0,12 ^{*1}	2,87 $\pm$ 0,15 ^{*2}
Эфиры холестерина, мг %	46,19 $\pm$ 1,62	52,47 $\pm$ 1,3 ^{*1}	46,96 $\pm$ 2,52 ^{*2}

Таблица 3

Содержание липидов в мембране эритроцитов у пациенток со средней степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения ($M \pm m$)

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с гестозом средней степени	
		До лечения	После лечения
Лизофосфатидилхолин, мг %	5,38 $\pm$ 0,17	8,24 $\pm$ 0,21 ^{*1}	7,24 $\pm$ 0,31 ^{*1,2}
Сфингомиелин, мг %	11,02 $\pm$ 0,52	10,37 $\pm$ 0,12 ^{*1}	11,50 $\pm$ 0,11 ^{*2}
Фосфатидилинозитол, мг %	19,7 $\pm$ 0,69	18,38 $\pm$ 0,35 ^{*1}	23,55 $\pm$ 0,4 ^{*1,2}
Фосфатидилхолин, мг %	23,01 $\pm$ 0,7	27,36 $\pm$ 0,51 ^{*1}	20,54 $\pm$ 0,34 ^{*1,2}
Холестерин, мг %	47,79 $\pm$ 1,38	42,21 $\pm$ 1,04 ^{*1}	47,61 $\pm$ 1,83 ^{*2}
Свободные жирные кислоты, мг %	2,98 $\pm$ 0,17	3,54 $\pm$ 0,11 ^{*1}	3,18 $\pm$ 0,12 ^{*2}
Эфиры холестерина, мг %	46,19 $\pm$ 1,62	40,70 $\pm$ 0,88 ^{*1}	42,58 $\pm$ 0,51 ^{*1,2}

Таблица 4

Содержание липидов в мембране эритроцитов у пациенток с тяжелой степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения ($M \pm m$)

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с тяжелым гестозом	
		До лечения	После лечения
Лизофосфатидилхолин, мг %	5,38 $\pm$ 0,17	8,9 $\pm$ 0,12 ^{*1}	5,6 $\pm$ 0,23 ^{*2}
Сфингомиелин, мг %	11,02 $\pm$ 0,52	8,1 $\pm$ 0,3 ^{*1}	11,9 $\pm$ 0,4 ^{*2}
Фосфатидилинозитол, мг %	19,7 $\pm$ 0,69	18,3 $\pm$ 0,21 ^{*1}	22,7 $\pm$ 0,38 ^{*1,2}
Фосфатидилхолин, мг %	23,01 $\pm$ 0,7	17,5 $\pm$ 0,31 ^{*1}	19,6 $\pm$ 0,25 ^{*1,2}
Фосфатидилэтаноламин, мг %	23,45 $\pm$ 0,97	22,1 $\pm$ 0,18 ^{*1}	23,8 $\pm$ 0,14 ^{*2}
Холестерин, мг %	47,79 $\pm$ 1,38	40,9 $\pm$ 2,04 ^{*1}	43,1 $\pm$ 0,8 ^{*1,2}
Триглицериды, мг %	14,48 $\pm$ 0,67	13,3 $\pm$ 0,35 ^{*1}	13,5 $\pm$ 0,2 ^{*1}
Эфиры холестерина, мг %	46,19 $\pm$ 1,62	52,7 $\pm$ 1,4 ^{*1}	47,4 $\pm$ 1,0 ^{*2}

Полученные результаты подтверждают предположения о важной роли эритроцитов и физико-химических свойств их мембран в поддержании общего гомеостаза у бе-

ременных с гестозом. Структурно-функциональные свойства эритроцитов входят в цепь приспособительных механизмов, поддерживающих постоянство внутренней

среды как в норме, так и в условиях патологии. Поэтому необходимым является поиск и апробирование в клинических исследованиях дополнительных средств и способов воздействия на липидный спектр мембран клеток, в частности, эритроцитов с целью улучшения результатов лечения пациенток с гестозом.

Список литературы

1. Иванова О.Ю. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при физиологическом и осложненном течении беременности / О.Ю. Иванова, Газазян М.Г., Пономарёва Н.А. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 4. – С. 67–72.
2. Конопля А.И. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии / А.И. Конопля, Л.Г. Прокопенко, С.А. Долгарева и др. – Курск: Изд-во КГМУ, 2011. – 192 с.
3. Крылов В.И. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов / В.И. Крылов, А.Ф. Виноградов, С.И. Ефремова // Лаб. дело. – 1984. – № 4. – С. 205–206.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
5. Лапина В.Г. Прогностическое значение определения неоптерина и провоспалительных цитокинов в комплексной оценке риска возникновения гестоза / В.Г. Лапина, Т.С. Качалина, Н.Ю. Каткова // Медицинский альманах. – 2010. – № 4 (13). – С. 103–104.
6. Медвинский И.Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 1. – С. 21–24.
7. Сидорова И.С. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза / И.С. Сидорова, И.Л. Галилова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 1. – С. 75–81.
8. Структурная организация мембран эритроцитов у беременных с гестозом / Н.П. Микаелян, И.А. Князев, А.Г. Максина и др. // Вестник РАМН. – 1997. – № 7. – С. 54–56.
9. Шишкина Л.Н. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность / Л.Н. Шишкина, О.Г. Шевченко // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130, № 6. – С. 587–602.
10. Beutler E. How do red cell enzymes age a new perspective // Brit. J. Haemat. – 1985. – Vol. 61. – P. 377–384.
11. Dodge G.T. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes / G.T. Dodge, C. Mitchell, D.J. Hanahan // Arch. Biochem. Biophys. – 1963. – Vol. 100. – P. 119–130.
12. Ye X. Lysophospholipid signaling in the function and pathology of the reproductive system // Hum Reprod Update. – 2008. – Vol. 14(5). – P. 519–536.

References

1. Ivanova O.J. Sostojanie vazoregulirujuwej funkcii jendotelija pri fiziologicheskom i oslozhenennom techenii beremennosti / Ivanova O.Ju., Gazazjan M.G., Ponomarjova N.A. // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2010. no. 4. pp. 67–72.
2. Konoplja A.I. Strukturno-funkcional'nye svojstva jeritroцитов v norme i pri patologii / A.I. Konoplja, L.G. Proko-penko, S.A. Dolgareva i dr. Kursk: Izd-vo KGMU, 2011. 192 p.
3. Krylov V.I. Metod tonkoslojnoj hromatografii lipidov membran jeritroцитов / V.I. Krylov, A.F. Vinogradov, S.I. Efre-mova // Lab. delo. 1984. no. 4. pp. 205–206.
4. Lakin, G.F. Biometrija / G.F. Lakin. M.: Vysshaja shkola, 1980. 243 p.
5. Lapina V.G. Prognosticheskoe znachenie opredelenija neopterina i provospalitel'nyh citokinov v kompleksnoj ocenke riska vzniknovenija gestoza / V.G. Lapina, T.S. Kachalina, N.Ju. Katkova // Medicinskij al'manah. 2010. no. 4 (13). pp. 103–104.
6. Medvinskij I.D. Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri gestoze / I.D. Medvinskij // Vestnik intensivnoj terapii. 2000. no. 1. pp. 21–24.
7. Sidorova I.S. Jendotelial'naja disfunkcija v razvitii gestoza / I.S. Sidorova, I.L. Galilova // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2006. no. 1. pp. 75–81.
8. Strukturnaja organizacija membran jeritroцитов u bere-mennyh s gestozom / N.P. Mikaeljan, I.A. Knjazev, A.G. Mak-sina i dr. // Vestnik RAMN. 1997. no. 7. pp. 54–56.
9. Shishkina L.N. Lipidy jeritroцитов krovi i ih funkcional'naja aktivnost' / L.N. Shishkina, O.G. Shevchenko // Uspehi sovremennoj biologii. 2010. T. 130, no. 6. pp. 587–602.
10. Beutler E. How do red cell enzymes age a new perspec-tive / E. Beutler // Brit. J. Haemat. 1985. Vol. 61. pp. 377–384.
11. Dodge G.T. The preparation and chemical character-istics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes / G.T. Dodge, C. Mitchell, D.J. Hanahan // Arch. Biochem. Bio-phys. 1963. Vol. 100. pp. 119–130.
12. Ye X. Lysophospholipid signaling in the function and pathology of the reproductive system // Hum Reprod Update. 2008. Vol. 14(5). pp. 519–536.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел;

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 09.10.2012.

УДК 616.65-006.6-07(075.83)

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОЛИМОРБИДНОМ КОНТИНУУМЕ ЧЕЛОВЕКА**¹Павлова Т.В., ¹Белянский К.Д., ¹Першин Е.В., ¹Бессмертный Д.В., ²Маслов П.В.,
¹Павлов И.А., ¹Прощаев К.И., ¹Комисов А.А.**¹ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru;²АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,
Москва, e-mail: zodiak@inbox.ru

Чаще всего раком предстательной железы заболевают в возрасте 50 лет и старше. Поэтому считается целесообразным проведение скрининговых мероприятий у мужчин, начиная с 40–50 лет. Среди диагностических тестов особое значение имеют морфологические методы исследования. Иммуногистохимические методы на сегодняшний день являются обязательной частью любых исследований. Известна диагностическая и прогностическая эффективность того или иного маркера. Однако ни один из них до сих пор не используется в широкой клинической практике, что объясняется отсутствием комплексного подхода к иммуногистохимической диагностике рака. В первую группу маркеров можно отнести различные цитokerатины, определяемые в базальном эпителии. Другим маркером, характерным для нормального железистого и опухолевого эпителия простаты, является простатическая кислая фосфатаза (PSAP). Ее экспрессия весьма близка к экспрессии PSA. Для оценки биологической агрессивности опухоли используются иммуногистохимические реакции с антителами к Ki-67 (пролиферативная активность), bcl-2 и p53 (апоптоз), кадгерин E и бетакатенин (межклеточная адгезия) и другие. Это вторая группа иммуногистохимических маркеров. При иммуногистологическом исследовании больных с III стадией рака была выявлена минимальная или отсутствующая экспрессия высокомолекулярного цитокератина. В строме среди желез имелись разрастания измененных ацинарных структур, образованных однородным светлым эпителием с экспрессией PSA и слабой экспрессией рацемазы. Количество Ki67+ клеток в опухолях преимущественно 1–2%.

Ключевые слова: полиморбидность, рак предстательной железы, иммуноморфология**IMMUNOHISTOCHEMICAL AND ELECTRONOMICROSCOPIC TUMOR GROWTH CHARACTERISTICS OF PROSTATE CANCER IN HUMAN POLYMORBIDITY CONTINUUM****¹Pavlova T.V., ¹Beljanskij K.D., ¹Pershin E.V., ¹Bessmertnyj D.V., ²Maslov P.V.,
¹Pavlov I.A., ¹Praschayev K.I., ¹Komisov A.A.**¹Belgorod National Research University, Belgorod, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru;²АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,
Москва, e-mail: zodiak@inbox.ru

Most often ill with prostate cancer at age 50 and older. It is therefore considered expedient to hold screening events in men, ranging from 40–50 years. Among the diagnostic tests are particularly important morphological methods. Immunohistochemical methods to date are a mandatory part of any research. Known diagnostic and prognostic performance of a particular marker. However, none of them are still not used in clinical practice, due to the lack of an integrated approach to the immunohistochemical diagnosis of cancer. The first group of markers include various cytokeratins, as defined in the basal epithelium. Another marker characteristic of the normal glandular epithelium and tumor prostate, prostatic acid phosphatase is (PSAP). Her expression is very similar to the expression of PSA. To assess the biological aggressiveness of the tumor using immunohistochemical reactions with antibodies to Ki-67 (proliferative activity), bcl-2 and p53 (apoptosis), and E cadherin betakatenin (intercellular adhesion), and others. This second group of immunohistochemical markers. When immunohistological study of patients with stage III was found minimal or absent expression of high molecular weight cytokeratin. In the stroma of the glands were altered proliferation of acinar structures formed by single-row pale epithelium with the expression of PSA and a weak expression of racemase. The number of Ki67+ cells in tumors predominantly 1–2%.

Keywords: polymorbidity, prostate cancer, immunomorphology

Едва ли можно назвать другую проблему в современной медицине, которая привлекала бы столь пристальное внимание не только клиницистов, но и морфологов, рентгенологов, фармакологов, как рак предстательной железы (РПЖ). Половые гормоны стимулируют рост клеток ПЖ. Дисбаланс половых гормонов, развивающийся в организме стареющего мужчины, приводит к нарушению механизмов контроля

за ростом клеток предстательной железы, что приводит к появлению опухоли. Чаще всего РПЖ заболевают в возрасте 50 лет и старше, однако среди мужчин с отягощенной наследственностью (сыновья и братья больных раком простаты) вероятность заболевания увеличивается с 40 лет. Поэтому считается целесообразным проведение скрининговых мероприятий у мужчин, начиная с 40–50 лет. Верхняя возрастная

граница для лиц, подлежащих профилактическому обследованию в целях выявления доклинических форм рака простаты, обычно определяется к 70–75 годам [2].

Известно, что к 70 годам здоровье большинства мужчин подорвано хроническими заболеваниями, главным образом болезнями сердечно-сосудистой системы, в связи с чем у пациентов имеются серьезные противопоказания к выполнению обширных и травматичных радикальных операций по поводу РПЖ. Оценка тяжести общесоматической патологии часто приводит к печальному заключению, что ожидаемая продолжительность жизни больного составит менее 10 лет.

Среди диагностических тестов особое значение имеют морфологические методы исследования [1]. Для этого наибольшее распространение в настоящее время приобрела методика трансректальной пункционной мультифокальной биопсии предстательной железы (ПЖ) под визуальным ультразвуковым контролем. Иммуногистохимические методы на сегодняшний день являются обязательной частью любых исследований [8].

В первую группу маркеров можно отнести различные цитокератины, определяемые в базальном эпителии. При РПЖ экспрессия p63 значительно снижается, что выявляется при иммуногистохимическом исследовании [9]. Предстательная железа – гормонально зависимый орган. Как известно, андрогены и эстрогены обладают способностью стимулировать пролиферативные процессы в предстательной железе, однако, действуют они при этом на разные структуры. Другим маркером, характерным для нормального железистого и опухолевого эпителия простаты, является простатическая кислая фосфатаза (PSAP). Ее экспрессия весьма близка к экспрессии PSA [4].

Для оценки биологической агрессивности опухоли используются иммуногистохимические реакции с антителами к Ki-67 (пролиферативная активность), bcl-2 и p53 (апоптоз), кадхерин E и бета-катенин (межклеточная адгезия) и другие. Это вторая группа иммуногистохимических маркеров [5].

Важное значение имеет использование матриксных протеиназ и их ингибиторов, которые определяют инвазивные свойства опухоли. На протяжении последних лет открыто значительное количество рецепторов, ферментов, структурных белков, которые полноправно могут считаться маркерами РПЖ. Для одних доказана важная роль в патогенезе опухоли, для других – высокая органоспецифичность.

Главным компонентом скрининга в настоящее время, безусловно, является количественное определение в сыворотке крови простатического специфического антигена (ПСА). Он представляет собой гликопротеин, вырабатываемый секреторным эпителием простаты и обеспечивающий разжижение эякулята. В практике это органоспецифический, но не раково-специфический маркер. Таким образом, уровни ПСА могут быть повышены при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, простатите и других доброкачественных заболеваниях [3, 6].

Известна диагностическая и прогностическая эффективность того или иного маркера. Однако ни один из них до сих пор не используется в широкой клинической практике, что объясняется отсутствием комплексного подхода к иммуногистохимической диагностике рака.

Цель исследования: иммуногистохимическое изучение РПЖ при простатэктоми.

Материалы и методы исследования

На базе Белгородского областного онкологического диспансера с 2008 по 2011 гг. проведено изучение 134 больных РПЖ. 35 больным перед простатэктомией выполнялась мультифокальная биопсия предстательной железы под УЗИ-контролем.

Для гистологического исследования при световой микроскопии из операционного материала вырезались кусочки, которые маркировали и затем фиксировали в 10%-ном растворе формалина, забуференном по Лилли при pH-7,4, затем заливались в парафин по обычной методике. Иммуногистохимическое исследование проводилось с применением антител фирмы «Дако» (Дания). Выбраны следующие маркеры: (P504S) p63 – Ki67.

Серийные срезы толщиной 3–5 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином. После заливки кусочков в парафин на микротоме приготавливали срезы с последующей окраской их гематоксилином и эозином. Образцы просматривали и фотографировали в световом микроскопе «ТОРIS – Т» СЕТИ (Нидерланды).

Подготовка образцов для просмотра и фотографирования осуществлялась на микротоме LKB-Y, на ультратоме LKB-Y (Швеция). Трансмиссионная электронная микроскопия проводилась на электронных микроскопах «JEM» (Япония) и «Philips» (Нидерланды).

Результаты исследования и их обсуждение

Нами показано, что больные РПЖ наблюдались преимущественно в возрасте от 61 года до 80 лет. В половине случаев это были больные с III стадией (62 человека). Затем последовательно следовали: IV (38), II (37), I (2). По методам лечения больные равномерно распределялись в группах. В группе больных «гормональная терапия», представленной 45 случаями, в течение

2-летнего срока наблюдения прогрессирующие болезни отмечалось в 7 случаях, 2 пациента умерли от прогрессирования болезни. Таким образом, общая и специфическая выживаемость в данной группе составила 95,5%, безрецидивная выживаемость – 75%. Больным после прогрессирования болезни назначалась химиотерапия (2 больных), вторая линия гормональной терапии – лечение синестролом (3 больных), лучевая терапия на предстательную железу (2 больных). В данной группе 11 больных имели метастатическое поражение костей скелета, по поводу

чего в 9 случаях проводилась паллиативная лучевая терапия на область метастазов в кости. В этой группе больных отмечалось наибольшее увеличение качества жизни. Все больные с метастатическим поражением костей скелета получали лечение бифосфонатами. В группе больных «гормональная терапия» 27 пациентов получали лечение в режиме максимальной андрогенной блокады (МАОБ), остальным 18 больным была произведена кастрация (15 больных), либо лечение аналогами ЛГРГ без назначения антиандрогенов (3 больных) (таблица).

Распределение больных в группах по возрасту в зависимости от методов лечения

Возраст, лет	Кастрация ± гормонотерапия	Кастрация + лучевая терапия	Кастрация + лучевая терапия + ТУР	Радикальная простатэктомия
Менее 50			2	3
51–60	4	10	8	7
61–70	24	14	12	8
71–80	12	8	8	5
Старше 80	5	3	1	

При изучении гистологической характеристики больных с РПЖ было показано, что гистологически наблюдались следующие формы РПЖ: умеренно дифференцированная аденокарцинома (баллы по Глиссону 6–7), мелкоклеточная аденокарцинома (баллы по Глиссону 8–9), инвазивная аденокарцинома (5), мелкоацинарная аденокарцинома (6), низкодифференцированная аденокарцинома (9). При простатэктомии мы также отмечали умеренно дифференцированную аденокарциному (баллы по Глиссону 5–7), мелкоклеточную аденокарциному (баллы по Глиссону 8), инвазивную аденокарциному (8), мелкоацинарную аденокарциному (6), низко дифференцированную аденокарциному (9).

Было показано, что при аденокарциноме простаты опухоль представляла собой плотный узел беловато-серого или желтоватого цвета, иногда содержащий мелкие кисты. Границы узла зачастую размыты. Гистологически видно, что опухоли были преимущественно представлены мелкоацинарным темноклеточным вариантом, когда мелкие ацинарные структуры располагались в хорошо выраженной строме. Это подтверждается и с помощью растровой электронной микроскопии. В крупноацинарных карциномах предстательной железы железистые структуры могут быть образованы одним слоем кубических или высоких призматических клеток или местами скопления их в несколько слоев, иногда с формированием папиллярных структур. На общем фоне выделяются скопления клеток, рыхло со-

единенных между собой в неправильную овальную форму.

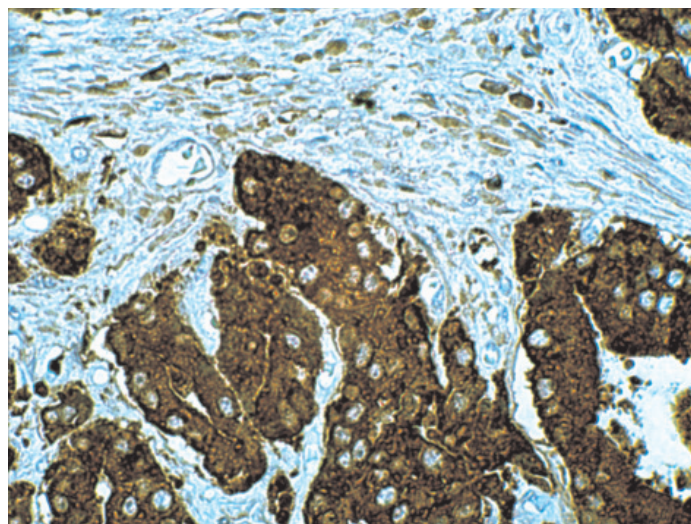
При иммуногистологическом исследовании было видно, что ткань предстательной железы с наличием в фиброзно-мышечной строме желез, выстланных цилиндрическим, местами низким кубическим эпителием, экспрессирующим PSA, рецепторы андрогена с сохранным, местами нерегулярным слоем базальных клеток, экспрессирующих высокомолекулярный цитокератин (клон 34bE12) и p63. В описанных железах отсутствует слой базальных клеток. Экспрессия высокомолекулярного цитокератина (клон 34bE12) и p63 минимальна или отсутствует. В отдельных железах отмечается пролиферация эпителиоцитов с укрупнением ядер, формированием псевдомногоядных и папиллярных структур.

Также в строме среди нормальных простатических желез имеются разрастания округлых, овальных, угловатых ацинарных структур, образованных однорядным светлым эпителием с экспрессией PSA и слабой экспрессией рацемазы (p504s) и рецепторов андрогена. В описанных железах отсутствует слой базальных клеток. Количество Ki67+ клеток в опухолях различно и составляет от 1–2 до 12%. Однако в большинстве своем (20 случаев) их содержание составляло 1–2% (рис. 1).

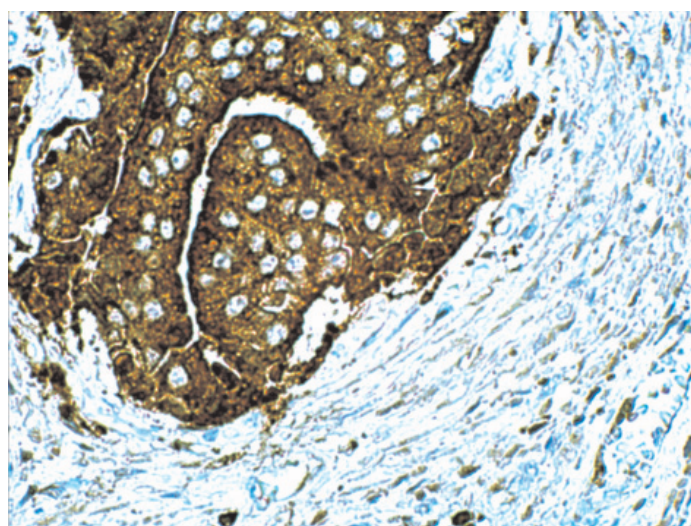
Электронномикроскопические исследования показали, что при исследовании наблюдается полиморфизм клеток. Опухоли с признаками низкой степени дифференцировки были представлены клетками

с электронно-плотной темной цитоплазмой или, что наблюдалось чаще, клетками с бедной органеллами цитоплазмой и уродливыми ядрами с многочисленными глубокими инвагинациями. Дифференцированные

формы рака были представлены клетками, содержащими продолговатой формы ядра и большее число органелл. В цитоплазме клеток двух групп выявлены четко контурированные коллагеновые волокна (рис. 2).



а



б

Рис. 1. Ткань предстательной железы с аденокарциномой. Наличие в фиброзно-мышечной строме желез с измененной формой. Экспрессия Ki67 в опухоли. Иммуногистохимия:
а – $\times 200$; б – $\times 400$

Заключение

Таким образом, нами показано, что больные РПЖ наблюдались преимущественно в возрасте от 61 года до 80 лет. Это были больные с III стадией. При иммуногистологическом исследовании была выявлена минимальная или отсутствующая

экспрессия высокомолекулярного цитокератина. В строме среди желез имелись разрастания измененных ацинарных структур, образованных однорядным светлым эпителием с экспрессией PSA и слабой экспрессией рацемазы. Количество Ki67+ клеток в опухолях преимущественно 1–2%.

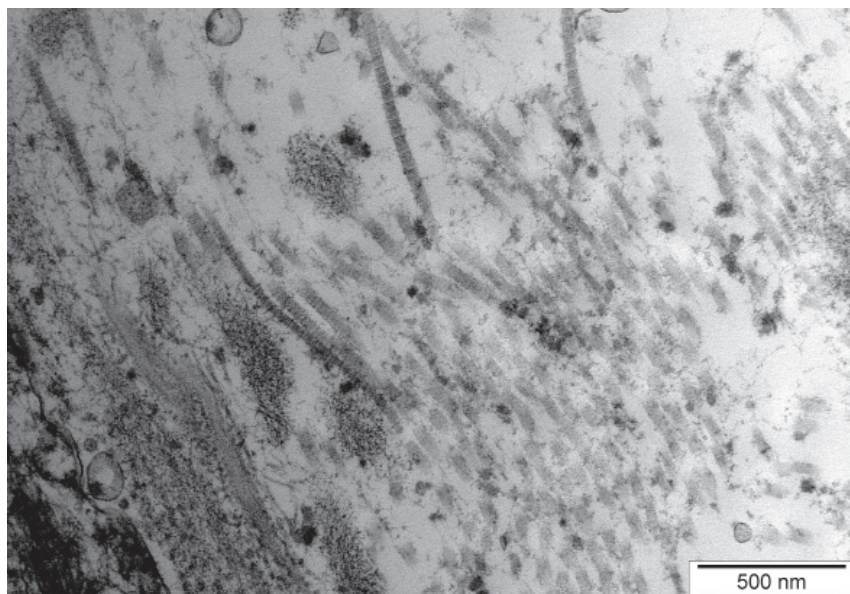


Рис. 2. Ткань предстательной железы с аденокарциномой. В клетках видны нити коллагена 1-го и 3-го типа. Трансмиссионная электронная микроскопия

Список литературы

1. Маршев С.В. Морфологическая диагностика заболеваний предстательной железы у пожилых // Здоровье пожилых людей. – 2000. – С. 49–51.
2. Рак предстательной железы / Н. Е. Кушлинский и др. – М.: Изд-во РАМН, 2002. – 427 с.
3. Ashley T. Recurrent PSA after prostatectomy for prostate cancer: implications of PSA doubling time // J. Insur Med. – 2003. – Vol. 35. – P. 3–4.
4. Evans A.J. Alpha-methylacyl CoA race-mase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies // J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 56. – P. 892–897.
5. Expression of pi20, Ki-67 and PCNA as proliferation biomarkers in imprint smears of prostate carcinoma and their prognostic value / A. Bantis [et al.] // Cystopathology. – 2004. – Vol. 15 (1). – P. 25–31.
6. Hanks G.E. Post-treatment PSA Nadir Predicts Prostate Cancer Outcome / G.E. Hanks, A. Hanlon // Oncology. – 2002. – Vol. 11, № 1. – P. 142–151.
7. Revelos K. P27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer / K. Revelos [et al.] // In Vivo. – 2005. – Vol. 19. – № 5. – P. 911–920.
8. Elevated expression of valosin-containing protein (p97) is associated with poor prognosis of prostate cancer / Y. Tsujimoto [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (9). – P. 12–3007.
9. Jiang Z. Using an AMACR (P504S)/34betaE12/p63 cocktail for the detection of small focal prostate carcinoma in needle biopsy specimens / Z. Jiang [et al.] // Am J. Clin. Pathol. – 2005. – Vol. 123. – № 2. – P. 231–236.

References

1. Marshev S.V. Morfologicheskaja diagnostika zabolevanij predstatelnoj zhelezy u pozhiylyh // Zdorov'e pozhiylyh ljudej. 2000. pp. 49–51.
2. Rak predstatelnoj zhelezy / N. E. Kushlinskij [i dr.] M.: Izd-vo RAMN. 2002. 427 p.

3. Ashley T. Recurrent PSA after prostatectomy for prostate cancer: implications of PSA doubling time / T. Ashley // J. Insur Med. 2003. Vol. 35. pp. 3–4.

4. Evans A.J. Alpha-methylacyl CoA race-mase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies // J. Clin. Pathol. 2003. Vol. 56. pp. 892–897.

5. Expression of pi20, Ki-67 and PCNA as proliferation biomarkers in imprint smears of prostate carcinoma and their prognostic value / A. Bantis [et al.] // Cystopathology. 2004. Vol. 15 (1). pp. 25–31.

6. Hanks G.E. Post-treatment PSA Nadir Predicts Prostate Cancer Outcome / G.E. Hanks, A. Hanlon // Oncology. 2002. Vol. 11, no. 1. pp. 142–151.

7. Revelos K. P27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer / K. Revelos [et al.] // In Vivo. 2005. Vol. 19. no. 5. pp. 911–920.

8. Elevated expression of valosin-containing protein (p97) is associated with poor prognosis of prostate cancer / Y. Tsujimoto [et al.] // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10 (9). pp. 12–3007.

9. Jiang Z. Using an AMACR (P504S)/34betaE12/p63 cocktail for the detection of small focal prostate carcinoma in needle biopsy specimens / Z. Jiang [et al.] // Am J. Clin. Pathol. 2005. Vol. 123. no. 2. pp. 231–236.

Рецензенты:

Кветной И.М., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург;

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

Работа поступила в редакцию 29.06.2012.

УДК 616.12-008.46-02:616.127-005.8-07

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Павлюкова Е.Н., Реброва Т.Ю., Кузьмичкина М.А., Афанасьев С.А., Карпов Р.С.

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail:tursky@mail.ru*

Проведена оценка возможности использовать курс аурикулярной электростимуляции центральных ядер *n. vagus* для коррекции вегетативного статуса при сердечной недостаточностью ишемического генеза тяжелых функциональных классов. Проявление симпатической гиперактивности и состояние вегетативной регуляции оценивали по изменению частоты сердечных сокращений (ЧСС), контролируемых по суточным записям ЭКГ. Состояние эндогенных стресс-лимитирующих систем у пациентов оценивали по присутствию белков теплового шока (*hsp70*), определяемых иммуноферментным методом в лимфоцитах периферической крови. Показано, что даже при оптимально переносимой медикаментозной терапии, у всех пациентов, на момент включения в исследование, ЧСС была более 60 уд/мин, а фракция выброса левого желудочка менее 40%. У пациентов контрольной группы после sham-лечения мы не выявили статистически значимых изменений их клинического состояния. У пациентов, которым был проведен курс аурикулярной электростимуляции, установился новый баланс симпатической и парасимпатической иннервации, что выражалось в урежении ЧСС на фоне неизменной базовой терапии. Изменение вегетативной регуляции сердца способствовало поддержанию функциональной состоятельности миокарда за счет дополнительной активации эндогенных стресс-лимитирующих систем организма. При этом установлена зависимость между урежением ЧСС и увеличением содержания белков *hsp70*. Сделано заключение, что при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза эффективная немедикаментозная коррекция вегетативного статуса достигается в том случае, когда организм пациента сохраняет возможность инициировать в лимфоцитах периферической крови дополнительный синтез стресс-белков *hsp70*.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, белки теплового шока, стресс-белки, вегетативная регуляция сердца, гиперсимпатикотония

NON-DRUG CORRECTION OF THE VEGETATIVE STATUS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE

Pavlioukova E.N., Rebrova T.Y., Kuzmikhina M.A., Afanasiev S.A., Karpov R.S.

*FSBI «Research Institute for Cardiology» of Siberian Branch under the Russian Academy
of Medical Sciences, Tomsk, e-mail:tursky@mail.ru*

The assessment is carried out of possibility to use the course of aurikulyarny electrostimulation of the central kernels of *n. vagus* for correction of the vegetative status at ischemic heart failure. Manifestation of a sympathetic hyperactivity and condition of vegetative regulation were estimate by change of heart rate (HR) by 24 hours electrocardiogram monitoring. Condition of endogenic a stress – limiting systems in patients were estimated on presence of heart shock proteins (*hsp70*) which were defined by immunofermental method in lymphocytes of peripheral blood. Tolerable limit of drug – therapy, all patients had HR more than 60 beat/min, ejection fraction of left ventricle less than 40% at the moment of inclusion in research. We didn't reveal significant changes of patient clinical conditions after sham therapy. The new balance of a sympathetic and parasympathetic innervation was established at patients whom were performed course of auricular electrostimulation and it was expressive of reduced HR on a concurrent not changed drug therapy. Change of vegetative regulation of heart was conducted of sustentation of left ventricle myocardial functional due to of additional activation of endogenic stress-limiter systems of an organism. We found relation between reduce HR and increased level of *hsp70*. Conclusion, at chronic heart failure due to ischemic heart disease effective non-drug correction of the vegetative status is reached in that case when the organism of the patient keeps possibility to initiate in lymphocytes of peripheral blood additional synthesis *hsp70* stress- proteins

Keywords: chronic heart failure, heat shock proteins, stress proteins

У больных с ишемической болезнью сердца, с тяжелой левожелудочковой дисфункцией наблюдается дисбаланс автономной нервной системы, сопровождающийся изменением вариабельности ритма сердца (ВРС). В настоящее время показана связь сниженной ВРС с прогнозом у больных с постинфарктным кардиосклерозом.

Установлено, что у больных ИБС с признаками тяжелой систолической сердечной недостаточности наблюдается перестройка адренорецепторного аппарата и структуры мембран [15]. В условиях хронической патологии это состояние закрепляется, в том числе

и на уровне центральных ядер блуждающего нерва [15]. Развитие сердечной недостаточности является частым итогом хронической коронарной недостаточности (ИБС) [6, 11]. При этом у пациентов с такой патологией на клеточном уровне происходят морфофункциональные изменения сердечной мышцы. Так, показано, что при ИБС в кардиомиоцитах происходит перестройка адренорецепторного аппарата и структуры мембран [15]. При ИБС изменяется баланс вегетативной регуляции сердца с развитием выраженной гиперсимпатикотонией [10, 14]. В условиях хронической патологии это состояние закрепляется, в том

числе и на уровне центральных ядер блуждающего нерва [15].

Ранее нами было показано, что стимуляция центральных ядер блуждающего нерва в результате курса электроимпульсных воздействий на *r. auricularis*, расположенной на внутренней поверхности ушной раковины [7] позитивно влияет на состояние пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза [9, 12]. При этом была установлена возможность влияния на такие факторы эндогенной стресс-лимитирующей системы, как белки теплового шока семейства hsp70. Было показано, что в организме больных хронической ИБС сохраняется возможность дополнительной активации синтеза белков теплового шока [4].

Целью данной работы являлась оценка возможности немедикаментозной коррекции вегетативного статуса у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза тяжелых функциональных классов.

Материал и методы исследования

В исследование включено 54 пациента в возрасте от 50 до 68 лет с хронической ИБС, тяжелой левожелудочковой дисфункцией и сердечной недостаточностью III–IV функционального классов (ФК) по классификации NYHA. У всех пациентов на момент включения в исследование частота сердечных сокращений (ЧСС) была более 60 уд/мин, а фракция выброса левого желудочка менее 40%.

За месяц до включения в это исследование всем больным была подобрана оптимально переносимая медикаментозная терапия, включающая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, диуретики, нитраты и сердечные гликозиды. Данная терапия не изменялась в течение всего периода наблюдения. Всеми пациентами было подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании, а сам протокол (№ 59) проведения клинического исследования был обсужден и одобрен комитетом по биомедицинской этике при ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН (ныне ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН) 10 января 2010 года.

Пациентам основной группы АЭВС ($n = 49$) медикаментозная терапия была дополнена курсом электровагусной стимуляции (АЭВС), включающим 15 сеансов, направленным на коррекцию вегетативного дисбаланса путем воздействия на *r. auricularis n. vagi* [7, 8]. Воздействие осуществляли биполярными импульсами электрического тока низкой частоты. В течение курса увеличивали силу тока и продолжитель-

ность воздействия от 0,05 до 0,15 мА и с 5 до 30 мин, соответственно. Подробное описание курса физиопроцедур и техника его выполнения даны в наших ранее опубликованных работах [9, 12]. Остальным пациентам (группа плацебо) выполняли имитацию лечения (sham-лечение). По основным клинико-демографическим характеристикам пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы.

Поскольку наиболее очевидным проявлением симпатической гиперактивности является частота сердечных сокращений (ЧСС) [11], состояние вегетативной регуляции оценивали именно по изменению этого показателя. ЧСС всех пациентов оценивали по суточным записям ЭКГ (исходно и через сутки после курса АЭВС).

Присутствие белков теплового шока hsp70 оценивали иммуноферментным методом, используя коммерческие наборы фирмы «ELISA Kit» (США) по протоколу производителя. Определение проводили в лизате лимфоцитов, полученных из периферической крови пациентов [2, 3]. Образцы крови брали на этапе включения пациентов в исследование и через сутки после последнего сеанса АЭВС.

Оценку статистической достоверности проводили с помощью теста Вилкоксона (Wilcoxon). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05 [1]. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение), медианы и нижней и верхней квартилей.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам обследования пациентов контрольной группы после sham-лечения мы не выявили статистически значимых изменений их клинического состояния. Иной результат был получен в основной группе пациентов, где произошло своеобразное расщепление эффекта (табл. 1). Оказалось, что у 34 пациентов произошло статистически значимое снижение ЧСС на 9,3%, а у 15 пациентов подобный эффект отсутствовал. Поскольку урежение ЧСС, выявленное в основной группе пациентов, происходило на фоне неизменной базовой терапии, но после АЭВС, нам представляется, что оно отражает изменения в вегетативной регуляции сердца. Установление нового баланса симпатической и парасимпатической иннервации должно способствовать поддержанию функциональной состоятельности сердечной мышцы.

Таблица 1

Показатели ЧСС у рассматриваемых групп пациентов до и после проведения курса АЭВС

Группы пациентов	Показатели ЧСС	
	Исходно	После лечения
Плацебо ($n = 5$)	$73,666 \pm 7,571$	$73,166 \pm 6,753$ $p = 0,4$
АЭВС группа ($n = 49$)	$73,326 \pm 11,134$	$69,306 \pm 9,376$ $p = 0,0000001$
– урежение ($n = 34$)	$76,205 \pm 10,863$	$69,058 \pm 9,177$ $p = 0,0000001$
– без урежения ($n = 15$)	$66,800 \pm 8,860$	$69,866 \pm 9,950$ $p = 0,000018$

Примечание. P – различие между исходными состояниями пациентов до и после лечения.

Согласно существующим представлениям более благоприятные функциональные условия для миокарда в результате коррекции вегетативного статуса при сердечной недостаточности достигаются, в том числе, и за счет дополнительной активации эндогенных стресс-лимитирующих систем. К числу последних относят и белки теплового шока [5, 13]. По нашим данным (табл. 2) после sham-лечения у пациентов контрольной группы содержание hsp70 практически не отличалось от показателей, полученных на момент их включения

в исследование. Данные, полученные после аналогичных исследований в основной группе пациентов, усилили проявившуюся в этой группе неоднородность по изменению ЧСС. Так, содержание hsp70 оказалось увеличенным на 25% именно у пациентов ответивших на АЭВС урежением ЧСС. Выявленное изменение содержания белков теплового шока было статистически значимо. Для пациентов, у которых АЭВС не привела к урежению ЧСС, мы не получили статистически значимого изменения содержания стресс-белков (см. табл. 2).

Таблица 2

Уровень стресс-белков в лимфоцитах периферической крови исследуемых групп пациентов

Показатель	Группы пациентов					
	Плацебо (n = 10)		АЭВС			
			С урежением ЧСС (n = 28)		Без урежения ЧСС (n = 10)	
	1	2	1	2	1	2
hsp 70	9,416 ± 6,741	14,342 ± 12,283 P = 0,326	12,545 ± 5,935	15,681 ± 7,848 P = 0,048	7,949 ± 2,814	13,938 ± 15,170 P = 0,674

Примечание. 1 и 2 – пробы, взятые в начале и в конце исследования; P – различие между состояниями 1 и 2 в каждой группе.

Полученные результаты, хорошо согласуются с исследованиями других авторов, показавших, что при сердечной недостаточности, развившейся в результате постинфарктного ремоделирования, снижение или отсутствие изменений уровня белков теплового шока в лимфоцитах крови свидетельствует об истощении адаптивных эффектов эндогенной стресс-лимитирующей системы, связанной с этими белками [2, 3]. При этом авторы отмечают, что такой результат является неблагоприятным прогностическим фактором дальнейшего развития сердечной недостаточности. Вполне вероятно, что неспособность части пациентов, включенных в наше исследование, скомпенсировать гиперактивность симпатической иннервации сердца даже после курса АЭВС определяется более значительными морфофункциональными изменениями сердечной мышцы, обусловленными хроническим характером заболевания.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза эффективная коррекция вегетативного статуса с урежением ЧСС в результате проведения курса аурикулярной электровагусной стимуляции достигается в том случае, когда организм пациента сохраняет возможность инициировать в лимфоцитах периферической крови дополнительный синтез белков теплового шока hsp70.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
2. Драпкина О.М. Особенности синтеза белков теплового шока у больных постинфарктным кардиосклерозом // Клиническая медицина. – 2004. – № 9. – С. 25–28.
3. Ивашкин В.Т., Задорожная О.О. Клиническое значение содержания стресс-белка в лимфоцитах периферической крови больных инфарктом миокарда // Клиническая медицина. – 2001. – № 2. – С. 33–37.
4. Инициация синтеза стресс-белков в миокарде человека при ишемической болезни/ С.А. Афанасьев, Е.Н. Павлюкова, Ш.Д. Ахмедов и др.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – 137 (10). – С. 368–370.
5. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптивной стабилизации структур и защита сердца. – М.: Наука, 1993. – 158 с.
6. Пархоменко Ю.В., Чистякова М.В. Особенности систолической и диастолической дисфункции левого и правого желудочков у больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при формировании хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 30–36.
7. Песиков Я.С., Рыбалко С.Я. Атлас клинической аурiculoтерапии. – М.: Медицина, 1990. – 257 с.
8. Патент РФ № 2327492 / 27.06.2008.
9. Писклова А.В., Афанасьев С.А., Антонченко И.В. Немедикаментозная коррекция вегетативного тонуса в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с ишемической болезнью сердца // Вестник аритмологии. – 2006. – № 43. – С. 23–27.
10. Azevedo E.R., Parker J.D. Parasympathetic control of cardiac sympathetic activity: normal ventricular function versus congestive heart failure// Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 274–279.
11. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial

Infarction) / La Rovere M.T., Bigger Jr. J.T., Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. // *Investigators. Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 478–484.

12. Effects of electrostimulation of the vagus afferent endings in patients with coronary artery disease / Zamotrin-sky A., Afanasiev S., Karpov R.S., Cherniavsky A. // *Coronary Artery Disease.* – 1997. – Vol. 8, №8/9. – P. 551–557.

13. Kregel K. C. Invited Review: Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance // *J. Applied Physiol.* – 2002. – Vol. 92, № 5. – P. 2177–2186.

14. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway / Communal C., Singh K., Pimentel D.R., Colucci W.S. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 1329–1334.

15. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure Pathophysiology and Potential Implications for Therapy / Olshansky B., Sabbah H.N., Hauptman P.J., Colucci W.S. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 863–871.

References

1. Glants S. *Medico-biologicheskaya statistika.* Moscow, Praktika, 1999. 459 p.

2. Drapkina O.M. Osobennosti sinteza belkov teplovogo shoka u bolnyh postinfarktym kardiosklerozom // *Klinicheskaya medicina.* 2004. no. 9. pp. 25–28.

3. Ivashkin V.T., Zadoroznaya O.O. Klinicheskoe soderezhaniye stressbelka v limfocitax perefericheskoy krovi bolnyh infarktomy miokarda // *Klinicheskaya medicina.* 2001. no. 2. pp. 33–37.

4. Afanasev S.A., Pavlyukova E.N., Ahmedov Sh.D. Initsiatsiya sinteza stress-belkov v miokarde cheloveka pri ishemicheskoy bolezni // *Byulleten' jeksperimental'noi biologii i mediciny.* 2004. no. 137 (10). pp. 368–370.

5. Meerson F.Z., Malishev I.Yu. Fenomen adaptivnoy stabilizatsii struktur i zashhita serdca. Moscow, Nauka, 1993. 158 p.

6. Parhomenko Yu.V., Cistyakova M.V. Osobennosti sistolicheskoy i diastolicheskoy disfunkcii levogo i pravogo zheludochkov u bolnyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta so stabilnoi stenokardiei napryazheniya II-II funktsionalnogo klassa pri formirovaniy hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti // *Cardiologiya.* 2008. no. 1. pp. 30–36.

7. Pyesikov Ya.S., Rybalko S.Ya. Atlas klinicheskoi aurikuloterapii. Moscow, Medicina, 1990. 257 p.

8. Patent RF no. 2327492 / 27.06.2008.

9. Pisklova A.V., Afanasev S.A., Antonchenko I.V., Nemedikamentoznaya korrekciya vegetativnogo tonusa v lechenii zheludochkovoi jekstrasistolii u pacientov s ishemicheskoi bolesnyu serdca // *Vestnik aritmologii.* 2006. no. 43. pp. 23–27.

10. Azevedo E.R., Parker J.D. Parasympathetic control of cardiac sympathetic activity: normal ventricular function versus congestive heart failure // *Circulation.* 1999. Vol. 100. pp. 274–279.

11. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) / La Rovere M.T., Bigger Jr. J.T., Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. // *Investigators. Lancet.* 1998. Vol. 351. pp. 478–484.

12. Effects of electrostimulation of the vagus afferent endings in patients with coronary artery disease / Zamotrin-sky A., Afanasiev S., Karpov R.S., Cherniavsky A. // *Coronary Artery Disease.* 1997. Vol. 8, no. 8/9. pp. 551–557.

13. Kregel K.C. Invited Review: Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance // *J. Applied Physiol.* 2002. Vol. 92, no. 5. pp. 2177–2186.

14. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway / Communal C., Singh K., Pimentel D.R., Colucci W.S. // *Circulation.* 1998. Vol. 98. pp. 1329–1334.

15. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure Pathophysiology and Potential Implications for Therapy / Olshansky B., Sabbah H.N., Hauptman P.J., Colucci W.S. // *Circulation.* 2008. Vol. 118. pp. 863–871.

Рецензенты:

Ласукова Т.В., д.б.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин ФГБОУ ВПО «Томский государственный педагогический университет», г. Томск;

Матюшин Г.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 24.09.2012.

УДК 351.74: 159.9.07

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ КАК ФАКТОР ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Парфёнов Ю.А., Белов В.Г., Цой В.С., Шахов Д.В., Пахомов А.А.

*Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы,
Санкт-Петербург, e-mail: my-internety@yandex.ru*

Приводятся сведения о том, что прогрессирующий процесс старения населения приведет к лавинообразному нарастанию как относительной доли, так и абсолютного количества злоупотребляющих алкоголем пожилых лиц в популяции. Показано, что обвальное нарастание доли регулярных потребителей алкоголя среди пожилых ожидается также в связи с тем, что вступающие в пожилой возраст новые поколения несут с собой и свои алкогольные привычки, а последние десятилетия сопровождалось неуклонным ростом душевого потребления алкоголя главным образом за счет молодых трудоспособного возраста. Доказано, что по мере нарастания общительности, отзывчивости, внимательности, активности в установлении контактов, уживчивости, экстравертированности, жизнелюбности, бодрости, веры в удачу, обязательности, ответственности, добросовестности, аккуратности, повышения моральной нормативности, повышения показателя локуса субъективного контроля, свидетельствующих об общей зрелости личности и ответственности за все события, происходящие в ее жизни, а также при снижении напряженности, раздражительности, усталости, беспокойства, уменьшении общей агрессивности в межличностном общении до оптимальной величины, отрицательном отношении к употреблению спиртных напитков нарастает адаптация пожилых лиц. И наоборот, при обратной картине данных показателей отмечается нарастание психической дезадаптации пожилых лиц.

Ключевые слова: пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, психическая дезадаптация, уровень субъективного контроля, характер

ALCOHOL ABUSE AS A FACTOR IN PSYCHOLOGICAL MALADJUSTMENT IN THE ELDERLY

Parfenov Y.A., Belov V.G., Tsoy V.S., Shahov D.V., Pahomov A.A.

*Saint-Petersburg State Institute of Psychology and Social Work,
St. Petersburg, e-mail: my-internety@yandex.ru*

Provides information about what progressive process aging population will lead to avalanche-like increase as the relative share and absolute amount of alcohol abuse in the elderly population. It is shown that the growth of a landslide of regular consumers of alcohol among older is expected in view of the fact that entering into old age new generations bring with them their alcohol habits, and the last decade was accompanied by a steady increase in per capita alcohol consumption is mainly due to young working age. Proved that with the growth of sociability, responsiveness, attentiveness, activity in contacts, getting on with everyone extroversion, cheerfulness, courage, belief in luck, commitment, responsibility, integrity, accuracy, raising moral normativity, elevated subjective locus of control, shows a general maturity identity and responsibility for all the events in her life, as well as reducing tension, irritability, fatigue, anxiety, reducing overall aggression in interpersonal communication to the optimum value, the negative response to the use of alcoholic beverages increases adaptation elderly. Conversely, the reverse pattern of these indicators marks an increase of mental maladjustment elderly.

Keywords: advanced age, alcohol abuse, psychological maladjustment, the level of subjective control, and character

По прогнозу ООН к 2001 году на планете будет насчитываться свыше 125 миллионов людей старших возрастных групп [2, 3, 5, 6].

Пожилые люди старше 60 лет – самая быстро растущая группа населения России. По сравнению с 1959 годом ее численность на начало 90-х годов удвоилась, а доля повысилась до 16%. Ожидается, что к 2015 году она достигнет 20%. К этому времени каждый третий из числа пожилых будет относиться к группе самых старых (75 лет и старше) [4–6].

Нельзя недооценивать казалось бы малую распространенность систематического злоупотребления алкоголем в пожилом возрасте – 7,5%. Однако, поскольку пациенты старше 65 лет составляют большинство лиц, обращающихся за помощью в общемедицинскую сеть, то в абсолютном исчислении пожилые пациенты с хронической

алкогольной интоксикацией представляют собой значительный контингент. Например, в Великобритании в настоящее время более 500 тысяч мужчин и четверть миллиона женщин в возрасте старше 65 лет употребляют алкоголь в опасных для здоровья дозах.

Актуальность этой задачи, ее теоретическая и практическая значимость, а также недостаточная разработанность в клинической практике обусловили выбор темы объекта, предмета и цели исследования.

Цель исследования: изучить влияние алкоголизма на психическую дезадаптацию лиц пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

Решение поставленных в работе задач осуществлялось путем проведения комплексного исследования, включавшего клинко-психофизиологическое

обследование 250 лиц пожилого возраста г. Санкт-Петербурга, из них 100 человек – первая группа – лица с высоким уровнем адаптации и не употребляющие алкоголь; 150 человек – 2 группа – лица с признаками психической дезадаптации и злоупотребляющие алкоголем (более 0,3 литра в день). Средний возраст обследуемых лиц составил $60,3 \pm 5,3$ лет.

Клинико-психофизиологическое обследование лиц пожилого возраста проводилось на базе Санкт-Петербургской городской больницы Святого Великомученика Георгия, Центра здоровья ГБУЗ ГП № 91 г. Санкт-Петербурга, Городского психоневрологического диспансера № 7 г. Санкт-Петербурга, санатория с лечением «Заря» г. Санкт-Петербурга.

Исследование проводилось по следующим направлениям:

- оценка агрессивности поведения – методика А. Басса-А. Дарки [8,9];
- оценка акцентуаций характера – методика К. Леонгарда [8];
- оценка уровня субъективного контроля – методика Д. Роттера [8];
- оценка структуры характера – 16-факторный личностный опросник Кэттелла [8].

Экспериментальные материалы, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке по стандартным программам для персональных компьютеров («SPSS», «Statistica-6») [7].

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время под психической дезадаптацией понимается комплекс клинических и субклинических феноменов, отражающих дисбаланс интрапсихического и психосоциального функционирования личности. Суть синдрома психической дезадаптации состоит в утрате, извращении или количественной неадекватности психических форм реагирования на различные стимулы. При этом показатели психической дезадаптации во многом зависят от психологических особенностей человека [1, 2, 3].

Исследование уровня субъективного контроля в группах лиц пожилого возраста с различным отношением к алкоголю и уровнем адаптации позволило выявить определенные особенности.

Оказалось, что в группе лиц с высокой успешностью адаптации по сравнению с полярной по данному показателю группой лиц (с признаками психической дезадаптации и злоупотребляющих алкоголем) отмечаются более высокие достоверно различающиеся показатели шкал общей интернальности ($p < 0,05$), интернальности в области достижений ($p < 0,05$), интернальности в области неудач ($p < 0,05$), интернальности в области межличностных отношений ($p < 0,05$), интернальности в области здоровья ($p < 0,05$); по шкалам интернальности в области семейных и производственных отношений отмечались тенденции к понижению этих показателей в группе лиц

с низкой адаптацией к военной службе ($p > 0,05$).

То есть по мере нарастания практически всех показателей шкал интернальности, свидетельствующих о высокой ответственности за все события, происходящие в жизни, повышается относительный уровень адаптации лиц пожилого возраста, не употребляющих алкоголь.

При этом анализ профиля личности пожилых с высоким уровнем адаптации и не употребляющих алкоголь позволил выявить следующие особенности.

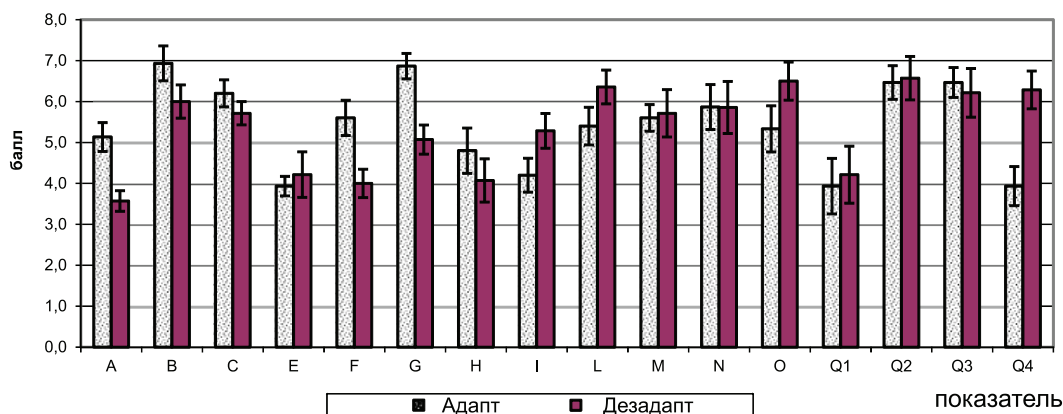
Данные пожилые лица считают, что большинство важных событий в их жизни является результатом их собственных действий, что они могут ими управлять, и, таким образом, они чувствуют свою собственную ответственность за эти события и за то, как складывается их жизнь в целом; склонны думать, что они сами добились всего того хорошего, что было и есть в их жизни, и что они способны с успехом преследовать свои цели в будущем; считают, что они обладают развитым чувством субъективного контроля по отношению к отрицательным событиям и ситуациям, что проявляется в склонности обвинять самих себя в разнообразных неприятностях и страданиях; считают себя ответственным за события, происходящие в их семейной жизни; считают себя во многом ответственным и за свое здоровье: если болеют, то обвиняют в этом самих себя и полагают, что выздоровление во многом зависит от их действий; считают свои действия важным фактором организации собственной производственной деятельности в складывающихся отношениях в коллективе; считают себя в силах контролировать свои формальные и неформальные отношения с другими людьми, вызывать к себе уважение и симпатию.

Пожилые, злоупотребляющие алкоголем и имеющие признаки психической дезадаптации, не видят связи между своими действиями и значимыми для них событиями жизни, не считают себя способными контролировать эту связь и полагают, что большинство событий и поступков являются результатом случая или действий других людей; приписывают свои успехи, достижения и радости внешним обстоятельствам – везению, счастливой судьбе или помощи других людей; склонны приписывать ответственность за подобные события другим людям или считать эти события результатом невезения; считают не себя, а своих партнеров причиной значимых ситуаций, возникающих в их семье; склонны считать свои межличностные отношения результа-

том активности партнеров; считают здоровье и болезнь результатом случая.

Имелись также определенные психологические особенности (определяемые по методике 16-факторный личностный опросник Кэттелла, форма С) у пожилых лиц с различным уровнем адаптации и отношением к спиртным напиткам (рисунок). Оказалось, что пожилые с высоким уровнем адаптации и не употребляющие спиртного достоверно превосходили пожилых,

злоупотребляющих алкоголем с признаками психической дезадаптации, по факторам А (замкнутость-общительность) ($p < 0,05$), В (интеллектуальность) ($p < 0,05$), F (рассудительность-беспечность) ($p < 0,05$), G (норматичность поведения) ($p < 0,05$), а также обладали значимо более низкими показателями по факторам Н (застенчивость-уверенность) ($p < 0,05$), I (жесткость-мягкость) ($p < 0,05$), О (спокойствие-тревожность) ($p < 0,05$), Q4 (расслабленность-напряженность) ($p < 0,05$).



Структура личности пожилых с различным уровнем адаптации (по методике Кэттелла)

Следовательно, пожилые с высоким уровнем адаптации и не употребляющие спиртного (по сравнению с группой дезадаптированных пожилых, злоупотребляющих алкоголем) характеризуются как более общительные, отзывчивые, внимательные к людям, активные в установлении контактов, непринужденные в обществе, эмоционально экспрессивные. Они хорошо уживаются в коллективе, любят работать с людьми. Импульсивны, беспечны, активны и разговорчивы. Жизнерадостные. Бодрые, легко воспринимающие жизнь, беззаботные, открытые, верящие в удачу, мало заботящиеся о будущем, подвижные и веселые. Часто бывают «неформальным» лидером. Обладают высоким моральным контролем поведения. Сознательные, упорные, уравновешенные, следуют общепринятым нормам и требовательны к себе и людям. Обязательны, ответственные, добросовестны. Точны и аккуратны в делах. Они также характеризуются расслабленностью, спокойствием, невозмутимостью. Они не склонны стремиться к достижениям и переменам. Часто удовлетворены любым положением дел. Флегматичны. Чрезмерная успокоенность может проявляться в апатии, лени и низком уровне выполнения работ.

Группа дезадаптированных пожилых, злоупотребляющих алкоголем, характеризуется как относительно замкнутые субъекты, эмоционально холодные, бескомпро-

мисные и обладающие малой гибкостью в поведении, конкретно думающие и склонные к медленному обучению и усвоению новых знаний, пессимистичные, озабоченные последствиями своих поступков, склонные к несоблюдению общепринятых норм и правил поведения, эгоистичные, не предпринимающие усилий для выполнения групповых требований, ипохондричные, завистливые, раздражительные, склонные фиксироваться на неудачах, озабоченные по отношению своего поведения перед посторонними, легкоранимые, раздражительные и усталые.

Анализ акцентуаций характера у пожилых лиц с различным уровнем адаптации и отношением к спиртным напиткам показал следующую картину (таблица).

Пожилые с высоким уровнем адаптации и не употребляющие спиртного достоверно превосходили пожилых, злоупотребляющих алкоголем с признаками психической дезадаптации, по следующим шкалам методики Леонгарда-Смишека: демонстративности, педантичности, застывания, возбудимости, гипертимности и аффективности (при $p < 0,05$ по всем перечисленным шкалам).

При этом важно отметить, что акцентуация характера (в легкой степени) в группе адаптированных лиц отмечалась лишь по следующим шкалам: демонстративность, застывание, дистимность, циклотимность,

эмотивность. В группе же пожилых лиц с признаками дезадаптации акцентуации характера носили более выраженный харак-

тер и отмечались по шкалам демонстративности, застревания, гипертимности, циклотимности, аффективности и эмотивности.

Акцентуации характера у лиц пожилого возраста с различной адаптацией

Показатель методики		Адаптация ($x \pm m$) ($n = 100$)	Дезадаптация ($x \pm m$) ($n = 150$)	Уровень значимости различий (p)
Акцентуации характера (по методике Леонгарда-Смишека)	Демонстративная	$12,1 \pm 0,7$	$14,4 \pm 1,1$	$< 0,05$
	Педантичная	$10,9 \pm 0,6$	$9,3 \pm 0,8$	$< 0,05$
	Застревающая	$12,4 \pm 0,7$	$14,3 \pm 1,1$	$< 0,05$
	Возбудимая	$6,9 \pm 1,2$	$9,9 \pm 1,5$	$< 0,05$
	Гипертимная	$10,6 \pm 1,3$	$12,9 \pm 0,9$	$< 0,05$
	Дистимная	$12,0 \pm 1,4$	$10,2 \pm 1,0$	$> 0,05$
	Тревожно-боязливая	$7,0 \pm 1,4$	$7,7 \pm 1,6$	$> 0,05$
	Циклотимная	$12,6 \pm 1,3$	$14,3 \pm 1,8$	$> 0,05$
	Аффективно-экзальтированная	$11,0 \pm 1,3$	$14,4 \pm 1,3$	$< 0,05$
	Эмотивная	$16,2 \pm 1,2$	$14,6 \pm 1,4$	$> 0,05$

То есть адаптированные пожилые, не употребляющие алкоголя, по сравнению с группой пожилых лиц, злоупотребляющих алкоголем и имеющих признаки дезадаптации, отличаются меньшей демонстративностью поведения, педантичны, более гибки в поведении, менее импульсивны, контролируют свои влечения, в меру предприимчивы и активны, более эмоционально устойчивы.

Для анализа взаимосвязей между показателями характерологических особенностей (по методике 16-ФЛЮ Кэттелла), акцентуации характера (по методике Леонгарда-Смишека), уровнем субъективного контроля (по методике Роттера), общей агрессивности (методика А. Басса-А. Дарки) и адаптацией пожилых лиц с различным отношением к алкоголю нами использовался корреляционный анализ по Спирмену.

Оказалось, что адаптация лиц пожилого возраста имеет положительные, достоверные, умеренные и сильные связи с фактором В (замкнутость – общительность) ($r = 0,6$, $p < 0,01$), F (рассудительность-беспечность) ($r = 0,5$, $p < 0,01$), G (нормативность поведения) ($r = 0,6$, $p < 0,01$), общей интернальностью ($r = 0,4$, $p < 0,05$), интернальностью в области достижения ($r = 0,5$, $p < 0,01$), неудач ($r = 0,4$, $p < 0,05$) и межличностных отношений ($r = 0,4$, $p < 0,05$), а также отрицательную достоверную умеренную связь с показателями общей агрессии ($r = -0,4$, $p < 0,05$) и фактором Q4 (расслабленность-напряженность) ($r = -0,6$, $p < 0,01$) и употреблением алкоголя ($r = -0,7$, $p < 0,01$).

То есть по мере нарастания общительности, отзывчивости, внимательности, активности в установлении контактов, уживчивости в коллективе, разговорчивости,

экстравертированности, жизнерадостности, бодрости, веселости, веры в удачу, обязательности, ответственности, добросовестности, аккуратности, повышения моральной нормативности, повышения показателя локуса субъективного контроля, свидетельствующих об общей зрелости личности и ответственности за все события, происходящие в ее жизни, а также при снижении напряженности, раздражительности, усталости, беспокойства, уменьшении общей агрессивности в межличностном общении до оптимальной величины, отрицательном отношении к употреблению спиртных напитков нарастает адаптация пожилых лиц. И наоборот, при обратной картине данных показателей отмечается нарастание психической дезадаптации пожилых лиц.

Выводы

1. Психическая дезадаптация, проявляющаяся в утрате, извращении или количественной неадекватности психических форм реагирования на различные стимулы, во многом связана со злоупотреблением алкоголем.

2. По мере нарастания практически всех показателей шкал интернальности, свидетельствующих о высокой ответственности за все события, происходящие в жизни, повышается относительный уровень адаптации лиц пожилого возраста, не употребляющих алкоголь.

3. Группа дезадаптированных пожилых, злоупотребляющих алкоголем, характеризуется как относительно замкнутые субъекты, эмоционально холодные, бескомпромиссные и обладающие малой гибкостью в поведении, конкретно думающие и склонные к медленному обучению и усвоению

новых знаний, пессимистичные, озабоченные последствиями своих поступков, склонные к несоблюдению общепринятых норм и правил поведения, эгоистичные, не предпринимающие усилий для выполнения групповых требований, ипохондричные, завистливые, раздражительные, склонные фиксироваться на неудачах, озабоченные по отношению своего поведения перед посторонними, легкоранимые, раздражительные и усталые.

4. По мере нарастания общительности, отзывчивости, внимательности, активности в установлении контактов, уживчивости в коллективе, разговорчивости, экстравертированности, жизнерадостности, бодрости, веселости, веры в удачу, обязательности, ответственности, добросовестности, аккуратности, повышения моральной нормативности, повышения показателя локуса субъективного контроля, свидетельствующих об общей зрелости личности и ответственности за все события, происходящие в ее жизни, а также при снижении напряженности, раздражительности, усталости, беспокойства, уменьшении общей агрессивности в межличностном общении до оптимальной величины, отрицательном отношении к употреблению спиртных напитков нарастает адаптация пожилых лиц. И наоборот, при обратной картине данных показателей отмечается нарастание психической дезадаптации пожилых лиц.

Список литературы

1. Экология, здоровье, качество жизни / Н.А. Агаджанян и [др.]. – М.: Экоцентр, 2008. – 246 с.
2. Изучение показателей качества жизни и профессиональной адаптации медицинских работников / А.И. Губин и [др.]. // Вестн. психотерапии. – 2007, № 22 (27). – С. 16–22.
3. Иванец Н.Н. Психиатрия и наркология / Н.Н. Иванец, Ю.Г. Тюльпин, В.В. Чирко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 832 с.
4. Краева М.А. Групповая психологическая коррекция в реабилитации лиц пожилого и старческого возраста // Пушкинские чтения: I научно-практическая геронтологическая конференция с международным участием, посвященная памяти Э.С. Пушкиной. – СПб.: Эксмо, 2005. – С. 56–57.

5. Краева М.А. Групповые формы психокоррекционной работы в медико-социальной реабилитации лиц пожилого и старческого возраста // Реабилитация в геронтологии и гериатрии. Геронтология и гериатрия в семейной медицине: материалы Российской научно-практической конференции. – Курск, 2003. – С. 73–75.

6. Лукашев А.М. Улучшение геронтологических характеристик населения путем совершенствования управления специализированным ЛПУ // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2010. – № 1. – С. 120–124.

7. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. – СПб.: Речь, 2008. – С. 230–236.

8. Посохова С.Т. Психодиагностика: конспект лекций. – М.: Изд-во АСТ, 2007. – С. 48–54.

9. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учеб. пособие. – Самара: Летопись, 2010. – 458 с.

References

1. Agadzhanjan N.A. 2008, «Bionomics, health, quality of life». Moscow-Astrakhan, pp. 246.
2. Gubin A.I. 2007, «Studying of indicators of quality of life and professional adaptation of medical workers», no. 22 (27), pp. 16–22.
3. Ivanec N.N. Tjul'pin Ju.G., Chirko V.V., 2009, «Psychiatry and addictology», pp. 832.
4. Kraeva M.A. 2005, «Group psychological correction in aftertreatment of persons of advanced and senile age», Scientific and practical gerontological conference with the international participation, E.S. Pushkova devoted to memory, pp. 56–57.
5. Kraeva M.A. 2005, «Group forms of psychocorrectional work in medico-social aftertreatment of persons of advanced and senile age», Aftertreatment in a gerontology and geriatrics, pp. 73–75.
6. Lukashev A.M. 2010, «Improvement of gerontological characteristics of the population by improvement of management by specialized LPU», Messenger of the Russian university of friendship of the people, no. 1, pp. 120–124.
7. Nasledov, A.D. 2008, «Mathematical methods of psychological research», pp. 230–236.
8. Posohova S.T., 2007, «Psychodiagnosis: abstract of lectures», pp. 48–54.
9. Rajgorodskij D.Ja. 2010, «Practical psychodiagnosis. Techniques and tests: manual», pp. 458.

Рецензенты:

Дергунов А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ВМедА им. С.М. Кирова;

Сысоев В.Н., д.м.н., профессор кафедры психофизиологии ВМедА им. С.М. Кирова. Работа поступила в редакцию 16.10.2012.

УДК 618.3-06-08:577.112.385.2

ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОГО ГЕСТОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРА АРГИНАЗ L-НОРВАЛИНА И ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТАДАЛАФИЛА

Полянская О.С.*ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: aquarel87@mail.ru*

Введение ADMA-подобного агента – L-NAME беременным крысам вызывает блокаду эндотелиальной NO-синтазы и приводит к патофизиологическим изменениям, подобным гестозу у женщин. У животных наблюдалось повышение артериального давления, протеинурия, нарушение микроциркуляции в плаценте, нарушение регуляции сосудистого тонуса и NO-продуцирующей функции эндотелия. Введение фармакологических агентов, обладающих эндотелиопротективными свойствами, – ингибитора аргиназ L-норвалина и ингибитора фосфодиэстеразы 5 тадалафила – приводит к явной коррекции патологических изменений. Это объясняется воздействием на фармакологический путь L-аргинин – цГМФ, что приводит в конечном итоге к облегчению вазодилатирующих механизмов и нормализации функции эндотелия. Результаты исследования служат предпосылкой для проведения дальнейших исследований с целью включения ингибитора аргиназ L-норвалина и ингибитора фосфодиэстеразы тадалафила в клиническую практику и расширения показаний для их применения.

Ключевые слова: крысы, преэклампсия, L-NAME, лечение

PROSPECTS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF L-NAME-INDUCED PREECLAMPSIA IN EXPERIMENT BY MEANS OF INHIBITOR OF ARGINASE L-NORVALINE AND OF INHIBITOR OF PHOSPHODIESTERASE 5 TADALAFIL

Polyanskaya O.S.*National Research University Belgorod State University, Belgorod, e-mail: aquarel87@mail.ru*

L-NAME administration in pregnant rats leads to blockade of endothelial NO-sintasa and to pathological changes similar to preeclampsy in women. Blood pressure elevation, gestational proteinuria, placenta microcirculation impairing, vascular tone and NO-produse function dysregulation were observed. Pharmacological agent increasing NO activity administration inhibitor of arginase L-norvaline and of inhibitor of phosphodiesterase 5 tadalafil. It speaks impact on a pharmacological way of L-arginin – TsGMF that the endoteliya leads finally to simplification of vazodilatruiyushchy mechanisms and function normalization. Recent studies are background for future investigations and clinical adoption or broaden their indications.

Keywords: rats, preeclampsy, L-NAME, treatment

В связи с тем, что этиология и патогенез гестоза в настоящее время остаются окончательно не выясненными, актуальной проблемой до сих пор является поиск эффективных методов лечения этого осложнения беременности.

Многочисленные факты свидетельствуют о том, что клинические проявления преэклампсии, изменения реактивности кровеносных сосудов, включая ангиоспазм и мультиорганную патологию, обусловлены развитием патологических изменений в эндотелии кровеносных сосудов [3]. Высказано предположение, что в развитии структурных и функциональных изменений эндотелия кровеносных сосудов наряду с генетическими, иммунологическими и диетическими факторами важную роль играют окислительный стресс и недостаточность оксида азота. Основным источником факторов, вызывающих дисфункцию эндотелия, является плацента. Гипоксия и окислительный стресс, развившиеся в плаценте, способствуют ее физиологической

дисфункции, активации циклооксигеназы (COX-2), усиленному образованию простагландинов, тромбоксанов и эндотелина-1 [3]. Эти соединения способны вызвать дисфункцию эндотелия в организме матери, связанную с усиленным образованием вазоконстрикторов (тромбоксана, эндотелина и т.д.), снижением синтеза релаксантов (NO, простациклина, и т.д.) и их стимуляторов – эстрогенов, повреждением эндотелия кровеносных сосудов, развитием ангиоспазма и нарушением фетоплацентарного кровообращения. Считается, что дефицит NO обусловлен преобразованием его в пероксинитрит или же снижением активности эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS). Пусковым моментом патогенеза преэклампсии может служить повышенное содержание в эндотелиальных клетках эндогенного ингибитора NO-синтазы асимметричного диметиларгинина (ADMA). В последние годы обнаружено, что концентрации ADMA в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией [1] и что повышенные

концентрации ADMA являются одними из предикторов данной патологии.

Целью работы стало проведение комплексного сравнительного изучения влияния ингибитора аргиназ – L-норвалина и ингибитора фосфодиэстеразы 5-тадалафила – на течение экспериментального L-NAME индуцированного гестоза.

Материал и методы исследования

Опыты проводились на 40 белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. Беременные самки были разделены на группы ($n = 10$): I – интактные; II – с введением ADMA-подобного агента – неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) с 14 по 20 сутки беременности в дозе 25 мг/кг/сут внутривентрально; III – с введением на фоне L-NAME ингибитора аргиназ L-норвалина (10 мг/кг/сут внутривентрально однократно); IV – с введением на фоне L-NAME ингибитора фосфодиэстеразы 5 тадалафила (0,9 мг/кг/сут внутривентрально однократно). На 21 день беременности под наркозом проводились пробы: эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация с последующим расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [2]. Исследование микроциркуляции в плаценте проводили с помощью оборудования компании Biopac systems: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и датчиком TSD144. Регистрация результатов ЛДФ производилась программой AcqKnowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ). Суточную мочу собирали при помещении животных в метаболические клетки с последующим определением протеинурии. NO-продуцирующая функция эндотелия оценивалась на основании данных содержания стабильных метаболитов NO – нитрит-ионов NOx в сыворотке крови и экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (e-NOS).

Результаты исследования и их обсуждение

Определение гемодинамических и других исследуемых нами показателей у небеременных и беременных самок крыс не позволило выявить между ними каких-либо различий. Введение ADMA-подобного агента – L-NAME небеременным самкам не приводило к статистически значимым изменениям. Данный момент существенно отличается от проводимых нами ранее экспериментов на самцах. При введении самцам ингибитора NO-синтазы L-NAME развивалась патология, которая характеризовалась повышением артериального давления, нарушением регуляции сосудистого тонуса и другими морфофункциональными нарушениями [1]. При введении L-NAME беременным самкам мы наблюдали развитие патологии, по своим проявлениям соответствующей критериям клинической картины гестоза у женщин.

Блокада NO-синтазы, вызванная 7-дневным введением L-NAME беременным крысам, приводила к нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствуют результаты сосудистых проб на эндотелийзависимое расслабление (ацетилхолин) и эндотелийнезависимое (нитропруссид натрия) и увеличению КЭД с $1,28 \pm 0,23$ у интактных беременных животных до $3,06 \pm 0,32$ ($p < 0,05$). 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 L-NAME приводило также к протеинурии с $0,90 \pm 0,10$ г/л до $1,88 \pm 0,19$ г/л ($p < 0,05$) и к значительному снижению показателя микроциркуляции в плаценте с $425,90 \pm 39,55$ ПЕ до $237,50 \pm 38,18$ ПЕ ($p < 0,05$), 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 и к резкому снижению экспрессии e-NOS с $112,2 \pm 6,99$ до $61,4 \pm 4,46\%$ ($p < 0,05$).

Длительное, в течение 7 суток, ежедневное внутривентральное введение L-норвалина (10 мг/кг) на фоне L-NAME-индуцированного гестоза приводило к статистически достоверному снижению КЭД до $1,50 \pm 0,1$ и к повышению уровня микроциркуляции в плаценте до $455,7 \pm 41,5$ ПЕ, нормализации протеинурии до $0,87 \pm 0,11$ г/л, предотвращению снижения содержания стабильных метаболитов NO ($2,10 \pm 0,14$ мкмоль/дл) и уровня экспрессии e-NOS ($117,7 \pm 5,65\%$). Однако значения артериального давления не достигали целевого уровня.

Длительное, в течение 7 суток, ежедневное внутривентральное введение тадалафила (0,9 мг/кг/сут) на фоне экспериментального L-NAME-индуцированного гестоза приводило к снижению артериального давления ($149,7 \pm 2,2$ и $97,6 \pm 3,2$ мм рт. ст.), восстановлению КЭД до $1,85 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), существенному улучшению микроциркуляции в плаценте до $398,7 \pm 24,84$ ПЕ, что было достоверно выше, чем у беременных самок с гестозом ($p < 0,05$), и практически достигало значений микроциркуляции у интактных беременных крыс. Однако тадалафил не вызывал ни увеличения содержания стабильных метаболитов NO в плазме крови ($1,36 \pm 0,1$ мкмоль/дл), ни экспрессии e-NOS ($65,5 \pm 3,36\%$). Значения протеинурии ($1,01 \pm 0,06$ г/л) соответствовали показателям серии интактных животных ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о том, что длительное, в течение 7 суток, внутривенное введение L-NAME в дозе 25 мг/кг вызывает у беременных самок крыс комплекс функциональных, биохимических и морфологических изменений, связанных с развитием дефицита NO вследствие блокады эндотелиальной NO-синтазы. Описанный симптомокомплекс соответствует патофизиологическим нарушениям, возникающим при развитии гестоза у беременных женщин.

Введение животным фармакологического агента, увеличивающего количество субстрата для синтеза NO, ингибитора аргиназы L-норвалина приводило к выраженной коррекции патологических изменений при экспериментальном гестозе. Наблюдалось восстановление взаимоотношения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазорелаксации, улучшение микроциркуляции в плаценте, восстановление NO-синтезирующей функции эндотелия, уменьшение протеинурии. Механизм действия L-норвалина объясняется его структурным сходством с орнитинном, являющимся одним из продуктов метаболизма цикла мочевины. L-норвалин, ингибируя орнитинтранскарбамилазу, приводит к избыточному накоплению орнитина, который, в свою очередь, ингибирует аргиназу [4]. Вследствие того, что NOS и аргиназа конкурируют за общий субстрат, это приводит к увеличению возможности использования L-аргинина для синтеза NO. Кроме этого, L-норвалин ингибирует аргининосукцинатсинтазу [5], что приводит к усилению синтеза L-аргинина из цитрулина. В конечном итоге механизм действия сводится к восстановлению NO-синтезирующей функции и уменьшению дисфункции эндотелия.

Использование ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа также приводило к явной коррекции моделируемого патологического состояния. Это объясняется тем, что угнетение фосфодиэстеразы 5 способствует активации растворимой гуанилатциклазы и накоплению вторичного посредника – циклического 3,5 гуанозинмонофосфата (цГМФ), с чем связано сосудорасширяющее действие NO. Накапливающийся цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, а также Ca^{2+} АТФазу, что приводит в конечном итоге к облегчению вазодилатирующих механизмов и нормализации функции эндотелия [6].

Список литературы

1. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 29–31.
2. Сравнительное изучение потенциальных эндотелиопротекторов и препарата «Импаза» при моделировании дефицита окиси азота / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 8, Том 148. – С. 154–158.
3. Hunt B.J., Jurd K.M. Endothelial cell activation // *British Medical Journal*. – 1998. – vol. 316, no. 7141. – P. 1328–1329.
4. The vascular effects of different arginase inhibitors in rat i/ated aorta and mesenteric arteries / N.N. Huynh, E.E. Harris, J.F. P. Chin-Dusting, and K.L. Andrews // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – vol. 156, no. 1. – P. 84–93.
5. Inhibition of S6K1 accounts partially for the anti-inflammatory effects of the arginase inhibitor L-norvaline / X.F. Ming, A.G. Rajapakse, J.M. Carvas, J. Ruffieux, and Z. Yang // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2009. – vol. 9. – article 12.
6. Weeks J.L., Zoraghi R., Beasley A., et al. High biochemical selectivity of tadalafil, sildenafil and vardenafil for human phosphodiesterase 5A1 (PDE5) over PDE11A4 suggests the absence of PDE11A4 cross-reaction in patients // *Int J Impot Res*. – 2004.

References

1. B.J. Hunt and K.M. Jurd Endothelial cell activation, *British Medical Journal*, vol. 316, no. 7141, pp. 1328–1329, 1998.
2. N.N. Huynh, E.E. Harris, J.F.P. Chin-Dusting, and K.L. Andrews, The vascular effects of different arginase inhibitors in rat i/ated aorta and mesenteric arteries, *British Journal of Pharmacology*, vol. 156, no. 1, pp. 84–93, 2009.
3. X.F. Ming, A.G. Rajapakse, J.M. Carvas, J. Ruffieux, and Z. Yang Inhibition of S6K1 accounts partially for the anti-inflammatory effects of the arginase inhibitor L-norvaline *BMC Cardiovascular Disorders*, vol. 9, article 12, 2009.
4. M.V. Pokrovskii, T.G. Pokrovskaya, V.I. Kochkarov, and E.B. Artyushkova Endothelioprotective properties of L-arginine on a nitric oxide deficiency model *The Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 71, no. 2, pp. 29–31, 2008.
5. M.V. Pokrovskii, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya et al. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 148, no. 3, pp. 514–517, 2009.
6. Weeks J.L., Zoraghi R., Beasley A., et al. High biochemical selectivity of tadalafil, sildenafil and vardenafil for human phosphodiesterase 5A1 (PDE5) over PDE11A4 suggests the absence of PDE11A4 cross-reaction in patients. *Int J Impot Res* 2004.

Рецензенты:

Иванова О.Ю., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Курск;

Рыбников В.Н., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 21.09.2012.

УДК 616.13-005.6:616-008.841.5]-08.811.2

ВЛИЯНИЕ ГИРУДОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБООККЛЮЗИРУЮЩИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И БЕЗ ТАКОВЫХ

¹Поспелова М.Л., ²Барнаулов О.Д.

¹Городской консультативно-диагностический центр № 1,
Санкт-Петербург, e-mail: pospelovaml@inbox.ru;

²ФГБ Учреждение науки «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой
Российской академии наук», Санкт-Петербург

Проведено уточнение патогенетических механизмов действия и отработка показателей безопасности гирудотерапии у 154 пациентов ангионеврологического профиля, в том числе с тромбоокклюзирующим поражением БЦА по показателям коагулограммы. Изучали показатели стандартной коагулограммы в открытом сравнительном рандомизированном исследовании у 31 пациента с тромбоокклюзирующими поражениями БЦА и в не сравнительном исследовании и у 123 пациентов без тромбоокклюзирующих поражений БЦА до и после 2–2,5 месячного курса гирудотерапии. В результате исследования отмечено, что во всех группах пациентов исходно нормальные параметры коагулограммы не претерпевали значимых изменений, что подтверждает безопасность и не обязательность лабораторного контроля лечения. В группах пациентов с тромбоокклюзирующими поражениями БЦА и без таковых отмечена нормализация исходно повышенного уровня фибриногена. В ряде случаев у пациентов с хронической вертебрально-базилярной недостаточностью и с гипертонической энцефалопатией отмечалось исходное замедление тромбинового времени, которое ускорялось и нормализовалось после гирудотерапии. В целом в работе показаны неоднотипные изменения свойств крови при ГТ: при исходном состоянии гиперкоагуляции использование пиявок способствовало активации противосвертывающей системы (нормализация повышенного фибриногена), а исходная гипокоагуляция сопровождалась повышением свертываемости крови (нормализация удлиненного тромбинового времени). Очевидно корректирующее влияние гирудотерапии, что повышает ценность этого метода.

Ключевые слова: гирудотерапия, цереброваскулярные заболевания, коагулограмма

HIRUDOTHERAPY EFFECT OF PLASMA HEMOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH OR WITHOUT BRACHIOCEPHALIC ARTERIES THROMBUS OCCLUDING STENOSIS

¹Pospelova M.L., ²Barnaulov O.D.

¹City advisory diagnostic center № 1, St. Petersburg, e-mail: pospelovaml@inbox.ru;

²Bektereva Human Braun Institute, RAS St. Petersburg

The aim of the study – A clarification of the pathogenetic mechanisms of action and safety indicators development on coagulation parameters in hirudotherapy 154 cerebrovascular patients. Methods. Standard coagulation parameters were studied twice (before and after 2–2,5 months of the course hirudotherapy) in an open comparative randomized study in 31 patients with stenosis more than 75% of internal carotid arteries (ICA) and not a comparative study in 123 patients without ICA stenosis. Results. The study noted that in all groups of patients initially normal coagulation parameters did not undergo significant changes, which confirms the safety and not mandatory laboratory monitoring of treatment. In groups of patients with ICA stenosis more than 75% and without ICA stenosis the normalization of initially elevated levels of fibrinogen were detected. In some cases, patients with chronic vertebrobasilar insufficiency and hypertensive encephalopathy observed initial slow thrombin time, which accelerated and returned to normal after hirudotherapy. Conclusions. In general, the work shows miscellaneous changes the properties of blood in the hirudotherapy: the initial state of hypercoagulation contributed to the use of leeches activation of anticoagulation system (normalization of elevated fibrinogen), and the original hypocoagulation accompanied by an increase blood clotting (normalization extended thrombin time). Obviously corrective effect hirudotherapy, which increases the value of this method.

Keywords: hirudotherapy, cerebrovascular disease, coagulogram

Несомненная актуальность проблемы поиска новых, эффективных методов лечения больных цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) логически вытекает из того, что сосудистые поражения центральной нервной системы, в том числе острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), являются доминирующей причиной инвалидизации и смертности в России [10]. От половины до двух третей всех ишемических инсультов в той или иной степени связаны с поражением экстракраниальных артерий, прежде всего атеросклеротического гене-

за [6]. При окклюзиях внутренних сонных артерий частота ежегодных повторных инсультов возрастает до 10–11 % [2]. Поэтому одной из актуальных задач в решении проблемы лечения больных ЦВЗ, особенно со стенозами и окклюзиями брахиоцефальных артерий (БЦА), является расширение направлений, арсенала методов лечения в том числе таких, как гирудотерапия. Общепринято мнение о положительном влиянии гирудотерапии на реологические показатели плазмы крови [3, 4, 5, 7, 8, 9]. Влияние гирудотерапии (ГТ) на состояние плазменного

звена гемостаза у пациентов ангионеврологического профиля, в том числе со стенозами и окклюзиями прецеребральных артерий, не изучено.

Целью нашей работы было уточнение патогенетических механизмов действия и отработка показателей безопасности гирудотерапии для пациентов ангионеврологического профиля, особенно с тромбоокклюзирующим поражением БЦА.

Материал и методы исследования

Изучили влияние курса гирудотерапии на показатели плазменного звена гемостаза у 154 пациентов ангионеврологического профиля.

1. Провели открытое сравнительное рандомизированное исследование влияния гирудотерапии на показатели плазменного звена гемостаза у пациентов с тромбоокклюзирующими поражениями БЦА. Для этого группу пациентов (31 человек, ср. возраст – 64,1 г, мужчин – 19, женщин – 12, ОНМК в анамнезе у 15 больных) с тромбоокклюзирующими поражениями БЦА разделили на две однородные группы, рандомизировав методом конвертов (12 пациентов на фоне медикаментозного лечения (антиагреганты, статины) проходили курс гирудотерапии, другая группа – 19 больных – продолжали медикаментозное лечение (статины, антиагреганты).

2. Выполнили открытое несравнительное исследование влияния гирудотерапии на показатели коагулограммы у 123 пациентов без тромбоокклюзирующих поражений БЦА (с гипертонической энцефалопатией – 60 больных, хронической вертебрально-базиллярной недостаточностью – 40 больных, после перенесенного ишемического ОНМК – 23 человека).

Стандартную коагулограмму (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), фибриноген, тромбиновое время (ТВ)) выполняли на коагулометре фирмы STA COMPACT «Diagnostica Stago» (Roche). Ристомидин – кофакторную активность фактора фон Виллебранда изучали на агрегометре Solar.

Пациентам с хроническими нарушениями мозгового кровообращения (гипертоническая энцефалопатия, хроническая вертебрально-базиллярная недостаточность, последствия перенесенных ишемических инсультов) проводили гирудотерапию по запатентованной схеме № 1. Частота постановки – 1–2 раза в неделю в течение 2–2,5 месяцев. Пациентам с тромбоокклюзирующими поражениями артерий головы и шеи проводили гирудотерапию по запатентованной схеме № 2. Частота постановки 1–2 раза в неделю, в течение 2–2,5 месяцев. (Патент РФ № 2327494. Новая медицинская технология РФ ФС № 2010/426).

Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения в обеих группах больных с тромбоокклюзирующими поражениями БЦА показатели АПТВ (индекс), протромбинового теста по Квику, тромбинового времени были в пределах нормальных значений (таблица). Содержание фибриногена и активность фактора фон Виллебранда были повышены, что коррелирует с данными популяционных исследований о негативном прогностическом значении их повышенного уровня у пациентов с ИБС [1].

Изменение показателей плазменного звена гемостаза у пациентов с тромбоокклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий на фоне курса гирудотерапии ($M \pm m$)

Показатель	Медикаментозная терапия + гирудотерапия ($n = 12$)		Медикаментозная терапия ($n = 19$)		Нормальные показатели
	До (группа 1)	После (группа 2)	До (группа 3)	После (группа 4)	
Активированное парциальное тромбопластиновое время (индекс)	$1,013 \pm 0,025$	$0,94 \pm 0,014 *$	$1,03 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,02$	0,8-1,1
Протромбиновый тест по Квику, %	$98,24 \pm 1,14$	$100,73 \pm 1,62$	$96 \pm 2,0$	$98 \pm 1,0$	86-114
Тромбиновое время, с	$16,81 \pm 0,52$	$17,85 \pm 1,95$	$17,36 \pm 0,51$	$18,73 \pm 0,62$	10-20
Фибриноген, г/л	$4,44 \pm 0,18$	$3,89 \pm 0,15 *$	$4,11 \pm 0,33$	$4,13 \pm 0,23$	2,0 – 4,0
Фактор фон Виллебранда, %	$184,61 \pm 12,04$	$159,09 \pm 13,73$	$172,26 \pm 10,29$	$169,13 \pm 13,80$	54-153

Примечание. * – различия до и после лечения между группами 1 и 2 значимы по критерию W (Вилкоксона) при $p < 0,05$.

После курса гирудотерапии показатели плазменного звена гемостаза, находящиеся в пределах нормальных значений: активированное парциальное тромбопластиновое время (индекс), протромбиновое время, тромбиновое время – не менялись.

Отмечено значимое снижение до нормальных показателей содержания фибриногена и тенденция к снижению и нормализации активности фактора фон Виллебранда. Снижение концентрации фибриногена можно объяснить действием пиявочных бделли-

нов, ингибирующих плазмин, и эглинов, тормозящих активацию альфа-антитрипсина, вызывающих определенное биологическое равновесие в системе фибринолиза. В группе пациентов, продолжающих медикаментозное лечение, значимых изменений не отмечено.

При исследовании показателей стандартной коагулограммы в группе из 40 пациентов с хронической вертебрально-базиллярной недостаточностью до и после прохождения курса лечения медицинскими пиявками были получены следующие данные. Исходно АПТВ (отношение к контролю) равнялось $1,00 \pm 0,02$ (норма до 1,2–1,3), при этом ни у одного пациента не было значений выше нормы. После курса гирудотерапии АПТВ снизилось до $0,87 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) и сохранялось в нормальных границах. ПТ до начала постановки пиявок равнялось $0,95 \pm 0,03$ (норма до 1,1–1,2), и также ни у одного пациента не было выше нормы. После лечения оно равнялось $0,96 \pm 0,03$, т.е. оставалось без каких-либо изменений. ТВ свертывания в целом в группе до лечения – $19,7 \pm 0,61$ с (норма до 21 с), после лечения – $18,6 \pm 0,42$ с ($p < 0,01$). Выделили небольшую группу пациентов ($n = 8$), у которых тромбиновое время превышало норму и равнялось $21,7 \pm 0,34$ с. После гирудотерапии в этой группе тромбиновое время достоверно снизилось и нормализовалось $19,5 \pm 0,01$ с ($p < 0,001$). Уровень фибриногена А по Клауссу до лечения составлял $3,44 \pm 0,31$ г/л (норма 2,0–4,0 г/л), после лечения – $3,79 \pm 0,27$ г/л, т.е. оставался в пределах нормы. Как и в случае измерения тромбинового времени, выделили группу пациентов ($n = 8$, не тех же пациентов), у которых концентрация фибриногена превышала норму и равнялась $4,71 \pm 0,11$ г/л, после лечения в этой группе наблюдали тенденцию к снижению его и переход в рамки нормального диапазона ($3,94 \pm 0,42$ г/л).

Таким образом, в нашем исследовании отмечалось достоверное снижение АПТВ и тромбинового времени, которые не выходили за пределы нормы, т.е. гирудотерапия, действуя в диапазоне физиологического влияния, не меняет нормальные показатели на патологические, а в случае пациентов с исходно замедленным тромбиновым временем гирудотерапия оказала достоверный положительный эффект в его снижении.

В целом в группе до начала лечения отклонений в показателях коагулограммы у 60 пациентов с гипертонической энцефалопатией не было. После проведенной гирудотерапии все показатели стандартной коагулограммы оставались в пределах

нормальных значений. Отдельно проанализировали группу из 5 больных с исходным замедлением тромбинового времени более 21 с. В этой группе пациентов показатель тромбинового времени до лечения составлял – $21,6 \pm 0,21$ с и достоверно снижался после лечения – $19,6 \pm 0,42$ с ($p < 0,05$). У двух больных уровень фибриногена до гирудотерапии превышал нормальные значения (4 г/л), после лечения произошла нормализация его содержания у обоих пациентов. У одного пациента уровень фибриногена повысился выше нормы после лечения пиявками.

В группе 23 пациентов, перенесших инсульт, активированное парциальное тромбопластиновое время (отношение к контролю) $0,85 \pm 0,02$ – до лечения и $0,83 \pm 0,01$ – после лечения, у всех пациентов как до, так и после лечения показатели находились в пределах нормы. Протромбиновое отношение $0,92 \pm 0,01$ – до лечения и $0,93 \pm 0,02$ – после лечения, у всех пациентов как до, так и после лечения показатели были в пределах нормы. Тромбиновое время $18,31 \pm 0,04$ с – до лечения и $17,87 \pm 0,03$ с – после гирудотерапии, у всех пациентов как до, так и после лечения показатели находились в пределах нормы. Содержание фибриногена А – $3,32 \pm 0,17$ г/л – до лечения и $3,41 \pm 0,19$ г/л – после лечения. Исходно у 3 больных содержание фибриногена было выше 4,0 г/л, у всех троих после лечения произошло его снижение. У одного пациента произошло повышение выше нормы уровня исходно нормального фибриногена.

Выводы

В целом нами подтверждена безопасность проведения гирудотерапии по показателям стандартной коагулограммы у 154 больных ЦВЗ. Показаны неоднотипные изменения свойств крови при ГТ: при исходном состоянии гиперкоагуляции использование пиявок способствовало активации противосвертывающей системы (нормализация повышенного фибриногена), а исходная гипокоагуляция сопровождалась повышением свертываемости крови (нормализация удлиненного тромбинового времени). Очевидно корригирующее влияние гирудотерапии, что повышает ценность этого метода.

Список литературы

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 202–208.
2. Вавилов В.Н., Токарев К.К., Лапина В.М. Диагностика и лечение поражений прецеребральных артерий: учебное пособие. – СПб., 1998. – С. 4–17.

3. Ена Я.М. Гирудотерапия в комплексном лечении больных гипертонической болезнью // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них. Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992–1997. кн. 1 – Люберцы, 2003. – С. 24–25.
4. Задорова Е.В. Опыт применения гирудотерапии в лечении больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них: сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992–1997. кн. 1 – Люберцы, 2003. – С. 16–18.
5. Исаханиян Г.С., Тумасян К.С., Барегян Э.Э. Гирудотерапия и свертываемость крови. // Кардиология. – 1992. – № 5. – С. 79–81.
6. Кандыба Д.В., Сокуренок Г.Ю. Нарушение мозгового кровообращения. – СПб.: Золотая книга, 2003. – 708 с.
7. Коваленко Б.С., Белая Т.А., Меньшиков А.А. Влияние гирудотерапии на некоторые показатели гомеостаза и липидного обмена // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них: сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992–1997. кн. 1 – Люберцы, 2003. – С. 19.
8. Корюкина Н.Ф., Гилева О.С., Коробейникова Г.А. Динамика некоторых показателей гемостаза на этапах гирудотерапии. // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них: сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992–1997. кн. 2 – Люберцы, 2003. – С. 26–27.
9. Сеселкина Т.Н., Белицкая Р.А., Василенко Г.Ф. Эффективность гирудорефлексотерапии при лечении больных ишемическим инсультом. // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них. Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992–1997. кн. 1 – Люберцы, 2003. – С. 33–38.
10. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.
11. Buval'tsev V.I. Mezhdunar. med. zhurn., 2001, no.3, pp. 202–208.
12. Vavilov V.N., Tokarevich K.K., Lapina V.M. *Diagnostika i lechenie porazhenij pretcerebral'nykh arterij. Uchebnoe posobie*. [Diagnostics and treatment of defeats of pretcerebralny arteries. Manual]. Spb, 1998. pp. 4–17.
13. Ena YA.M. *Lechenie meditsinskimi piyavkami i preparatami iz nikh. Sbornik statej po mat. nauchnykh konf. assotsiatsii girudologov 1992–1997*. [Treatment by medical leech and preparations from them. Mat. of scientific conf. of hirudologic association. 1992–1997]. book 1, Lyubertsy, 2003, pp. 24–25.
14. Zadorova E.V. *Lechenie meditsinskimi piyavkami i preparatami iz nikh. Sbornik statej po mat. nauchnykh konf. assotsiatsii girudologov 1992–1997*. [Treatment by medical bloodsuckers and preparations from them. Mat. of scientific conf. of hirudologic association. 1992–1997]. book 1, Lyubertsy, 2003, p. 16–18.
15. Isakhanyan G.S., Tumasyan K.S., Baregyan E.H.EH. *Kardiologiya*, 1992. no 5, pp. 79–81.
16. Kandyba D.V., Sokurenko G.YU. *Narushenie mozgovogo krovoobrashheniya*. [Violation of brain blood circulation]. SPb, The gold book, 2003, 708 p.
17. Kovalenko B.S., Belaya T.A., Men'shikov A.A. *Lechenie meditsinskimi piyavkami i preparatami iz nikh. Sbornik statej po mat. nauchnykh konf. assotsiatsii girudologov 1992–1997*. [Treatment by medical bloodsuckers and preparations from them. Mat. of scientific conf. of hirudologic association. 1992–1997]. book 1, Lyubertsy, 2003, p. 19.
18. Koryukina N.F., Gileva O.S., Korobejnikova G.A. *Lechenie meditsinskimi piyavkami i preparatami iz nikh. Sbornik statej po mat. nauchnykh konf. assotsiatsii girudologov 1992–1997*. [Treatment by medical bloodsuckers and preparations from them. Mat. of scientific conf. of hirudologic association. 1992–1997]. book 1, Lyubertsy, 2003, p. 26–27.
19. Seselkina T.N., Belitskaya R.A., Vasilenko G.F. *Lechenie meditsinskimi piyavkami i preparatami iz nikh. Sbornik statej po mat. nauchnykh konf. assotsiatsii girudologov 1992–1997*. [Treatment by medical bloodsuckers and preparations from them. Mat. of scientific conf. of hirudologic association. 1992–1997]. book 1, Lyubertsy, 2003, p. 33–38.
20. Suslina Z.A., Varakin Y.Y., Vereshagin N.V. *Sosudistye zabolevaniya golovno mozga: EHpidemiologiya. Patogeneticheskie mekhanizmy. Profilaktika*. [Vascular diseases of a brain: Epidemiology. Pathogenetic mechanisms. Prevention]. Moscow, MEDpress-inform, 2009, 352 p.

References

1. Buval'tsev V.I. Mezhdunar. med. zhurn., 2001, no.3, pp. 202–208.
2. Vavilov V.N., Tokarevich K.K., Lapina V.M. *Diagnostika i lechenie porazhenij pretcerebral'nykh arterij. Uchebnoe posobie*. [Diagnostics and treatment of defeats of pretcerebralny arteries. Manual]. Spb, 1998. pp. 4–17.
3. Ena YA.M. *Lechenie meditsinskimi piyavkami i preparatami iz nikh. Sbornik statej po mat. nauchnykh konf. assotsiatsii girudologov 1992–1997*. [Treatment by medical leech and preparations from them. Mat. of scientific conf. of hirudologic association. 1992–1997]. book 1, Lyubertsy, 2003, pp. 24–25.

Рецензенты:

Сорокумов В.А., д.м.н., профессор кафедры неврологии, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург;
Бисага Г.Н., д.м.н., профессор кафедры неврологии ВМА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 16.10.2012.

УДК 616.12-008.331.1

СИСТЕМА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Радаева О.А., Новикова Л.В.

*Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
Саранск, e-mail: vtlbwbyf_79@mail.ru*

Проверена гипотеза о связи IL-6, sIL-6R с риском развития осложнений у больных эссенциальной артериальной гипертензией за пять лет наблюдения. Проведено комплексное (клинико-биохимическое, иммунологическое, инструментальное) обследование 120 больных ЭАГ со II стадией заболевания. Выявлено, что изменение уровня IL-6 и sIL-6 у пациентов с ЭАГ служит фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ их соотношения при ЭАГ имеет прогностическое значение, так как является показателем, сопряженным с нарушением как циркадного ритма артериального давления, так и неблагоприятным воздействием на функциональное состояние щитовидной железы. Дополнительное изучение концентрации растворимого рецептора IL-6 создает предпосылки для более точной оценки суммарного кардиоваскулярного риска, своевременное выявление которого позволит разработать программу для предупреждения развития осложнений на фоне ЭАГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, интерлейкин-6, растворимый рецептор, инфаркт, инсульт

THE SYSTEM OF IL-6 AS A RISK FACTOR OF URGENT CRITICAL CONDITION DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Radaeva O.A., Novikova L.V.

Mordovian State N.P. Ogarev University, Saransk, e-mail: vtlbwbyf_79@mail.ru.

Objectives. We tested the hypothesis that serum interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) levels predict cardiovascular events in patients with in essential hypertension (EAH). **Methods.** We prospectively studied in 120 patients with II stage EAH (68 men and 52 women), $49,5 \pm 2,8$ years of age. Serum IL-6 and sIL-6R levels were measured with an enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** During a median 5-year follow-up, 32 cardiovascular events occurred. Both total IL-6 and sIL-6R levels were direct associated with the risk of cardiovascular events. Patients in the 2 higher quartiles of IL-6 ($\geq 18,2$ pg/ml) had an increase risk of cardiovascular events compared with patients in the 2 lower quartiles (relative risk: 7,95% confidence interval: 2,6 to 13,3). Patients in the 2 higher quartiles of IL-6 ($\geq 18,2$ pg/ml) had an increase risk of cardiovascular events compared with patients in the 2 lower quartiles (relative risk: 7,95% confidence interval 2,6 to 13,3). Compared with the third quartile of serum sIL-6R levels (1739–1890 pg/ml), the relative risks the first-ever stroke and the myocardial infarction for patients with II stage EAH were as follows fourth quartile (1891 – 2218 pg /ml), 6 (95% confidence interval, 2,7–10). **Conclusions.** High serum interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) predicted a increased 5-year risk of cardiovascular events in patients with EAH.

Keywords: essential hypertension, interleukin-6, soluble receptor, myocardial infarction, blood stroke

Артериальная гипертензия – ведущий фактор формирования структуры заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы [5]. Расчет риска сердечно-сосудистых осложнений проводится в России всем пациентам (шкала SCOR, «Фремингемская модель» и др.), но итоговый риск может быть выше указанного в таблицах за счет влияния клинически не проявляющихся, но патогенетически существующих процессов. Во всем мире ведется поиск новых маркеров, наиболее точно выявляющих пациентов с наивысшей вероятностью фатальных осложнений [10, 11].

Проблема идентификации и количественной оценки отдельных цитокинов для принятия клинического решения является актуальным вопросом при множестве патологий. В основе ЭАГ лежат различные по своей сути провоспалительные механизмы. При этом проявления системной воспалительной реакции, в рамках которой чаще анализируются цитокины у гипертоников,

не ярко выражены и крайне динамичны, а изменения отдельных составляющих не всегда синхронны. В многочисленных исследованиях последних лет [6, 8], развивающих кардиоиммунологическое направление, в данной области было выявлено много зон неопределенности, что снижает реальную практическую прогностическую ценность цитокинов. Перспективной задачей является разработка интегральных критериев системной цитокиновой реакции при ЭАГ и установление на основе этого клинически значимых эталонных параметров, отражающих риски прогрессирования заболевания.

Цель исследования – проверить гипотезу о связи IL-6, sIL-6R с риском развития осложнений у больных эссенциальной артериальной гипертензией за пять лет наблюдения.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное (клинико-биохимическое, иммунологическое, инструментальное) обследование

дование 120 больных ЭАГ со II стадией заболевания (68 мужчин, 52 женщины). Средний возраст пациентов составил $49,5 \pm 2,8$ лет. Выделено 2 группы пациентов: I группа – 120 человек со II стадией ЭАГ без развития сердечно-сосудистых осложнений за 5 лет наблюдения, II группа – 32 человека со II стадией на момент начала курации, но с развившимися ассоциированными клиническими состояниями за время наблюдения (инфаркт, инсульт, приходящее нарушение мозгового кровообращения и др.). Забор крови проводили в 7.00 и 23.00. Пациенты были предупреждены о необходимости ограничения нетипичной повышенной физической нагрузки в день исследования (из-за способности мышечной ткани при физической нагрузке продуцировать до 35 % системного уровня IL-6) во избежание искажения привычного циркадного ритма [7]. Группу сравнения составили 50 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Количество IL-6 и sIL-6R определяли иммуноферментным методом с применением тест-систем «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) и фирмы Bender MedSystems (Австрия) соответственно. Суточное мониторирование артериального давления проводили по стандартной методике [2].

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0.

Нормальность распределения показателей определяли с помощью одновыборочного критерия Колмагорова – Смирнова. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического (М), медианы (Me) и стандартного отклонения (s), а также доверительный интервал для среднего (ДИ 95 %). Проведение определения нормальности обосновало использование для сравнения групп t-критерий Стьюдента. Для исследования зависимостей между параметрами применяли корреляционный анализ Пирсона [3].

Все исследования и измерения производились на оборудовании, прошедшем метрологическую проверку и экспертизу. От всех пациентов получено согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ЭАГ II стадии средний уровень IL-6 в утренние часы составил 18,2 пг/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе – 2,1 пг/мл ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция выявлена у пациентов и при анализе содержания sIL-6R – $p < 0,01$ (табл. 1).

Таблица 1

Уровень IL-6 и sIL-6 в сыворотке больных ЭАГ

Показатель	ЭАГ II стадия (n = 120)				Здоровые (n = 60)			
	М	95 % ДИ	s	Me	М	95 % ДИ	s	Me
IL-6 сывороточный, пг/мл	18,2**	17,3-19,1	4,7	18,2	2,1	1,1-3,1	0,45	2,15
sIL-6, пг/мл	1735**	1698-1772	206	1739	670	161-679	52	668

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Значимых корреляционных связей между данными показателями выявлено не было ($r = 0,2$), что обосновывает анализ системных вариантов влияния. IL-6 передает сигналы клеткам двумя путями: связываясь с рецептором IL-6 на поверхности клеток (IL-6/IL-6R), и трансигнальным путем, соединяясь с растворимым рецептором IL-6 (IL-6/sIL-6R). Для обеих форм передачи сигнала необходимо наличие трансмембранного рецептора gp130. IL-6R обнаружен только в гепатоцитах, моноцитах, макрофагах и лимфоцитах. В то же время рецептор gp130 обнаруживается почти во всех органах. Благодаря sIL-6R IL-6 обладает полиорганным диапазоном влияния, что обосновывает целесообразность изучения уровня IL-6 только совместно с его растворимым рецептором [11]. Выявлено, что среди больных ЭАГ наивысший утренний уровень IL-6 – 31,5 пг/мл (ДИ от 30,1 до 32 пг/мл) имеют лица с отрицательным систолическим индексом ночного снижения, т.е. «Night-peaker». При сравнении группы «Dipper» (78 человек) и «Non – dipper» (35 человек) было отмечено, что данный

показатель был в 1,8 раза выше у больных с недостаточным снижением систолического артериального давления в ночное время («Non – dipper»), чем в группе «Dipper»: соответственно 22,5 (1,6) пг/мл и 14 (0,94) пг/мл ($p < 0,001$). Обнаружено, что повышенное содержание IL-6 приводит к дневной сонливости и усталости. При этом в 65 % случаев его среднесуточный уровень достоверно не отличался в группе «Dipper» от «Non – dipper» за счет разнонаправленного изменения в ночное время ($p > 0,05$). Однако в группе «Non – dipper» выявлено более высокое содержание sIL-6R ($p < 0,001$) в сравнении с другими пациентами. У 20 % больных в ночное время и IL-6, и sIL-6R были достоверно выше, что в 100 % случаев соотносилось с повышенной вариабельностью систолического давления за ночные часы (рассчитывается как отклонение от суточного ритма) и сопровождалось кризовым течением ЭАГ. У данной категории лиц за пять лет наблюдения был зарегистрирован наивысший показатель сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт, инсульт), развившихся в предутренние часы (83 %).

Достоверного отличия утреннего и ночного уровня sIL-6R в среднем у больных ЭАГ выявлено не было: 1735 (206) и 1698 (200) пг/мл ($p > 0,05$). Но при развитии в ночное время гипертонического криза (5 наблюдений) уровень растворимого рецептора резко снижался в утренние часы и был сопоставим с группой контроля. При анализе выше указанных индивидуальных случаев было выявлено, что пациенты в вечерние часы имели непривычную физическую нагрузку. Известно, что мышечная ткань при физической активности секретирует IL-6 в объеме, составляющем 30% от системного [7], что наиболее выражено на фоне недостаточного поступления энергосубстрата в организм. Угнетение секреции IL-6 происходит при введении глюкозы в период физической нагрузки. Максимум секреции наблюдается спустя 1–3 ч после нагрузки, что возвращает циркадный ритм синтеза данного цитокина. В норме пик синтеза приходится на дневное время.

При среднем сроке наблюдения 5 лет отмечено возникновение 32 случаев сердечно-сосудистых осложнений в виде инфаркта (6 человек), инсульта (8 человек), транзиторной ишемической атаки (18), развитие которых является фактором, увеличивающим

стадию ЭАГ. Частота осложнений была независимо связана с уровнем IL-6. Абсолютный риск развития транзиторных ишемических атак, инфаркта и инсульта в первом и втором квартилях, а также между третьим и четвертым, достоверно не отличались (95% ДИ отношения рисков между выше указанными группами включают единицу, $p < 0,05$), что обосновало выделение двух групп по уровню IL-6. Риск развития осложнений при уровне IL-6 в интервале от 18,2 до 30,2 пг/мл в 7 раз выше, чем при уровне от 5,8 до 18,1 пг/мл, доверительный интервал отношения рисков указывает на их значимое различие ($p < 0,05$). Аналогично обоснование расчета риска развития инфаркта и инсульта как наиболее опасных сердечно-сосудистых катастроф (с исключением транзиторных ишемических атак) в тех же интервалах. Абсолютный риск при уровне IL-6 в интервале от 18,2 до 30,2 пг/мл в 13 раз выше, чем в интервале от 5,8 до 18,1 пг/мл, доверительный интервал отношения рисков указывает на их значимое различие ($p < 0,05$). Разность рисков между квартилями соответствовала значимым уровням, что указывает на клиническую ценность данных интервалов при учете индивидуального риска (табл. 2).

Таблица 2

Риск развития осложнений в течение 5 лет у больных ЭАГ в зависимости от уровня IL-6

Показатель	I квартиль (5,8–13,9) пг/мл	II квартиль (14–18,1) пг/мл	III квартиль (18,2–22,1) пг/мл	IV квартиль (22,2–30,2) пг/мл
	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 30
Пациенты с осложнениями (из них: инфаркт, инсульт)	1 (0)	3 (1)	12 (4)	16 (9)
Абсолютный риск развития осложнений в течение 5 лет [95% ДИ]	3,33% [0–10%]	10% [2,6–26,4%]	40% [24,6–57,5%]	53,3 [36–70%]
	6,7% [от 0,4 до13%]		47% [41,7–52,3%]	
Отношение рисков развития осложнений в течение 5 лет [95% ДИ]	I квартиль – II квартиль <i>p</i> > 0,05		III квартиль/IV квартиль 1,32 [0,53–1,86]	
	[I квартиль – II квартиль]/[III квартиль – IV квартиль] 7 [2,64–18,4]*			
Разность абсолютных рисков осложнений [95% ДИ]	I квартиль – II квартиль 6,67% [от 0 до18%]		III квартиль – IV квартиль 13,3% [16–62%]	
	[I квартиль – II квартиль]/[III квартиль – IV квартиль] 40,3 [26,3–54,4]*			
Абсолютный риск инфаркта, инсульта за 5 лет [95% ДИ]	0	3,33% [0–10%]	13,3 [1,17–25%]	30% [13,6–25%]
	1,67% [до 4,91%]		21,67% [от 11,24 до 32%]	
Отношение рисков развития инфаркта, инсульта [95% ДИ]	–		III квартиль/IV квартиль 2,3 [0,85–6,4]	
	[I квартиль – II квартиль]/[III квартиль – IV квартиль] 13 [2–87] *			
Разность абслютных рисков инфаркта, инсульта [95% ДИ]	[I квартиль – II квартиль] – [III квартиль – IV квартиль] 20 [9,5–31,5] *			

Примечание. * – $p < 0,05$.

Учитывая, что IL-6 реализует свое влияние через рецепторный компонент, патогенетически значимо проанализировать у лиц с ЭАГ динамику sIL-6. Абсолютный риск развития осложнений в первом и втором квартилях, а так же между третьим и четвертым достоверно не отличались ($p > 0,05$), что позволило разделить больных ЭАГ на

две группы и по уровню sIL-6. Риск развития осложнений, отражающих прогностическое течение заболевания, при уровне sIL-6 в верхних квартилях (от 1739 до 2318 пг/мл) в 52 раза выше, чем при уровне от 1160 до 1738 пг/мл, доверительный интервал отношения рисков указывает на их значимое различие ($p < 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3

Риск развития осложнений у больных ЭАГ в зависимости от уровня sIL-6

Показатель	I квартиль (1360–1586)	II квартиль (1587–1738)	III квартиль (1739–1890)	IV квартиль (1891–2218)
	N = 30	N = 30	N = 30	N = 30
Количество больных с осложнениями (из них: инфаркт, инсульт)	0	1 (0)	10 (2)	21 (12)
Абсолютный риск развития осложнений в течение 5 лет	0	3,33 % [0–10 %]	33 % [16–50 %]	70 % [54–86 %]
	1,5 % [0–9 %]		52 % [40–65 %]	
Отношение рисков развития осложнений в течение 5 лет [95 % ДИ]	–		III квартиль/IV квартиль 2,1 [0,5–10]	
	[I квартиль – II квартиль]/[III квартиль – IV квартиль] 34 [4,6–133]*			
Разность абсолютных рисков осложнений [95 % ДИ]	I квартиль – II квартиль 29,7 % [11,7–47 %]		III квартиль – IV квартиль 37 % [14–60 %]	
Абсолютный риск развития инфаркта, инсульта [95 % ДИ]	0 %		6,67 % [0,8–22,4 %]	40 % [24,6–57,7 %]
Отношение рисков развития инфаркта, инсульта [95 % ДИ]	-		III квартиль/IV квартиль 6,06 [1,73–10,5]*	
Разность абсолютных рисков инфаркта, инсульта [95 % ДИ]	-		III квартиль – IV квартиль 33,3 % [13,7–52,9 %]*	

Примечание. * – $p < 0,05$.

Абсолютный риск инфаркта, инсульта при sIL-6 в интервале от 1891 до 2318 пг/мл в 6 раз выше, чем в третьем квартиле (от 1739 до 1890 пг/мл), доверительный интервал отношения рисков указывает на их значимое различие ($p < 0,05$).

При сопоставлении средних уровней IL-6 и sIL-6 у больных I и II групп выявлено их достоверное различие ($p < 0,01$), имеющее прогностическое значение в популяции (табл. 4).

Таблица 4

Уровень IL-6 и sIL-6 в сыворотке больных ЭАГ в зависимости от развития осложнений

Показатель	I группа (n = 86)				II группа (n = 34)			
	M	95 % ДИ	Me	p	M	95 % ДИ	Me	p
IL-6 (пг/мл)	17	16–18	17,2	0,01	21,3	20,2–22,4	21,8	0,01
sIL-6 (пг/мл)	1735	1698–1772	1739	0,01	1905	1864–1946	1900	0,01

Заключение

В проспективном исследовании выявлено, что изменение уровня IL-6 и sIL-6 у пациентов с ЭАГ служит фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ их соотношения при ЭАГ имеет прогностическое значение, так как является показателем, сопряженным с нарушением циркадного ритма артериального давления, так и неблагоприятным воздействием

на функциональное состояние щитовидной железы. Дополнительное изучение концентрации растворимого рецептора IL-6 создаст предпосылки для более точной оценки суммарного кардиоваскулярного риска, своевременное выявление которого позволит разработать программу для предупреждения развития осложнений на фоне ЭАГ.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-4454.2012.7

Список литературы

1. Гусев Е.Ю. Методология изучения системного воспаления / Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Н.В. Зотова // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 1 – С. 15–23.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов, Д.В. Небиеридзе // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–34.
3. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: пер. с англ.; под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина. – 2011. – 480 с.
4. Радаева О.А., Новикова Л.В. Цитокиновый профиль больных эссенциальной артериальной гипертензией на фоне гипотиреоза // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2007. – № 6. – С. 195–198.
5. Российский статистический ежегодник. 2011: Стат. сб. – М.: Росстат, 2011. – 795 с.
6. Сафроненко А.В. Иммунологические аспекты рефрактерной артериальной гипертензии / Ю.С. Макляков, Г.Г. Харсеева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2 – С. 124–127.
7. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6 // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 3. – С. 3–10.
8. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score / P.M. Ridker, J.E. Buring, N. Rifai, N. Cook // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – № 6. – P. 611–619.
9. Modeling and Simulation with Hybrid Functional Petri Nets of the Role of Interleukin-6 in Human Early Haematopoiesis / S. Troncale, F. Tahi, D. Campard, Jean-Pierre Vannier, J. Guespin // – 2006. – Proceedings of the Pacific Symposium, Maui, Hawaii, USA, 3–7 January 2006. – World Scientific 2006. – № 11. – P. 427–438.
10. Ohlsson C. High Serum Testosterone Is Associated With Reduced Risk of Cardiovascular Events in Elderly Men / E. Barrett-Connor, S. Bhasin // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – № 58(16). – P. 1674–1681.
11. Plasma tissue kallikrein level is negatively associated with incident and recurrent stroke: a multicenter case-control study in China / Q. Zhang, H. Ding, J. Yan, W. Wang, A. Ma, Z. Zhu, K. Cianflone, F.B. Hu // Ann Neurol. – 2011. – № 70(2). – P. 265–273.

References

1. Gusev E.Ju., Jurchenko L.N., Chereshnev V.A., Zotova N.V. Citokiny i vospalenie (Cytokines & inflammation), 2008, no. 1, pp. 15–23.

2. Chazova I.E., Ratova L.G., Bojcov S.A., Nebieridze D.V., Sistemnye gipertenzii [System Hypertension], 2010, no. 3, pp. 5–34.
3. Lang T.A., Sesik M. Kak opisyvat' statistiku v medicine [How To Report Statistics in Medecine], Moscow, 2011, 480 p.
4. Radaeva O.A., Novikova L.V. Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov [Vestnik Peoples Friendship University of Russia], 2007, no. 6, pp. 195–198.
5. Rossijskij statisticheskij ezhegodnik. 2011: Stat.sb. Rosstat. – Moscow, 2011, 795 p.
6. Safronenko A.V., Makljakov Ju.S., Harseeva G.G. Fundamental'nye issledovanija [Fundamental researches], 2012, no. 2, pp. 124–127.
7. Shvare V. Citokiny i vospalenie [Cytokines & inflammation], 2009, no. 3, pp. 3–10.
8. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score, JAMA. 2007. Vol.297. no. 6. pp. 611–619.
9. Troncale S. Modeling and Simulation with Hybrid Functional Petri Nets of the Role of Interleukin-6 in Human Early Haematopoiesis / S. Troncale, F. Tahi, D. Campard, Jean-Pierre Vannier, J. Guespin 2006. Proceedings of the Pacific Symposium, Maui, Hawaii, USA, 3–7 January 2006. World Scientific 2006. no. 11. pp. 427–438.
10. Ohlsson C. High Serum Testosterone Is Associated With Reduced Risk of Cardiovascular Events in Elderly Men / E. Barrett-Connor, S. Bhasin // Journal of the American College of Cardiology. 2011. no. 58(16). pp. 1674–1681.
11. Zhang Q., Ding H., Yan J., Wang W., Ma A., Zhu Z., Cianflone K., Hu F.B. Plasma tissue kallikrein level is negatively associated with incident and recurrent stroke: a multicenter case-control study in China, Ann Neurol. 2011. no. 70 (2). pp. 265–273.

Рецензенты:

Потатуркина-Нестерова Н.И., д.м.н., профессор, зав. курсом микробиологии кафедры общей и клинической фармакологии, ФВПОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Карзакова Л.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2 медицинского факультета, ФВПОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.

Работа поступила в редакцию 09.10.2012.

УДК 614.2

К ВОПРОСУ ОБ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ГРАЖДАН И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ В МЕДИЦИНСКОМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ

¹Рафикова Ю.С., ²Аламов И.Л.¹ГАНУ «Институт региональных исследований Республики Башкортостан»,
Сибай, e-mail: ifalab@rambler.ru;²ФГБОУ ВПО «Сибайский институт»,
филиал Башкирского государственного университета, Сибай

В работе представлены результаты анкетирования медицинских работников и пациентов ГБУЗ «Центральная городская больница г. Сибай», позволившие определить степень удовлетворенности населения оказанием медицинских услуг, а также уровень информированности врачей о новых нормативных юридических актах в этой области. Вопросы для медицинских работников касались, в основном, знаний о новшествах в медицинском законодательстве, вопросы для пациентов были связаны с качеством получаемых медицинских услуг. По результатам опроса 76,2% врачей знакомы с новым Федеральным законом от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», однако в ряде случаев отмечено недостаточное понимание юридических норм и значений введенных в закон понятий. Уровень оказания медицинской помощи устраивает только 47,4% населения. 52,6% опрошенных не знали, куда можно обратиться в случае нарушения их прав при оказании медицинской помощи. В структуре жалоб, поступивших от пациентов в ГБУЗ «Центральная городская больница г. Сибай» за 2011 год, на первом месте находились претензии к организации работы лечебного учреждения (27,9%), далее следовали неудовлетворенность качеством медицинской помощи (16,3%), отказ в получении инвалидности (18,6%), нарушение этики и деонтологии (14%) и т.д.

Ключевые слова: медицинские работники, пациенты, законодательство в здравоохранении, медицинская услуга

TO THE ISSUE ABOUT AWARENESS OF CITIZENS AND MEDICAL PROFESSIONS ABOUT CHANGES IN THE HEALTH LEGISLATION

¹Rafikova Y.S., ²Alamov I.L.¹Institute of regional researches of Republic Bashkortostan, Sibai, e-mail: ifalab@rambler.ru;²Sibai Institute of Bashkir State University

This article presents the results of the survey, which will help to measure the level of patient's satisfaction with health services and awareness of physicians about new normative legal acts regulating in this area. Questions for health professional mainly concerned knowledge about innovations in health law, questions for the patients have been associated with the quality of medical care received. According to the survey 76,2% of physicians familiar with the new Federal Law of November 21, 2011 № 323 – FL «On the basis of the health of citizens of the Russian Federation», but in some cases have insufficient understanding of the legal norms and values imposed by law concepts. Level of medical services satisfied only 47,4% of the population. 52,6% of respondents did not know where they can to contact in case of violation of their rights in the provision of medical care. In the structure of complaints from patients of Central Municipal Hospital of Sibay for 2011, on the first place is a claim to the organization of the hospital work (27,9%), followed by the dissatisfaction with the quality of medical care (16,3%), denial of disability (18,6%), etc.

Keywords: medical professions, patients, health care legislation, health services

Провозглашение России правовым государством предполагает необходимость создания таких условий для развития российского общества, в которых человек, его права и свободы действительно являются высшей ценностью, признание, соблюдение и защита которых – обязанность государства [3]. Важнейшей социальной задачей государства является обеспечение прав граждан на получение доступной, своевременной и качественной медицинской помощи независимо от места жительства и социального положения. За последние годы в России было принято около двадцати федеральных законов, регламентирующих правоотношения в сфере охраны здоровья

граждан. Сегодня, когда все больше внимания уделяется правам человека в области здравоохранения, повышается требовательность населения к качеству медицинской помощи и соблюдению прав пациентов, внедряются новые медицинские технологии, знание медицинского права является залогом успешной деятельности каждого врача. Вместе с тем и юридическая, и медицинская практика убедительно свидетельствует: чем выше правовая культура врача, тверже знания норм медицинского права, тем более неукоснительно и ответственно исполняются профессиональные обязанности, тем выше качество и эффективность лечебно-диагностической помощи населе-

нию, тем реальнее обеспечиваются права и законные интересы граждан в сфере охраны здоровья [2].

С 1 января 2012 года в Российской Федерации действует новый базовый для российского здравоохранения закон «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». С вступлением в силу этого закона утратил юридическую силу целый ряд нормативно-правовых актов, ранее регулировавших отношения в области предоставления медицинской помощи населению. Новый закон определяет наиболее общие и важные для сферы охраны здоровья граждан понятия; ее правовые, организационные и экономические основы; права и обязанности граждан в области медицины, гарантии их реализации. К тому же закон уточняет круг полномочий органов власти всех уровней в сфере здравоохранения. Законом определены основные принципы охраны здоровья, а также установлена обязанность граждан заботиться о сохранении своего здоровья.

С целью изучения отношения граждан к здравоохранению в свете нового закона нами было проведено анкетирование, результаты которого были положены в основу дальнейшего теоретического анализа. К числу респондентов были отнесены не только обычные граждане, неоднократно обращавшиеся в медучреждения за медицинской помощью, но и медицинские работники, в основном, врачи. Участникам опроса был предложен ряд вопросов, ответы на которые позволили нам сформулировать некоторые выводы и предложения. В каждой группе было по 30 человек. Вопросы для медицинских работников касались, в основном, знаний о новшествах в медицинском законодательстве, а для пациентов – о качестве получаемых медицинских услуг. В ходе анкетирования предлагались три варианта ответа: да, нет, сомневаюсь.

Новый принятый закон является одним из основных нормативно-правовых актов, регулирующих вопросы медицинского обеспечения, поэтому от радно, что на вопрос: «Знакомы ли вы с новым Федеральным законом от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» положительно ответили 76,2% опрошенных врачей и только 23,8% ответили отрицательно. Однако ответы, касающиеся ряда положений, свидетельствуют о недостаточном понимании юридических норм и значений введенных в закон понятий.

Два вопроса были связаны с понятием «медицинская услуга» и «медицинская помощь». На вопрос: «Что такое медицинская услуга?» положительно ответили 71,4%,

отрицательно 19,1% и сомневались 9,5% врачей. Считают, что понятие «медицинская услуга» отличается от понятия «медицинской помощи» 81,0%, не отличается – 9,5% и сомневаются – 9,50%. Результаты ответов свидетельствуют о том, что не все работники здравоохранения разобрались с особенностями этих понятий, указанных в новом Федеральном законе.

Согласно статье 21 ч. 1 «Основ законодательства...» гражданин имеет право «в рамках программы государственных гарантий на выбор медицинского учреждения и выбор врача с учетом согласия врача» [7]. Таким образом, учреждение отказать не вправе, а врач при несогласии выбора его, например, участковым терапевтом, может отказать пациенту, в письменном виде объясняя свою мотивацию. Ответы на вопрос о выборе врача по заявлению пациента были следующими: «да» и «нет» – по 42,9%, сомневались 14,2%. Таким образом, это свидетельствует о низкой информированности медицинских работников о своих правах.

Профессиональная деятельность медицинских работников характеризуется повышенным риском. С одной стороны, медицинские работники рискуют собственным здоровьем и жизнью, с другой – существует риск неблагоприятного исхода медицинской помощи для пациента. В процессе оказания медицинской помощи больному врач берет на себя как моральную, так и юридическую ответственность за качество и последствия своих действий. Неблагоприятный исход лечения, как наиболее вероятная причина обращения пациента (либо его родственников) с жалобой или в суд, может наступить вследствие врачебной ошибки, противоправных действий врача, несчастного случая. Во взаимоотношениях медицинских работников и пациентов усматривается двойственность и определенные противоречия. С одной стороны, медицинские работники должны защищать интересы пациентов, но с другой – они сами требуют защиты от пациента, особенно в случаях возникновения дефекта оказания медицинской помощи, жалобы или судебного иска. Опасная для всего общества правовая аморфность врачей и отсутствие соответствующих знаний создают возможность злоупотребления и игнорирования равноправия субъектов правоотношений, складывающихся в сфере оказания медицинской помощи и услуги, порождая «потребительский экстремизм» пациентов [6].

При ответе на вопрос: «Часто ли возникают необоснованные жалобы пациентов на оказание медицинской помощи?» мнения разделились. Положительно отве-

тили 47,6%, отрицательно – 58,4%, то есть большинство опрошенных врачей считает, что необоснованные жалобы пациентов не часты. В настоящее время в действующем законодательстве не существует правового понятия «врачебная ошибка». А.А. Мохов и И.Н. Мохова (2004) настаивают на том, что врачебная ошибка – это только невиновное причинение вреда здоровью лица в связи с проведением диагностических, лечебных, профилактических мероприятий. Большая медицинская энциклопедия определяет врачебные ошибки как «ошибки врача при исполнении своих профессиональных обязанностей, являющиеся следствием добросовестного заблуждения и не содержащие состава преступления или признаков поступков» [4]. На вопрос информированности об ответственности врачей при совершении «врачебной ошибки» положительно ответили 90,5% докторов.

Основная часть врачей (71,4%) считает обязательным страхование ответственности при осуществлении медицинской деятельности специалистов, 9,5% не видят в этом необходимости, остальные сомневаются. Подтверждением неслучайности такого подхода является положение Закона о страховании профессиональной ответственности вопреки тому, что в соответствии с действующей в стране правовой доктриной страхованию подлежит гражданская ответственность (ст.ст. 931–932 ГК РФ) [1].

Проведенные ранее аналитические исследования дефектов оказания медицинской помощи в различных областях здравоохранения, имевшие, несомненно, огромное значение для всех субъектов, включенных в данный процесс (пациента, врача, лечебного учреждения, общества и государства в целом), показали, что одной из основополагающих причин конфликтных ситуаций, а в дальнейшем и конфликтов, является недостаточный уровень этико-правовых знаний основополагающих концепций соблюдения прав пациента, как личности, так и гражданина [5].

Проведенное исследование показало, что информированность врачей о нормативно-правовой базе, касающейся их профессиональной деятельности, недостаточна. В свою очередь защита любых интересов медицинских работников тесно взаимосвязана с нормативным регулированием медицинской деятельности. Именно поэтому хотелось бы обратить внимание на поднятие уровня юридической грамотности медицинских работников.

Одним из приоритетов, закрепленных в новом Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан Российской Феде-

рации», являются пациенты, поэтому очень важно знать их мнение о качестве получаемой медицинской помощи. Результаты анкетирования населения г. Сибай по вопросам, касающимся прав пациентов, показали, что большинство респондентов (86,6%) не имеют четкого представления о них, а 74,0% не смогли разграничить такие юридические понятия, как права пациента и права потребителя. Наш опрос выявил, что население не знакомо с новыми нормативными документами в здравоохранении. На вопрос «Читали ли вы новый Федеральный закон от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации?»» положительно ответили только 27,3% респондентов, 72,7% ответили «нет». По результатам опроса уровень оказания медицинской помощи устраивает только 47,4% населения, 36,8% недовольны качеством полученных медицинских услуг. Таким образом, ответ на данный вопрос отражает общее настроение нашего общества относительно состояния здравоохранения, которое требует серьезных изменений. На вопрос «Знаете ли вы, куда можете обратиться в случае нарушения ваших прав при оказании медицинской помощи?», положительно ответили 42,1%, отрицательно – 52,6%, сомневаюсь – 5,3%. Таким образом, больше половины опрошенных не имеют информации о том, куда необходимо обратиться в случае неудовлетворительно оказанной медицинской помощи.

Мы проанализировали также структуру жалоб, поступивших от пациентов в ГБУЗ «Центральная городская больница г. Сибай» за 2011 год (таблица).

Структура жалоб, поступивших от пациентов в ГБУЗ «Центральная городская больница г. Сибай» за 2011 г.

Наименование жалобы	%
Организация работы ЛПУ	27,9
Качество медицинской помощи	16,3
Отказ в получении инвалидности	18,6
Этика и деонтология	14,0
Лекарственное обеспечение	7,0
Взимание денежных средств	7,0
Прочие	7,0
Отказ в медицинской помощи	2,2

Значительный процент жалоб был связан с организацией работы лечебно-профилактического учреждения (27,9%), что объясняется низкой укомплектованностью его кадрами. Наблюдается недостаток врачей общей практики, а также узких специалистов и отвлечение их на медицинские

осмотры во время призывной комиссии и диспансеризации работников отдельных производств и предприятий.

16,3% из общего числа поступивших жалоб обусловлены неудовлетворенностью качеством оказанной медицинской помощи. По всем обращениям проведена экспертиза, при выявлении ошибок на этапах оказания медицинской помощи проведен разбор случаев на медицинских советах, конференциях. 18,6% жалоб были связаны с отказом в получении инвалидности. Все случаи жалоб были проанализированы, даны разъяснения по поводу отказов. К сожалению, имели место жалобы по поводу соблюдения этики и деонтологии медицинских работников в общении с пациентами (14,0%). С данными медицинскими работниками была проведена соответствующая работа, некоторые привлечены к административной ответственности. Также имела место неудовлетворенность обеспечением лекарственными средствами (7,0%) и взимание денежных средств за услуги, включенные в программу государственных гарантий (7,0%). Отказ в медицинской помощи от общего числа жалоб составил 2,2%, это связано, основном, с обращениями лиц без медицинского полиса, а также иностранных граждан. Прием данных пациентов был проведен за их собственный счет. Таким образом, анализ поступающих жалоб от населения и работа по их устранению является важной составляющей в мероприятиях по улучшению качества медицинского обслуживания населения и предоставления соответствующих медицинских услуг.

Результаты проведенного анкетирования позволили составить достаточно полную картину мнений, высказанных медицинским персоналом и населением по наиболее актуальным вопросам, определить уровень их информированности о новой законодательной базе в российском здравоохранении и, безусловно, должны учитываться при планировании мероприятий по улучшению работы лечебно-профилактического учреждения.

Список литературы

1. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть первая) от 30.11.1994 № 51-ФЗ // СЗ РФ. 05.12.1994. № 32.

2. Дерягин Г.Б. Врачебная тайна и законность предоставления сведений о пациенте без его согласия // Зам.главного врача. – 2011. – № 5. – С. 86–92.

3. Конституция Российской Федерации от 12.12.1993 г. // Российская газета. 25.12.1993. № 237.

4. Мохов А.А. Врачебная ошибка как актуальная проблема судебной практики / А.А. Мохов, И.Н. Мохова // Медицинское право. – 2004. – № 2. – С. 31–38.

5. Петров А.В. Национальные особенности этико-правового регулирования в российской медицине // Медицинское право. – 2004. – № 2. – С. 8–11.

6. Тихомиров А. В. Медицинское право. – М.: Статут, 1998. – 418 с.

7. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. // Российская газета от 23.11.2011.

References

1. *Grazhdanskiy kodeks Rossiyskoy federacii* (chast' pervaya) ot 30.11.1994 no. 51-FZ/SZ RF/ 05.12.1994. no. 32 (The Civil Code of the Russian Federation).

2. Deryagin G.B. *Vrachebnaya tayna i zakonnost' predostavleniya svedeniy o pacientah bez ego soglasia/Zam glavnogo vracha* (Medical secrecy and legality of providing information about a patient without his consent // Deputy Chief Doctor). 2011. no. 5. pp. 86–92.

3. *Constituciya Rossiyskoy Federacii* ot 12.12.1993 // *Rossiyskaya gazeta* 25.12.1993 no. 237 (The Constitution of the Russian Federation).

4. Mokhov A.A. *Vrachebnaya oshibka, kak aktual'naya problema sudebnoy praktiki* («Medical error» as the actual problem of judicial practice / A.A. Mokhov, I.N. Mokhov // Medical Law. 2004. no. 2. pp. 31–38.

5. Petrov A.V. *Nacional'nye osobennosti etiko-pravovogo regulirovaniya v rossiyskoy medicine*// *Medicinskoe pravo* (National characteristics of ethical and legal regulation in the Russian Medicine // Medical Law). 2004. no. 2. pp. 8–11.

6. Tikhomirov A. *Medicinskoe pravo* (Medical law). M. Status, 1998. 418 p.

7. *Federal'ny Zakon Rossiyskoy Federacii* ot 21 noyabrya 2011g. «*Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federacii*» (FL of Russian Federation no. 323 from 21 of November 2011 «On the basis of the health of citizens in the Russian Federation»).

Рецензенты:

Шараев П.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск;

Аглетдинов Э.Ф., д.м.н., профессор кафедры биологической химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России.

Работа поступила в редакцию 21.09.2012.

УДК 616.134.9:615.82-073.48

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ВЕРТЕБРОГЕННОГО ВЛИЯНИЯ НА КРОВОТОК В ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ С ПОМОЩЬЮ МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

¹Романова Л.А., ²Чудимов В.Ф., ²Куликов В.П., ¹Парникова Л.А., ²Бойко Е.А.¹ОАО «Санаторий "Россия», Белокуриха;²ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Росздрава, Барнаул

В статье приведены данные по исследованию кровотока в позвоночной артерии у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы, получавших в комплексном реабилитационном лечении курс мануальной терапии. Проанализированы результаты изменения показателей кровотока при ультразвуковом дуплексном обследовании сосудов брахиоцефального ствола после применения мануальной терапии у 55 детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет, перенесших натальную травму шейного отдела позвоночника с признаками нарушения осанки различной степени выраженности и клиникой вертебробазилярной недостаточности. В результате проведенного исследования выявлено достоверное улучшение показателей пиковой скорости кровотока проксимального и дистального отделов ПА, уменьшение компрессии ПА при поворотных пробах. Изменение данных показателей было расценено как критерий оценки эффективности метода мануальной терапии, а положительная динамика проб показала целесообразность применения ультразвукового исследования в оценке эффективности мануальной терапии.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, натальная травма шейного отдела позвоночника, позвоночная артерия, мануальная терапия

ULTRASONOGRAPHY AS A METHOD OF EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE CORRECTION VERTEBROGENIC EFFECT ON BLOOD FLOW IN THE VERTEBRAL ARTERY WITH MANUAL THERAPY

¹Romanova L.A., ²Chudimov V.F., ²Kulikov V.P., ¹Parnikova L.A., ²Boyko E.A.¹Sanatorium «Russia» in Altay Belokurikha;²Altai State Medical University, Barnaul

The paper presents data on the study of blood flow in the vertebral artery in children with perinatal lesions of the central nervous system treated in the complex rehabilitation treatment course of manual therapy. The results of changes in blood flow duplex ultrasound examination of the trunk brachiocephalic vessels after the application of manual therapy in 55 children and adolescents aged 4 to 16 years undergoing natal trauma of cervical spine with symptoms of postural disturbances of varying severity and clinic vertebrobasilar insufficiency. The study showed a significant improvement in peak flow velocity proximal and distal parts of the vertebral artery, reducing the compression of the vertebral artery in the rotary samples. Changes in these parameters was seen as a criterion for evaluating the effectiveness of the method of manual therapy, and the positive dynamics of samples showed the feasibility of ultrasound in the evaluation of the effectiveness of manual therapy.

Keywords: ultrasonography, a natal trauma of cervical department of a backbone, a vertebral artery, manipulation

Проблема изучения клинических особенностей, патогенеза и применения адекватного лечения резидуально-органической патологии ЦНС перинатального периода является для неврологов, детских психиатров, психологов и педагогов комплексной задачей, требующей комплексного подхода в лечении [4, 8, 12, 15].

Традиционно в комплексном лечении данной патологии основное место отводится медикаментозной терапии, направленной на улучшение обменных процессов в сочетании с немедикаментозными воздействиями, включающими лечебную физкультуру (ЛФК) в сочетании с различными видами массажа, физиолечение [11, 9, 12].

Наиболее перспективным методом лечения детей в резидуальном периоде перинатального поражения ЦНС является мануальная терапия (МТ). В доступной литературе имеются немногочисленные,

противоречивые данные об эффективности МТ [2]. Однако именно МТ в настоящее время уделяется особое внимание в комплексном лечении детей в резидуальном периоде перинатального поражения ЦНС [1, 7].

Учитывая то, что методы мануального воздействия вызывают значительные изменения в организме, необходима оценка эффективности проводимых процедур. В литературных данных имеются различные методы оценки МТ [1, 3]. Исследования последних лет показали, что ультразвуковое исследование (УЗИ), а именно дуплексное сканирование сосудов брахиоцефального ствола, может стать достоверным методом оценки, проведенной МТ, в связи с тем, что именно при помощи УЗИ можно оценить динамику кровотока в позвоночных артериях, т.е. оценить вертеброгенное влияние мануального воздействия [6, 15].

Наличие патологии шейного отдела позвоночника (ШОП), проявляющейся высокой степенью мобильности позвонков, деформацией костно-суставных структур черепа и атлanto-аксиального сочленения в комплексе с ротационным компонентом (различной степени выраженности), является предрасполагающим фактором развития компрессии позвоночной артерии (ПА) и, как следствие, реализации различных патологических процессов в виде экстравазальной компрессии. Метод УЗИ позволяет не только наиболее полно показать анатомические особенности и состояние кровотока, но и оценить динамические изменения, происходящие в описанном регионе под воздействием физического фактора [5, 14].

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности мануальной терапии методом ультразвуковой диагностики параметров кровотока в позвоночной артерии у детей, перенесших натальную травму шейного отдела позвоночника с признаками нарушения осанки различной степени выраженности и клиникой вертебробазилярной недостаточности.

Задачей исследования стало изучение эффективности коррекции вертеброгенного влияния на кровоток в позвоночной артерии с помощью мануальной терапии у детей, перенесших натальную травму шейного отдела позвоночника с признаками нарушения осанки различной степени выраженности и клиникой вертебробазилярной недостаточности.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе санатория «Россия» г. Белокуриха.

В соответствии с целью и задачами исследования нами было обследовано 55 детей в возрасте 4–16 лет (30 девочек, 25 мальчиков, средний возраст $13 \pm 0,4$) с диагнозом «синдром ангиодистонии в вертебробазилярном бассейне на фоне натальной травмы шейного отдела позвоночника».

Критериями включения в исследования были: дети 4–16 лет с синдромом ангиодистонии на фоне натальной травмы шейного отдела позвоночника, сопровождающейся нарушением осанки в виде боковой асимметрии.

Критериями исключения стали аномалия тропизма кранио-вертебрального отдела, шейного отдела позвоночника, дисплазия, аплазия ПА.

Исследования проводились с информированного, добровольного согласия детей и родителей в период прохождения санаторно-курортного лечения на базе санатория «Россия».

Пациенты получали комплексное медикаментозное и немедикаментозное лечение, в том числе мануальную терапию в виде мышечно-энергетических техник, мобилизации, манипуляции, комплексное обследование. Всего на курс, в среднем, пациенты получили 4 процедуры МТ.

После проведения процедур МТ проводилось УЗИ брахиоцефального ствола.

В комплекс обследования включалось:

Клиническое исследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, визуальное исследование осанки, оценку неврологического статуса, пробы на мышечную выносливость.

Вертеброневрологическое исследование, мануальная диагностика функциональных блокад шейного отдела позвоночника, рентгенография шейного отдела позвоночника в боковой проекции с функциональными укладками, в прямой проекции через открытый рот (проводилась однократно).

Ультразвуковая диагностика брахиоцефального ствола, дуплексное цветное сканирование сосудов брахиоцефального ствола проводилась на ультразвуковом сканере «Medison 8000» линейным датчиком до начала лечения и в процессе лечения после процедур МТ.

При обработке материалов исследования использовали методы математической статистики. Для оценки полученных результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Достоверность изменений оценивали с помощью критериев Стьюдента и Вилкоксона. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы «Statistica 6.0». Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При клиническом исследовании у всех пациентов в анамнезе имелись данные о наличии патологии шейного отдела позвоночника, а также наличие школьной дезадаптации.

При визуальном анализе состояния осанки выявлено присутствие признаков нарушения осанки, характеризующихся асимметрией надплечий, разницей выстояния лопаток, сглаженности линии талии, асимметрии расположения задних подвздошных остей.

При рентгенологическом исследовании у всех пациентов выставлен диагноз «подвывих СП, функциональный блок С0-1 в киве с нестабильностью шейного отдела позвоночника».

УЗИ брахиоцефального ствола: проводилось измерение параметров гемодинамики в ПА. ПА лоцировали в В-режиме при продольном сканировании В-режиме позвоночных промежутков по ходу ПА в костном канале (сегмент V2), в проксимальном сегменте (сегмент VI), в интракраниальном отделе ПА (сегмент V4). Регистрацию показателей кровотока в ПА выполняли в состоянии покоя. Для исследования был взят показатель кровотока, характеризующий экстравазальную компрессию ПА: пиковая скорость кровотока (V_{ps}) ПА проксимальных отделов, дистальных отделов, интракраниальных отделов в покое и при поворотных пробах. Данное исследование проводилось за день до начала лечения.

Сразу после мануального воздействия проводилось повторное ультразвуковое дуплексное исследование. Спектр кровотоков в ПА был зарегистрирован в 100% случаев. Сравнивались показатели экстра- и интракраниальных отделов ПА. При анализе результатов, полученных при сравнительной оценке кровотока обеих ПА, отмечалось исходное превышение от нормы Vps в 75 процентилей: на 16 см/с правой ПА сегмента V1, на 6 см/с правой ПА сегмента V2, на

32 см/с левой ПА сегмента V1, на 15 см/с левой ПА сегмента V2.

После проведения мануальной терапии по полученным результатам в 75 процентилей было уменьшение отклонения от возрастной нормы Vps: на 6 см/с правой ПА сегмента V1, 100% нормализация правой ПА сегмента V2, на 11 см/с левой ПА сегмента V1, на 10 см/с левой ПА сегмента V2, что указывает на уменьшение вертеброгенного влияния на ПА в сегменте V1, V2 (таблица).

Сравнительная характеристика показателей Vps экстракраниальных отделов позвоночной артерии: до мануальной терапии и после ($n = 55$)

Показатель			До лечения, $n = 55$ ($M \pm SD$) (25% – 75%)	После лечения, $n = 55$ ($M \pm SD$) (25% – 75%)	P
Правая, см/с	Vps	V1	$77,0 \pm 27,4$ (59–83)	$70,4 \pm 20,7$ (57–77)	$< 0,048^*$
Правая, см/с	Vps	V2	$61,5 \pm 29,$ (43–73)	$60,2 \pm 24,7$ (44–66)	$< 0,05^*$
Левая, см/с	Vps	V1	$81,0 \pm 24,1$ (67–99)	$74,6 \pm 23,3$ (58–88)	$< 0,0017^{**}$
Левая, см/с	Vps	V2	$67,4 \pm 19,3$ (54–82)	$63,3 \pm 17,3$ (50–72)	$< 0,05^*$

Примечания:

n – количество исследуемых пациентов;

Vps. пр. ПА – пиковая скорость кровотока правой позвоночной артерии;

Vps. лев. ПА – пиковая скорость кровотока левой позвоночной артерии;

M – медиана показателей Vps;

SD – стандартное отклонение по выборке;

* – достоверность различия по отношению к предыдущим показателям по Стьюденту;

** – достоверность различия по отношению к предыдущим показателям по Вилкоксоу.

Сравнивался градиент Vps проксимальных и дистальных отделов ПА [6]. Анализ результатов показателей градиента кровотока проксимальных и дистальных отделов до лечения и после показал, что в левой ПА уменьшения градиента не прослеживалось.

Правая ПА: до лечения градиент $> 30\%$ – 27 случаев (дистальных отделов $>$ проксимальных отделов – 4; проксимального отдела $>$ дистального отдела – 23) ($p < 0,05$).

Правая ПА после лечения градиент $> 30\%$ – 17 случаев (дистального отдела $>$ проксимального отдела – 4; проксимального отдела $>$ дистального отдела – 13) ($p < 0,05$).

При анализе полученных результатов отмечается уменьшение градиента кровотока проксимальных и дистальных отделов в 10 случаях правой ПА, что указывает на уменьшение снижения Vps сегмента V2 в результате уменьшения локальной компрессии. Клинически и рентгенологически функциональный блок C1–C2 был чаще справа.

Для оценки выраженности вертеброгенного воздействия на ПА проводились поворотные пробы. По современным данным гемодинамически значимым снижением

кровотока в транскраниальном сегменте ПА при проведении поворотных проб считается снижение Vps на 30% и более от исходного значения, указывающее о компрессии ПА (положительная проба) [6].

По нашим наблюдениям компрессия была выявлена в 17 случаях поворотов головы у 10 пациентов до лечения и в одном случае после лечения. При анализе результатов исследования в динамике наблюдалось уменьшение компрессии ПА при поворотных пробах с 8% случаев (до МТ) до 0,5% случаев (после МТ) ($p < 0,05$).

Исследование параметров мозгового кровотока ПА в сегменте V4 показало значительное превышение показателей от возрастной нормы M (медианы) Vps.тр. до лечения на 33 м/с, после лечения – на 24 м/с, что указывает на улучшение кровотока в интракраниальных отделах ПА.

Выводы

Полученные результаты соответствуют представлениям о признаках вертеброгенного воздействия на ПА, могут являться критерием оценки эффективности мануальной терапии.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ультразвуковая оценка вертеброгенного влияния на позвоночную артерию доступна, эффективна, информативна.

Контрольное исследование, проведенное после мануального воздействия, выявило достоверное улучшение показателей пиковой скорости кровотока, градиента кровотока проксимального и дистального отделов позвоночной артерии, уменьшение компрессии позвоночной артерии при поворотных пробах. Динамика данных показателей является критерием оценки эффективности коррекции вертеброгенного влияния на кровотоки в позвоночной артерии. Метод ультразвукового исследования кровотока позвоночной артерии может применяться в оценке эффективности мануальной терапии детей и подростков с перинатальной травмой шейного отдела позвоночника.

Список литературы

1. Васильева Л.Ф., Литвинов И.А. Мануальная диагностика и терапия (клиническая биомеханика патобиомеханика). – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2001. – 400 с.
2. Васильева Л.Ф. Мануальная терапия с основами прикладной кинезиологии в педиатрии. – М.: РГМУ, 2001.
3. Васильева Л.Ф. Визуальная диагностика статики и динамики опорно-двигательного аппарата человека. – Иваново: МИК, 1996. – 112 с.
4. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Медведев М.И. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе // Неврология и психиатрия. – 2001. – № 101(7). – С. 4–9.
5. Дическул М.Л., Куликов В.П. Ультразвуковые диагностические критерии разграничения и гипоплазии позвоночной артерии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 4. – С. 46–48.
6. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. – М.: ООО «СТРОМ», 2007. – 512 с: ил.
7. Новосельцев С.В. Вертебрально-базиллярная недостаточность. Возможности мануальной диагностики и терапии. – СПб: ООО Изд-во «ФОЛИАНТ», 2007. – 208 с.
8. Плеханов Л.А. Перинатальная патология центральной нервной системы при цервикальных вертебромиелогических расстройствах у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург. 2006. – 52 с.
9. Селезнев А.М., Стулин М.Д., Козлов С.А. Патогенетическая терапия при синдроме позвоночной артерии (новые методы лечения): методическое пособие. – М.: ММСИ, 1997. – 80 с.
10. Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д. Применение кортексина в лечении синдрома нарушения влияния с гиперактивностью у детей и подростков: методические рекомендации. – СПб., 2003. – 40 с.
11. Шмидт И.Р. Вертеброгенный синдром позвоночной артерии. – Новосибирск, 2001. – 200 с.
12. Шниткова Е.В., Бурцев Е.М., Новиков А.Е. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы // Журн. неврол. и психиатр. – 2000. – № 3. – С. 57–59.
13. Ernst E. Life – Threatening Complications of Spinal Manipulation // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – № 3. – P. 809–810.
14. Jonson C. Measurement of blood flow in the vertebral artery using colour duplex Doppler ultrasound: establishment of the reliability of selected parameters / C. Jonson, R Grant et al. // Stroke. – 2001. – Vol. 35. – № 5. – P. 1068–1072.
15. Saito K. Vertebral artery occlusion in duplex color-coded ultrasonography / K. Saito, K. Kimura, et al. // Manual Therapy. – 2000. – Vol. 5. – № 1. – P. 21–29.

References

1. Vasileva L.F., Litvinov I.A. *Manualnaja diagnostika i terapija (klinicheskaja biomehanika patobiomehanik. Spb, ООО «Izdatel'stvo Foliant», 2001. 400 p.*
2. Vasileva L.F. *Manualnaja terapija s osnovam prikladnoj kineziologii v pediatrii. GMU. Moskva. 2001.*
3. Vasileva L.F. *Vizual'naja diagnostika statiki i dinamiki oporno-dvigatel'nogo apparata cheloveka. Ivanovo: MIK, 1996. 112 p.*
4. Volodin N.N., Rogatkin S.O., Medvedev M.I. *Aktualnye problemy perinatal'noj nevrologii na sovremennom etape – Nevrologija i psichiatrija, 2001, no.101(7), pp. 4–9.*
5. Dicheskul M.L., Kulikov V.P. *Ul'trazvukovye diagnosticheskie kriterii razgranichenija i gipoplazii pozvonocnoj arterii. – Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika., 2010, no. 4, pp. 46–48.*
6. Kulikov V.P. *Ul'trazvukovaja diagnostika sosudistyh zabolevanij. M.: «STROM» Ltd. 2007. p. 512.*
7. Novoselcev S.V. *Vertebral'no-baziljarnaja nedostatochnost. Vozmozhnosti manual'noj diagnostiki i terapii. SPb.«Izdatel'stvo FOLIANT» Ltd./2007. p. 208.*
8. Plehanov L.A. *Perinatal'naja patologija central'noj nervnoj sistemy pri cervikalnyh vertebromielogennyh rasstrojstvah u detej. Ekaterinburg. 2006. p. 52.*
9. Seleznev A.M., Stulin M.D., Kozlov S.A. *Patogeneticheskaja terapija pri sindrome pozvonocnoj arterii (novye metody lechenija). M. MMSI. 1997. p. 80.*
10. Chutko L.S., Kropotov J.D. *Primenenie korteksina v lechenii sindroma narushenija vlijanija s giperaktivnost'ju u detej i podrostkov. SPb. 2003. p. 40.*
11. Shmidt I.R. *Vertebrogennyj sindrom pozvonocnoj arterii. Novosibirsk. 2001. p. 200.*
12. Shnitkova E.V., Burcev E.M., Novikov A.E. *Nervno-psihicheskoe zdorove detej, perenessih perinatalnoe porazhenie nervnoj sistemy. Nevrologija i psichiatrija. 2000. no. 3. pp. 57–59.*
13. Ernst E. Life – Threatening Complications of Spinal Manipulation // Stroke. 2001. Vol. 32. no. 3. pp. 809–810.
14. Jonson C. Measurement of blood flow in the vertebral artery using colour duplex Doppler ultrasound: establishment of the reliability of selected parameters / C. Jonson, R Grant et al. // Stroke. 2001. Vol. 35. no. 5. pp. 1068–1072.
15. Saito K. Vertebral artery occlusion in duplex color-coded ultrasonography / K. Saito, K. Kimura, et al. // Manual Therapy. 2000. Vol. 5. no. 1. pp. 21–29.

Рецензенты:

Куликов В.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и ультразвуковой диагностики ГОУ ВПО АГМУ Росздрава, г. Барнаул;
 Куропятник Н.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ЛФК и спортивной медицины ГОУ ВПО АГМУ Росздрава, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 09.10.2012.

УДК 612. 014.32

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМПОЗИЦИЙ С ТРАНСКУТАННОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АДАПТАЦИЮ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ

Соловьева А.Г., Перетягин С.П., Зимин Ю.В., Мартусевич А.К., Ларионова К.Д.
ФГБУ «ННИИТО» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: sannag5@mail.ru

Целью работы явилось изучение влияния фармакологических композиций, обладающих транскутанной активностью, на каталитические свойства и регуляцию оксидоредуктаз печени крыс при местном лечении локальных и распространенных ожогов. Эксперименты были проведены на 40 крысах линии Wistar массой 180–250 г. Животным под наркозом наносили ожог кипятком на площади 5 % (1 группа животных) или 20 % (2-я группа животных) поверхности тела. В каждой группе были сформированы две подгруппы: в первой подгруппе крыс лечили гелем «Левоксим», во второй – композицией «Тизоль + Левоксим». Контрольные группы представлены интактными и обожженными животными ($n = 10$ в каждой). Животных выводили из эксперимента на 10-е сутки после нанесения травмы путем декапитации под общей анестезией. В гомогенате печени крыс всех групп исследовали активность оксидоредуктаз (альдегиддегидрогеназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и алкогольдегидрогеназы (АДГ) в прямой и обратной реакциях). Для уточнения особенностей функционирования ЛДГ и АДГ рассчитывали балансовое соотношение. Установлено, что использование композиции «тизоль + левоксим» более эффективно по сравнению с применением только левоксима, что наиболее показательно реализуется при лечении обширных ожогов. При локальных ожогах эффект комбинации, по-видимому, проявляется только в очаге повреждения, не оказывая значимого системного метаболического эффекта. Следовательно, использование композиции «тизоль + левоксим» при местном лечении обширных ожогов влияет на каталитические и регуляторные свойства оксидоредуктаз печени, непосредственно определяющих метаболическую адаптацию печени.

Ключевые слова: оксидоредуктазы печени, метаболическая адаптация, ожог, тизоль, левоксим

INFLUENCE OF PHARMACOLOGICAL COMPOSITIONS WITH TRANSCUTANEOUS ACTIVITY ON HEPATIC METABOLIC ADAPTATION DURING EXPERIMENTAL BURN TRAUMA

Soloveva A.G., Peretyagin S.P., Zimin Y.V., Martusevich A.K., Larionova K.D.
Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopaedy, Nizhny Novgorod,
e-mail: sannag5@mail.ru

The aim of this work is investigation of influence of pharmacological compositions with transcutaneous activity on catalytic properties and regulation of oxydoreductases of rats liver at management of local and wide burns. Experiments were executed with 40 Wistar rats. Animals of first main group was burned locally (5 bsp), and rats of second main group got a wide burns (40 bsp). These main groups were divided at two subgroups, first of it was treated by «Levoxym» and second subgroup got a composition, including «Levoxym» and «Tizol». Control groups included healthy and burned animals without treatment ($n = 10$ in each group). We estimated activity of oxydoreductases (aldehyde dehydrogenase, lactate dehydrogenase and alcohol dehydrogenase) in rats liver homogenates. For investigation of specialties of indicated enzymes functioning we used balance indexes. It was stated, that use of combination «Tizol + Levoxym» is more effective as comparison with single «Levoxym» management. It is most demonstrative at wide experimental burns. So, local treatment with used composition with transcutaneous activity caused clear dynamics of catalytic and kinetic properties of liver oxydoreductases, which supplied metabolic adaptation of this organ.

Keywords: liver oxydoreductases, metabolic adaptation, burn, tizol, levoxym

В последнее время значительное внимание уделяется созданию биологически активных лекарственных средств на основе кремний- и титан-содержащих органических соединений (полиолаты кремния и глицеролаты титана), обладающих противовоспалительной, транскутанной и дерматопротекторной активностью. Одним из подобных средств является тизоль – аквакомплекс глицеросольвата титана, который в композициях с другими лекарственными средствами может служить проводником при нанесении их на кожу вследствие наличия у него высокой транскутанной активности [1–3, 10, 12]. Применение таких средств может существенно расширить возможности лекарственной терапии, в частности в комбустии-

ологии, поскольку дополняет ассортимент средств коррекции системных функционально-метаболических сдвигов, возникающих при ожоговой болезни [2, 3, 9, 11].

Важными составляющими в патогенезе ожоговой болезни являются энергетическая недостаточность и нарушение детоксикационной функции, снижающие адаптационно-компенсаторный потенциал организма [8, 11]. В то же время особенности нарушений функционирования оксидоредуктаз, играющих ведущую роль в механизмах энергообеспечения тканей, а также полноценность восстановления их активности при применении местного и системного лечения ожогов остаются недостаточно изученными. Кроме того, следует заметить, что

состояние ферментативных систем печени отражает метаболическую адаптацию органа в изучаемых условиях [5]. В связи с этим целью работы явилось изучение влияния фармакологических композиций, обладающих транскутанной активностью, на каталитические свойства и регуляцию оксидоредуктаз печени крыс при местном лечении локальных и распространенных ожогов.

Материал и методы исследований

Эксперименты были проведены на 40 белых крысах линии Wistar массой 180–250 г. Животным под наркозом наносили ожог кипятком на площади 5 % (1 группа животных) или 20 % (2-я группа животных) поверхности тела (участок предварительно эпилирован, экспозиция контакта с кипящей жидкостью – 3 с). В каждой группе были сформированы две подгруппы: в первой подгруппе крыс лечили гелем «Левоксим» (компонит ксимедона, янтарной кислоты и левомицетина), во второй – композицией «Тизоль» (регистрационный № 001667/01-2002) + Левоксим». Контрольные группы представлены интактными и обожженными животными ($n = 10$ в каждой). Животных выводили из эксперимента на 10-е сутки после нанесения травмы путем декапитации под общей анестезией (эфирный наркоз).

В гомогенате печени крыс всех групп исследовали активность ферментов-оксидоредуктаз. Активность альдегиддегидрогеназы (АлДГ) определяли по Б.М. Кершенгольц и Е.В. Серкиной [6], лактатдегидрогеназы в прямой и обратной реакции (ЛДГ_{пр}

и ЛДГ_{обр} соответственно) – по Г.А. Кочетову, активность алкогольдегидрогеназы (АДГ) – по Koivusalo et al. (1989) [7]. Для уточнения особенностей функционирования ЛДГ и АДГ рассчитывали балансовое соотношение (БС) по формулам:

$$\text{БС (ЛДГ)} = \frac{\text{ЛДГ}_{\text{обр}}}{\text{ЛДГ}_{\text{пр}}};$$

$$\text{БС (АДГ)} = \frac{\text{АДГ}_{\text{обр}}}{\text{АДГ}_{\text{пр}}}.$$

Статистический анализ результатов выполнен с использованием Statistica 6.0.

Результаты исследований и их обсуждение

Изучение каталитических свойств оксидоредуктаз печени на фоне тяжелого ожога (на площади 20 % п.т.) показало, что на 10-е сутки после травмы происходит значимое изменение их функционирования (таблица). Так, выявлено увеличение активности ЛДГ_{обр} на 55 % по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$), при этом активность данного фермента в прямой реакции имеет тенденцию к снижению. Увеличение активности ЛДГ_{обр} после травмы, вероятно, связано с активацией процессов липопероксидации и нарастанием уровня молекул средней массы, инициирующих развитие гиперметаболического синдрома [8, 9].

Активность оксидоредуктаз печени при местном лечении обширных и локальных ожогов на 10 сутки после нанесения травмы (в нмоль НАДН/мин)

Показатель	Интактные животные	Ожог 20 % п.т.	ожог 5 % п.т.		ожог 20 % п.т.	
			Левоксим	Тизоль + левоксим	Левоксим	Тизоль + левоксим
ЛДГ _{пр}	86,5 ± 3,8	78,1 ± 6,5	58,5 ± 5,2*	60,5 ± 5,6*	74,3 ± 6,2*	114,4 ± 8,2*+
ЛДГ _{обр}	88,1 ± 2,7	136,1 ± 5,1*	109,1 ± 8,8*	101,1 ± 7,6	110,8 ± 9,1*+	138,5 ± 10,2*
АлДГ	10,3 ± 0,7	7,33 ± 1,1*	6,8 ± 0,4*	6,0 ± 0,4*	7,7 ± 0,6*	13,6 ± 0,8*+
АДГ _{пр}	9,6 ± 0,6	5,9 ± 0,3*	4,4 ± 0,2*	3,8 ± 0,2*	6,7 ± 0,4*	13,5 ± 2,2+
АДГ _{обр}	21,8 ± 1,8	21,0 ± 2,1	14,2 ± 1,2*	41,3 ± 3,6*	18,1 ± 1,4	36,0 ± 2,6*+

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с интактными животными ($p \leq 0,05$); + – различия статистически значимы по сравнению с обожженными (20 % п.т.) не леченными животными ($p \leq 0,05$).

Кроме того, при изучаемом варианте обширного ожога обнаружено значимое снижение активности ферментов детоксикации в печени (активность АлДГ снижается на 29 %, активность алкогольдегидрогеназы в прямой реакции – на 38 % по сравнению с интактными животными), приводящее к увеличению высокотоксичных альдегидов и кетонов, а также этанола, промежуточным продуктом метаболизма которого является ацетальдегид. Последний, в свою очередь, ингибирует деятельность фермен-

тов, нарушает структуру и функции плазматических мембран, стимулируя процессы липопероксидации [4, 6].

На следующем этапе работы нами проведена оценка системного метаболического эффекта примененных вариантов местного лечения экспериментального ожога. Установлено, что применяемая при лечении обширных ожогов композиция «тизоль + левоксим» вызывает существенное нарастание активности ЛДГ_{пр} в печени крыс (на 32 % по сравнению с интактными животными и на

45% – по сравнению с животными с термической травмой; $p < 0,05$). В то же время активность ЛДГ_{пр} в печени на 10 сутки после нанесения указанного ожога при лечении только левоксимом ниже показателя интактных животных ($p < 0,05$), соответствуя значению ЛДГ_{пр} животных с ожогом.

Выявлено, что использование композиции «тизоль + левоксим» на 10 сутки после

нанесения обширного ожога способствует значимому увеличению активности АлДГ как по сравнению с интактными, так и обожженными животными (на 32 и 86% соответственно; $p < 0,05$). При лечении только левоксимом активность АлДГ существенно ниже показателя интактных крыс и не отличается от уровня параметра, характерного для нелеченных животных (см. таблицу).

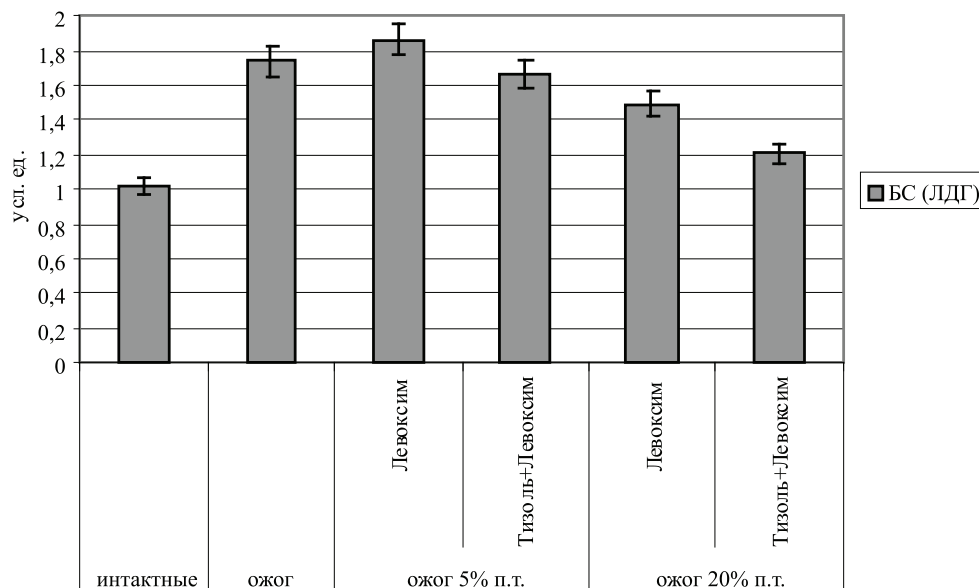


Рис. 1. Уровень балансового соотношения ЛДГ печени в зависимости от примененного варианта местного лечения термической травмы

Оценка состояния печеночных систем детоксикации позволила установить, что активность АлДГ и АДГ существенно зависят от применяемой тактики местного лечения экспериментального ожога. Так, активность АДГ_{пр} при использовании композиции «тизоль + левоксим» значимо возрастает на 10 сутки после ожога как относительно нелеченных, так и интактных животных (на 129 и 41% соответственно; $p < 0,05$). При этом протекание обратной реакции энзима в этих условиях также стимулируется, достигая 179% от уровня, зарегистрированного для обожженных крыс ($p < 0,05$), и 165% от нормы ($p < 0,05$). По нашему мнению, механизм влияния сукцината, компонента левоксима, на активность АлДГ и АДГ связан с восстановлением окислительной способности печени с последующим выведением этанола и ацетальдегида за счет стимуляции цикла Кребса данным метаболитом [4]. Следует отметить, что использование левоксима при местном лечении обширного ожога на 10 сутки после травмы не вызвало существенных изменений активности АДГ_{обр}.

С целью изучения метаболического эффекта обнаруженных сдвигов функционирования ферментных систем печени нами были вычислены балансовые соотношения для ЛДГ и АДГ, указывающие на направленность преобладающих реакций (рис. 1 и 2). На основании данных расчетов установлено, что соотношение «ЛДГ_{обр}/ЛДГ_{пр}» на 10 сутки после поражения в отсутствие лечения составляет 1,74 усл. ед., тогда как у интактных животных этот показатель существенно ниже (1,02 усл. ед.; $p < 0,05$) (см. рис. 1). Подобное смещение параметра указывает на тенденцию к накоплению лактата, который в высоких концентрациях может служить косвенным показателем развития тканевой гипоксии и ацидоза [8, 9]. Обнаружено, что соотношение «АДГ_{обр}/АДГ_{пр}» на 10 сутки после ожога также значительно превышает уровень, характерный для здоровых животных (2,27 усл. ед), составляя 3,41 усл. ед. и косвенно свидетельствуя о накоплении токсических продуктов метаболизма, прежде всего ацетальдегида (см. рис. 2).

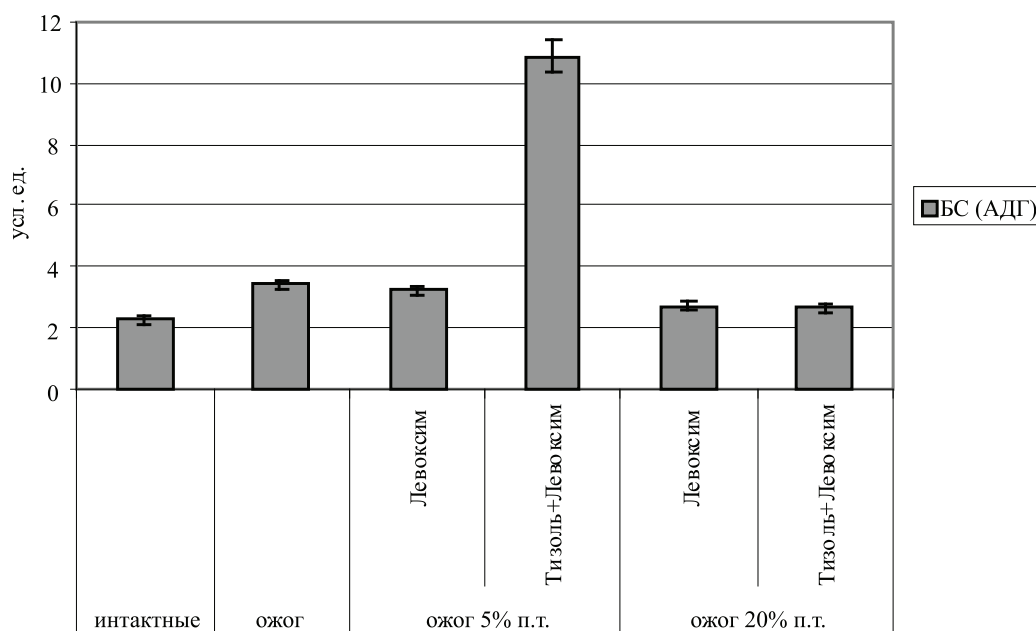


Рис. 2. Балансовое соотношение АДГ печени с учетом использования препарата с перкутанной активностью

Установлено, что применение в качестве местного лечения обширного ожога композиции «тизоль + левоксим» способствует снижению балансового соотношения лактатдегидрогеназы до уровня 1,21 усл. ед. без его полной нормализации ($p < 0,05$ по сравнению со значением показателя, обнаруженным для здоровых крыс), что обусловлено тяжестью полученной животным травмы (см. рис. 1). При лечении только левоксимом подобной тенденции не наблюдали, причем соотношение «ЛДГ_{обр}/ЛДГ_{пр}» падало лишь до 1,49 усл. ед. С наших позиций, более выраженный эффект композиции «тизоль + левоксим» по сравнению с монотерапией обусловлен проводниковыми свойствами тизоля, обеспечивающего повышение биодоступности левоксима в организм. Кроме того, следует подчеркнуть, что действие сукцината натрия, входящего в состав левоксима, опосредуется через дыхательную цепь и нормализацию энергетического метаболизма, реализующихся за счет его способности ингибировать свободно-радикальное окисление липидов клеточных мембран, модулирующего воздействия на мембраносвязанные антиоксидантные ферменты [4].

В отношении алкогольдегидрогеназы тенденции, выявленные для ЛДГ, также регистрируются. Так, при обширном ожоге использование композиции «тизоль + левоксим» способствует частичной нормализации балансового соотношения данного фермента, снижая его уровень до 2,67 усл. ед., однако физиологический диа-

пазон значений ($2,27 \pm 0,19$ усл. ед.) в этом случае также не достигается (см. рис. 2). Тактика лечения, включающего только применение левоксима, демонстрирует аналогичный результат (БС(ЛДГ) = 2,70 усл. ед.).

Дизайн проведенного исследования предусматривал оценку системных реакций печени на применение различных схем местного лечения не только обширного, но и локального ожога (на площади 5% п.т.). Установлено, что применение левоксима в форме монотерапии и в сочетании с тизолем дифференцированно изменяет балансовые соотношения изучаемых ферментов (см. рис. 1 и 2). В частности, соотношение «ЛДГ_{обр}/ЛДГ_{пр}» при тактике монотерапии по завершении лечения составляет $1,86 \pm 0,17$ усл. ед., а при комбинированном ведении экспериментальной ожоговой раны – $1,67 \pm 0,15$ усл. ед., в обоих случаях не достигая контрольных значений (см. рис. 1).

Использование левоксима и композиции «тизоль + левоксим» для местного лечения локального ожога вызывает выраженные сдвиги балансового соотношения алкогольдегидрогеназы по сравнению с интактными животными ($2,27 \pm 0,19$ усл. ед.). Так, при применении только левоксима БС (АДГ) составило $3,23 \pm 0,28$ усл. ед., а в случае использования комбинации «тизоль + левоксим» – $10,87 \pm 0,98$ усл. ед. (см. рис. 2).

С учетом того, что активность АДГ на 10 сутки после нанесения локального ожога, значимо снижаясь как при монотерапии, так и при применении комбинации «левоксим + тизоль» (на 34 и 42 % соответственно;

$p < 0,05$ по сравнению со здоровыми животными), несущественно зависит от варианта лечения, можно заключить, что тактика ведения локальной ожоговой раны не оказывает существенного влияния на активность альдегиддегидрогеназы (см. таблицу).

Заключение

Исследованиями А.О. Войнара установлено, что титан в организме человека также выполняет жизненно важные функции, в том числе и при построении эпителиальной ткани [10]. В этой связи сотрудниками «Общества лабораторных исследований медицинских препаратов» (г. Екатеринбург) Г.П. Лопатиной, И.В. Емельяновой и др. создано новое уникальное средство на основе титана под торговым названием «Тизоль», представляющее собой аквакомплекс глицеросольвата титана $(\text{TiO}_4(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_3(\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3)_{10}(\text{H}_2\text{O})_{40})$ [10].

Результаты показали высокую степень высвобождения вещества из лекарственных комплексов с тизолем [1, 2, 10], причем уникальным свойством тизоля является его высокая транскутанная проводимость [1]. Важно, что тизоль в качестве основы лекарственных веществ сохранял фармакологическую активность, оказывая положительное влияние на репаративные процессы в тканях. С точки зрения практической фармации тизоль интересен тем, что он обладает дифильными свойствами, вследствие чего устойчиво сочетается как с гидрофильными, так и с гидрофобными лекарственными веществами, не образуя токсических соединений [10]. Исследователями показано, что тизоль как металлокомплексное соединение обладает противовоспалительным действием, а наличие в нем связанных молекул глицерина и атома титана обеспечивает протекторное, дегидратирующее, противоотечное и местное анальгезирующее действие. Установлено, что аквакомплекс глицеросольвата титана при смешивании с лекарственными веществами образует с ними устойчивые гели и способствует повышению их активности за счет транскутанных свойств и транспортировки к патологическому очагу [1–3].

Проведенные нами исследования позволяют заключить, что использование композиции «тизоль + левоксим» более эффективно по сравнению с применением только левоксима, что наиболее показательно реализуется при лечении обширных ожогов. При ведении локальных ожогов эффект комбинации, по-видимому, проявляется только в очаге повреждения, не оказывая значимого системного метаболического эффекта. На основании этого можно заключить, что

транскутанный проводник гель «Тизоль» способствует более полному проявлению саногенетических эффектов изучаемой лекарственной композиции, повышая биодоступность левоксима при местном лечении обширных ожогов. В нашем исследовании установлено, что применение изучаемой композиции нормализует энергообеспечение тканей, определяемое по характеру изменения балансового соотношения лактатдегидрогеназы. Следовательно, использование композиции «тизоль + левоксим» при местном лечении обширных ожогов влияет на каталитические и регуляторные свойства оксидоредуктаз, непосредственно определяющих метаболическую адаптацию печени.

Список литературы

1. Бояковская Т.Г., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г. Исследование транскутанной активности кремнийорганического глицерогидрогеля // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С. 267–268.
2. Волков А.А., Ларионов Л.П., Забокрицкий Н.А. с соавт. Разработка и доклиническое изучение инновационных композиций мягкой лекарственной формы на основе диметилдиглицероксисилана при термической травме // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С. 71–73.
3. Разработка фармацевтической композиции мягкой лекарственной формы на основе кремнийтитанорганического глицерогидрогеля и изучение ее влияния на локомоторные функции экспериментальных животных при термическом ожоге / А.А. Волков, Л.П. Ларионов, Т.Г. Хонина и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 6. – С. 257–259.
4. Зарубина И.В., Лукк М.В., Шабанов П.Д. Антигипоксические и антиоксидантные эффекты экзогенной янтарной кислоты и аминотиоловых сукцинатсодержащих антигипоксантов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 3. – С. 313–317.
5. Зимин Ю.В., Сяткин С.П., Березов Т.Т. Молекулярные механизмы метаболической адаптации патологически измененной печени при токсическом гепатите // Вопросы медицинской химии. – 2001. – № 3. – С. 346–352.
6. Кершенгольц Б.М., Серкина Е.В. Некоторые методические подходы к изучению метаболизма этанола // Лабораторное дело. – 1981. – № 2. – С. 126.
7. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии. – М.: ВШ, 1980. – 272 с.
8. Кузин М.И. Синдром системного ответа на воспаление // Хирургия. – 2000. – № 2. – С. 54–59.
9. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 488 с.
10. Смагина Т.А., Москвина Л.М., Туркина Ю.В. Определение скорости высвобождения лекарственных веществ из Тизоля // Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль: Мат. межрегион. научно-практ. конф. – Екатеринбург, 2003. – С. 49–56.
11. Ушакова Т.А. Адаптивные реакции у тяжелообожженных в условиях интенсивной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 56 с.
12. Khonina T.G., Safronov A.P., Shadrina E.V. et al. Mechanism of structural networks in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates // J. of Colloid and Interface Science. – 2012. – Vol. 365. – P. 81–89.

References

1. Bojakovskaja T.G., Larionov L.P., Honina T.G. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*, 2009, no 2, pp. 267–268.
2. Volkov A.A., Larionov L.P., Zabokrickij N.A. et al. *Bio-medica*, 2010, no 5, pp. 71–73.
3. Volkov A.A., Larionov L.P., Honina T.G. et al. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*, 2009, no 6, pp. 257–259.
4. Zarubina I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 2012, Vol. 153, no 3, pp. 313–317.
5. Zimin Ju.V., Sjatkin S.P., Berezov T.T. *Voprosy medicinskoj himii*, 2001, no 3, pp. 346–352.
6. Kershengol'c B.M., Serkina E.V. *Laboratornoe delo*, 1981, no 2, pp. 126.
7. Kochetov G.A. *Prakticheskoe rukovodstvo po jenzimologii*. [Practical course of enzymology] Moscow, 1980. 272 p.
8. Kuzin M.I. *Hirurgija*, 2000, no 2, pp. 54–59.
9. Paramonov B.A., Poremskij Ja.O., Jablonskij V.G. *Ozhogi: rukovodstvo dlja vrachej* [Burns: Guide for doctors]. Sankt-Petersburg, 2000. 488 p.
10. Smagina T.A., Moskvina L.M., Turkina Ju.V. *Novye tehnologii v medicine i farmacii. Tizol': Mat. mezhregion. nauchno-prakt. konf.* Ekaterinburg, 2003, pp. 49–56.
11. Ushakova T.A. *Adaptivnye reakcii u tjazhelooobozhzhennyh v usloviyah intensivnoj terapii*. [Adaptive reactions at intensive care of burned patients] Avtoref. diss. ... d. m. n. M., 2008. 56 p.
12. Khonina T.G., Safronov A.P., Shadrina E.V. et al. *J. of Colloid and Interface Science*, 2012, Vol. 365, pp. 81–89.

Рецензенты:

Корягин А.С., д.б.н., профессор кафедры физиологии и биохимии человека и животных ГОУ ВПО «ННГУ им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород;

Мухина И.В., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗСР РФ, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 14.09.2012.

УДК 616.33-002.44:616-053.9

**СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ И УЛЬЦЕРОГЕНЕЗ
В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ****¹Стояков А.М., ²Ильницкий А.Н., ²Бессарабов В.И., ³Жернакова Н.И.,
³Совенко Г.Н., ¹Люцко В.В.**¹Медицинский центр «Ваша клиника», Москва, e-mail: vahaklinika@mail.ru;²АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,
Москва, e-mail: a-ihnitski@yandex.ru;³ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

В исследовании изучены особенности сигнального молекулярного взаимодействия у пожилых людей, страдающих язвенной болезнью. Показано, что при обострении язвенной болезни уровень IFN-α достоверно выше как у больных с *Helicobacter pylori* (HP) – ассоциированной язвенной болезнью, так и в группе пациентов, у которых болезнь не была ассоциирована с этой инфекцией. Изучены зависимости уровня IFN-α от стадии заболевания и ассоциированности с HP-инфекцией. Установлено, что уровни хемокинов MCP-1 и NAF при обострении достоверно повышаются вне зависимости от HP-инфекции. Уровни селектинов GMP-40 и ELAM-1 при язвенной болезни вне зависимости от ее стадии и наличия/отсутствия HP-инфекции изменяются незначительно и достоверно не отличаются от таковых у здоровых пациентов. Сделан вывод, что увеличение концентрации основных сигнальных молекул (провоспалительных цитокинов (IFN-α), хемокинов (MCP-1 и NAF)) может служить показателем тяжести язвенной болезни в пожилом возрасте.

Ключевые слова: язвенная болезнь, цитокины, хемокины, пожилой возраст**SIGNALING MOLECULES AND ULCEROGENESIS IN THE ELDERLY****¹Stojakov A.M., ²Ilitski A.N., ²Bessarabov V.I., ³Zhernakova N.I.,
³Sovenko G.N., ¹Ljucko V.V.**¹«Your clinic» Medical Center, Moscow, e-mail: vahaklinika@mail.ru;²«Gerontology» Research Medical Center, Moscow, e-mail: a-ihnitski@yandex.ru;³Belgorod State University, Belgorod, Russia, e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

The study investigated the signal characteristics of the molecular interactions in elderly people suffering from peptic ulcer disease. It is shown that with acute condition peptic ulcer IFN-α level was significantly higher in patients with *Helicobacter pylori* (HP) – associated peptic ulcer disease and in patients whose disease was not associated with the infection. The dependence of the level of IFN-α from the stage of disease and the association with HP-infection described. Found that levels of chemokines MCP-1 and NAF during exacerbation was significantly increased regardless of the HP-infection. The levels of selectin GMP-40 and ELAM-1 in peptic ulcer disease, regardless of its stage and the presence / absence of HP infection vary slightly and not significantly different from those in healthy subjects. It was concluded that increasing the concentration of the major signaling molecules (proinflammatory cytokines (IFN-α), chemokines (MCP-1 and NAF)) may be an indicator of the severity of ulcer disease in the elderly.

Keywords: peptic ulcer disease, cytokines, chemokines, advanced age

Соматическая патология в пожилом возрасте имеет свои особенности, связанные с наложением патогенеза заболеваний на естественные процессы старения [5]. Одной из актуальных проблем современной геронтологии и гериатрии является язвенная болезнь (ЯБ). ЯБ представляет собой чрезвычайно сложную медицинскую научную проблему, которая и в настоящее время до конца ещё не решена [2]. ЯБ относится к числу широко распространенных внутренних заболеваний. Так, по данным мировой статистики, она охватывает 6–10% населения экономически развитых стран [7].

Современная демографическая ситуация характеризуется увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста в обществе. По прогнозам, в обозримом будущем 30% населения Европы будет старше 65 лет. Особенно большая продолжительность

жизни наблюдается в индустриально развитых странах. По данным ВОЗ, ожидаемая продолжительность жизни по достижении 65 лет составляет сейчас 16,7 лет, а по достижении 80 лет – более 8 лет [3]. Учитывая этот факт, можно ожидать и рост количества пациентов пожилого возраста, страдающих ЯБ. Рост заболеваемости ЯБ подтвержден и в других исследованиях [1].

Как известно, процессы старения, связанные с изменениями нейроиммунноэндокринных взаимодействий в желудочно-кишечном тракте, способствуют развитию его патологии. Данные литературы свидетельствуют об актуальности и необходимости изучения местных механизмов гормонального гомеостаза при экзогенных и эндогенных воздействиях. Моделируя определенное функциональное состояние эндокринных клеток, можно, по-видимому,

тем самым создавать определенные условия, ускоряющие или, наоборот, замедляющие процессы старения желудочно-кишечного тракта и ульцерогенеза в нем [4].

Таким образом, часто рецидивирующее течение, наличие тяжелых осложнений и преждевременная инвалидизация больных, высокая частота ЯБ у пожилых, неизученность нейроиммуноэндокринных взаимодействий при ЯБ в пожилом возрасте, необходимость поиска более эффективных схем терапии ЯБ у пожилых больных определяют как медицинскую, так и социально-экономическую значимость настоящего исследования [6, 7].

Цель исследования – изучить особенности нейроиммуноэндокринного статуса у пожилых больных, страдающих ЯБ.

Материал и методы исследования

Исследуемую группу пожилых больных, страдающих ЯБ, сформировали из 178 человек (мужчин – 132, женщин – 46) в возрасте от 60 до 74 лет; средний возраст составил $64,3 \pm 3,2$ года. Критерии включения в группу: наличие неосложненной ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки, возраст 60–74 года. Критерии исключения: осложненное течение ЯБ (обоснование – в задачи исследования включено изучение консервативных методик терапии ЯБ).

Всем этим пациентам были проведены общеклинические, эндоскопические, биохимические и иммуноферментные исследования, а 54 из них – иммуногистохимические исследования в биоптатах из слизистой оболочки (СО) желудка.

Также была сформирована контрольная группа из 32 добровольцев пожилого возраста (мужчин – 18, женщин – 14, средний возраст – $62,2 \pm 1,8$ года) без соматической патологии, которым были проведены общеклинические, биохимические и иммуноферментные исследования, а 17 из них – также и иммуногистохимические исследования в биоптатах из СО желудка.

Для выполнения поставленных целей и задач обследование проводили: в стадии обострения (до начала терапии); в стадии клинко-эндоскопической ремиссии (через 2 недели от начала терапии); в стадии истинной ремиссии (через 1–1,5 мес. после окончания терапии). Всем пациентам перед включением их в ту или иную группу проводилось общеклиническое обследование: сбор анамнеза жизни и заболевания, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, копрограмма и анализ кала на скрытую кровь, рентгеноскопия органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек.

Верификацию диагноза и стадии заболевания проводили с помощью эндоскопической эзофагогастродуоденоскопии. Осуществляли морфологическую оценку состояния СО желудка, двенадцатиперстной кишки и оценку степени обсемененности *Helicobacter pylori* (НР), иммуногистохимические, биохимические, иммуноферментные исследования, математико-статистическую обработку результатов.

Результаты исследования и их обсуждение

Сигнальное молекулярное взаимодействие при ЯБ в пожилом возрасте

Уровень провоспалительного цитокина интерферона α (IFN- α) в контрольной группе составил $130,2 \pm 56,8$ пг/мл. При обострении ЯБ уровень IFN- α был достоверно выше ($395,2 \pm 39,7$ пг/мл у больных с НР-ассоциированной ЯБ и $299,2 \pm 20,1$ пг/мл в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НР-инфекцией, $p < 0,05$).

В стадии клинко-эндоскопической ремиссии наблюдалось снижение уровня IFN- α : недостоверное ($p > 0,05$) у больных с НР-ассоциированной ЯБ – до $274,7 \pm 58,0$ пг/мл и достоверное ($p < 0,05$) в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НР-инфекцией – до $162,8 \pm 8,4$ пг/мл. В стадии истинной ремиссии наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня IFN- α как у больных с НР-ассоциированной ЯБ, так и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НР-инфекцией, – до $171,0 \pm 26,3$ пг/мл и $156,7 \pm 10,4$ пг/мл соответственно, и эти значения достоверно не отличались от таковых у пациентов контрольной группы. Таким образом, обострение ЯБ характеризуется выраженным повышением уровня провоспалительного цитокина IFN- α в кровотоке, а в динамике ее течения наблюдается снижение IFN- α до практически нормальных значений. Однако восстановление уровня IFN- α происходит разными темпами.

Уровень моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) в контрольной группе составил $1,08 \pm 0,23$ нг/мл, нейтрофил-активирующего фактора (NAF) – $3,09 \pm 0,18$ пг/мл. При обострении ЯБ уровень MCP-1 был достоверно выше ($3,92 \pm 0,37$ нг/мл у больных с НР-ассоциированной ЯБ и $2,92 \pm 0,21$ нг/мл в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НР-инфекцией, $p < 0,05$). В стадии клинко-эндоскопической ремиссии наблюдалось снижение уровня MCP-1: недостоверное ($p > 0,05$) у больных с НР-ассоциированной ЯБ – до $3,57 \pm 0,56$ нг/мл и достоверное ($p < 0,05$) в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НР-инфекцией – до $1,14 \pm 0,34$ нг/мл. Уровень NAF снизился достоверно ($p < 0,05$) в обеих группах пациентов: у больных с НР-ассоциированной ЯБ – до $4,45 \pm 1,26$ пг/мл и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НР-инфекцией, – до $4,27 \pm 1,11$ пг/мл.

В стадии истинной ремиссии наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней МСР-1 и NAF как у больных с НР-ассоциированной ЯБ, так и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НР-инфекцией, – соответственно до $1,22 \pm 0,34$ и $1,11 \pm 0,43$ нг/мл для МСР-1, до $3,16 \pm 0,32$ и $3,12 \pm 0,16$ пг/мл для NAF. Эти значения достоверно не отличались от таковых у пациентов контрольной группы.

Таким образом, обострение язвенной болезни характеризуется выраженным повышением уровней хемокинов МСР-1 и NAF в кровотоке, а в динамике ее течения наблюдается снижение уровней этих сигнальных молекул до практически нормальных значений. Однако восстановление уровней хемокинов происходит различными темпами как в зависимости от типа хемокина, так и от наличия/отсутствия НР-инфекции. Восстановление уровня NAF наблюдается уже в стадии клинко-эндоскопической ремиссии, в то время как уровень МСР-1, достоверно не отличающийся от такового в контрольной группе, достигается только к периоду истинной ремиссии.

В нашем исследовании мы изучали молекулы адгезии из группы селектинов: GMP-40 (sP-селектин) и ELAM-1 (sE-селектин). Уровень GMP-40 и ELAM-1 в контрольной группе составил $51,4 \pm 11,0$ и $512,6 \pm 41,3$ нг/мл соответственно. При обострении ЯБ достоверного повышения уровней данных молекул не происходило: уровень GMP-40 составил $65,3 \pm 18,3$ нг/мл у больных с НР-ассоциированной ЯБ и $56,3 \pm 14,2$ нг/мл в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НР-инфекцией; для ELAM-1 – $499,3 \pm 28,4$ и $516,7 \pm 31,0$ нг/мл соответственно.

В стадии клинко-эндоскопической ремиссии уровень селектинов также достоверно не отличался от такового в контрольной группе: у больных с НР-ассоциированной ЯБ – $66,2 \pm 18,1$ нг/мл и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НР-инфекцией, – $55,2 \pm 7,1$ нг/мл для GMP-40, для ELAM-1 – $496,1 \pm 30,2$ и $506,5 \pm 33,8$ нг/мл соответственно.

В стадии истинной ремиссии уровень селектинов в кровотоке также не отличался от такового в контрольной группе: у больных с НР-ассоциированной ЯБ и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НР-инфекцией, – для GMP-40 $56,2 \pm 9,4$ и $53,0 \pm 9$ нг/мл, для ELAM-1 – $498,9 \pm 29,2$ и $508,7 \pm 17,4$ нг/мл соответственно.

Таким образом, достоверных изменений уровня селектинов в кровотоке у пациентов как с НР-ассоциированной ЯБ, так и у боль-

ных, не имеющих НР-инфекции, не наблюдалось ни в период ремиссии, ни в период обострения. Эти показатели оставались стабильными на протяжении всего периода лечения пациентов.

Выводы

1. Уровень IFN- α при обострении достоверно повышается как у пожилых пациентов с НР-ассоциированной ЯБ, так и при ЯБ без НР-инфекции. Причем повышение этого провоспалительного цитокина более значимо при НР-инфекции. Нормализация показателя при отсутствии обсемененности НР происходит уже к стадии клинко-эндоскопической ремиссии, а при наличии НР-инфекции – только к периоду истинной ремиссии. Уровни хемокинов МСР-1, NAF при обострении достоверно повышаются как у пациентов с НР-ассоциированной ЯБ, так и при ЯБ без НР-инфекции. Нормализация МСР-1 при отсутствии обсемененности НР происходит уже к стадии клинко-эндоскопической ремиссии, а при наличии НР-инфекции – только к периоду истинной ремиссии. Уровень NAF нормализуется к стадии клинко-эндоскопической ремиссии.

2. Уровни селектинов GMP-40 и ELAM-1 при ЯБ вне зависимости от ее стадии и наличия/отсутствия НР-инфекции меняются незначительно и достоверно не отличаются от таковых у здоровых пациентов.

3. Восстановление уровня большинства сигнальных молекул нейроиммуноэндокринной системы происходит только к периоду истинной ремиссии, но не в стадии клинко-эндоскопической ремиссии. Это свидетельствует о напряженности нейроиммуноэндокринных взаимодействий, как в стадии обострения, так и в стадии клинко-эндоскопической ремиссии и о необходимости пролонгирования медикаментозной терапии вплоть до наступления истинной ремиссии.

4. Увеличение концентрации основных сигнальных молекул – провоспалительных цитокинов (IFN- α), хемокинов (МСР-1 и NAF) – может служить показателем тяжести ЯБ в пожилом возрасте, а определение их уровня использоваться для оценки состояния пациентов в динамике, наряду с клинко-эндоскопической динамикой.

Список литературы

1. Звягинцева Т.Д. Язвенная болезнь: вопросы применения анксиолитиков в комплексной терапии // Здоров'я України. – 2009. – № 4. – С. 32.
2. Малиновская Н.К. Новые патогенетические подходы к терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н.К. Малиновская, С.И. Рапопорт, А.А. Лакшин // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 16–21.

3. Максимова Т.М. Современное состояние, тенденции и перспективные оценки здоровья населения. – М.: ПЕР СЭ, 2002. – 192 с.

4. Трофимов А.В. Молекулярная биология нейроэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения / А.В. Трофимов, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – СПб.: Система, 2004. – 158 с. – (Молекулярная нейроиммуноэндокринология).

5. Влияние метаболического комплекса на физическую работоспособность лиц с ускоренным старением сердечно-сосудистой системы / Д.Ф. Чеботарев, О.В. Коркушко, В.Б. Шатило и др. // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 358–364.

6. Шептулин А. Особенности клинической картины и течения язвенной болезни в пожилом и старческом возрасте / А. Шептулин // Врач. – 2005. – № 1. – С. 13–14.

7. Malfertheiner P. Peptic ulcer disease / P. Malfertheiner, F.K. Chan, K.E. McColl // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374, № 9699. – P. 1449–1461.

References

1. Zvjaginceva T. D. *Zdorov'ja Ukraini*, 2009, no. 4, p. 32.
2. Malinovskaja N.K., Rapoport S.I., Lakshin A.A. *Russkij medicinskij zhurnal*, 2005, Vol. 7, no. 1, pp. 16–21.
3. Maksimova T. M. *Sovremennoe sostojanie, tendencii i perspektivnye ocenki zdorov'ja naselenija* [Current status,

trends and projections of population health]. M.: PER SJE, 2002. 192 p.

4. Trofimov A.V. *Molekuljarnaja biologija nejroendokrinnih kletok zheludочно-kishechnogo trakta v modeljah prezhddevremennogo starenija* [Molecular biology of neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract in the older models of premature]. Trofimov A.V., Knjaz'kin I.V., Kvetnoj I.M. SPb.: Sistema, 2004. 158 p. (Molekuljarnaja nejroimmunojendokrinologija [Molecular neyroimmunoendokrinologiya]).

5. Chebotarev D.F., Korkushko O.V., Shatilo V.B. et al. *Zhurn. AMN Ukraini*, 2000, Vol. 6, no. 2, pp. 358–364.

6. Sheptulin A. *Vrach*, 2005, no. 1, pp. 13–14.

7. Malfertheiner P., Chan F.K., McColl K.E. *Lancet*, 2009, Vol. 374, no. 9699, pp. 1449–1461.

Рецензенты:

Иванова М.А., д.м.н., профессор-консультант медицинского центра «Ваша клиника», г. Москва;

Чеботарев П.А., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности человека УО «Полоцкий государственный университет», г. Полоцк.

Работа поступила в редакцию 06.09.2012.

УДК 615.21 + 615.85

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЕЖИМЕ САМОЛЕЧЕНИЯ БОЛИ НА МЕСТНОМ УРОВНЕ

Сулейманов С.Ш., Шамина Я.А.*КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
Министерства здравоохранения, Хабаровск, e-mail: m260203@rambler.ru*

Самолечение лекарственными препаратами – одна из ключевых проблем общественного здравоохранения. С одной стороны, самолечение – важный ресурс здравоохранения, с другой – совокупность рисков, связанная с применением как ОТС-препаратов, так и рецептурных препаратов отпускаемых в российских аптечных организациях (в большинстве своем) без рецепта врача. В работе исследованы распространенность и причины самолечения болевых синдромов по результатам анкетирования посетителей аптек, выявлены предпочтения покупателей и рекомендации фармацевтических работников по выбору обезболивающих препаратов на региональном уровне. Полученные данные выявили высокий процент самолечения болевых синдромов среди населения. Использование рецептурных НПВП в режиме самолечения боли – результат как самостоятельного выбора потребителя, так и возможного выбора (решение остается за покупателем) по рекомендации фармацевтических работников.

Ключевые слова: боль, самолечение, нестероидные противовоспалительные препараты

CLINICO-PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF NON-STEROID ANTI- INFLAMMATORY DRUGS IN PAIN SELF-TREATMENT AT LOCAL LEVEL

Suleymanov S.S., Shamina Y.A.*Ministry of Public Health of the Khabarovsk Territory «Territorial State Budget Educational Institution of
Additional Professional Education» Postgraduate Institute for Public Health Workers,
Khabarovsk, e-mail: m260203@rambler.ru*

Self-medication medicines is one of the key public health issues. On the one hand, self-medication is an important resource for health, with another set of risks associated with the use of the OTC-drugs and prescription medications in the Russian chemist's organizations (mostly) without prescription. In work are investigated prevalence and the reasons of self-treatment of pain syndromes by results of questioning of visitors of drugstores, preferences of buyers and the recommendation of pharmacists for choice analgetics at regional level are revealed. The obtained data revealed high percent of self-treatment of pain syndromes among the population. Use of prescription NSAID in a mode of self-treatment of pain – result of an independent choice of the consumer, and a choice (possible, the decision remains for the buyer) according to the recommendation of pharmacists.

Keywords: pain, self-medication, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Боль – чувство знакомое практически каждому человеку, чувство неприятное, а в некоторых случаях – невыносимое. Около 90% всех заболеваний связано с болью. По данным разных исследователей, от 7 до 64% населения периодически испытывают чувство боли, а от 7,6 до 45% страдают рецидивирующей или хронической болью [1]. Желание каждого, кто страдает от боли, – сделать все что угодно, чтобы она прекратилась. В большинстве случаев решение данной проблемы начинается с самостоятельного применения обезболивающих препаратов – самолечения [3, 4, 5]. Препаратами «первой линии» для купирования болевых синдромов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [2].

Цель исследования – изучить распространенность и причины самолечения болевого синдрома среди жителей Хабаровского края, выявить предпочтения покупателей аптек и рекомендации фармацевтических работников по выбору обезболивающих препаратов.

Материалы и методы исследования

В период с октября 2010 г. по октябрь 2011 г. проводилось анкетирование посетителей аптек (критериями исключения являлись фармацевтические и медицинские работники) и фармацевтических специалистов, работающих в аптечных организациях Хабаровского края. В исследовании проанализированы 410 анкет посетителей аптек и 380 анкет фармацевтических работников.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение распространенности болевых синдромов среди посетителей аптечных организаций Хабаровского края и применения обезболивающих препаратов проводилось по специально разработанным анкетам, включающим несколько блоков вопросов (рис. 1).

Результаты статистической обработки данных анкетирования посетителей аптек, относящихся к основным социально-демографическим характеристикам, представлены на рис. 2.

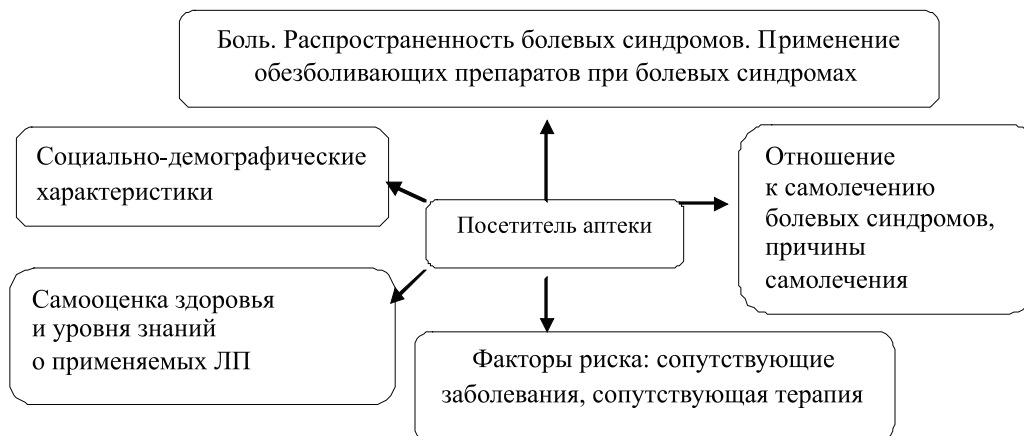


Рис. 1. Концепция анкеты для исследования посетителей аптек

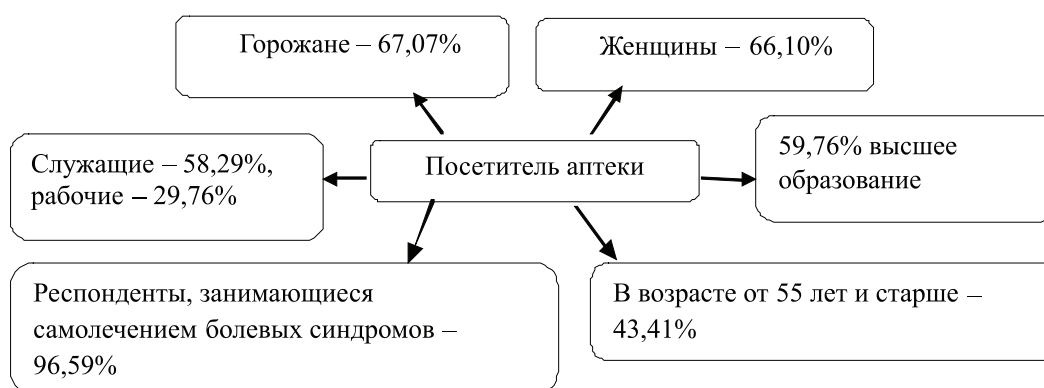


Рис. 2. Социально-демографический портрет проанкетированных посетителей аптек

На вопрос «Часто ли Вы испытываете боль?» 159 (38,78%) человек опрошенных ответили – часто, 251 (61,22%) – редко. По распространённости виды боли (по данным

анкетирования посетителей аптек и фармацевтических работников) распределились следующим образом: головная боль, боль в спине, боли в суставах, мышечная боль и т.д. (рис. 3).

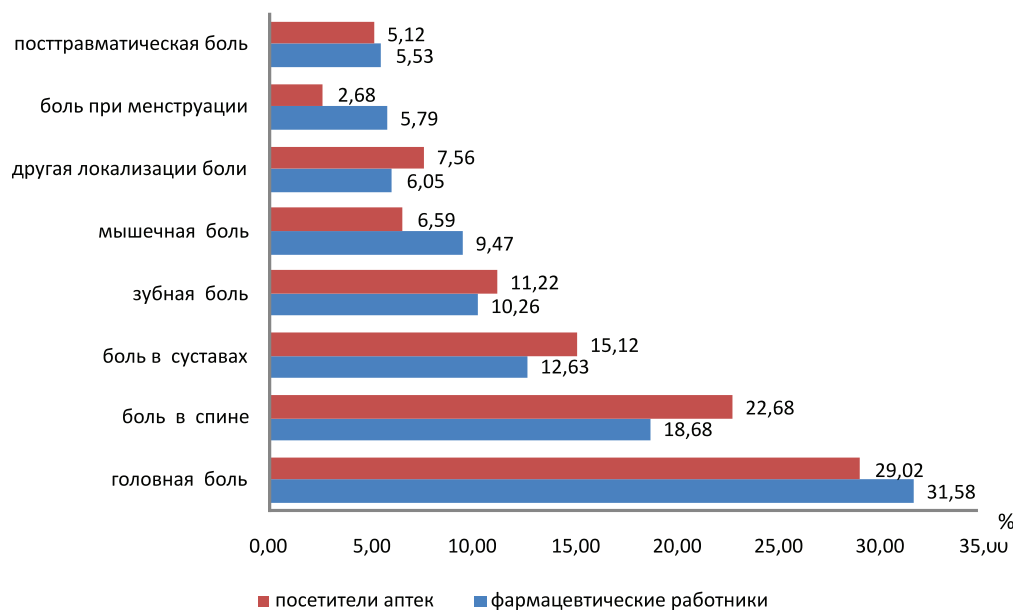


Рис. 3. Распространённость боли по результатам анкетирования посетителей аптек и фармацевтических работников

В результате исследования установлено, что лишь 21,46 % посетителей аптек (на момент анкетирования) приобретают анальгетики по назначению врача, а 78,54 % – в режиме самолечения. В целом же из 410 проанализированных анкет 96,59 % респондентов в повседневной жизни занимаются самолечением болевых синдромов.

Основными причинами самолечения болевого синдрома названы: нехватка времени для посещения врача (38,38 %), низкое качество медицинской помощи в поликлинике (27,27 %), слабые болевые ощущения (18,94 %), дополнительные денежные затраты при обращении к врачу (назначения на исследования, требующие материальных затрат) (15,40 %).

Приобретая обезболивающие лекарственные препараты (ЛП), 31,31 % респондентов основывают свой выбор на личном опыте, 25,76 % – на рекомендациях, когда-то данных врачом, 19,7 % – на рекомендациях фармацевтических работников, 12,88 % – исходя из стоимости лекарственного препарата, 5,56 % – на совете знакомых, 4,8 % – на рекламе в СМИ.

Основными критериями выбора ЛП для устранения боли 39,65 % опрошенных назвали эффективность, 23,23 % – безопасность, 20,45 % – быстроту наступления эффекта, 11,11 % – удобство применения, 5,56 % – стоимость лекарственного препарата.

Чаще всего для устранения головной боли респонденты ($n = 341$) применяли лекарственные препараты: – цитрамон (26,1 %), метамизол натрия (14,96 %), пенталгин-Н (12,32 %), ибупрофен (12,02 %), андипал (8,21 %), кеторолак (7,62 %); для купирования боли в спине ($n = 298$) предпочтения отдавались: диклофенаку натрия (36,58 %), кетопрофену (14,43 %), нимесулиду (12,08 %), кеторолаку (8,72 %), мелоксикаму (7,38 %), ибупрофену (4,03 %). При болях в суставах респонденты ($n = 158$) применяли: диклофенак натрия (35,44 %), нимесулид (23,42 %), кеторолак (11,39 %), мелоксикам (9,49 %), ибупрофен (8,23 %), индометацин (3,16 %), при мышечных болях ($n = 145$): кетопрофен (31,72 %), диклофенак натрия (15,17 %), ибупрофен (13,10 %), нимесулид (6,9 %), ибупрофен (6,21 %), кеторолак (4,83 %). Для устранения зубной боли ($n = 141$) 48,94 % респондентов использовали кеторолак, 31,21 % – метамизол натрия, 11,35 % – пенталгин-Н, 4,26 % – ибупрофен. Лекарственные препараты выбора при посттравматическом болевом синдроме ($n = 72$): кеторолак (29,17 %), кетопрофен (23,61 %), метамизол натрия (12,50 %), диклофенак натрия (8,33 %), ибупрофен (по 5,56 %). При мен-

струальных болях ($n = 155$) 33,55 % респондентов использовали кеторолак, 13,55 % – метамизол натрия, 11,61 % – ибупрофен, 9,68 % – седалгин-нео, 9,03 % – солпадеин, брал – 8,39 %, 5,16 % – пенталгин-Н, 1,29 % – ацетилсалициловую кислоту.

Следует отметить, что 44,39 % опрошенных имеют сопутствующие заболевания, из которых 45,05 % составляет гипертоническая болезнь, 17,58 % – заболевания желудочно-кишечного тракта, 13,19 % – заболевания почек, 9,34 % – сахарный диабет, 4,95 % – бронхиальная астма, 1,1 % – заболевания печени.

Побочные действия (ПД) при приеме НПВП отмечали 14,88 % опрошенных респондентов, из них: 27,87 % приходились на диклофенак натрия, по 18,03 % ПД на индометацин и кеторолак, 9,84 % – на мелоксикам, по 6,56 % – на метамизол натрия и ацетилсалициловую кислоту. Большая часть ПД (63,93 %) проявлялась со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастриальной области, диспептические расстройства, изжога), 19,67 % – в виде аллергической реакции (кожные реакции – сыпь), 8,2 % – со стороны сердечно-сосудистой системы (отеки, повышение артериального давления).

Принимая во внимание, что процесс самолечения проходит без первичного обращения к врачу, функции контроля за выбором ЛП (из числа безрецептурных), его эффективностью, а главное, безопасностью и правильностью применения лежит на фармацевтических работниках, как первичном звене здравоохранения.

Вторым этапом нашего исследования стало изучение рекомендаций фармацевтических работников в выборе обезболивающих препаратов в режиме «по требованию». Основные советы фармацевтических работников: при головной боли – ибупрофен (24,47 %), цитрамон (18,95 %), кеторолак (16,32 %), метамизол натрия (11,58 %), андипал (7,37 %), пенталгин-Н (6,84 %); боль в спине – диклофенак натрия (23,95 %), нимесулид (18,95 %), мелоксикам (16,32 %), кетопрофен (15,53 %), кеторолак (13,68 %); для купирования боли в суставах: нимесулид (25,79 %), диклофенак натрия (19,47 %), кеторолак (13,16 %), мелоксикам (11,05 %), кетопрофен (8,42 %); при зубной боли: кеторолак (39,47 %), метамизол натрия (19,47 %), солпадеин (11,05 %), пенталгин-Н (7,89 %), ибупрофен (6,84 %), парацетамол (4,74 %); при менструальных болях: ибупрофен (21,58 %), кеторолак (16,32 %), брал (12,11 %), метамизол натрия (11,58 %).

Как показали наблюдения, большая часть рекомендаций фармацевтических ра-

ботников при выборе НПВП для устранения боли ограничивалась выявлением локализации боли без выяснения возможной причины, длительности болевого синдрома, сопутствующих заболеваний, перечислением имеющихся в ассортименте аптечной организации обезболивающих препаратов, без информирования о возможных побочных действиях при приеме рекомендуемого ЛП и т.д. Интересно отметить тот факт, что 27,89% провизоров, фармацевтов при рекомендациях в выборе НПВП руководствуются действующим законодательством, эффективностью препарата – 18,95%, ценой ЛП – 17,37%, безопасностью анальгетика – 12,11%.

Выводы

Проведенное исследование показало использование рецептурных НПВП в режиме самолечения боли как результат самостоятельного выбора потребителя, так и возможного выбора (окончательное решение принимает покупатель) по рекомендации фармацевтических работников. Возможный исход такой «самотерапии» – сомнительная эффективность, высокий риск развития побочных действий с непредсказуемым исходом. Низкая образованность населения в вопросах самопомощи и самопрофилактики свидетельствуют о необходимости внедрения комплекса образовательных мер по безопасному и эффективному использования безрецептурных лекарств (разработка рекомендаций по выбору ЛП в режиме самолечения, проведение школ-семинаров и т.д.). Ненадлежащий отпуск ЛП из аптечных организаций требует жесткого контроля со стороны государства, разработки и внедрения единых алгоритмов оказания фармацевтической помощи для профилактики и лечения легких расстройств, при которых не требуется профессиональная лечебная помощь

Список литературы

1. Алексеев В.В. Локальная терапия в комплексном лечении болевых синдромов // Consilium-medicum. – URL: http://www.hold.consilium-medicum.com/media/consilium/05_08/677.shtml (дата обращения 17.09.2012).
2. Игнатов Ю.Д. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / Ю.Д. Игнатов, В.Г. Кулес. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 250 с.
3. Петров В.И. Прикладная фармакоэпидемиология / под ред. В.И. Петрова. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 384 с.
4. Betsy S. Physician-Patient Communication about Over-the-Counter medicines // Soc.Sci. Med. – 2001. – № 53(3). – P. 357–369.
5. Ozkan O., Hamzaoglu O., Erdine S., Balta E, Domac M. Use of analgesics in adults with pain complaints: prevalence and associated factors // Turkey. Rev SaudePública. – 2009. – № 43(1). – P. 140–146.

References

1. Alekseev V.V. Lokalnaja terapija v kompleksnom lechenii bolevykh sindromov // Consilium-medicum. – URL: http://www.hold.consilium-medicum.com/media/consilium/05_08/677.shtml (dataobraschenija 17.09.2012).
2. Ignatov J.D. Klinicheskaja farmakologija nesteroidnykh protivovospalitelnykh sredstv / J.D. Ignatov, V.G. Kukes. – M.: GJEOTAR-MEDIA, 2010. 250 p.
3. Petrov V.I. Prikladnaja farmakojepidemiologija / pod red. V.I. Petrova. M.: GJEOTAR-MEDIA, 2008. 384 p.
4. Betsy S. Physician-Patient Communication about Over-the-Counter medicines. Soc. Sci. Med. 2001; 53(3): 357–369.
5. Ozkan O., Hamzaoglu O., Erdine S., Balta E, Domac M. Use of analgesics in adults with pain complaints: prevalence and associated factors, Turkey. Rev SaudePública 2009;43(1):140–146

Рецензенты:

Ивашев М.Н., д.м.н, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Пятигорск;

Кетова Г.Г., д.м.н, профессор кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Челябинская медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 18.09.2012.

УДК 591.2:616-008:617.57:617.58:616.37-089.87

НАПРАВЛЕННОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МЫШЦ КОНЕЧНОСТЕЙ СОБАКИ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТЭКТОМИИ

Сумкина О.Б., Ходжаян А.Б., Белова Н.Г.

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

Была изучена направленность функциональных изменений в скелетной мускулатуре передней и задней конечностей собак после панкреатэктомии. В асептических условиях собакам выполнялось полное удаление поджелудочной железы. После этого изучались функциональное состояние двуглавой мышцы передней и икроножной мышцы задней конечностей собак, их направленность, глубину и особенности. До операции, а затем в определенные сроки после операции собакам проводили функциональное исследование методом механографии. Оно выявило серьезные нарушения лабильности (функциональной подвижности) скелетной мускулатуры. На механограммах наблюдались изменения ритма мышечных сокращений, снижение их амплитуды, раннее наступление гладкого тетануса, раннее появление пессимальной реакции. Функциональные расстройства в мышцах усиливались с увеличением срока, прошедшего после операции. К концу срока наблюдений в мышцах наблюдалось значительное снижение сократимости, способности поддерживать высокий темп работы, быстрая утомляемость мышц. Анализ материала показал, что полное удаление поджелудочной железы приводит к тяжелым, порой необратимым расстройствам в скелетной мускулатуре и полностью соответствует глубоким структурным изменениям мышц, наблюдаемым в эти сроки.

Ключевые слова: панкреатэктомия, скелетные мышцы, лабильность, функциональная подвижность, пессимум, тетанус

THE DIRECTION OF THE FUNCTIONAL INFRINGEMENTS OF MUSCLES OF THE DOG S LIMBS AFTER PANCREATECTOMY

Sumkina O.B., Hodgajan A.B., Belova N.G.

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

The functional disorders of the skeletal muscles after pancreatectomy were studied. The removal of the pancreas was performed under the abacterial conditions. We investigated the lability (functional mobility) of skeletal muscles of the dog's limbs before and after the operation, using mechanographycal method. The study of lability levels gives us the best possibility to make a deep and complete analysis of the functional changes of the skeletal muscles. In an early stage after the operation on the mechanograms we noticed the disturbance of the rhythm of the muscular contracts, decreasing their level. A plain tetanus revealed itself earlier than in the control period. The more time passed after the operation, the greater and more evident the changes become. A pessimal reaction was revealed at a low frequency level. And at medium and high frequency levels one could see a distinct phenomenon of pessimum or no pessimum at all. Analysis of material shows us that pancreatectomy causes reducing of the functional mobility a disorders of function of the skeletal muscles revealed itself in reducing of the level of contractions, impossibility to maintain high rhythm of the work, fast tiredness. In the back limbs these changes were deeper than in front limbs. As a result- we see serious disturbance of skeletal muscles and a bad long- term prognosis.

Keywords: skeletal muscles, pancreatectomy, functional mobility, disorders, contraction, pessimum, tetanus

В последние годы мы наблюдаем значительное увеличение количества операций, выполняемых на поджелудочной железе, однако надежды и оптимизм хирургов по поводу этих операций продолжался недолго. По мере увеличения числа операций у хирургов появилось большое количество претензий как к самой операции, так и к ее отдаленным результатам [1, 2, 3, 4, 9, 10, 11]. Столь неоднозначное отношение хирургов к панкреатэктомии понятно. Это сложная техника операции, тяжелый послеоперационный период и проблемы в отдаленном будущем, но главное – это вопрос о метаболических сдвигах в различных органах и системах, которые появляются после операции. К сожалению, этот вопрос изучен недостаточно. А между тем у многих больных после панкреатэктомии на первый план выходят боли и слабость в скелетных мышцах, особенно нижних ко-

нечностей, их гипотония, тремор. Нередко можно наблюдать нарушение чувствительности, выпадение сухожильных рефлексов [6]. Но на фоне таких проявлений, как нарушение регуляции сахаров, почечно-печеночная недостаточность, мышечные проявления часто отходят на второй план, а иногда и вовсе остаются без внимания. В то же время исследования многих отечественных и зарубежных ученых, изучавших функцию скелетных мышц панкреатэктомизированных животных, показали, что у них наблюдается снижение мембранного потенциала мышечных волокон. Происходящее при этом нарушение синтеза ацетилхолина приводило к нарушению способности мышц развивать тонический компонент сокращения.

Главной задачей нашего исследования было изучение характера и направленности функциональных нарушений скелетных

мышц собаки после панкреатэктомии в эксперименте.

Панкреатэктомия выполнялась собакам в асептических условиях, под общим обезболиванием, по методике, разработанной на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии [7].

Наиболее широкие возможности глубокого и всестороннего анализа функциональных сдвигов в скелетной мускулатуре дают те методы, которые учитывают изменение уровня лабильности, т.е. физиологической активности мышц [5]. Именно этот метод мы использовали у экспериментальных животных для выявления функциональных нарушений. Определение лабильности проводили до операции и на 3, 5, 8, 10, 20 суток после операции и далее ежемесячно.

В условиях нашего эксперимента наиболее рациональным оказалось определение лабильности методом механографии. Сущность его состоит в сравнении амплитуды сокращений мышц, которую они способны развить в ответ на их прямое или не прямое раздражение электрическими импульсами низкой, умеренной и высокой частоты. В качестве импульсного источника электрических раздражений использовали универсальный импульсатор УЭИ-1. Система регистрации представляла собой совокупность специально сконструированного электропневмодатчика, электропневмопреобразователя ЭДП-2 и электрокардиографа ЗЭКСПЧ-3 [8].

Животные фиксировались в специальном станке. В качестве объекта исследования были выбраны двуглавая мышца передней конечности и икроножная мышца задней конечности собаки. В первую оче-

редь определяли порог возбудимости мышц и область их максимальных механических сокращений. В этой области и проводили фиксацию датчиков. Напряжение импульсов воздействия устанавливали постоянным в течение всего эксперимента и принимали равным напряжению порога чувствительности, увеличенному на 25 %. Частота раздражений находилась в пределах 0,5–1200 Гц. Изменение частоты производили во время пауз между раздражителями. Воздействие каждой частотой продолжалось 3 секунды, перерыв между раздражениями составил 5 секунд.

У контрольных собак на механограмме наблюдались четкие одиночные сокращения мышц (рис. 1). При низких частотах раздражения (5–15 Гц) сокращения мышц принимали характер зубчатого тетануса, а начиная с 15 Гц переходили в гладкий тетанус. При изменении частоты сокращений от 15 до 20 Гц амплитуда мышечных сокращений нарастала и на частоте 30 Гц становилась максимальной. Для икроножной мышцы оптимум частоты составил 25 Гц, для двуглавой – 28 Гц. Дальнейшее, после оптимальной, увеличение частоты раздражений приводило к падению высоты амплитуды сокращений, т.к. эта новая частота оказывалась выше уровня лабильности мышц. Момент понижения амплитуды сокращений (пессимум) физиологически отождествляется с моментом торможения. Начальные явления пессимума у контрольных собак наступали на частоте 30–40 Гц. Полного пессимума у здоровых животных получить не удалось даже при высоких частотах раздражения.

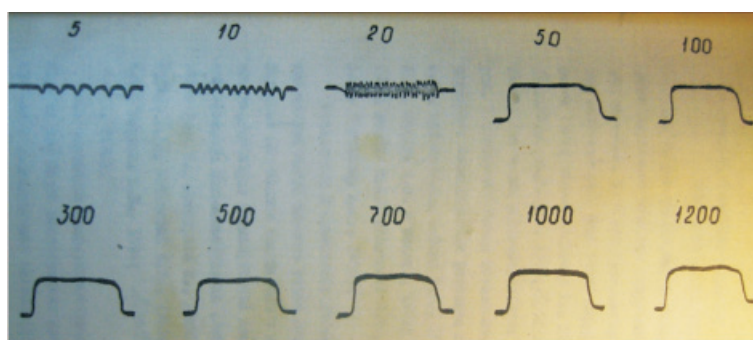


Рис. 1. Механограмма двуглавой мышцы передней конечности контрольной собаки

Через 3-е суток после панкреатэктомии было зафиксировано лишь более раннее по сравнению с контрольными животными появление зубчатого тетануса. Однако на 8-й послеоперационный день на механограмме уже хорошо заметны признаки изменения ритма мышечных сокращений. Уже на частоте 10–15 Гц в икронож-

ной мышце отмечается гладкий тетанус и трансформация ритма. В двуглавой мышце передней конечности собаки тетанус появляется на частоте 15–20 Гц. Явление начального пессимума – 130–1200 Гц. Это свидетельствует о том, что уже через неделю после операции у панкреатэктомизированных собак наблюдается снижение

функциональной подвижности исследуемых мышц.

На второй неделе после операции мы наблюдали значительное снижение массы тела собак, 26,5% исходной массы. И функциональные показатели в это время характеризуются вялостью ответной реакции мышц на раздражение и снижением амплитуды ответных импульсов.

Через 8–13 суток после операции гладкий тетанус появляется уже на частоте 10–11 Гц и к концу 2-й недели даже на частоте 8 Гц. Явление начального и умеренного пессимума видны во всем диапазоне высоких частот, что определенно свиде-

тельствует о снижении лабильности исследуемых мышц.

К 20 дню после операции общее состояние оперированных собак резко ухудшается. Существенно снижается масса тела, собаки вялы, ослаблены, однако у всех сохраняется повышенный аппетит и жажда. На механограмме (рис. 2) видны вялые одиночные сокращения сниженной амплитуды с трансформацией ритма. Переход зубчатого тетануса в гладкий осуществляется на частоте 20 Гц. На этой же частоте прослеживаются явления начального пессимума, а на средних (50–100 Гц) и высоких частотах (300–1200 Гц) – явление выраженного пессимума.

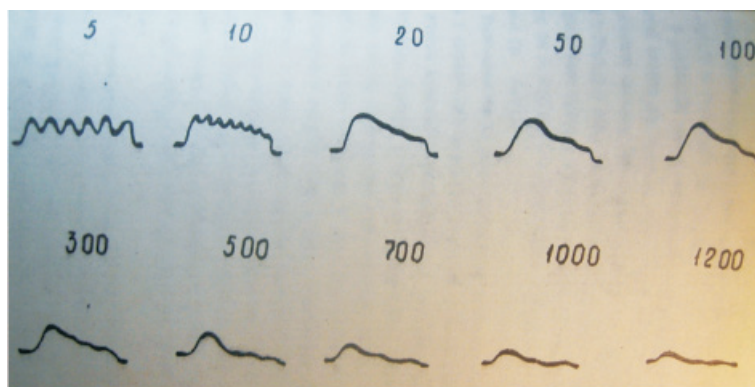


Рис. 2. Механограмма двуглавой мышцы передней конечности собаки через 20 суток после панкреатэктомии

Следует отметить, что после панкреатэктомии срок жизни оперированных животных без заместительной терапии редко превышал 1 месяц.

К концу первого месяца после операции на механограмме (рис. 3) видно, что пессимальная реакция наступает у собак намного раньше, чем прежде. Эта реакция выявляется при редких частотах раздражения, которые у контрольных собак не вызывают трансформацию амплитуды мышечных по-

тенциалов. Достоверное снижение потенциалов отмечается уже на частоте 20 Гц, а начиная с 500 и до 1200 Гц – явление полного пессимума. Оптимальной реакции на механограмме в этот период зафиксировать не удалось. Т.о., механограмма свидетельствует, что лабильность исследуемых мышц через месяц после удаления ПЖЖ снижается весьма значительно. Это объясняет вялость, адинамию, тремор мышц, которые мы наблюдали у собак в указанный период.

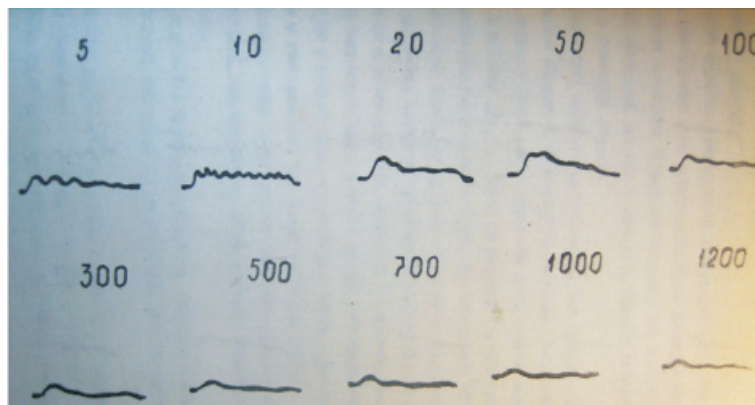


Рис. 3. Механограмма двуглавой мышцы передней конечности собаки через 30 суток после панкреатэктомии

Анализ материала, полученного при изучении функции двуглавой мышцы передней конечности и икроножной мышцы задней конечности собак, свидетельствует о том, что панкреатэктомия рано приводит к нарушению функции этих мышц, причем в мышцах задней конечности эти изменения были выражены более значительно. Способ механографии позволил зафиксировать ярко выраженное снижение функциональной подвижности мышц.

Удаление поджелудочной железы, а также обширные ее резекции должны сопровождаться тщательным функциональным исследованием скелетной мускулатуры, особенно нижних конечностей. А это вполне возможно выполнить у больных в клинике методом миографии. Это позволит вовремя диагностировать нарушение функции мышц и применить обоснованное воздействие на скелетную мускулатуру, правильно выбрав заместительную терапию. Такое воздействие будет способствовать улучшению исходов хирургических вмешательств на ПЖЖ и повысит эффективность лечения подобных больных.

Список литературы

1. Аглуллин И.Р., Тазиев Р.Н., Исмаилов А.А. Панкреатодуоденальная резекция в онкологической клинике // Материалы I съезда онкологов стран СНГ. – М., 1996. – 330 с.
2. Бондаренко В.Н. Опыт вмешательства на поджелудочной железе при выполнении комбинированных операций с низкой послеоперационной летальностью // Материалы I съезда онкологов стран СНГ. – М., 1996. – С. 330–331
3. Методика панкреатодуоденальной резекции и тотальной дуоденопанкреатэктомии / М.В. Данилов, В.С. Помелов, В.А. Вишневецкий и др. // Хирургия. – 1990. – № 10. – С. 94–100.
4. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. – М.: Медицина 1995. – 502 с.
5. Веденеева И.В. Роль механографии в комплексной оценке функционального состояния мышц при острой ишемии конечностей // Острая ишемия и ранние посттравматические расстройства. – М., 1978. – 68:68.
6. Клинико-электрофизиологическое изучение состояния нервно-мышечной системы у больных сахарным диабетом I и II типов / В.Я. Неретин, С.В. Котов, Л.В. Петина, и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – 97:2:34:38.
7. Поляк Р.И. К методике удаления поджелудочной железы в эксперименте // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1959. – № 1. – С. 79–80.
8. Сумкина О.Б. Функциональные нарушения мышц задней конечности собаки после резекции центрального отдела поджелудочной железы // Актуальные вопросы травматологии, ортопедии, хирургии. – Ставрополь, 1998. – 142 с.
9. Чернявский А.А., Ершов В.В., Стражнов А.В. Панкреатодуоденальная резекция и тотальная дуоденопанкреатэктомия в хирургии рака желудка // Хирургия. – 2002. – № 6. – С. 17–21.
10. Cameron J.L., Pitt H.A., Yeoch J. At al. One Handred and Forty-Five Concecutive Pancreaticoduodenectomies Without Mortality // Ann. Surg. – 1993. – 217:5: 430–438.
11. Doerr R.J., Yildiz I., Flint L.M. Pancreaticoduodenectomy: University Expirience and Resident Education // Arch Surg. – 1990. – 125: 4: 463–465.

References

1. Aglullin I.R., Taziev R.N., Ismagilov A.A. *Materialy I slezda onkologov stran SNG*. (Proceedings of the I Congress of Oncologists CIS.) M, 1996, p. 330.
2. Bondarenko V.N. *Materialy I slezda onkologov stran SNG*. (Proceedings of the I Congress of Oncologists CIS.) M, 1996, pp. 330–331.
3. Danilov M.V., Pomelov V.S., Vishnevskij V.A. idr. *Hirurgija*, 1990, no 10, pp. 94–100.
4. Danilov M.V., Fedorov V.D. *Hirurgija podzheludochnoj zhelezy* [Pancreatic surgery]. M: Medicina 1995; 502 p.
5. Vedeneeva I.V. *V kn. Ostraja ishemija i rannie postishemicheskie rasstrojstva* [In. Acute ischemia and early postischemic disorders.] Moscow, 1978/ p68.
6. Neretin V.Ja., Kотов S.V., Petina L.V., i dr. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* 1999, Vol97, no. 2, pp. 34–38.
7. Poljak R.I. *Zhurnal Patologicheskaja fiziologijaije k sperimental'naja terapija.*, 1959, no. 1, pp. 79–80.
8. Sumkina O.B. *V sbornike: Aktual'nye voprosy travmatologii, ortopedii, hirurgii*. [In the book: Issues traumatology, orthopedics surgeons.] Stavropol', 1998, p. 142.
9. Chernjavskij A.A., Ershov V.V., Strazhnov A.V. *Hirurgija* 2002, no 6, pp. 17–21.
10. Cameron J.L., Pitt H.A., Yeoch J. At al. One Handred and Forty-Five Concecutive Pancreaticoduodenectomies Without Mortality // Ann. Surg 1993, 217:5: 430–438.
11. Doerr R.J., Yildiz I., Flint L.M. Pancreaticoduodenectomy: University Expirience and Resident Education // Arch Surg 1990, 125: 4: 463–465.

Рецензенты:

Вафин А.З., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь;

Щетинин Е.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 21.09.2012.

УДК 613.95:616–006:616-036.22

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Ходжаян А.Б., Федько Н.А., Агранович Н.В., Гевандова М.Г.

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

Несмотря на высокое внимание медиков мира к проблеме злокачественных заболеваний, онкологическая ситуация в мире, в том числе и в России, остается неблагоприятной. Ежедневно в мире регистрируется около 12 млн новых случаев рака (ВОЗ и МАИР), а в нашей стране – приблизительно 480 тысяч. Анализ заболеваемости раком указывает, что в Западной Европе и Северной Америке на отдельных территориях имеет место не только стабилизация ситуации, но и некоторое снижение смертности, чего не скажешь о Российской Федерации. Очень тревожно выглядит ситуация, связанная с распространением онкопатологии среди детского населения, которая занимает второе место в структуре детской смертности у детей и составляет 1 случай на 1 млн. Это гораздо выше, чем в экономически развитых странах. Раннее выявление злокачественных новообразований различной локализации в детском возрасте является необходимым условием улучшения результатов лечения и реабилитации таких пациентов, уменьшения частоты формирования тяжелых осложнений и оптимизации качества их жизни, повышения эффективности профилактических программ. Разработка мероприятий по предупреждению, диагностике и терапии онкологической патологии предполагает, прежде всего, изучение ее региональных эпидемиологических аспектов, в том числе показателей заболеваемости, распространенности и смертности.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, лейкозы, онкопатология, заболеваемость, специализированная помощь

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF ONCOLOGICAL PATHOLOGY AND WAYS OF IMPROVEMENT OF SPECIALIZED AID TO CHILDREN

Hodzhayan A.B., Fedko N.A., Agranovich N.V., Gevandova M.G.

The State Budget Educational Establishment of Higher Professional Education «The Stavropol State Medical Academy» of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (SEBE HPE StSMA), Stavropol, e-mail: uchpro@stgma.ru

Despite the high attention of the medical specialists of the world to the problem of malignant diseases, cancer situation in the world, including Russia, remains unfavorable. Daily in the world nearly 12 million new cases of cancer (WHO and IARC) are registered and about 480 thousand in our country. Analysis of the incidence of cancer indicates that in Western Europe and North America in particular territories, not only stabilization of the situation takes place, but also a reduction in mortality, but not so in the Russian Federation. Very disturbing is the situation related to the spread of cancer pathology among children, which takes the second place in the infant mortality rate in children and makes 1 case per 1 million children. It is much higher than in economically developed countries. Early detection of malignant tumors of different localization in children is the necessary condition in improvement of treatment results and rehabilitation of such patients in decreasing of incidence of severe complications and optimization of their life quality and effectiveness of prophylaxis programs. Development of measures of prevention, diagnosis and therapy of oncological pathology proposes, first of all, the study of its regional epidemiological aspects, including indices of morbidity, prevalence and mortality.

Keywords: malignant tumors, leukosis, oncopathology, morbidity, specialized aid

Злокачественные опухоли занимают второе после травм и отравлений место в структуре детской смертности у детей в возрасте 5–14 лет [1, 4, 5]. В среднем по стране этот показатель составляет 45 на 1 млн детского населения, что значительно превышает его значения в экономически развитых странах. Более 65 % случаев запущенности обусловлено незнанием вопросов детской онкологии педиатрами и врачами общей практики [8]. За последнее десятилетие рост детских онкологических заболеваний в РФ составил более 20 %, в год впервые заболевает около 3 тыс. пациентов [7]. Федеральные программы по оказанию специализированной помощи детям внедряются точно лишь в отдельных регионах и крупных городах РФ, их не всегда ожида-

емая эффективность во многом определяется отсутствием регистра больных, низким уровнем или нецелевым финансированием оснащения и медикаментозных средств, другими объективными причинами.

Современное все нарастающее антропогенное воздействие резко ухудшает экологическую ситуацию, а загрязняющие окружающую среду продукты повышают заболеваемость самой чувствительной и ранимой части населения – детей. Согласно данным экспертов ВОЗ, 75–90 % случаев возникновения злокачественных новообразований связано с воздействием экологических факторов преимущественно химической природы. Эту патологию наряду с другими заболеваниями (врожденные пороки развития, эндокринные, аллерги-

ческие) относят к экоассоциированной, а сведения о частоте и динамике этих заболеваний являются надежным индикатором качества окружающей среды. Известно, что длительное влияние поллютантов химической природы даже в низких дозах рассматривается как стрессовый фактор, способствующий развитию и реализации различных патологических механизмов, приводящих к иммунологическим, биохимическим, генетическим и другим изменениям, возникающим на всех стадиях онкогенеза [2]. Результатами многочисленных исследований убедительно доказана роль генетических и внешнесредовых факторов в развитии опухолевого процесса. Вместе с тем изучение конкретных факторов риска, воздействующих на организм родителей и ребенка, учитывающих региональную специфику, еще недостаточно, а полученные сведения из различных регионов не всегда сравнимы, а порой и противоречивы.

Предварительная оценка уровня заболеваемости, состояния медицинской помощи детям с онкопатологией свидетельствуют об имеющихся существенных резервах региональной системы здравоохранения как в отношении раннего выявления и предупреждения, так и эффективного лечения онкологической патологии у детей Ставропольского края, где за последние 20 лет более 3000 детей потеряно от онкологических заболеваний [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение региональных особенностей отдельных эпидемиологических показателей онкологической патологии у детей для совершенствования специализированной медицинской помощи.

Материал и методы исследования

Изучены динамика заболеваемости и смертности, поло-возрастная структура, локализация, особенности течения опухолевого процесса у детей в возрасте от рождения до 17 лет с онкологической патологией за 6-летний период (2006–2011 гг.) в различных районах Ставропольского края, а также частота и характер медико-социальных (генетических, средовых и перинатальных) факторов, влияющих на развитие злокачественных новообразований в детском возрасте. Статистическому анализу подвержена медицинская документация Ставропольского краевого онкологического диспансера, детской краевой клинической и городских больниц (учетные статистические формы № 112/у, 003/у, 027/у, 030-6/у, 027-1/у, данные ЗАГС об умерших больных, результаты опроса с помощью специально разработанной анкеты родителей, официальные статистические данные. Изучение локализации онкопатологии осуществлялось в соответствии с МКБ-10. Ретроспективному анализу подвержено 388 историй болезни детей с лейкозами, болезнями лимфатической системы и прочими опухолевыми процессами, поступивших за анализируемый

период в отделения детской краевой больницы. Учитывая обязательный порядок направления на госпитализацию вновь выявленных (или подозреваемых) случаев допускали, что число таких госпитализаций косвенно отражало показатель заболеваемости данной патологией.

Результаты исследования и их обсуждение

В структуре «госпитальной» онкологической патологии доля больных лейкозами составила 47,7%, заболеваний лимфатической системы – 10,3%, другой онкопатологии – 42,0%. Доля лейкозов в группе заболеваний кроветворной и лимфатической ткани составила 82,2%, что вдвое превышает средние общероссийские показатели и может свидетельствовать о региональной специфике распространенности этой патологии. Опухоли мягких тканей по данным госпитализации, занимали вторую позицию и встречались в 12,9%, неходжкинские лимфомы – в 6,4%. Опухоли почки диагностированы у 5,2% поступивших в стационар, опухоли ЦНС и периферической нервной системы – с одинаковой частотой – по 3,4%, лимфома Ходжкина – у 3,1%, опухоли печени – у 1,5%, опухоли костей и суставных хрящей – у 1,3%, другая локализация в целом – у 6,4%. Онкологическая патология не подтверждалась у 7,9% госпитализированных. Большинство из выявленных пациентов – мальчики, при этом подобные гендерные различия характерны преимущественно для пациентов с лейкозом (мальчиков 54,0%) и лимфогранулематозом (лица мужского пола составили более 2/3 госпитализированных). При другой локализации опухолевого процесса различия по полу не достоверны. Результаты анализа анкет, где отражены сведения родителей пациентов о наследственности, перинатальном анамнезе и постнатальном развитии ребенка, показал достоверные по частоте различия в ответах более чем на 16 вопросов у детей разного пола при существенном преобладании негативных факторов у мальчиков.

Как показали результаты исследования, наиболее опасным по развитию лейкозов является у мальчиков первый год жизни, возраст от 3 до 4 лет, возрастной промежуток 10–14 лет, причем самое большое число заболеваний приходится на пациентов 11 лет. У девочек такими критическими периодами являются возрастные группы первого года, 3–4 лет, 9 и 14 лет. Злокачественные новообразования лимфатической ткани достоверно чаще выявлялись у мальчиков в возрасте 5–9 (30%) и 10–14 (40%). В группе пациентов с онкозаболеваниями другой локализации, напротив, преобладали девочки двух возрастных групп –

0–4 года и 10–14 лет. Таким образом, вне зависимости от локализации опухолевого процесса, наименее уязвимой в отношении риска формирования является возрастная группа старше 14 лет, где эта патология встречалась у 4,6% девочек и 1,84% мальчиков. Такая возрастная закономерность формирования опухолевого роста отчасти объяснима с позиции выделения критических периодов онтогенеза и становления иммунной защиты [3]. Это обстоятельство целесообразно учитывать при разработке профилактических программ, выработке соответствующих стандартов и порядка оказания специализированной помощи при онкологической патологии, а также при планировании диспансерного наблюдения.

Сравнительный анализ динамики показателей заболеваемости среди пациентов с указанной локализацией опухолевого процесса, проживающих в условиях города или сельской местности, не выявил существенных различий. Вместе с тем в целом среди пациентов с онкозаболеваниями лимфатической системы достоверно преобладали городские жители (57,5% в сравнении с сельскими – 42,5%, $p < 0,001$).

В 2006 г. показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в Ставропольском крае на 7,6% превышал среднероссийский уровень (соответственно 352,6 и 327,8 на 100 тыс. населения), а в 2010 г. – снизился на 3,8% (347,7 и 361,6% на 100 тыс.), преимущественно за счет сельского населения. Вместе с тем в 2010 году в сравнении с 2009 г. в 13 из 43 территорий края показатель заболеваемости увеличился и наиболее интенсивно в г. Ессентуки, Невинномыске и Ставрополе, а также в районах Апанасенковском, Грачевском, Изобильненском и Новоалександровском. Достоверно ниже заболеваемость выявлена в городах Железноводск, Лермонтов, Пятигорск и районах Кировском, Курском, Степновском.

Если в большинстве регионов России показатель смертности от изучаемой патологии за анализируемый период вырос в среднем на 1,8%, то в Ставропольском крае – на 8,0% снизился (с 185,9 до 171,0 на 100 тыс. населения), но соотношение «заболеваемость/смертность» выросло как в России, так и в крае (с 1,9 до 2,0). В структуре смертности всего населения новообразования как в среднем в России ($14,5 \pm 0,02\%$), так и в Ставропольском крае ($13,9 \pm 0,19\%$) занимают второе место.

Среди острых клинических форм у детей преобладал лимфобластный лейкоз

(80%), где превалировали формы L-1, L1-2, L-2 (в целом, 72,8%). Миелобластный и недифференцированные формы составили 15–17% (преобладали формы М-2 и М-4, 60%), что отражает общероссийскую тенденцию в структуре острых лейкозов.

Анализ частоты и характера факторов, способствующих формированию онкопатологии, позволил 57,2% пациентов отнести к стандартной группе риска; группу высокого риска составили 32,2% наблюдаемых. Более половины наблюдаемых с лейкозом детей имели осложнения или сопутствующие заболевания (в среднем по 2,5 на одного пациента). При этом, как правило, причиной госпитализации являлись проявления последних, основной диагноз устанавливался в процессе обследования в стационаре – у 35% пациентов по месту жительства, у 60% – в первые 3–4 дня в условиях специализированных отделений детской краевой больницы. Результаты многофакторного корреляционного анализа не выявили тесной связи каких-либо конкретных факторов анте-, – интра – и постнатального периодов с риском возникновения, показателем заболеваемости онкопатологией, локализацией патологического процесса, формой и особенностями клинического течения заболевания у детей всех возрастных групп. Вместе с тем выявлена сильная статистически достоверная взаимосвязь отдельных жалоб астено-вегетативного характера (адинамия, слабость, субфебрилитет, экзантемы, существенное снижение аппетита) с наличием у пациентов лейкоза.

Выводы

Разработка мероприятий по предупреждению, диагностике и терапии онкологической патологии предполагает, прежде всего, изучение ее региональных эпидемиологических аспектов, в том числе показателей заболеваемости, распространенности и смертности. Выявленные в результате проведенных исследований отдельные региональные эпидемиологические особенности онкологической патологии у детей должны быть положены в основу совершенствования детской специализированной помощи в Ставропольском крае. Раннее выявление злокачественных новообразований различной локализации в детском возрасте является необходимым условием улучшения результатов лечения и реабилитации таких пациентов, уменьшения частоты формирования тяжелых осложнений и оптимизации качества их жизни, повышения эффективности профилактических программ.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей / Е.М. Аксель, И.А. Горбачева // Вестн. РОНЦ. – 2008. – № 2 (прил. 1). – С. 135-152.
2. Вельтишев Ю.Е. Рост ребенка. Закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения и их коррекция. – М., 1998. – 83 с.
3. Воронцова И.М. Современное состояние, тенденции и проблемы оценки физического развития детей из разных экологических и экономических районов России / И.М. Воронцова, Н.А. Матвеева, Т.М. Максимова // Педиатрия. – 1995. – № 4. – С. 50-51.
4. Двойрин В.В. Информативность показателей состояния онкологической помощи, рассчитанных по статистической отчетности / В.В. Двойрин, Н.М. Бармина, М. Зайченко. – М., 1995. – 32 с.
5. Дурнов Л. Первичная и вторичная профилактика опухолей у детей / Л. Дурнов, В. Байкова, К. Байков // Врач. – 2004. – № 11. – С. 11-13.
6. Настоящее и будущее детской онкологии: резолюция IV съезда детских онкологов России. – М., 2008.
7. Приоритетные направления развития здравоохранения в Ставропольском крае на 2010–2012 годы: краевая целевая программа. – Ставрополь, 2009.
8. Профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных новообразований: лекционный курс в рамках программы «О мерах по развитию онкологической помощи населению РФ» / под ред. М.И. Давыдова. – М., 2006. – 387 с.

References

1. Aksel E.M. Zlokachestvennye novoobrazovaniya u detej / E.M. Aksel', I.A. Gorbacheva // Vestn. RONC. 2008. no. 2, (pril. 1). pp. 135–152.
2. Vel'tihev Ju. E. Rost rebenka. Zakonomernosti, normalnye variacii, somatotipy, narusheniya i ih korrekciya / Ju.E. Vel'tihev. M., 1998. 83 p.

3. Voroncova I.M. Sovremennoe sostojanie, tendencii i problemy ocenki fizicheskogo razvitiya detej iz raznyh jekologicheskikh i jekonomicheskikh rajonov Rossii / I.M. Voroncova, N.A. Matveeva, T. M. Maksimova // Pediatrija. 1995. no. 4. pp. 50–51.

4. Dvojrin V.V. Informativnost pokazatelej sostojanija onkologicheskoy pomowi, rasschitannyh po statisticheskoj otchetnosti / V.V. Dvojrin, N.M. Barmina, M. Zajchenko. – M., 1995. 32 p.

5. Durnov L. Pervichnaja i vtorichnaja profilaktika opuholej u detej / L. Durnov, V. Bajkova, K. Bajkov // Vrach. 2004. no. 11. pp. 11–13.

6. Nastojawee i buduwee detskoj onkologii : rezoljucija IV s'ezda detskih onkologov Rossii. M., 2008.

7. Prioritetnye napravlenija razvitiya zdравоохранenija v Stavropol'skom krae na 2010–2012 gody: kraevaja celevaja programma. Stavropol, 2009.

8. Profilaktika, rannaja diagnostika i lechenie zlokachestvennyh novoobrazovanij: lekcionnyj kurs v ramkah programmy «O merah po razvitiju onkologicheskoy pomowi naseleniju RF» / pod red. M. I. Davydova. M., 2006. 387 p.

Рецензенты:

Батурин В.А., д.м.н., профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ПДО Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь;

Калмыкова А.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 21.09.2012.

УДК 617.11

ФАКТОРЫ РИСКА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Шайзадина Ф.М., Брицкая П.М., Камарова А.М., Алышева Н.О., Кантемиров М.Р.,
Лавриненко А.И., Бейсекова М.М., Кутышева А.Т.

*Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда,
e-mail:epidemiology00@mail.ru*

Проведен статистический анализ гнойных осложнений в исследуемой и контрольной группах больных, который позволил выявить факторы риска, способствующие развитию гнойно-септических инфекций (ГСИ) в послеоперационном периоде. Установлено, что на возникновение ГСИ влияет возраст больных: чем старше возраст, тем достовернее развитие гнойных осложнений. Вместе с тем выявлено, что факторами риска развития послеоперационных гнойных осложнений является количество оперативных вмешательств, период от начала заболевания до оказания больному медицинской помощи, день недели, когда проводилось оперативное вмешательство, время суток выполнения операции, продолжительность пребывания больного в стационаре перед операцией, сопутствующие заболевания у больного, длительность оперативного вмешательства, количество микробных тел в грамме ткани или биологической жидкости, превышающее «критический уровень» 10^5 бактерий. Для достоверности полученных данных в работе использовались корреляционный и регрессионный анализ (коэффициент регрессии). Корреляционный анализ выявил сбалансированную работу некоторых систем макроорганизма, для чего проанализированы результаты внутри- и межсистемных связей.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, гнойно-септические инфекции, факторы риска, послеоперационные осложнения, статистический анализ, исследуемая и контрольная группа

RISK FACTORS, PROMOTE OF DEVELOPING OF NOSOCOMIAL INFECTIONS

Shayzadina F.M., Britskaya P.M., Kamarova A.M., Alisheva N.O., Kantemirov M.R.,
Lavrinenko A.I., Beisekova M.M., Kutisheva A.T.

*Karaganda state medical university, epidemiology and communal hygiene department,
Karaganda, e-mail:epidemiology00@mail.ru*

To study the statistical analysis of the group of patients who has septic complications, which identified the risk factors, contributing to the development of purulent-septic infection infections after the operation period. To found that the occurrence of purulent-septic infection affects patients' age, the older the age, the authentic development of purulent complications. At the same time revealed that the risk factors of developing after operation purulent complications are number of surgical procedures, the period from the onset to the provision of patient care, day of week, when surgery is performed, time of day of the operation, duration of hospital stay before surgery, the patient co-morbidities, duration of surgery, the number of microbial cells in a gram of tissue or body fluid exceeds a «critical level» of 10^5 bacteria. For greater reliability of results in a work used correlation and regression analysis, or coefficient of regression. Correlation analysis revealed balanced operation some of systems of microorganism, which analyzed the results within and interconnections.

Keywords: nosocomial infections, purulent-septic infection, risk factors, after operation complication, statistical analysis, study and control groups

На протяжении многих лет в структуре нозокомиальных инфекций (НИ) ведущее положение занимают гнойно-септические инфекции (ГСИ), возбудителями которых являются условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) [1–2]. Учитывая большое распространение гнойных послеоперационных осложнений, проведено комплексное обследование больных с целью выявления основных факторов риска, способствующих развитию ГСИ. Среди наиболее важных объективных факторов, определяющих возникновение госпитальных ГСИ, выделяют 2 группы: первая – объединяет факторы риска, относящиеся к больному; вторая – связанные с подготовкой и проведением операции [5].

Материалы и методы исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статисти-

ки с вычислением для каждого показателя средней величины (M) и средней ошибки (m). Сравнение полученных показателей проводилось с учетом величины средней ошибки полученного показателя или сравниваемых показателей [3].

Исследуемую группу составили 124 больных, у которых послеоперационный период осложнился развитием ГСИ, и контрольную – 216 больных, послеоперационный период которых протекал без осложнений. Для оценки достоверности разницы между показателями использовали критерий достоверности Стьюдента [4]. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistic 7». Влияние исследуемого фактора риска на заболеваемость ГСИ проводилось с помощью метода корреляционного и регрессионного анализов.

Результаты исследования и их обсуждение

Статистический анализ позволил установить, с одной стороны, факторы риска развития гнойно-септических инфекций

(ГСИ) для больных с различными признаками, а с другой – влияние ряда характеристик на уровень заболеваемости ГСИ.

Первым показателем фактора риска, способствующим развитию послеоперационных осложнений, был возраст. Все больные по возрасту были разделены на следующие группы: первая – 15–24 года, вторая – 25–30 лет, третья – 31–40 лет, четвертая – 41–50 лет, пятая – 51–60 лет, шестая – 61–70 лет и старше 70 лет. Отмечается определенная зависимость возраста больного и вероятности заболевания ГСИ. Между исследуемыми (больные с ГСИ) и контрольными (больные без ГСИ) группами различие было достоверно при вероятности безошибочного прогноза в 3 группе больных – $p < 0,05$, в 4 группе – $p < 0,01$, в 5 – $p < 0,001$, в 6 – $p < 0,001$ и в 7 – $p < 0,001$.

Следующим фактором, влияющим на развитие послеоперационных осложнений, была область локализации патологического процесса. Данный фактор имеет следующие градации: 1 – желудок, 2 – двенадцатиперстная кишка (ДПК), 3 – тонкий кишечник, 4 – толстый кишечник, 5 – печень, 6 – поджелудочная железа, 7 – аппендикс, 8 – желчный пузырь, 9 – прочие локализации. Среднестатистические показатели составили в основной группе $9,3 \pm 0,7$ и контрольной $6,6 \pm 0,3$; $t = 3,5$; $p < 0,01$. В группе больных с послеоперационными осложнениями в 26,4% случаев процесс локализуется в желчном пузыре, в 18,6% – в аппендиксе. В контрольной группе патологический процесс в первую очередь локализуется в аппендиксе – в 27,5%, а затем в желчном пузыре и желудке – по 16,8%.

Вместе с тем риск развития ГСИ зависит от количества оперативных вмешательств больному. Выявлено, что в группе больных с послеоперационными осложнениями в 21,8% случаях были произведены повторные операции, а в 4,0% случаев больные оперировались трижды. В то время как больные без осложнений оперировались только один раз. Фактором риска развития послеоперационных гнойно-септических осложнений является период от начала заболевания до оказания больному медицинской помощи. Так, приведенные результаты показывают, что фактор своевременной госпитализации больного в стационар влияет на заболеваемость ГСИ. Время между началом заболевания и поступлением в стационар условно разделено до 6 часов, от 6 до 12 часов, от 12 до 24 часа и более 2 суток. Послеоперационные осложнения чаще регистрируются у 59,7% больных, поступивших в стационар от 6 до 12 часов

и у 24,2% – от 12 до 24 часов. Больные же без осложнений в 49,2% поступали в стационар до 6 часов от начала заболевания и в 39,6% от 6 до 12 часов.

Достоверно выявлена зависимость риска послеоперационных осложнений от дня недели, когда проводилось оперативное вмешательство. В основной группе больных в 16,9% операции проводились в пятницу, в 17,8% – в субботу и в 15,3% – в воскресенье. В то время как в контрольной группе операции в 17,4% проводились в понедельник, в 15,5% – во вторник и в 18,9% – в среду. Вместе с тем операции, производимые в вечернее время суток, в 39,5% и ночью в 26,6% чаще осложняются гнойно-септической инфекцией. В то время как в группе больных без осложнений операции в 49,1% проводились днем и в 25,0% – вечером.

Продолжительное пребывание больного в стационаре перед операцией является фактором риска развития ГСИ. В основной и контрольной группе больных пребывание больного до 6 часов в стационаре перед операцией 13,7 и 69,8% соответственно. Однако в группе больных с осложнениями пациенты до операции находятся в стационаре в 37,1% случаях в течение 2 суток. Установлено, что чем позже произведено оперативное вмешательство с момента поступления в стационар, тем выше риск развития ГСИ. Средние величины $2,4 \pm 0,1$ и $1,7 \pm 0,1\%$; критерии достоверности $t = 5$; вероятность $p < 0,001$.

Сопутствующие заболевания являются факторами риска развития послеоперационных гнойных осложнений. Анализ больных с послеоперационными осложнениями выявил, что пациенты с сопутствующими заболеваниями составили 66,1% (82 больных), в контрольной группе – 31,9% (37 больных). У больных, имеющих в анамнезе сопутствующие заболевания, чаще регистрируются ГСИ ($t = 3,7$; $p < 0,01$).

Продолжительность операции является одним из факторов риска. Условно время, затраченное на длительность оперативного вмешательства, было разделено таким образом: до 1 часа, от 1 до 2 часа, от 2 до 3 часов и свыше 3 часов. Достоверно установлено, что продолжительность операции увеличивала риск развития ГСИ. Операции продолжительностью более 2 часов чаще осложнялись послеоперационными раневыми инфекциями (показатели составили $108,4 \pm 4,8$ и $90,1 \pm 4,5$; $t = 2,8$; $p < 0,05$). В группе больных с послеоперационными осложнениями в 48,5% продолжительность операции составляла 2 часа и в 32,2% – 3 часа. В контрольной группе в 37,9% – 2 часа и 46,6% – в течение 60 минут.

В развитии послеоперационных раневых инфекций большое значение имеет микробный фактор. Установлено, что у больных, послеоперационный период которых осложнился развитием ГСИ, количество микробных тел в 1 грамме ткани или биологической жидкости превысил «критический уровень» 10^5 бактерий. Отмечена зависимость, выражающаяся в том, что по мере увеличения содержания бактерий в 1 грамме ткани выше 10^5 достоверно увеличивается заболеваемость ГСИ ($t = 10$; $p < 0,001$).

Для выяснения среднестатистических показателей факторов риска нами был проведен анализ заболеваемости в каждой группе больных в зависимости от объема хирургического вмешательства. Больные в зависимости от оперативного вмешательства были разделены на 6 групп: 1 группа – проводилась аппендэктомия, 2 – холецистэктомия, 3 – ушивание перфоративной язвы желудка и ДПК, 4 – лапаротомия и ушивание острой кишечной непроходимости, 5 – лапаротомия и ушивание проникающих ранений органов брюшной полости, 6 – грыжесечение при ущемленных грыжах. Каждая группа больных была разделена на исследуемую, послеоперационный период которой осложнен ГСИ, и контрольную, послеоперационный период которых протекал без осложнений.

В группе больных, которым произведена аппендэктомия, были выявлены достоверные различия в возрасте. Чем старше больной, тем вероятнее риск развития ГСИ, $p < 0,01$. Вместе с тем установлено, что по мере увеличения времени, прошедшего с момента заболевания до операции, увеличивается риск развития гнойных осложнений, $p < 0,001$. Продолжительность операции по времени, достоверно отличается в основной и контрольной группе больных, $p < 0,01$. Оперативные вмешательства с большей продолжительностью чаще приводят к развитию ГСИ у больных, оперированных по поводу аппендэктомии.

При анализе группы больных с холецистэктомией установлено, что у осложненных больных имеется достоверное различие на риск развития ГСИ такого фактора, как возраст $p < 0,05$. Разделив больных по группам крови и резус-фактору, выявлено, что наиболее подвержены риску больные с I (0), II (A) группой крови и положительным резус-фактором ($t = 2$; $p > 0,05$ соответственно). Рассматривая в этой группе влияние на заболеваемость ГСИ времени между началом заболевания и операцией отметим, что по мере увеличения этого времени увеличивается и вероятность риска ГСИ, $p < 0,001$. Вместе с тем, чем больше прове-

дено больному оперативных вмешательств, тем выше риск заболеваемости, $p < 0,001$.

В группе больных, оперированных по поводу перфоративной язвы желудка и ДПК, при изучении заболеваемости в исследуемой и контрольной группе отмечена зависимость возраста с риском развития послеоперационных осложнений, $p < 0,01$. По мере увеличения продолжительности операции и времени поступления в стационар увеличивается вероятность риска развития послеоперационных раневых инфекций $p < 0,05$. Выявлено, что после операции продолжительностью от 2 и более часов риск развития осложнений чаще, $p > 0,05$. Количество оперативных вмешательств является фактором, ведущим к развитию ГСИ, $p < 0,01$.

Рассматривая группу больных, оперированных по поводу острой кишечной непроходимости, установлена зависимость от продолжительности оперативного вмешательства: чем больше потрачено времени на выполнение операции, тем вероятнее возникновение осложнений в послеоперационном периоде, $p < 0,01$.

Анализируя среднестатистические данные в группе больных, оперированных по поводу проникающих ранений органов брюшной полости, нами отмечено, что по мере увеличения времени от момента травмы до оперативного вмешательства есть вероятность развития послеоперационных осложнений ($t = 4,5$; $p < 0,001$). Наибольшему риску заболеть ГСИ подвержены больные, которым выполнялись операции продолжительностью более часа и выше ($t = 4$; $p < 0,001$).

Среднестатистические показатели в группе больных, оперированных по поводу грыжесечения при ущемленных грыжах, достоверно выявлено, что чем больше срок от момента поступления в стационар до операции, тем выше вероятность развития послеоперационных осложнений. Критерий достоверности $t = 2,7$; вероятность – $p < 0,05$. Вместе с тем установлено, что по мере увеличения срока от момента заболевания до оперативного вмешательства выше риск развития ГСИ, $t = 2,3$; $p < 0,05$. Приведенные данные показывают, что операции с большей продолжительностью времени их выполнения ведут к риску развития ГСИ, критерий $t = 2,1$; вероятность – $p > 0,05$.

Для установления большей достоверности полученных результатов, наряду с вычислением среднестатистических показателей, нами проведен корреляционный анализ, который позволил установить в исследуемой группе больных 10 взаимосвязей факторов риска, которые предопределяли

развитие гнойных осложнений. В то время как в контрольной группе – 6 связей, которые влияют на развитие ГСИ. В ходе корреляционного анализа нам удалось увидеть сбалансированную работу некоторых систем макроорганизма, для чего были проанализированы результаты внутри- и межсистемных связей.

Анализируя полученные данные корреляционной связи у больных без ГСИ, установили что процент внутрисистемных связей составил 73,1, в группе больных с послеоперационными осложнениями – 56,2%. Следовательно, у лиц, послеоперационный период которых осложнен развитием ГСИ, количество внутрисистемных связей уступает контрольной группе больных. У больных с инфекционными осложнениями сбалансированная внутрисистемная работа органов менее выражена по сравнению с больными без осложнений.

Данные межсистемных связей показали, что в связи с развитием послеоперационных осложнений в исследуемой группе больных они теряются. Так, в контрольной группе больных связи между другими системами составили 27,3%. Тогда как у больных, послеоперационный период которых осложнен развитием ГСИ, они составили 12,6%. Наряду с перечисленными статистическими методами для достоверности полученных данных в своей работе мы использовали регрессионный анализ, или коэффициент регрессии.

Больные в зависимости от объема хирургического вмешательства были разделены на 6 групп. Для первой группы больных с аппендэктомиями математическое уравнение установило достоверную зависимость, связанную с увеличением времени между началом заболевания и поступлением в стационар. Риск возникновения развития ГСИ был связан с периодом пребывания больного в стационаре ($R = 0,59$; коэффициент Фишера равен $F = 42,1$ (99%), а коэффициент детерминации $D^2 = 53,2\%$). В групповой принадлежности крови у больных с I (0) и II (A) группой крови чаще возникают послеоперационные осложнения. Однако нам не удалось выявить роли групповой принадлежности крови как фактора риска развития ГСИ из-за малого количества больных с III (B) и IV (AB) группой крови. Достоверно установлено, что риск развития ГСИ обратно зависим от опытности оперирующего хирурга ($R = 0,17$; $F = 4,0$ (99%); $D^2 = 13,2$).

Уравнение регрессии для больных с холецистэктомиями определило, что по мере увеличения возраста, времени между началом заболевания до поступления в ста-

ционар, продолжительности операции, количества микробных тел в 1 грамме ткани или биологической жидкости после операции, то есть загрязненности операционного поля, достоверно увеличивается риск заболеваемости ГСИ ($R = 0,29$; $F = 3,62$ (95%); $D^2 = 21,0\%$). Отмечено, что уровень ГСИ повышается при выполнении операции в вечерне-ночное время суток, наличии сопутствующих заболеваний, увеличении срока выполнения операции с момента поступления в стационар ($R = 0,54$; $F = 7,61$ (99%); $D^2 = 47,3\%$).

Результаты анализа в группе больных, оперированных по поводу перфоративной язвы желудка и ДПК, выявили, что риск заболеть ГСИ достоверно зависит от возраста больных: чем старше возраст, тем выше риск. Вместе с тем с увеличением времени обращения за медицинской помощью возрастает заболеваемость ГСИ. Установлено, что возникновение послеоперационных гнойно-септических осложнений увеличивает продолжительность пребывания больного в стационаре. По мере длительности нахождения в реанимационном отделении достоверно увеличивается риск заболеть ГСИ ($R = 0,58$; $F = 12,1$ (99%); $D^2 = 54,0\%$). Далее уравнение регрессии выявило, что риск развития осложнений зависит от загрязненности операционного поля после завершения операции, то есть от количества колоний, образующих единиц в 1 грамме ткани или биологической жидкости. Назначение антибиотиков перед операцией уменьшает возможность заболеть ГСИ. Немаловажную роль в развитии послеоперационных осложнений играют опытность ведущего хирурга и операционной медицинской сестры ($R = 0,39$; $F = 4,27$ (99%); $D^2 = 30,1\%$).

Анализ группы больных, оперированных по поводу острой кишечной непроходимости, показал, что результирующий фактор достоверно зависит от времени суток выполнения операции, в частности, операции, выполняемые в вечернее и ночное время, чаще приводят к гнойным осложнениям. Операции с большей продолжительностью их по времени выполнения приводят к осложнению. Возникшие в послеоперационном периоде ГСИ ведут к удлинению пребывания больного на стационарном лечении, а также нахождению больного в отделении интенсивной терапии ($R = 0,83$; $F = 14,1$ (99%); $D^2 = 77,5\%$). Приведенные результаты установили, что время суток выполнения операции и антибиотикотерапия не влияют на результирующий фактор. Но вместе с тем достоверно выявлено, что по мере загрязнения операционной

раны, в частности, при превышении микробов «критического уровня» увеличивает риск заболеть ГСИ ($R = 0,43$; $F = 4,07$ (95 %); $D^2 = 32,6\%$).

Регрессионный анализ больных, оперированных по поводу проникающих ранений органов брюшной полости, выявил, что операции, проводимые в вечернее и ночное время суток чаще подвержены риску осложнений. Послеоперационные осложнения приводят к длительному пребыванию больных в стационаре ($R = 0,59$; $F = 19,9$ (99 %); $D^2 = 56,6\%$). По мере увеличения продолжительности операции и количества оперативных вмешательств у одного больного увеличивается риск развития послеоперационных гнойных осложнений ($R = 0,24$; $F = 4,49$ (99 %); $D^2 = 19,4\%$).

Рассматривая группу больных, которым выполнены грыжесечения при ущемленных грыжах, установлена зависимость результирующего фактора от продолжительности операции: чем больше затрачено времени на операцию, тем выше риск осложнения. Достоверно выявлено влияние загрязненности операционной раны на возникновение послеоперационных осложнений. Развитие ГСИ ведет к увеличению продолжительности нахождения больного в стационаре ($R = 0,69$; $F = 14,1$ (99 %); $D^2 = 64,3\%$). Уравнение регрессии отмечает увеличение срока производства операции с момента поступления в стационар и с момента начала заболевания, а также день недели, в которой проводилась операция. Оперативные вмешательства, произведенные в конце недели, чаще приводят к развитию ГСИ. Высокая загрязненность операционной раны ведет к увеличению риска развития ГСИ. Послеоперационные осложнения зависят от опытности оперирующего хирурга и медицинской сестры ($R = 0,84$; $F = 27,1$ (99 %); $D^2 = 81,8\%$).

Таким образом, из изложенного выше можно предположить «портрет» больного, который больше подвержен риску заразиться ГСИ. Это пациент мужского или женского пола, старше 50 лет, из сельской местности, с локализацией патологического процесса в аппендиксе или желчном пузыре, имеющих сопутствующие заболевания, поздно госпитализированный с момента начала заболевания, оперируемый в конце недели, экстренно, чаще в вечерне-ночное время, поздно оперируемый с момента заболевания или с момента поступления в стационар и более продолжительно, неоднократно, с количеством микробных тел в 1 грамме

ткани или биологической жидкости, превысившим «критический уровень» (более 10^5). Сочетание двух и более из перечисленных факторов риска у одного больного является одним из способов прогнозирования исхода болезни.

Список литературы

1. Акимкин В.Г., Музыченко Ф.В. Профилактика внутрибольничных инфекций в лечебнопрофилактических учреждениях Министерства обороны Российской Федерации // Военномедицинский журнал. – 2007. – № 9. – С. 51–56.
2. Брусина Е.Б., Рычагов И.П. Эпидемиологическое значение внутрибольничных инфекций в хирургии и роль различных источников инфекции // Главная медицинская сестра. – 2007. – № 9. – С. 97–102.
3. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине (Руководство для авторов, редакторов и рецензентов). Перевод с английского В.П. Леонова // Практическая медицина. – 2011. – 480 с.
4. Марченко Б.И. Здоровье на популярном уровне: статистические методы исследования: руководство для врачей. – М.: Сфинкс, 1997. – 431 с.
5. Особенности эпидемиологии и эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями на современном этапе / Н.А. Семина, Е.П. Ковалева, В.Г. Акимкин, С.В. Сидоренко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4. – С. 22–26.

References

1. Akimkin V.G., Muzychenko F.V. Profilaktika vnutribol'nicnykh infekcij v lechebnoprofilakticheskikh uchrezhdenijah Ministerstva oborony Rossijskoj Federacii // Voenno medicinskij zhurnal. 2007. no. 9. pp. 51–56.
2. Brusina E.B., Rychagov I.P. Jepidemiologicheskoe znachenie vnutribol'nicnykh infekcij v hirurgii i rol' razlichnykh istochnikov infekcii // Glavnaja medicinskaja sestra. 2007. no. 9. pp. 97–102.
3. Lang T.A., Sesik M. Kak opisysvat' statistiku v medicine (Rukovodstvo dlja avtorov, redaktorov i recenzentov). Perevod s anglijskogo pod redakciej V.P. Leonova. Prakticheskajamedicina, 2011. 480 p.
4. Marchenko B.I. Zdorov'e na populjarnom urovne: statisticheskie metody issledovanija: rukovodstvo dlja vrachej. M.: Sfinks, 1997. 431p.
5. Semina N.A., Kovaleva E.P., Akimkin V.G., Sidorenko S.V. Osobennostij epidemiologii i jepidemiologicheskogo nadzora za vnutribol'nicnymi infekcijami na sovremennom etape // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2006. T. 4. pp. 22–26.

Рецензенты:

Шабдарбаева М.С., д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и коммунальной гигиены, Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда;

Кулов Д.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здравоохранения с курсом гигиены и эпидемиологии факультета непрерывного профессионального развития, Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда.

Работа поступила в редакцию 14.09.2012.

УДК 616.62:615.456

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА С ХАРАКТЕРОМ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ С ИЛЕОЦИСТОПЛАСТИКОЙ

¹Шарипов Р.А., ²Латыпов А.М., ¹Миронов П.И.

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Уфа, e-mail: rectorat@anrb.ru;

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница», Уфа, e-mail: rcb@mail.ru

Цель исследования – оценка взаимосвязи характера парентерального питания с течением системного воспалительного ответа у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии с илеоцистопластикой. Дизайн – проспективное контролируемое, рандомизированное одноцентровое исследование. Критерии включения: возраст более 18 лет, рак мочевого пузыря T2-T4, проведение радикальной цистэктомии с илеоцистопластикой по Штудеру. Конечные точки: динамика клинических признаков ССВО, уровня С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО α), и интерлейкина-6 (ИЛ-6)), прокальцитонина (ПКТ). В разработку включено 27 пациентов. 17 больным (основная группа) парентеральное питание осуществлялось препаратом «Нутрифлекс» 48/150 липид. 10 больным (контрольная группа) – глюкозо-солевыми растворами и раствором аминокислот «Аминоплазмаль» 10%. Послеоперационный период сопровождался ростом уровней СРБ и провоспалительных цитокинов. Каких-либо межгрупповых различий в их содержании не отмечено. Как в контрольной, так и основной группе отмечалось практически равное число больных с содержанием ПКТ более 0,5 нг/мл. Авторами установлено, что сбалансированное парентеральное питание в раннем послеоперационном периоде способствует сокращению длительности течения системного воспалительного ответа после радикальной цистэктомии с илеоцистопластикой.

Ключевые слова: системный воспалительный ответ, нутритивная поддержка, радикальная цистэктомия, илеоцистопластика, цитокины

ESTIMATION OF INTERRELATION BETWEEN THE CURRENT SYSTEM INFLAMMATORY RESPONSE AND TYPE OF NUTRITIVE SUPPORT AT RADICAL CYSTECTOMY WITH ILEOTCYSTOPLASTY

¹Sharipov R.A., ²Latypov A.M., ¹Mironov P.I.

¹Bashkortostan State Medical University, Ufa, e-mail: rectorat@anrb.ru;

²Republical clinical hospital, Ufa, e-mail: rcb@mail.ru

The aim of the study was to estimate the interrelation between the type of a parenteral nutrition and a current of the system inflammatory response at patients with cancer of a bladder after a radical cystectomy with ileocystoplasty. Design of investigation was prospective, controlled, randomized unicentral research. 27 patients were included in the study. Criteria of inclusion were age more than 18 years old, a cancer of bladder T2-T4, carrying out a radical cystectomy with ileocystoplasty according to Shtuder. Final points: dynamics of clinical signs of SSVO, level of S-jet protein, pro-inflammatory cytokines (factor of a necrosis of a tumor, and interleukina-6), pro-calcitonin. 17 patients (the main group) received the parenteral nutrition with «Nutrifleks» 48/150 lipid. 10 patients (control group) received the parenteral nutrition with glucoso-salt solutions and solution of amino acids of Aminoplazmal of 10%. The postoperative period was accompanied by growth of levels of S-jet protein and pro-inflammatory cytokines. No intergroup distinctions in their contents was noted. As in control, and the main group almost equal number of patients with the maintenance of pro-calcitonin more than 0,5 μ g/ml was noted. Authors revealed that balanced parenteral nutrition in the early postoperative period promotes the reduction of duration of the system inflammatory response after a radical cystectomy with the ileocystoplasty.

Keywords: system inflammatory response, nutritive support, radical cystectomy, ileocystoplasty, cytokines

Радикальная цистэктомия с одномоментной илеоцистопластикой является одной из тех комбинированных реконструктивно-пластических урологических операций, которые способны индуцировать развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [4].

Принципиальными направлениями лечения ССВО наряду с контролем за состоянием очага воспаления, антибактериальной терапией и обеспечением адекватного транспорта кислорода является поддержание адекватного белково-энергетического

обмена [1]. Известно что, состояние нутритивного статуса в раннем послеоперационном периоде является одним из факторов, способных модулировать течение системного воспаления и влиять на долговременную выживаемость и качество жизни пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ) [2].

Компенсация белково-энергетической недостаточности, возникающей у пациентов после комбинированных реконструктивно-пластических операций на органах брюшной полости и малого таза, требует комплексной нутритивной поддержки уже

в первые дни после операции [2]. Наиболее приемлемым путем решения этой проблемы может явиться организация сбалансированного парентерального питания, способного обеспечить оптимальное соотношение фармаконутриентов [6].

Целью нашего исследования являлась оценка взаимосвязи характера парентерального питания с течением ССВО у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии с одномоментной илеоцистопластикой.

Материал и методы исследования

Дизайн – проспективное контролируемое, рандомизированное одноцентровое исследование. Сроки исследования – с 01.08.2010 по 15.12.2011 года. Критерии включения: возраст более 18 лет, рак мочевого пузыря Т2-Т4, проведение радикальной цистэктомии с одномоментной илеоцистопластикой по Штудеру. Конечные точки: динамика клинических признаков ССВО, уровня С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6)), прокальцитонина (ПКТ).

Критериям включения соответствовало 27 пациентов. Средний возраст больных составил $59 \pm 7,8$ лет. 17 больным (основная группа) парентеральное питание осуществлялось препаратом «Нутрифлекс» 48/150 липид фирмы B.Braun (Австрия) в средней дозе 40 мл/кг со скоростью 75–150 мл/ч, позволяющей восполнить суточную потребность в энергии, незаменимых жирных кислотах, аминокислотах и электролитах. 10 больным (контрольная группа) потребность в энергии, аминокислотах перекрывалась глюкозо-солевыми растворами и раствором аминокислот «Аминоплазмаль» 10% фирмы B. Braun (Австрия) в средней дозе 20 мл/кг со скоростью 70–150 мл/ч. Парентеральное питание проводилось с первых суток послеоперационного периода.

Пациентам проводилась сопоставимая послеоперационная интенсивная терапия, однотипное анестезиологическое обеспечение и продленная перидуральная анестезия в интра- и послеоперационном периоде. Летальных случаев среди больных не было.

Оценка нутритивного статуса осуществлялась на основе рекомендаций приказа МЗ РФ № 330 от 05.08.2003 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях РФ».

Уровень СРБ в крови определялся латексными экспресс-тестами «Humateх CRP» (Германия). Концентрацию провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α (TNF α) и интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментных тест-систем ЗАО «Вектор-БЕСТ» (г. Новосибирск).

Концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в свежей сыворотке крови определяли с помощью полуколичественных тест-систем BRAHMS PCT-Q (Германия).

Статистическую обработку осуществляли с помощью программ STATISTICA 6.0. Значимость количественных различий между двумя группами больных оценивалась по U критерию Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных отмечалась удовлетворительная переносимость препаратов для парентерального питания. Исходный статус больных характеризовался отсутствием признаков системного воспалительного ответа. Максимальная выраженность ССВО (3 симптома из 4) отмечалась на первые сутки послеоперационного периода. Однако у пациентов основной группы длительность течения ССВО составила двое суток, а у больных контрольной группы – трое суток. Сравнительный межгрупповой анализ динамики характера системного воспалительного ответа представлен в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ клинических признаков ССВО у исследуемых больных

Показатели	Группы	Исходно	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки
Температура, °С	Основная	$36,98 \pm 0,39$	$37,21 \pm 0,49$	$37,00 \pm 0,37$	$37,05 \pm 0,49$	$36,83 \pm 0,23$
	Контрольная	$36,97 \pm 0,38$	$37,29 \pm 0,60$	$37,62 \pm 0,53$	$37,83 \pm 0,74$	$37,17 \pm 0,42$
	p	0,90	0,71	0,001*	0,003*	0,01*
ЧСС, мин	Основная	$84,29 \pm 13,35$	$96,35 \pm 9,18$	$88,29 \pm 7,40$	$86,23 \pm 6,21$	$77,00 \pm 7,22$
	Контрольная	$82,10 \pm 12,83$	$98,80 \pm 9,97$	$95,40 \pm 6,94$	$88,60 \pm 7,13$	$84,80 \pm 8,66$
	p	0,67	0,52	0,021*	0,37	0,018*
ЧД, мин	Основная	$18,94 \pm 2,10$	$21,23 \pm 2,70$	$20,76 \pm 2,01$	$19,05 \pm 1,51$	$18,58 \pm 1,62$
	Контрольная	$18,90 \pm 2,23$	$21,80 \pm 2,97$	$21,00 \pm 2,35$	$20,40 \pm 1,83$	$19,80 \pm 1,31$
	p	0,96	0,61	0,78	0,05	0,056
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Основная	$9,32 \pm 3,03$	$16,65 \pm 7,57$	$12,88 \pm 3,87$	$11,24 \pm 4,03$	$9,30 \pm 2,66$
	Контрольная	$8,62 \pm 2,66$	$15,53 \pm 8,15$	$17,00 \pm 5,71$	$15,91 \pm 5,57$	$10,46 \pm 3,04$
	p	0,54	0,72	0,34	0,018*	0,30

Данные табл. 1 позволяют заключить, что в послеоперационном периоде отмечается постепенное восстановление по-

казателей термометрии, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания (ЧД), уровня лейкоцитов крови. Причем уровень

температуры и ЧСС уже ко вторым суткам лечения, а уровень лейкоцитов к третьим суткам оказывается достоверно ниже в основной группе больных. Это свидетельствует о большей тяжести переносимой системной воспалительной реакции у пациентов контрольной группы.

Послеоперационный период сопровождался ростом уровней СРБ и провоспалительных цитокинов, также в динамике отмечается их снижение к 4 суткам интенсивной терапии. Каких-либо межгрупповых различий в их содержании нами не было отмечено (табл. 2).

Таблица 2

Динамика содержания медиаторов воспаления у исследуемых больных

Показатели	Группы	2 сутки	4 сутки
СРБ, мг/л	Основная	114,76 ± 50,18	71,41 ± 21,88
	Контрольная	149,60 ± 42,48	91,60 ± 11,19
	P	0,07	0,052
TNFα, пг/мл	Основная	145,05 ± 25,10	71,41 ± 17,62
	Контрольная	147,30 ± 24,15	80,60 ± 17,44
	P	0,82	0,20
IL-6, пг/мл	Основная	66,52 ± 12,33	31,88 ± 9,49
	Контрольная	76,40 ± 13,40	38,00 ± 10,44
	P	0,06	0,13

То есть нами отмечены однонаправленные тренды изменений степени выраженности синдрома системного воспалительного ответа и содержания медиаторов воспаления у исследуемых больных.

Распределение пациентов в зависимости от уровней ПКТ представлено в табл. 3, из которой видно, что нормальные уровни прокальцитонина в первые сутки после операции выявлены у 14 и у 27 больных, у 8 пациентов отмечается клинически

незначимое увеличение его содержания и только у 3 исследуемых его уровень превышал 2 нг/мл. Как в контрольной, так и в основной группе отмечалось практически равное число больных с содержанием ПКТ более 0,5 нг/мл (4 из 10 пациентов против 7 из 17). К 4 суткам интенсивной терапии соотношение составило 4/10 против 3/17, причем у одного пациента контрольной группы содержание ПКТ превышало 2 нг/мл (см. табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ уровней ПКТ у исследуемых больных

Уровни ПКТ	Группы	2 сутки n, (%)	4 сутки n, (%)
< 0,5 нг/мл	Основная, n = 17	8, (58,8%)	14, (82,4%)
	Контрольная, n = 10	6, (60,0%)	5, (50,0%)
≥ 0,5 – < 2 нг/мл	Основная, n = 17	6, (35,3%)	4, (23,5%)
	Контрольная, n = 10	2, (20,0%)	3, (30,0%)
≥ 2 – < 10 нг/мл	Основная, n = 17	1, (5,9%)	0
	Контрольная, n = 10	2, (20,0%)	1, (10,0%)
≥ 10 нг/мл	Основная, n = 17	0	0
	Контрольная, n = 10	0	0

Анализ динамики распределения уровней прокальцитонина крови позволяет нам заключить, что бактериальный компонент индукции ССВО мог присутствовать только у 3 из 27 больных. Это может свидетельствовать о том, что наиболее вероятной причиной выброса медиаторов воспаления у исследуемых пациентов является опухолевая интоксикация и стрессовый ответ организма на операционную травму.

Вполне возможно, что парентеральное питание с включением липидов в первые

сутки послеоперационного периода способно модифицировать течение ССВО при развитии критического состояния. Причем это положение подтверждается двумя крупными систематическими обзорами [3, 5].

Таким образом, у пациентов, получавших полноценное и сбалансированное парентеральное питание, восполняющее суточную потребность в энергии, незаменимых жирных кислотах, аминокислотах и электролитах, отмечено наиболее бла-

гоприятное течение послеоперационного периода. Возможно, это связано с наиболее эффективной компенсацией системной воспалительной реакции у пациентов основной группы. Одним из вероятных проявлений этого может служить более раннее восстановление нарушенных функций органов и меньшая степень медиатоза (синтеза провоспалительных цитокинов и СРБ).

Выводы

1. Использование полноценного сбалансированного парентерального питания в раннем послеоперационном периоде у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии с одномоментной илеоцистопластикой способствует сокращению длительности и тяжести течения системного воспалительного ответа.

2. Формирование системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии с одномоментной илеоцистопластикой не ассоциировано с инфекцией.

Список литературы

1. Лейдерман И.Н. Современная концепция нутритивной поддержки при критических состояниях. 5 ключевых проблем // Интенсивная терапия. – 2005. – № 1. – С. 44–47.
2. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамашавили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. – М.: Изд. Дом «М-Вести», 2002. – 320 с.
3. Beale R.J., Bryg D.J., Bihari D.J. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome // Crit. Care Med. – 1999. – vol. 27. – P. 2799–2805.

4. Burkhard, F.C., Studer U.E. Orthotopic bladder substitution // Curr. Opin. Urol. – 2000. – № 10. – P. 343–349.

5. Heyland D.K., Novak F., Drover J.W. et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. // JAMA – 2001. – Vol. 286. – P. 944–953.

6. Jeeleebhay K.N. Total parenteral nutrition: potion or poison? // Amer. J Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 74. – P. 160–163.

References

1. Leiderman I.N. Sovremennaya koncepcia nutritivnoi podderzhki pri kriticheskikh sostoyaniyakh: 5 kluchevykh problem // *Intensivnaya terapiya* 2005. 1. pp. 44–47.

2. Popova T.S., Shestopalov A.E., Tamazhashvili T.Sh., Leiderman I.N. Nutritivnaya podderzhka pri kriticheskikh sostoyaniyakh / M.: Izd. dom «M-Vesti» 2002. 320 p.

3. Beale R.J., Bryg D.J., Bihari D.J. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome // Crit. Care Med. 1999. vol. 27. pp. 2799–2805.

4. Burkhard F.C., Studer U.E. Orthotopic bladder substitution // Curr. Opin. Urol. 2000. no. 10. pp. 343–349

5. Heyland D.K., Novak F., Drover J.W. et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. // JAMA 2001. Vol. 286. pp. 944–953

6. Jeeleebhay K.N. Total parenteral nutrition: potion or poison? // Amer. J Clin. Nutr. 2001 Vol. 74. pp. 160–163.

Рецензенты:

Грицан А.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета, г. Красноярск;

Рудакова Э.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней детского возраста Пермской государственной медицинской академии, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 10.09.2012.

УДК 615.36 + 616.32:616.65-002

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СБОРА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ПОЛИОКСИДОНИЙ» В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

Шестаков С.Г., Конопля А.И.*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения и социального развития, Курск, e-mail: sergei.shestakov@mail.ru*

Проведенные нами исследования иммунного и цитокинового статуса у больных хроническим простатитом свидетельствуют о том, что традиционное лечение не способствует нормализации иммунологических показателей и не улучшает качество жизни пациентов. Включение инъекционной формы полиоксидония в традиционное лечение хронического простатита способствует улучшению или нормализации большинства исследованных показателей иммунного и цитокинового статуса за исключением показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, концентрации ИЛ-1 β сыворотки крови и содержания ИЛ-6, ИЛ-1 β секрета предстательной железы. Наиболее эффективным по иммунологическим и клиническим показателям оказался способ лечения хронического простатита с использованием инъекций полиоксидония в сочетании с лекарственным растительным сбором.

Ключевые слова: иммунный статус, цитокиновый статус, хронический простатит, полиоксидоний

USE OF THE MEDICINAL VEGETATIVE COLLECTING FOR RISING OF CLINICAL AND IMMUNOLOGIC EFFICIENCY OF THE PREPARATION «POLIOKSIDONY» IN THERAPY OF THE CHRONIC PROSTATITIS

Shestakov S.G., Konoplya A.I.*Kursk state medical university, Kursk, e-mail: sergei.shestakov@mail.ru*

The researches of the immune and cytokine status carried out by us at patients with a chronic prostatitis testify that traditional treatment doesn't promote normalization of immunologic indicators and doesn't improve quality of life of patients. Including of an injection form a polioksidoniy in traditional treatment of a chronic prostatitis promotes improvement or normalization of the majority of the studied indicators of the immune and cytokine status except for indicators of phagocytic activity of neutrophils, concentration IL-1 β of blood serum and the contents IL-6, IL-1 β a prostate secret. The way of treatment of a chronic prostatitis with use of injections a polioksidoniya in a combination to the medicinal vegetative collecting appeared the most effective on immunologic and clinical indicators.

Keywords: immune status, cytokine status, chronic prostatitis, polioksidony

Хронический простатит (ХП) является одним из наиболее распространенных инфекционных воспалительных процессов мочеполовых органов, которым страдают от 30 до 58% мужчин в возрасте до 50 лет. Для данного заболевания характерно длительное, рецидивирующее течение, приводящее к снижению работоспособности и ухудшению половой функции у большинства больных [9, 10].

На современном этапе существующие методы лечения ХП часто оказываются неэффективными, что объясняется неизученностью некоторых аспектов патогенеза данного заболевания [1]. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что для развития и течения хронического воспалительного процесса в предстательной железе (ПЖ) необходимо определенное изменение иммунологического статуса, а для успешного лечения – его коррекция [7, 13, 14].

Поэтому в настоящее время имеется необходимость в разработке новых патогенетически обоснованных методов лечения ХП, учитывающих характер и степень им-

мунных расстройств у данной категории больных.

Цель – изучение клинико-иммунологической эффективности в комплексной терапии ХП инъекционной формы препарата «Полиоксидоний» в сочетании с лекарственным растительным сбором.

Материалы и методы исследования

Клинические наблюдения выполнены на 39 больных ХП в возрасте от 20 до 50 лет. Контрольная группа состояла из 23 здоровых доноров-добровольцев того же возраста. Клинический диагноз устанавливался на основании субъективных и объективных (по данным лабораторного исследования выделений из уретры, секрета предстательной железы, пальцевого ректального и ультразвукового исследования предстательной железы) симптомов заболевания.

В качестве первичного материала для исследования у мужчин использовали выделения из уретры, соскобы слизистой оболочки мочеиспускательного канала, секрет предстательной железы, который микроскопировали с определением в поле зрения числа лейкоцитов, лецитиновых зерен, наличия эпителия. У больных исключались инфекции, передаваемые половым путем. Все больные подвергались обследованию на сифилис и ВИЧ-инфекцию.

Периферическую кровь доноров и больных собирали из локтевой вены в стерильные пробирки, содержащие гепарин из расчета 20 ЕД/мл крови. Выделение лимфоцитов из полученной крови проводили на градиенте плотности фиколл-верографин [12]. Фенотип лимфоцитов определялся методом иммуноферментного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD22 (В-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки), CD16 (NK-клетки), CD25 (рецептор к ИЛ-2), CD95 (индукторный фактор апоптоза), HLA-DR (поздний маркер активации) [2, 16].

Содержание иммуноглобулинов классов М, G, А в сыворотке крови и иммуноглобулинов классов М, G, А и sIgA в секрете предстательной железы определяли методом радиальной иммунодиффузии, используя диагностический набор ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (г. Москва). Количественная оценка уровней ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4 в сыворотке крови и секрете предстательной железы проводилась с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Фагоцитарную активность нейтрофилов крови оценивали по проценту фагоцитоза (процент фагоцитирующих из 100 подсчитанных нейтрофилов), фагоцитарному числу (среднее количество поглощенных частиц ла-

текса на один фагоцит) и индексу активности фагоцитоза [15]. Функциональную активность нейтрофилов определяли по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) [17].

Степень иммунных расстройств для иммунологических показателей рассчитывали по формуле [5]:

$$\left[\frac{\text{Показатель конкретного больного}}{\text{Показатель, принятый за норму}} - 1 \right] \cdot 100.$$

Если рассчитанная величина имеет знак «минус», у пациента определяется иммунная недостаточность, при знаке «плюс» – гиперфункция иммунной системы. Когда полученная величина лежит в интервале от 1 до 33%, то это соответствует первой степени иммунных расстройств, от 34 до 66% – второй, более 66% – третьей. В последних двух случаях устранение иммунных расстройств обязательно.

С помощью коэффициента диагностической ценности определяли формулу расстройств иммунной системы (ФРИС) путем выбора из всех изученных параметров трех ведущих, наиболее отличающихся от уровня нормы [6]. Рейтинговый алгоритм устанавливали по величине степени иммунных расстройств, для чего исследованные параметры иммунного статуса выстраиваются в порядке снижающейся значимости отличий от заданных значений [5, 6]. Степень изменения иммунологических показателей под влиянием препаратов определялась по формуле [6]:

$$\left[\frac{\text{Процент больных со 2-3 степенью расстройств показателей после базисного лечения}}{\text{Процент больных со 2-3 степенью расстройств показателей после лечения разработанными методами}} - 1 \right] \cdot 100.$$

Если полученная величина имеет знак «плюс» и лежит в интервале от 1 до 33% – это первая степень иммуномодуляции, 34–66% – вторая, более 66% – третья.

До и после лечения пациенты заполняли анкету – систему суммарной оценки симптомов при хроническом простатите (СОС-ХП) [11].

Для оценки результатов лечения и анализа клинико-иммунологической эффективности консервативной терапии все отобранные нами больные были распределены на 3 группы.

Первую группу составили 18 больных ХП, которым проводили традиционное лечение. Больные получали современный антибактериальный препарат группы фторхинолонов – норфлоксацин (по 400 мг, *per os*, 2 раза в сутки в течение 7–10 дней); ферментотерапию (трипсин, 10 мг, 1 раз в день, внутримышечно, на курс – 10 инъекций); ангиопротектор – трентал (по 400 мг, *per os*, 2 раза в сутки в течение 14 дней); витаминотерапию (токоферола ацетат, 300 мг в сутки в течение месяца); физиотерапевтическое лечение (интердин, курс – 10 процедур), массаж предстательной железы (курс – 7–10 сеансов). Эта же группа была группой сравнения эффективности новых способов лечения.

Больные 2-й группы (14 мужчин) кроме традиционной терапии получали новый высокомолекулярный иммуномодулятор полиоксидоний в виде инъекций (внутримышечно 6 мг в 5 мл физиологического раствора через день, на курс – 10 инъекций). Полиоксидоний – оригинальный отечественный препарат, не имеющий аналогов в мире. Впервые синтезирован и разработан в Государственном научном цен-

тре Института иммунологии МЗ РФ, Москва (рег. № 96/302/9, патент РФ № 2073031).

10 больным ХП (3-я группа) в комплексную схему лечения включался помимо инъекций полиоксидония лекарственный растительный сбор (ЛРС), разработанный на кафедрах биоорганической химии и фармакогнозии КГМУ, состоящий из листьев крапивы, тысячелистника, брусники, березовых почек, травы пустырника (100 мл, *per os*, 3 раза в день в течение недели).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни), параметрический критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При первичном осмотре больные ХП предъявляли различные жалобы: на ноющие боли в пахово-мошоночной области, дизурические расстройства (учащенное мочеиспускание, рези при мочеиспускании, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, однократную никтурию), нарушение эректильной функции. При ректальном исследовании отмечалось снижение тонуса предстательной железы, размытость ее контуров, болезненность при пальпации.

При оценке состояния больных с использованием системы СОС-ХП получены

следующие результаты: до лечения отмечены высокие значения таких показателей, как боль, дизурия, индекс симптоматики хронического простатита (ИС-ХП), качество жизни, клинический индекс хронического простатита (КИ-ХП) расценивался как выраженный.

Установлено, что у больных ХП по сравнению со здоровыми донорами наблюдались следующие иммунологические нарушения: умеренное повышение лейкоцитов за счет нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов. Со стороны

Т-клеточного звена иммунитета уменьшение процентного и абсолютного содержания CD4-лимфоцитов, процентного содержания CD3, CD25-клеток, клеток, экспрессирующих поздние маркеры активации (HLA-DR), а также повышение количества клеток-индукторов фактора апоптоза (CD95). Из показателей, характеризующих В-систему иммунитета, наблюдалось уменьшение процентного и абсолютного содержания CD22-лимфоцитов, повышение в сыворотке крови концентрации IgM и А (табл. 1).

Таблица 1

Иммунофенотипированные лимфоциты у больных ХП до и после различных способов лечения

№ п/п	Лимфоциты	Единицы измерения	Здоровые	Больные ХП			
				До лечения	1 группа После традиционного лечения	2 группа Традиционное лечение + инъекции полиоксидония	3 группа Традиционное лечение + инъекции полиоксидония + ЛРС
1.	CD3	%	60,0 ± 5,7	44,8 ± 4,7 ^{*1}	57,0 ± 4,1 ^{*2}	58,8 ± 5,2	55,5 ± 4,7
		10 ⁹ /л	1,4 ± 0,04	1,3 ± 0,03	1,9 ± 0,04 ^{*1,2}	1,6 ± 0,03 ^{*1,3}	1,6 ± 0,02 ^{*1,3}
2.	CD4	%	42,0 ± 4,2	15,6 ± 1,9 ^{*1}	21,1 ± 2,3 ^{*1}	26,0 ± 1,7 ^{*1,3}	32,5 ± 3,3 ^{*1,2}
		10 ⁹ /л	0,97 ± 0,06	0,45 ± 0,02 ^{*1}	0,7 ± 0,03 ^{*1,2}	0,73 ± 0,03 ^{*1,2}	0,91 ± 0,05 ^{*2,4}
3.	CD8	%	21,6 ± 2,4	19,0 ± 2,2	30,3 ± 2,8 ^{*1,2}	17,3 ± 1,6 ^{*3}	18,3 ± 1,8 ^{*3}
		10 ⁹ /л	0,5 ± 0,03	0,55 ± 0,02	1,0 ± 0,04 ^{*1,2}	0,48 ± 0,03 ^{*3}	0,51 ± 0,03 ^{*3}
4.	CD22	%	14,0 ± 1,4	8,3 ± 1,0 ^{*1}	10,9 ± 1,2 ^{*1,2}	15,3 ± 2,0 ^{*2,3}	15,9 ± 2,3 ^{*2,3}
		10 ⁹ /л	0,31 ± 0,02	0,24 ± 0,02 ^{*1}	0,36 ± 0,03 ^{*2}	0,43 ± 0,09 ^{*2}	0,45 ± 0,09 ^{*2}
5.	CD16	%	11,1 ± 1,2	14,2 ± 2,5	4,7 ± 0,6 ^{*1,2}	10,0 ± 1,1 ^{*3}	10,9 ± 1,2 ^{*3}
6.	CD25	%	6,3 ± 0,4	5,3 ± 0,3 ^{*1}	6,0 ± 0,4	6,1 ± 0,3 ^{*2}	6,2 ± 0,3 ^{*2}
7.	CD95	%	9,9 ± 1,3	14,3 ± 2,2 ^{*1}	10,1 ± 1,1 ^{*2}	9,7 ± 2,1 ^{*2}	9,5 ± 1,7 ^{*2}
8.	HLA-DR	%	29,9 ± 3,0	23,2 ± 1,8 ^{*1}	22,8 ± 1,7 ^{*1}	20,3 ± 1,9 ^{*1}	19,6 ± 2,2 ^{*1}

Кроме того, у больных ХП выявлено снижение фагоцитарной (ФП, ФЧ, ИАФ) и функциональной (НСТ-сп., НСТ-стим.) активности нейтрофилов.

При изучении цитокинового статуса сыворотки крови установлено повышенное по

сравнению со здоровыми донорами содержание ФНОα, ИЛ-1β и ИЛ-6 и сниженное ИЛ-4 (табл. 2). В секрете предстательной железы также выявлено повышение концентрации всех изученных провоспалительных цитокинов и снижение содержания ИЛ-4.

Таблица 2

Влияние различных схем лечения на содержание цитокинов в сыворотке крови больных ХП

№ п/п	Показатели	Единицы измерения	Здоровые	Больные ХП			
				До лечения	1 группа После традиционного лечения	2 группа Традиционное лечение + инъекции полиоксидония	3 группа Традиционное лечение + инъекции полиоксидония + ЛРС
1.	ФНОα	пкг/мл	78,6 ± 8,2	320,2 ± 27,2 ^{*1}	161,7 ± 13,7 ^{*1,2}	57,6 ± 10,7 ^{*1,3}	50,6 ± 8,4 ^{*1,3}
2.	ИЛ-1β	пкг/мл	35,1 ± 4,2	74,2 ± 5,2 ^{*1}	53,2 ± 8,1 ^{*1,2}	45,7 ± 4,9 ^{*1,2}	37,1 ± 4,2 ^{*2,4}
3.	ИЛ-6	пкг/мл	303,0 ± 51,2	604,4 ± 59,9 ^{*1}	410,2 ± 30,7 ^{*1,2}	225,8 ± 32,0 ^{*2,3}	220,5 ± 31,7 ^{*2,3}
4.	ИЛ-4	пкг/мл	97,8 ± 10,3	43,9 ± 5,8 ^{*1}	34,4 ± 3,4 ^{*1}	70,2 ± 8,6 ^{*1,3}	72,2 ± 8,8 ^{*1,3}

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов сыворотки крови и секрета предстательной железы свидетельствует о высокой активности воспалительного процесса у больных ХП, а низкая концентрация ИЛ-4 – о снижении функциональной активности Т-хелперов 2-го порядка (Th2-клеток).

Кроме того, в секрете предстательной железы больных ХП обнаружено повышение концентрации IgG и снижение содержания IgA и sIgA.

При расчете СИР выявлено, что у более 70 % больных ХП выявлены I–III степени расстройств по различным показателям. Рейтинговый алгоритм иммунологических показателей у больных ХП со II–III СИР включает 15 показателей из 27 исследованных. ФРИС у больных ХП до лечения составила: $\text{ФНО}\alpha_3^+$ (сыворотка крови), ИЛ-4₃[–] (секрет предстательной железы), ИАФ₂[–] (сыворотка крови).

Таким образом, у больных ХП отсутствует координация в функционировании иммунокомпетентных клеток, что требует обязательного применения иммунокорректоров.

Проведенная традиционная терапия повышает в крови пациентов содержание CD3, CD8-лимфоцитов (по сравнению с показателями здоровых доноров), CD22-лимфоцитов, увеличивает (не до уровня здоровых доноров) количество CD4-лимфоцитов, при этом снижает CD16-клетки, не влияя на содержание лейкоцитов и лейкоформулу (см. табл. 1). Концентрация IgM и А сыворотки крови осталась на уровне данных показателей до лечения.

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФП, ФЧ, ИАФ) повышались (не до уровня доноров), а функциональной активности (НСТ-стим., ИСН) в большей степени снижались. Уровень IgA и sIgA секрета предстательной железы остался на уровне начала лечения.

Концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ХП после традиционного лечения снижалась (не до уровня здоровых доноров), а содержание ИЛ-4 осталось на уровне начала лечения (см. табл. 2). Уровень $\text{ФНО}\alpha$, ИЛ-6 в секрете предстательной железы также остался на уровне начала терапии при повышении концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-4.

У 60 % больных ХП после традиционного лечения отмечены I–III СИР. Рейтинговый алгоритм иммунологических показателей у больных ХП со II–III СИР включает 11 показателей из 27 исследованных. ФРИС у больных ХП после проведенного традиционного лечения составила ИЛ-4₂[–] (сыворотка крови), ИЛ-1 β ₂[–] (секрет предстатель-

ной железы), ИЛ-4₂[–] (секрет предстательной железы).

При анализе результатов клинического обследования больных 1 группы установлено, что после проведенного традиционного лечения у 7 (38,9 %) пациентов сохранялся болевой синдром, у 6 (33,4 %) – дизурические расстройства, у 4 (22,3 %) – нарушение эректильной функции. При пальцевом ректальном исследовании (ПРИ) болезненность отмечалась у 8 (44,3 %) больных, пастозность железы – у 6 (33,4 %), увеличение в размерах (одной или обеих долей) – у 3 (16,7 %). При оценке состояния больных с использованием системы СОС-ХП установлен умеренный клинический индекс, качество жизни улучшилось незначительно.

Таким образом, во-первых, традиционное лечение ХП не устраняет в значительном количестве случаев клинические проявления заболевания и не способствует улучшению качества жизни пациентов; во-вторых, лишь некоторые исследованные показатели иммунного статуса под влиянием традиционной терапии корректируются в сторону показателей здоровых доноров, остальные либо остаются на уровне начала лечения, либо снижаются, что требует обязательного применения иммунокорректоров.

В связи с этим дальнейшей нашей задачей стало изучение клинко-иммунологической эффективности в комплексной терапии ХП инъекционной формы препарата «Полиоксидоний».

Включение инъекционной формы полиоксидония в традиционное лечение больных ХП (2 группа) способствовало улучшению следующих показателей лейкоформулы: в крови нормализовалось содержание лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов.

При изучении влияния данной формы препарата на содержание иммунофенотипированных лимфоцитов установлено, что использование инъекций полиоксидония нормализует процентное содержание CD3, CD16, CD25, CD95-клеток, абсолютное содержание CD8, повышает количество CD4 и HLA-DR-клеток по сравнению с аналогичными показателями до лечения и после традиционной терапии (см. табл. 1).

При исследовании гуморального звена иммунитета установлено повышение относительного и абсолютного содержания CD22-лимфоцитов, увеличение концентрации IgM и А сыворотки крови (см. табл. 1).

Использование инъекционной формы полиоксидония способствовало повышению показателей функциональной активности нейтрофилов (НСТ-сп., НСТ-ст., ИСН), при этом не влияя по сравнению с традици-

онным лечением на фагоцитарную активность нейтрофилов (ФП, ФЧ, ИАФ).

Инъекции полиоксидония нормализуют в сыворотке крови концентрацию ФНО α , ИЛ-6, повышают содержание ИЛ-4, не влияя на уровень ИЛ-1 β (см. табл. 2). Применение инъекционной формы препарата способствует нормализации в секрете предстательной железы концентрации ФНО α , IgG, повышению (не до уровня нормы) концентрации ИЛ-4 и sIgA, снижению содержания ИЛ-6 и ИЛ-1 β .

После традиционного лечения, дополненного инъекциями полиоксидония, I-III СИР отмечены у 30% больных. Рейтинговый алгоритм иммунологических показателей у больных ХП со II-III СИР включает лишь 2 показателя из 27 исследованных, остальные I СИР. ФРИС у больных ХП после данного способа лечения составила: ИАФ $_2^-$, CD4 $_2^-$, HLA-DR $_1^-$.

При оценке состояния больных с использованием системы СОС-ХП после терапии с использованием инъекционной формы препарата установлено значительное снижение таких показателей, как боль, дизурия, простаторея, ИС-ХП, качество жизни больных заметно улучшилось (2,6 балла), КИ-ХП расценивался как незначительный (5,2 балла).

При пальцевом ректальном исследовании предстательной железы после лечения больных ХП с применением инъекций полиоксидония установлено значительное улучшение: так, болезненность оставалась у 4 (28,6%) больных, пастозность железы – у 3 (21,4%) пациентов, увеличение в размерах (одной или обеих долей) – в 2 (14,3%) случаях.

Таким образом, при активации иммунитета препаратом «Полиоксидоний» традиционное лечение ХП становится более эффективным, препарат способствует улучшению или нормализации большинства исследованных показателей иммунного и цитокинового статуса за исключением показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, концентрации ИЛ-1 β сыворотки крови и содержания ИЛ-6, ИЛ-1 β секрета предстательной железы.

В настоящее время в комплексном лечении больных ХП с успехом применяют лекарственные растительные средства [16]. В эксперименте на животных показаны анальгетический, антимикробный, противовоспалительный и иммуностимулирующий эффекты растительного сырья [17].

Учитывая, что при традиционном лечении ХП с использованием инъекций полиоксидония не нормализовался ряд клинико-иммунологических показателей, в третьей

группе больных решено было исследовать влияние совместного применения инъекций полиоксидония и лекарственного растительного сбора (ЛРС).

Совместное применение инъекций полиоксидония и ЛРС способствует нормализации у больных ХП (по сравнению с традиционным лечением) содержания в крови лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов. При изучении влияния данного сочетания на содержание иммунофенотипированных лимфоцитов установлено, что сочетанное использование инъекций полиоксидония и ЛРС способствует нормализации процентного содержания CD16, CD25, CD8, CD95-клеток, абсолютного содержания CD3, и CD4-лимфоцитов, снижению числа HLA-DR-клеток по сравнению с аналогичными показателями до лечения и после традиционной терапии (см. табл. 1).

При исследовании гуморального звена иммунитета у больных 3 группы установлено повышение относительного и абсолютного содержания CD22-лимфоцитов, увеличение концентрации IgM и А сыворотки крови (см. табл. 1).

После комплексной терапии с использованием инъекций полиоксидония и ЛРС достоверно увеличилась активность фагоцитоза и его завершенность (ФП, ФЧ, ИАФ), улучшилась функциональная активность нейтрофилов (НСТ-сп., НСТ-стим., ИСН), по сравнению с другими изученными способами лечения.

Сочетание инъекций полиоксидония и ЛРС нормализует в сыворотке крови концентрацию всех изученных провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-1 β), повышает содержание ИЛ-4 (см. табл. 2). Помимо этого предложенный способ лечения способствует нормализации в секрете предстательной железы содержания ФНО α , ИЛ-1 β и IgG, снижению (не до уровня нормы) концентрации ИЛ-6, увеличению уровня sIgA, наибольшему повышению концентрации ИЛ-4, что свидетельствует о купировании воспалительного процесса в предстательной железе.

После использования сочетания инъекций полиоксидония и ЛРС I-III СИР наблюдались у 20% больных. Рейтинговый алгоритм иммунологических показателей у больных ХП со II-III СИР включает 1 показатель из 27 исследованных. ФРИС у больных ХП после применения данного сочетания составила HLA-DR $_2^-$, ИАФ $_1^-$, ИЛ-4 $_1^-$ (сыворотка крови).

Итак, наиболее эффективным в отношении показателей иммунного и цитокинового статуса оказалось сочетание инъекций

полиоксидония и ЛРС по сравнению с изолированным применением инъекций полиоксидония, что подтверждается и результатами клинического обследования. После данного способа лечения в этой группе болевой синдром и нарушение эректильной функции отметил только один больной, значительно снизились ИС-ХП, КИ-ХП, улучшилось качество жизни пациентов.

Таким образом, совместное применение инъекций полиоксидония и ЛРС, у больных ХП оказывало наиболее выраженное корригирующее действие на большинство показателей иммунного статуса как в очаге воспаления (ПЖ), так и в периферической крови.

Список литературы

1. Проблема хронического простатита с позиций доказательной медицины / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков и др. // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 223–227.
2. Барышников А.Ю. Моноклональные антитела серии ИКО к дифференцировочным антигенам лимфоцитов человека // Гематология и трансфузиология. – 1990. – № 8. – С. 4–7.
3. Применение препаратов зверобоя в лечении больных хроническим простатитом / В.А. Григорян, А.В. Амосов, М.Э. Еникеев и др. // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 264–265.
4. Ермакова А.Е. Иммуномодулирующая активность соединений ромашки аптечной и софоры японской в покое и при физических нагрузках: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.36). – Курск, 1995. – 20 с.
5. Земсков А.М., Земсков В.М., Платонова В.А. Эффективность иммунокоррекции при многократном применении // Междунар. журн. иммунореабилитации. – 1995. – № 1. – С. 191.
6. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные аспекты оценки иммунного статуса // Клини. лаб. диагностика. – 1994. – № 5. – С. 91–98.
7. Состояние иммунной системы при хроническом простатите / Н.И. Казеко, А.А. Мариупольский, Д.В. Бузалин и др. // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 278–279.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высш. шк., 1980. – 243 с.
9. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. – М.: Медицина, 1998. – Т. 2. – С. 393–431.
10. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит. // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 209–222.
11. Лоран О.Б., Сегал А.С. Система суммарной оценки симптомов при хроническом простатите (COC-ХП) // Урология. – 2001. – № 5. – С. 16–19.
12. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях / Т.В. Федосеева, Л.В. Порядин, Л.В. Ковальчук и др. – М., 1993. – 319 с.
13. Сивков А.В. Этиология и патогенез хронического простатита // Сборник Всерос. науч.-практ. конфер. – Курск, 2000. – С. 140–145.
14. Тарасов Н.И., Серегин С.П., Рыбаков Ю.И. Хронический простатит патогенез, новые пути повышения эффективности лечения. – Снежинск: Изд-во РФЯЦ-ВНИИТФ, 1999. – С. 5–17.
15. Фримель Х., Брок И. Основы иммунологии / пер. с нем. – 5-е изд. – М.: Мир, 1986. – 254 с.
16. Череев А.Н., Горлина А.Н., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий // Клини. и лаб. диагностика. – 1999. – № 6. – С. 25–32.
17. Щербakov В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.

References

1. Apolihin O.I., Sivkov A.V., Oshchepkov V.N. i dr. Problema hronicheskogo prostatita s pozicij dokazatel'noj mediciny. // Materialy X Rossijskogo sezda urologov. Moskva, 2002. pp. 223–227.
2. Baryshnikov A.Ju. Monoklonal'nye antitela serii IKO k differencirovochnym antigenam limfocitov cheloveka // Gematologija i transfuziologija. 1990. no. 8. pp. 4–7.
3. Grigorjan V.A., Amosov A.V., Enikeev M.Je. i dr. Prime-nenie preparatov zverboja v lechenii bol'nyh hronicheskim prostatitom. // Materialy X Rossijskogo sezda urologov. Moskva, 2002. pp. 264–265.
4. Ermakova A.E. Immunomodulirujujaja aktivnost' soed-inenij romashki aptechnoj i sofory japonskoj v pokoe i pri fizich-eskih nagruzkah: Avtoref. dis..... kand. med. nauk (14.00.36) / A.E. Ermakova. Kursk, 1995. 20 p.
5. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Platonova V.A. Jef-fektivnost' immunokorrekcii pri mnogokratnom primenenii // Mezhdunar. zhurn. immunoreabilitacii. 1995. no. 1. pp. 191.
6. Zemskov A.M., Zemskov V.M. Dopolnitel'nye aspek-ty ocenki immunnogo statusa // Klin. lab. diagnostika. 1994. no. 5. pp. 91–98.
7. Kazeko N.I., Mariupol'skij A.A., Buzolin D.V. i dr. Sos-tojanie immunnogo sistema pri hronicheskom prstatite. // Materi-aly X Rossijskogo sezda urologov. Moskva, 2002. pp. 278–279.
8. Lakin G.F. Biometrija. M.: Vyssh. shk., 1980. 243 p.
9. Lopatkin N.A. Rukovodstvo po urologii. – M.: Medici-na, 1998. T. 2. pp. 393–431.
10. Loran O.B., Segal A.S. Hronicheskij prostatit. // Materi-aly X Rossijskogo sezda urologov. Moskva, 2002. pp. 209–222.
11. Loran O.B., Segal A.S. Sistema summarnoj ocenki simptomov pri hronicheskom prostatite (SOS-HP) // Urologija. 2001. no. 5. pp. 16–19.
12. Rukovodstvo po immunologicheskim i allergologich-eskim metodam v gigienicheskikh issledovanijah / T.V. Fedosee-va, L.V. Porjadin, L.V. Koval'chuk i dr. M., 1993. 319 p.
13. Sivkov A.V. Jetiologija i patogeneza hronicheskogo prostati-ta. // Sbornik Vseros. nuch.-prak. konfer. Kursk, 2000. pp. 140–145.
14. Tarasov N.I., Seregin S.P., Rybakov Ju.I. Hronicheskij prostatit patogeneza, novye puti povyshenija jeffektivnosti lech-enija. – Izdatel'stvo RFJaC-VNIITF. Snezhinsk, 1999. pp. 5–17.
15. Frimel H., Brok I. Osnovy immunologii / Per. s nem. 5-e izd. M.: Mir, 1986. 254 p.
16. Cheredeev A.N., Gorlina A.N., Kozlov I.G. CD-mark-ery v praktike kliniko-diagnosticheskikh laboratorij // Klin. i lab. diagnostika. 1999. no. 6. pp. 25–32.
17. Scherbakov V.I. Primenenie NST-testa dlja ocenki chuvstvitel'nosti nejtrofilov k stimulyatoram // Lab. delo. 1989. no. 1. pp. 30–33.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, ди-ректор медицинского института заведующий кафедрой иммунологии и специализирован-ных дисциплин ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет» Министер-ства образования и науки РФ, г. Орел;

Олейник А.Д., д.м.н., профессор кафе-дры хирургических болезней № 2 ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный на-циональный исследовательский универси-тет» Министерства образования и науки РФ, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 17.09.2012.

УДК 613.62Ш83

ВИБРАЦИОННАЯ БОЛЕЗНЬ У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ КУЗБАССА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ

¹Шпагина Л.Н., ¹Захаренков В.В., ²Филимонов С.Н.¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новокузнецк;²ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития, Новокузнецк

Клинические проявления вибрационной патологии с разной степенью выраженности патологического процесса изучены у 288 шахтёров виброопасных профессий. Особенности формирования вибрационной патологии у шахтёров Кузбасса связаны с развитием ангиодистонического синдрома (97–100%) с приступами акроspазмов, присоединением миодистрофического синдрома (57,1–66,7%), синдромов периартрозов и артрозов верхних конечностей с невропатией периферических нервов. Среди сопутствующих заболеваний у лиц с вибрационной болезнью чаще всего встречается вертеброгенная патология, формированию которой наиболее подвержены больные со II стадией ВБ (27,3%). Во всех обследуемых группах отмечены изменения ЭКГ, включающие метаболические, анатомические и физиологические изменения. При этом частота встречаемости коронарных нарушений зависит от стадии развития вибрационной патологии. Формирование вибрационной патологии сопровождается нарастанием частоты артериальной гипертензии – до 28,3% при I стадии и до 34,1% при II стадии, возможно, вследствие нарастания дисфункции эндотелиальной системы. Наблюдается прогрессивное течение заболевания как у лиц, продолжающих контакт с вибрацией, так и у прекративших его.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, полиневропатии, вертеброгенная патология

VIBRATORY DISEASE BESIDE WORKERS COAL ENTERPRISE KUZBASS: PARTICULARITIES OF THE CLINIC AND NATURE OF THE CURRENT

¹Shpagina L.N., ¹Zakharenkov V.V., ²Filimonov S.N.¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases under Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk;²State Budgetary Educational Institution of Additional Vocational Training «Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine» of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Novokuznetsk

The clinical manifestations of vibration pathology with the diverse degree of pathological process in 288 miners of the trades dangerous due to vibration exposure are studied. The particularities of vibration pathology forming in the miners of the Kuzbass are connected with the development of angiodystonic syndrome (97–100%) with acrospasm attacks, with associated miodystrophic syndrome (57,1–66,7%), syndromes of periarthrosis and arthrosis of the upper limbs with peripheral nerve neuropathies. Of comorbidities in patients with vibration disease is most common vertebrogenic pathology, which form the most vulnerable patients with stage II WB (27,3%). In all the surveyed groups marked changes of electrocardiogram, including metabolic, anatomical and physiological changes. At the same time, the incidence of coronary disorders depends on the stage of vibration disease. Vibration pathology forming is associated with the increase in arterial hypertension incidence – up to 28,3% at stage I, and up to 34,1% at stage II perhaps due to the increase of the endothelia system dysfunction. There is the progredient disease course as in the subjects continuing vibration contact, so as in those who stopped vibration contact.

Keywords: vibration disease, polyneuropathies, vertebrogenic pathology

Вибрационная болезнь (ВБ) в различных отраслях промышленности является одной из основных форм профессиональной патологии [4]. Заболеваемость ВБ представляет собой серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему [1, 3]. Особенно широко и при значительно меньшем профессиональном стаже работы ВБ отмечается у рабочих северных регионов России и Сибири при сочетанном воздействии вибрации и охлаждения. ВБ у горнорабочих железорудных рудников Сибири достигает 35%, характеризуется развитием через 5–7 лет работы с воздействием вибрации и охлаждения, частым прогрессивным течением [5].

Материал и методы исследования

Клинические проявления вибрационной патологии изучены у 288 шахтёров виброопасных профессий с разной степенью выраженности патологического процесса и с различным профессиональным составом. Обследовано 116 ГРОЗ (горнорабочих очистного забоя), 82 проходчика (68 больных), 13 машинистов ГВМ (горно-выемочных машин), 17 машинистов электровозов (17 больных), а также 40 шахтёров с ранними отдельными признаками воздействия вибрации. Клинической формой ВБ от воздействия вибрации, охлаждения и физического перенапряжения была вегетативно-сенсорная полиневропатия с разной степенью выраженности сенсорных, периферических нейрососудистых, мышечных, периартикулярных и костно-суставных изменений.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди жалоб больных ВБ ведущими были диффузные боли в руках ноющего характера, иногда жгучего, ощущение «ломоты» в руках. Если при I стадии ВБ боли в руках чаще беспокоили в покое, во время сна, нарушая его качество, то при II стадии ВБ боли в руках беспокоили как в покое, так и во время физического напряжения, резко усиливаясь при охлаждении. У всех больных наблюдались парестезии в виде онемения в дистальных отделах верхних конечностей, ощущения «ползания мурашек», покалывания, гипалгезия в дистальных отделах верхних конечностей. У 7,6% с I стадией ВБ и у 22,7% работающих со II стадией ВБ установлены на фоне вегетативно-сенсорной полиневропатии компрессионные невропатии нервов рук: синдром карпального канала, компрессионная невропатия локтевого нерва в канале Гийона, кубитальная нейропатия и невропатия срединного нерва в локтевой области.

У большинства ГРОЗ и проходчиков уже при I стадии ВБ отмечались миодистонические и миодистрофические изменения с повышением тонуса в мышцах предплечий. При II стадии ВБ миодистрофические нарушения у ГРОЗ и проходчиков выявлены у 66,7 и 57,1% обследованных соответственно, при этом отмечалась умеренная гипотрофия мышц кистей и предплечий. Если у здоровых лиц мышечная сила правой руки в среднем составляла $46,4 \pm 0,62$ кг, а левой – $42,5 \pm 0,66$ кг, то при I стадии ВБ она составляла $44,9 \pm 0,89$ кг и $41,2 \pm 0,92$ кг соответственно ($p < 0,05$), а при II стадии ВБ сила была существенно снижена и составляла $28,2 \pm 0,82$ и $26,9 \pm 0,68$ кг соответственно ($p < 0,05$). Выносливость мышц к статическому напряжению была несколько снижена в группе лиц с отдельными признаками воздействия вибрации и была значительно изменена при выраженных формах ВБ, особенно у ГРОЗ и проходчиков.

Периферический ангиодистонический синдром у ГРОЗ и проходчиков диагностировался практически во всех случаях при I стадии и II стадии ВБ, у машинистов ГВМ и электровозов при I стадии ВБ он установлен у 77,9 и 80,0% обследованных соответственно. Если при I стадии ВБ ангиодистонический синдром характеризовался гипотермией и чаще бледностью кистей (в 62% случаев), а в 38% случаев – нередко и умеренно выраженным цианозом, то при II стадии ВБ в преобладающем большинстве случаев (96,0%) отмечался цианоз

кистей (умеренно и резко выраженный). Пастозность кистей различной степени выраженности выявлена у 34% обследованных при I стадии ВБ и у 78% – при II стадии ВБ.

Капилляроскопическая картина ногтевого ложа пальцев рук характеризовалась спастическим состоянием капилляров у 88,1% больных: ангиоспазм I стадии наблюдался у 22,8%, ангиоспазм II стадии – у 63,0%, у 14,2% отмечен ангиоспазм III стадии, у 11,9% наблюдалось спастико-атоническое состояние капилляров с изменениями как артериального, так и венозного колена. При II стадии ВБ ангиоспастические состояния II и III стадии отмечено лишь у 22,7% больных, а в остальных случаях наблюдалось спастико-атоническое состояние с преобладанием ангиогипотонии II и III стадии.

О степени выраженности периферического ангиодистонического синдрома свидетельствовали показатели пальцевой адреналиновой пробы. Если у здоровых лиц, после подкожной инъекции 0,1 мл 0,1% адреналина в подушечку пальца вызывало частичное побеление лишь у 26,7% случаев с интенсивностью побеления $2,2 \pm 0,4$ балла, то у шахтеров с отдельными признаками воздействия вибрации частота положительных проб достигала 95,0% при интенсивности в среднем $4,8 \pm 0,3$ балла. Побеление пальца после инъекции адреналина с запускованием сосудов и побеление, и запускование видимых вен на тыле кисти свидетельствует о повышенной реактивности к катехоламинам альфа₁-адренорецепторов периферических сосудов, обеспечивающих вазоконстрикторные реакции [2]. Спазм и запускование периферических вен, вероятно, обеспечивают компенсаторные реакции, направленные на сохранение температурного баланса в организме.

У большей части обследованных больных с ВБ отмечены дистрофические нарушения в периартикулярных тканях, в суставах и костях верхних конечностей. Если при I стадии ВБ артрозы и периартрозы были диагностированы в 50–66% случаев в зависимости от профессии, то при выраженных формах вибрационной патологии – практически во всех случаях. При I стадии ВБ периартрозы локтевых суставов отмечены в 32% случаев, лучезапястных – в 24%. При II стадии ВБ периартрозы локтевых суставов отмечены в 44% случаев, лучезапястных – в 22%. При периартрозах локтевых суставов преобладало поражение наружных надмыщелков, чаще справа, на стороне наиболее нагружаемой руки.

Почти с такой же частотой, как периартрозы, выявлялись деформирующие ар-

трозы разной степени выраженности, преимущественно локтевых и лучезапястных суставов, реже плечевых с преимущественным поражением правой нагружаемой руки. Если при I стадии ВБ чаще отмечались деформирующие артрозы I и II степени без нарушения функции суставов или I степени нарушения, то при II стадии ВБ деформирующие артрозы отмечались чаще II и III степени со значительным снижением функции суставов.

Дистрофические изменения в области костей верхних конечностей (гипертрофия костных балок, гиперостоз, эндостозы, остеопороз, кистовидные просветления) выявлялись на рентгенограммах при I стадии ВБ и у лиц с отдельными признаками воздействия вибрации, эта патология была почти одинаковой в 26 и 28 % случаев соответственно. При этом интенсивность изменений была умеренно выраженной у лиц со II стадией ВБ в 50 % случаев, выявлялись наряду с дистрофическими изменениями в костях предплечья и плеча кистовидная перестройка, асептический некроз преимущественно в костях запястья.

Одним из частых сопутствующих заболеваний у лиц с вибрационной болезнью была вертеброгенная патология. Клинически значимый остеохондроз шейного отдела с цервикалгией и хронической радикулопатией без признаков воздействия вибрации отмечался у 8 % шахтеров, I стадия ВБ – у 19 % больных, а при II стадии ВБ – у 27,3 % больных. При сочетании ВБ и шейной радикулопатии отмечалось явное взаимоотношающее течение. Ещё чаще отмечалось развитие пояснично-крестцовой радикулопатии – у 19,6 % больных с I стадией ВБ и у 36,4 % больных со II стадией ВБ.

На электрокардиограмме у шахтеров с отдельными признаками воздействия вибрации нормальные и физиологические изменения отмечались в 34 % случаев, при I стадии ВБ – уже только в 24 % случаев, а при II стадии ВБ – лишь в 11 % случаев. Изменения ЭКГ включали метаболические и очаговые изменения миокарда, коронарную патологию, гипертрофию отделов сердца, нарушения проводимости по предсердиям, атриовентрикулярному узлу, желудочкам, нарушение функции возбудимости и автоматизма.

Артериальная гипертензия при ВБ отмечалась чаще без признаков воздействия вибрации, она установлена у 16 % шахтеров, с отдельными признаками воздей-

ствия вибрации – у 20 %, при I стадии ВБ – у 28,3 % больных, при II стадии ВБ – у 34,1 %. Анализ характера течения вибрационной патологии при динамическом наблюдении показал, что у больных с I стадией ВБ, продолжающих работать с воздействием вибрации, прогрессирующее течение с нарастанием клинической симптоматики отмечалось у 37,7 % больных, а при II стадии ВБ у трудоустроенных шахтеров – у 25 % больных.

Таким образом, клиническая картина вибрационной патологии у шахтеров Кузбасского региона, вызванной воздействием интенсивной вибрации, физического напряжения и охлаждения, характеризуется вегетативно-сенсорной полиневропатией с вегетативно-сосудистыми, чувствительными и трофическими расстройствами. Ведущим синдромом как при начальных формах ВБ, так и при вибрационной патологии является периферический ангиодистонический синдром с приступами акроспазмов, который при выраженных формах ВБ нередко сменяется ангиодистоническим синдромом с преобладанием ангиогипотонии.

Заключение

Анализ особенностей формирования вибрационной патологии у шахтеров Кузбасса выявил более частое развитие ангиодистонического синдрома (97–100 %) с приступами акроспазмов, чем в регионах без сопутствующего охлаждения. Наблюдается частое присоединение миодистрофического синдрома (57,1–66,7 %), синдромов периартрозов и артрозов верхних конечностей, а также прогрессирующее течение как у лиц, продолжающих контакт с вибрацией, так и у прекративших его, частое сочетание с шейной и пояснично-крестцовой радикулопатией со взаимоотношающим течением. Формирование вибрационной патологии сопровождается нарастанием частоты артериальной гипертензии – до 28,3 % при I стадии ВБ и до 34,1 % – при II стадии, возможно, вследствие нарастания дисфункции эндотелиальной системы.

Список литературы

1. Аскарова З.Ф., Денисов Э.И., Карамова Л.М. Оценка профессионального риска нарушений здоровья рабочих горно-обогатительного комбината // Мед. труда. – 2009. – № 12. – С. 12–16.
2. Жеглова А.В. Профессиональный риск и критерии нарушения здоровья работников горнорудной промышленности // Мед. труда. – 2009. – № 5. – С. 14–18.

3. Измеров Н.Ф. Глобальный план действий по охране здоровья работающих на 2008-2017 гг.: пути и перспективы реализации // Мед. труда. – 2008. – № 6. – С. 2–8.

4. Измеров Н.Ф. Роль профпатологии в системе медицины труда // Мед. труда. – 2008. – № 11. – С. 1–9.

5. Организационные аспекты региональной системы охраны здоровья трудовых ресурсов (на примере Кемеровской области) / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, А.В. Бурдейн, В.Б. Колядо // Проблемы управления здравоохранением. – 2009. – № 3. – С. 27–29.

References

1. Askarova Z.F., Denisov E.I., Karamova L.M. Otsenka professionalnogo riska narushenij zdorovya rabochikh gorno-obogatitel'nogo kombinata // Med. truda. 2009. no. 12. pp. 12–16.

2. Zheglova A.V. Professionalnyj risk i kriterii narusheniya zdorovya rabotnikov gornorudnoj promyshlennosti // Med. truda. 2009. no. 5. pp. 14–18.

3. Izmerov N.F. Globalnyj plan dejstvij po okhrane zdorovya rabotayushchikh na 2008-2017 gg.: puti i perspektivy realizatsii // Med. truda. 2008. no. 6. pp. 2–8.

4. Izmerov N.F. Rol profpatologii v sisteme meditsiny truda // Med. truda. 2008. no. 11. pp. 1–9.

5. Organizatsionnye aspekty regionalnoj sistemy okhrany zdorovya trudovykh resursov (na primere Kemerovskoj oblasti) / V.V. Zakharenkov, I.V. Viblaya, A.V. Burdein, V.B. Kolyado // Problemy upravleniya zdravookhraneniem. 2009. no. 3. pp. 27–29.

Рецензенты:

Онищенко А.Л., д.м.н., профессор, проректор по научной работе ГБОУ ДПО НГИ-УВ МЗ РФ, г. Новокузнецк;

Олещенко А.М., д.м.н., профессор, руководитель отдела экологии человека ФГБУ «НИИ КПППЗ» СО РАМН, г. Новокузнецк.

Работа поступила в редакцию 05.09.2012.

УДК 616.155.1-007.1

ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ¹Лебедева Е.А., ¹Беляевский А.Д., ²Белоусова М.Е.¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru;²МБЛПУ «Городская больница скорой медицинской помощи», Ростов-на-Дону

Учитывая то обстоятельство, что организм – саморегулирующаяся система, новым направлением в терапии критических состояний представляется использование регулирующих веществ, в норме продуцирующихся в самом организме. К таким веществам относится цитокин – эритропоэтин (ЭПО) и его синтетический аналог – рекомбинантный ЭПО (РЭПО). Защитная функция ЭПО (как in vivo, так и in vitro) по влиянию на апоптоз доказана при ишемическом реперфузионном повреждении миокарда, почки и печени. Известны механизмы протективного действия ЭПО или РЭПО на ишемию – реперфузию в других органах и тканях, включая головной мозг, спинной мозг, мышечную ткань сосудов, сердце. ЭПО ингибирует противовоспалительные цитокины, нормализует окислительно-восстановительное состояние, участвует в нейрогенезе, вызывает активацию эндотелиальной NO синтазы и предотвращает церебральный вазоспазм, а также уменьшает NO-токсичность. Есть данные, свидетельствующие о том, что ЭПО имеет прямые эффекты антиоксиданта. Есть отдельные сообщения о том, что среди травматологических пациентов, находящихся в реанимационном отделении, летальность в группе с использованием ЭПО оказывалась достоверно меньшей. Данный факт наводит на размышления об общей защитной роли ЭПО по отношению ко всем жизненно важным органам и тканям, позволяя использовать внеэритропоэтические эффекты данного препарата в терапии критических состояний.

Ключевые слова: эритропоэтин, протективные свойства**EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN IN CLINIC AND EXPERIMENT**¹Lebedeva E.A., ¹Beljaevskij A.D., ²Belousova M.E.¹Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: okt@rostgmu.ru;²City hospital first help, Rostov-on-Don

Considering that circumstance that the organism – the self-regulating system, the new direction in therapy of critical conditions is represented use of regulating substances, in norm being produced in the organism. Such substances treats cytokin – erythropoietin (EPO) and its synthetic analog – recombinant EPO (REPO). The EPO protective function (both in vivo, and in vitro) on influence on anorotiz is proved at ischemic reperfuzyonny injury of a myocardium, a kidney and a liver. Iizvestna mechanisms of protective action of EPO or REPO on ischemia – a reperfuzyiya in other bodies and fabrics, including a brain, a spinal cord, a muscular fabric of vessels, heart. EPO reduces anti-inflammatory cytokines, leads to norm an oxidation-reduction condition, participates in neurogenesis, causes activation of endotelialny NO-sintetaza and prevents cerebral vasospasm, and also reduces NO toxicity. There are the data, testifying that EPO has direct effects of an antioxidant. There are separate messages that among the traumatologic patients being in resuscitation unit, the lethality in group with use of EPO appeared authentically smaller. This fact directs at reflections about the general protective role of EPO on the relation to all vitals and fabrics, allowing to use vneeritropoetichesky effects given a preparation in therapy of critical conditions.

Keywords: erythropoietin, protective properties

Учитывая то обстоятельство, что организм – саморегулирующаяся система, новым направлением в терапии критических состояний представляется использование регулирующих веществ, в норме продуцирующихся в самом организме. К таким веществам относится цитокин – эритропоэтин (ЭПО) и его синтетический аналог – рекомбинантный ЭПО (РЭПО). Согласно структурно-функциональной классификации ЭПО является цитокином – гормоноподобным регулятором, относящимся к факторам роста гемопоэтических клеток [5]. Молекулярная масса гликопротеина – ЭПО составляет 30 кДа. Время биологического полураспада у человека – 6–8 часов. У здоровых людей уровень эритропоэтина в сыворотке низкий (0,01–0,03 МЕ/мкл), но относительно стабильный. Запасов эритропоэтина в организме не обнаружено [11].

Актуальным представляется изучение эффектов эритропоэтина и его аналогов в терапии патологических состояний.

Цель исследования: изучение направлений терапии, в которых используется эритропоэтин и его синтетические аналоги.

Материал и методы исследования

Проведено изучение базы источников литературы фондов библиотек Ростовского государственного медицинского университета, Южного федерального университета, Донской государственной публичной библиотеки и PUB MED (поисковое слово – эритропоэтин (erythropoietin)).

Результаты исследования и их обсуждение

ЭПО – pleiotropic агент, то есть он может действовать на несколько типов клеток по разным механизмам [14]. ЭПО принадлежит роль межклеточных медиаторов при иммунном ответе и многих других физиоло-

гических и патологических реакциях в организме [25]. В 1974 году Международной комиссией по биохимической номенклатуре (JUPAC-JUB) ЭПО был признан гормоном и включен в Международную классификацию пептидных гормонов [6]. Этот белок с полным основанием можно отнести к «настоящим гормонам», так как он, выделяясь клетками почек, действует на удаленные клетки-предшественники эритропоэза, находящиеся в костном мозге.

Продукция ЭПО генетически детерминирована [1]. Образование ЭПО не индуцируется посредством нервной или гуморальной регуляции [11]. Главным фактором, стимулирующим и регулирующим продукцию ЭПО, является гипоксия [23]. В условиях гипоксии количество циркулирующего в плазме ЭПО возрастает примерно в 1000 раз и достигает 5–30 ед./мл [2, 42]. В ответ на снижение кислорода фактор индукции гипоксии (HIF-1) активирует выработку ЭПО [23].

Клонирование и экспрессия гена ЭПО, расположенного на хромосоме 7 в области 11–22, позволили охарактеризовать молекулярные процессы синтеза ЭПО. На модели «эндокринной» почки по Г. Селье было показано, что биогенез ЭПО происходит по обычной схеме образования белка и включает в себя депрессию синтеза РНК, специфичную для гормона [6]. Ген для ЭПО-рецептора (ЭПО-р) обнаружен на хромосоме 19 у человека. Он кодирует белок, состоящий из 507 аминокислот и содержащий одну связанную с мембраной область. ЭПО связывается с двумя молекулами ЭПО-р.

Первичными клетками выработки ЭПО в организме человека являются перитубулярные фибробласты в почках и в меньшей степени (от 5 до 15%) гепатоциты в печени [2, 31, 42]. Идентифицированы и другие очаги продукции эритропоэтина: матка и головной мозг, в которых экспрессия эритропоэтина также имеет тканевую специфичность [1, 41].

Согласно последним данным, ЭПО определен как мультифункциональный трофический фактор, имеющий различные точки экспрессии, специфическую тканевую регуляцию и ряд различных механизмов воздействия [1, 31].

На VI Международной конференции по патофизиологии и фармакологии ЭПО и других гемопоэтических ростовых факторов (Любек, 27–29.06.1997 г.) были представлены данные об экспрессии гена ЭПО в различных органах. Функциональные рецепторы к ЭПО найдены на мембранах клеток красного ростка костного мозга, на

клетках миелоидного ряда, лимфоцитах, мегакариocyтах, эндотелиальных, мезангиальных, миокардиальных, гладкомышечных клетках и нейронах [14, 15].

В настоящее время вещество широко используется для лечения анемий у пациентов с различной патологией: с заболеваниями почек, у лиц, находящихся на гемодиализе [18], при беременности и у родильниц [7, 21], до и после операции по эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов у больных с дегенеративно дистрофическими поражениями и ревматоидным артритом [4], у новорожденных [3], при онкологических заболеваниях [35, 37], в том числе и при множественной миеломе [29].

При коррекции анемии используется один из первоочередных эффектов ЭПО, согласно которым он получил свое название, является его влияние на выработку эритроцитов. Механизм влияния основан на предотвращении ЭПО апоптоза клеток – предшественников эритроцитов [12, 32]. Продукция ЭПО контролируется механизмом обратной связи. При снижении числа переносчиков кислорода, т.е. эритроцитов, и развитии тканевой гипоксии активируется генная экспрессия эритропоэтина. Образовавшаяся в крови повышенная концентрация эритропоэтина приводит к возбуждению эритропоэза в костном мозге, увеличению доставляемого кислорода и угнетению генной экспрессии эритропоэтина [32].

Применение рекомбинантного ЭПО во многих случаях улучшает качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью [8, 30], способствует кардиопротекции [49].

Лечение рекомбинантным ЭПО приводит к защите миокарда от ишемии [13], к улучшению коронарной перфузии [16], увеличивает длительность функционирования эндотелиальных клеток [19] при кислородном голодании.

Введение ЭПО сразу после развития инфаркта миокарда приводило к снижению на 23–30% размера зоны инфаркта миокарда (в опытах на крысах) [44]. При этом наблюдался эффект неоваскуляризации, который был ассоциирован с увеличением альфамиозиновых цепей. Применение ЭПО при ИМ показало, что уменьшение инфарктной зоны обусловлено вовлечением в процесс сосудистых клеток предшественников [26], которые способствуют регенерации ткани.

В ряде исследований показано, что уменьшение апоптоза – один из возможных главных механизмов защитного эффекта ЭПО и его аналогов (рекомбинантного ЭПО) [13, 16, 17].

Защитная функция ЭПО (как *in vivo*, так и *in vitro*) по влиянию на апоптоз доказана при ишемическом реперфузионном повреждении миокарда [16, 17], почки [45] и печени [39].

Однако стали известны и другие механизмы протективного действия ЭПО или РЭПО на ишемию – реперфузию в различных органах и тканях, включая головной мозг [41], спинной мозг [50], мышечную ткань сосудов [10], сердце [13, 16]. Так, кардиопротективные эффекты ЭПО связывают с сохранением уровней АТФ при ишемии миокарда [48]. Считают, что ренопротективные эффекты ЭПО связаны с увеличением регенерации эпителия канальцев почек и восстановлением функционального аппарата почки [45]. ЭПО ингибирует про-воспалительные цитокины [9, 46], нормализует окислительно-восстановительное состояние [12], участвует в нейрогенезе [40, 47], вызывает активацию эндотелиальной NO-синтазы и предотвращает церебральный вазоспазм [38], а также уменьшает NO-токсичность [22]. Есть данные, свидетельствующие о том, что ЭПО имеет прямые эффекты антиоксиданта [27].

Механизм защитной функции ЭПО и рЭПО на головной мозг до конца неясен. ЭПО имеет мощные нейропротективные свойства [25], осуществляя непосредственную защиту нейронов от ишемического повреждения и стимулируя клетки эндотелия [31, 26].

При изучении действия ЭПО в ЦНС оказалось, что ЭПО продуцируется нейронами и астроцитами и является биологически активным. В паракринной системе мозга ЭПО связывается с рецепторами на смежной клетке и поэтому не поступает в циркуляцию крови [6]. Количество рецепторов к ЭПО во взрослом человеческом мозге в 30 раз меньше, чем в гемопоэтический ткани [27].

Предполагают, что антиапоптотический эффект ЭПО как по отношению к нейронам [27, 32, 41], так и по отношению к клеткам эндотелия [19], связан с предотвращением гибели клеток и фрагментации ДНК [43]. ЭПО может проявить антиапоптотический эффект и путем регулирования генов, вовлеченных в процесс апоптоза [28].

Однако есть отдельные исследования, которые свидетельствуют о том, что выработку мозгового ЭПО может стимулировать не только гипоксия, но также и другие метаболические нарушения (гипогликемия или изменения деполяризации нейронов), которые приводят к нарушениям в митохондриях клетки через активацию фактора индукции гипоксии (HIF-1) [33].

Есть данные, что ЭПО предупреждает полинейропатию, развивающуюся во время химиотерапии (опыты *in vitro* и на животных) [34], защищает нейроны сетчатки глаза от дегенерации [24], положительно влияет на иммунную систему [37].

Есть отдельные сообщения о том, что среди травматологических пациентов, находящихся в реанимационном отделении, летальность в группе с использованием ЭПО оказывалась достоверно меньшей [20, 36].

Данный факт наводит на размышления об общей защитной роли ЭПО по отношению ко всем жизненно важным органам и тканям, позволяя использовать внеэритропоэтические эффекты данного препарата в терапии критических состояний.

Список литературы

1. Бакшеев В.И., Колмоєв Н.М. Эритропоэтин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы) // Клиническая медицина. – 2007. – № 9. – С. 30–37.
2. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // Тер. арх. – 1990. – Т. 62, № 11. – С. 141–145.
3. Жетищев Р.А. Применение Эпокрин в лечении анемии новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии // Фунд и прикл. пробл. биотехнол. и мед.: материалы науч. техн. конф. – СПб., 2000. – С. 64–65.
4. Казарин В.С., Кустов В.М. Применение отечественного рекомбинантного эритропоэтина в ортопедической хирургии // Фунд и прикл. пробл. биотехнол. и мед.: материалы науч. техн. конф. – СПб., 2000. – С. 65–66.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.
6. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэтин: открытия и достижения // Медицинская газета. – 2006. – № 65.
7. Самарина А.В., Синева С.А. Применение рекомбинантного эритропоэтина человека у беременных и родильниц с анемией // Фунд и прикл. пробл. биотехнол. и мед.: материалы науч. техн. конф. – СПб., 2000. – С. 71.
8. Шилов А.М., Мельник М.В., Сарычева А.А. Анемии при сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 9. – С. 545.
9. Agnello D., Bigini P., Villa P., Mennini T., Cerami A., Brines M.L., Ghezzi P. // Brain Res. – 2002. – № 952. – P. 128–134.
10. Akimoto T., Kusano E., Inaba T., Imura O., Takahashi H., Ikeda H., Ito C., Ando Y., Ozawa K., Asano Y. Kidney Int. – 2000. – № 58. – P. 269–282.
11. Bauer C. Erythropoietin – from gene structure to therapeutic applications // J. Perinat. Med. – 1995. – Vol. 23. – № 1–2. – P. 77–81.
12. Bernaudin M., Bellail A., Marti H.H., Yvon A., Vivien D., Duchatelle I., Mackenzie E.T., Petit E. // Glia. – 2000. – Vol. 30. – № 3. – P. 271–278.
13. Bogoyevitch M.A. An update on the cardiac effects of erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learnt from studies in neuroprotection // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 63. – № 2. – P. 208–216.
14. Buemi M., Cavallaro E., Floccari F., Sturiale A., Aloisi C., Trimarchi M., Grasso G., Corica F., Frisina N. // Clin Science. – 2002. – Vol. 103. – № 3. – P. 275–282.
15. Buemi M., Caccamo C., Nostro L., Cavallaro E., Floccari F., Grasso G. // Med. Res. Rev. – 2005. – Vol. 25. – № 2. – P. 245–259.

16. Cai Z., Manalo D.J., Wei G., Rodriguez E.R., Fox-Talbot K., Lu H., Zweier J.L., Semenza G.L. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – № 1. – P. 79–85.
17. Calvillo L., Latini R., Kajstura J., Leri A., Anversa P., Ghezzi P., Salio M., Cerami A., Brines M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 100. – № 8. – P. 4802–4806.
18. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ*. – 1990. – Vol. 300. – № 6724. – P. 573–578.
19. Chong Z.Z., Kang J.Q., Maiese K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – № 23. – P. 2973–2979.
20. Corwin H.L., Gettinger A., Fabian T.C., May A., Pearl R.G., Heard S., An R., Bowers P.J., Burton P., Klausner M.A., Corwin M.J. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – № 10. – P. 1037–1039.
21. Danco J., Huch R., Huch A. Epoetin alfa for treatment of postpartum anaemia // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 737–738.
22. Digicaylioglu M., Lipton S.A. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-B signalling cascades // *Nature*. – 2001. – Vol. 412. – P. 641–647.
23. Fantacci M., Bianciardi P., Caretti A. Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced in vivo by severe chronic hypoxia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 103. – № 46. – P. 17531–17536.
24. Grimm C., Wenzel A., Acar N., Keller S., Seeliger M., Gassmann M. // *Adv Exp Med Biol*. – 2006. – Vol. 588. – P. 119–131.
25. Hasselblatt M., Ehrenreich H., Sirén A.L. The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2006. – Vol. 18. – № 2. – P. 132–138.
26. Heeschen C., Aicher A., Lehmann R., Fichtlscherer S., Vasa M., Urbich C., Mildner-Rihm C., Martin H., Zeiher A.M., Dimmeler S. // *Blood*. – 2003. – № 102. – P. 1340–1346.
27. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage // *Acta Paediatr. Suppl.* – 2002. – Vol. 91. – № 438. – P. 36–42.
28. Kumral A., Baskin H., Yesilirmak D.C., Ergur B.U., Aykan S., Genc S., Genc K., Yilmaz O., Tugyan K., Giray O., Duman N., Ozkan H. // *Neonatology*. – 2007. – Vol. 92. – № 4. – P. 269–278.
29. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H., Höcker P., Gisslinger H., Barnas U.N. // *Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – № 24. – P. 1693–1699.
30. Manolis A.S., Tzeis S., Triantafyllou K., Michaelidis J., Pyrrros I., Sakellaris N., Kranidis A., Melita H. // *Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.* – 2005. – Vol. 5. – № 5. – P. 355–375.
31. Marti H.H. Erythropoietin and the hypoxic brain // *J. Exp Biol.* – 2004. – Vol. 207. – P. 3233–3242.
32. Marti H.H., Bernaudin M., Petit E., Bauer C. // *News Physiol. Sci.* – 2000. – Vol. 15. – P. 225–229.
33. Masuda S., Chikuma M., Susaki R. Insulinlike growth factors and insulin stimulate erythropoietin production in primary cultured astrocytes // *Brain Res.* – 1997. – № 745. – P. 63–70.
34. Melli G., Jack C., Lambrinos G.L., Ringkamp M., Hoke A. // *Neurobiol Dis.* – 2006. – Vol. 24. – № 3. – P. 525–530.
35. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S., Abeloff M.D., Spivak J.L. // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – № 24. – P. 1689–1692.
36. Moore E.M., Bellomo R., Nichol A.D. Erythropoietin as a novel brain and kidney protective agent // *Anaesth. Intensive Care*. – 2011. – Vol. 39. – № 3. – P. 356–372.
37. Oster W., Herrmann F., Cicco A. Erythropoietin prevents chemotherapy-induced anemia: case report // *Blut*. – 1990. – Vol. 60. – № 2. – P. 88–92.
38. Santhanam A.V., Katusic Z.S. Erythropoietin and cerebral vascular protection: role of nitric oxide // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2006. – Vol. 27. – № 11. – P. 1389–1394.
39. Sepodes B., Maio R., Pinto R., Sharples E., Oliveira P., McDonald M., Yaqoob M., Thiernemann C., Mota-Filipe H. // *Transpl. Int.* – 2006. – Vol. 19. – № 11. – P. 919–926.
40. Shingo T., Sorokan S.T., Shimazaki T., Weiss S. // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21. – № 24. – P. 9733–9743.
41. Sirén A.L., Fratelli M., Brines M., Goemans C., Casagrande S., Lewczuk P., Keenan S., Gleiter C., Pasquali C., Capobianco A., Mennini T., Heumann R., Cerami A., Ehrenreich H., Ghezzi P. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98. – № 7. – P. 4044–4049.
42. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23. – № 1–2. – P. 13–17.
43. Sun Y., Zhou C., Polk P., Nanda A., Zhang J.H. // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2004. – Vol. 24. – № 2. – P. 259–270.
44. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H., Boddeus K., van der Velden J., Voors A.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Schoemaker R.G. // *J. Am Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – № 1. – P. 125–33.
45. Vesey D.A., Cheung C., Pat B., Endre Z., Gobé G., Johnson D.W. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – № 2. – P. 348–355.
46. Villa P., Bigini P., Mennini T., Agnello D., Laragione T., Cagnotto A., Viviani B., Marinovich M., Cerami A., Coleman T.R., Brines M., Ghezzi P. // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198. – № 6. – P. 971–975.
47. Wang L., Zhang Z., Wang Y., Zhang R., Chopp M. // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – № 7. – P. 1732–1737.
48. Wright G.L., Hanlon P., Amin K., Steenbergen C., Murphy E., Arcasoy M.O. // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18. – № 9. – P. 1031–1033.
49. Wu H., Lee S.H., Gao J., Liu X., Iruela-Arispe M.L. // *Development*. – 1999. – Vol. 126. – № 16. – P. 3597–3605.
50. Yang C.W., Li C., Jung J.Y., Shin S.J., Choi B.S., Lim S.W., Sun B.K., Kim Y.S., Kim J., Chang Y.S., Bang B.K. // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – № 12. – P. 1754–1755.

References

1. Baksheev V.I., Kolomoec N.M. Jeritropojetin v klinicheskoj praktike: proshloe, nastojawee i buduwee (obzor literatury) (Eritropoetin in clinical practice: last, present and future (literature review). *Clinical medicina*. 2007. no. 9. pp. 30–37.
2. Ermolenko V.M., Nikolaev A.Ju. Jeritropojetin: biologicheskie svojstva i primenenie v klinike (Eritropoetin: biological properties and application in clinic). *Therapeutic archive*. 1990. Vol. 62. no. 11. pp. 141–145.
3. Zhetiwev R.A. Primenenie Jepokrina v lechenii anemii novorozhdennyh, nahodjajuwisja v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii (Epokrin's application in treatment of anemia of the newborns being in office of reanimation and intensive therapy). *Fundamental and applied problems of biotechnology and medicine: materials of scientifically technical conference*. St. Petersburg. 2000. pp. 64–65.
4. Kazarin V.S., Kustov V.M. Primenenie otechestvennogo rekombinantnogo jeritropojetina v ortopedicheskoy hirurgii. (Application domestic recombinant erythropoietin in orthopedic surgery) *Fundamental and applied problems of biotechnology and medicine: materials of scientifically technical conference*. St. Petersburg. 2000. pp. 65–66.
5. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny. – SPb.: OOO «Izdatel'stvo Foliant», 2008. 552 p.
6. Pavlov A.D., Morwakova E.F., Rumjancev A.G. Jeritropojetin: otkrytija i dostizhenija (Eritropoetin: opening and achievements). *Medical newspaper*. 2006. no. 65.
7. Samarina A.V., Sineva S.A. Primenenie rekombinantnogo jeritropojetina cheloveka u beremennyh i rodil'nic s anemiej

(Application recombinant erythropoietin at pregnant women and women in childbirth with anemia). Fundamental and applied problems of biotechnology and medicine: materials of scientifically technical conference. St. Petersburg. 2000. pp. 71.

8. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Sarycheva A.A. Anemii pri serdechnoj nedostatochnosti (Anemias at warm insufficiency). The Russian medical magazine. 2003. Vol. 11. no. 9. pp. 545.

9. Agnello D., Bigini P., Villa P., Mennini T., Cerami A., Brines M.L., Ghezzi P. Brain Res. 2002. no. 952. pp. 128–134.

10. Akimoto T., Kusano E., Inaba T., Iimura O., Takahashi H., Ikeda H., Ito C., Ando Y., Ozawa K., Asano Y. Kidney Int. 2000. no. 58. pp. 269–282.

11. Bauer C. Erythropoietin – from gene structure to therapeutic applications. J. Perinat. Med. 1995. Vol. 23. no. 1–2. pp. 77–81.

12. Bernaudin M., Bellail A., Marti H.H., Yvon A., Vivien D., Duchatelle I., Mackenzie E.T., Petit E. Glia. 2000. Vol. 30. no. 3. pp. 271–278.

13. Bogoyevitch M.A. An update on the cardiac effects of erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learnt from studies in neuroprotection. Cardiovasc. Res. 2004. Vol. 63. no. 2. pp. 208–216.

14. Buemi M., Cavallaro E., Floccari F., Sturiale A., Aloisi C., Trimarchi M., Grasso G., Corica F., Frisina N. Clin Science. 2002. Vol. 103. no. 3. pp. 275–282.

15. Buemi M., Caccamo C., Nostro L., Cavallaro E., Floccari F., Grasso G. Med. Res. Rev. 2005. Vol. 25. no. 2. pp. 245–259.

16. Cai Z., Manalo D.J., Wei G., Rodriguez E.R., Fox-Talbot K., Lu H., Zweier J.L., Semenza G.L. Circulation. 2003. Vol. 108. no. 1. pp. 79–85.

17. Calvillo L., Latini R., Kajstura J., Leri A., Anversa P., Ghezzi P., Salio M., Cerami A., Brines M. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. no. 8. pp. 4802–4806.

18. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. BMJ. 1990. Vol. 300. no. 6724. pp. 573–578.

19. Chong Z.Z., Kang J.Q., Maiese K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. Circulation. 2002. Vol. 106. no. 23. pp. 2973–2979.

20. Corwin H.L., Gettinger A., Fabian T.C., May A., Pearl R.G., Heard S., An R., Bowers P.J., Burton P., Klausner M.A., Corwin M.J. N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. no. 10. pp. 1037–1039.

21. Danco J., Huch R., Huch A. Epoetin alfa for treatment of postpartum anaemia. Lancet. 1990. Vol. 335. pp. 737–738.

22. Digicaylioglu M., Lipton S. A. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-B signalling cascades. Nature. 2001. Vol. 412. pp. 641–647.

23. Fantacci M., Bianciardi P., Caretti A. Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced in vivo by severe chronic hypoxia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. no. 46. pp. 17531–17536.

24. Grimm C., Wenzel A., Acar N., Keller S., Seeliger M., Gassmann M. Adv Exp Med Biol. 2006. Vol. 588. pp. 119–131.

25. Hasselblatt M., Ehrenreich H., Sirén A.L. The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease. J. Neurosurg. Anesthesiol. 2006. Vol. 18. no. 2. pp. 132–138.

26. Heeschen C., Aicher A., Lehmann R., Fichtlscherer S., Vasa M., Urbich C., Mildner-Rihm C., Martin H., Zeiher A.M., Dimmeler S. Blood. 2003. no. 102. pp. 1340–1346.

27. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. Acta Paediatr. Suppl. 2002. Vol. 91. no. 438. pp. 36–42.

28. Kumral A., Baskin H., Yesilirmak D.C., Ergur B.U., Aykan S., Genc S., Genc K., Yilmaz O., Tugyan K., Giray O., Duman N., Ozkan H. Neonatology. 2007. Vol. 92. no. 4. pp. 269–278.

29. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H., Höcker P., Gisslinger H., Barnas U. N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 322. no. 24. pp. 1693–1699.

30. Manolis A.S., Tzeis S., Triantafyllou K., Michaelidis J., Pyrros I., Sakellaris N., Kranidis A., Melita H. Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord. 2005. Vol. 5. no. 5. pp. 355–375.

31. Marti H.H. Erythropoietin and the hypoxic brain. J. Exp. Biol. 2004. Vol. 207. no. 18. pp. 3233–3242.

32. Marti H.H., Bernaudin M., Petit E., Bauer C. News Physiol. Sci. 2000. Vol. 15. pp. 225–229.

33. Masuda S., Chikuma M., Susaki R. Insulinlike growth factors and insulin stimulate erythropoietin production in primary cultured astrocytes. Brain Res. 1997. no. 745. pp. 63–70.

34. Melli G., Jack C., Lambrinos G.L., Ringkamp M., Hoke A. Neurobiol. Dis. 2006. Vol. 24. no. 3. pp. 525–530.

35. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S., Abeloff M.D., Spivak J.L. N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 322. no. 24. pp. 1689–1692.

36. Moore E.M., Bellomo R., Nichol A.D. Erythropoietin as a novel brain and kidney protective agent. Anaesth. Intensive Care. 2011. Vol. 39. no. 3. pp. 356–372.

37. Oster W., Herrmann F., Cicco A. Erythropoietin prevents chemotherapy-induced anemia: case report. Blut. 1990. Vol. 60. no. 2. pp. 88–92.

38. Santhanam A.V., Katusic Z.S. Erythropoietin and cerebral vascular protection: role of nitric oxide. Acta Pharmacol. Sin. 2006. Vol. 27. no. 11. pp. 1389–1394.

39. Sepodes B., Maio R., Pinto R., Sharples E., Oliveira P., McDonald M., Yaqoob M., Thiernemann C., Mota-Filipe H. Transpl. Int. 2006. Vol. 19. no. 11. pp. 919–926.

40. Shingo T., Sorokan S.T., Shimazaki T., Weiss S. J. Neurosci. 2001. Vol. 21. no. 24. pp. 9733–9743.

41. Sirén A.L., Fratelli M., Brines M., Goemans C., Casagrande S., Lewczuk P., Keenan S., Gleiter C., Pasquali C., Capobianco A., Mennini T., Heumann R., Cerami A., Ehrenreich H., Ghezzi P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. no. 7. pp. 4044–4049.

42. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. J. Perinat. Med. 1995. Vol. 23. no. 1–2. pp. 13–17.

43. Sun Y., Zhou C., Polk P., Nanda A., Zhang J.H. J. Cereb. Blood. Flow. Metab. 2004. Vol. 24. no. 2. pp. 259–270.

44. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H., Boddeus K., van der Velden J., Voors A.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Schoemaker R.G. J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. no. 1. pp. 125–133.

45. Vesey D.A., Cheung C., Pat B., Endre Z., Gobé G., Johnson D.W. Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. no. 2. pp. 348–355.

46. Villa P., Bigini P., Mennini T., Agnello D., Laragione T., Cagnotto A., Viviani B., Marinovich M., Cerami A., Coleman T.R., Brines M., Ghezzi P. J. Exp. Med. 2003. Vol. 198. no. 6. pp. 971–975.

47. Wang L., Zhang Z., Wang Y., Zhang R., Chopp M. Stroke. 2004. Vol. 35. no. 7. pp. 1732–1737.

48. Wright G.L., Hanlon P., Amin K., Steenbergen C., Murphy E., Arcasoy M.O. FASEB J. 2004. Vol. 18. no. 9. pp. 1031–1033.

49. Wu H., Lee S.H., Gao J., Liu X., Iruela-Arispe M.L. Development. 1999. Vol. 126. no. 16. pp. 3597–3605.

50. Yang C.W., Li C., Jung J.Y., Shin S.J., Choi B.S., Lim S.W., Sun B.K., Kim Y.S., Kim J., Chang Y.S., Bang B.K. FASEB J. 2003. Vol. 17. no. 12. pp. 1754–1755.

Рецензенты:

Женило В.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии № 1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону;

Ушакова Н.Д., д.м.н., профессор, заведующая отделением гемодиализа и экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «РНИОИ Минздравсоцразвития РФ», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 21.09.2012.

УДК 618.19-006.6-085:615.28

ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФОДИСЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Синяков А.Г., Царев О.Н., Зуев В.Ю., Чижик А.В.*ГБУЗ ТО «Онкодиспансер», Тюмень, e-mail: nasrulla@inbox.ru*

В обзоре литературы представлены исторические предпосылки к применению видеоторакоскопии в хирургическом лечении рака молочной железы (РМЖ). Проведен сравнительный анализ возможных путей повышения результативности дооперационной верификации поражения парастерального коллектора. Представлены результаты сравнительной оценки эффективности видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекции при расширенной мастэктомии и открытой биопсии парастеральных лимфатических узлов в диагностике состояния лимфатического аппарата парастеральной зоны при раке молочной железы. Показано, что видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция позволяет повысить адекватность стадирования РМЖ, обеспечить надлежащий хирургический радикализм при наличии метастазов в парастеральной зоне и тем самым оптимизировать дальнейшую тактику лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция

VALUE OF PARASTERNAL LIMP HODISSECTION IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

Sinyakov A.G., Tsarev O.N., Zuev V.J., Chizhik A.V.*The Regional Oncology Center, Tyumen, e-mail: nasrulla@inbox.ru*

In a review of the literature provided the historical background to the use of videothoracoscopy in the surgical treatment of breast cancer. A comparative analysis of the possible ways of increasing the effectiveness of pre-operative verification hitting parasternal reservoir. Presents the results of a comparative evaluation of the effectiveness of videothoracoscopy parasternal limphodissection with extended open biopsy and mastectomy parasternal lymph nodes in diagnosis of lymphatic system parasternal zone with breast cancer. It is shown that videothoracoscopy parasternal limphodissection can improve the adequacy of the staging of breast cancer, to ensure adequate surgical radical with metastases in parasternal zone and thereby optimize further tactics of treatment.

Keywords: breast cancer, videothoracoscopy parasternal limphodissection

Несмотря на многообразие путей лимфооттока от молочной железы (РМЖ), при локализации опухоли в медиальных и центральных квадрантах возрастает роль парастерального пути [17, 5]. Метастазы в парастеральных лимфатических лимфоузлах при центральной и медиальной локализации по результатам гистологического исследования после расширенных мастэктомий выявляют, по данным литературы, от 18–35% [12] и до 60% (15,7–60%) случаев [11, 13, 26, 38, 39, 43, 48, 49, 50]. По мировым данным метастатическое поражение парастерального лимфатического коллектора при раке молочной железы наблюдается в 16,0–55,0% случаев. Кроме того, в 6,0–15,0% случаев авторы наблюдают изолированное метастатическое поражение парастеральных лимфатических узлов [1].

Детальное анатомическое исследование оттока лимфы в парастеральную зону представил Stibbe в 1918 г. [47], а через несколько лет изучением парастерального лимфатического пути занялись и клиницисты. Было показано, что еще до увеличения подмышечных узлов в очень ранних и еще операбельных случаях внутренние маммарные узлы уже содержат микроскопические метастазы [31]. Обычному клиническому исследованию парастеральные лимфатические узлы не доступны. В связи с этим

для повышения результативности дооперационной верификации поражения парастерального коллектора в разные годы предлагались: чрезгрудинная флебография [4, 10, 9, 29, 23, 42, 35], непрямая радиоизотопная лимфосцинтиграфия парастеральной области с применением коллоидного золота Au^{198} [10, 9, 33, 45, 46, 40, 44] и Tc^{99m} -сульфат [22, 28, 25, 30], УЗИ [16, 2, 32, 41], компьютерная томография [7, 18, 24, 19, 20] и магнитно-резонансная томография с использованием парамагнетического агента [3, 27, 37]. Вышеуказанные методы диагностики метастатического поражения парастерального лимфатического коллектора на дооперационном этапе не позволяют выявить мелкие метастазы в парастеральных лимфатических узлах, имеют недостаточную чувствительность и специфичность, частота ошибочных заключений достигает 25–30% [21]. Более точная информация о состоянии парастерального коллектора достигается сочетанием диагностических методов, однако высокая стоимость ставит под сомнение экономическую целесообразность исследований [5].

В 1996 г. был разработан и внедрен метод визуального осмотра парастеральных лимфатических узлов – ретростерноскопия [6]. Среди недостатков метода необходимо отметить то, что ретростерноскопия позво-

ляет осмотреть лишь часть парастерального пространства по одну из сторон от внутренних грудных сосудов, что снижает достоверность метода, кроме того, высока вероятность повреждения внутренних грудных сосудов и сосудов клетчатки, развития пневмоторакса вследствие ранения парietальной плевры [12].

В отсутствии морфологической верификации заключение о наличии и распространенности рака молочной железы носит предположительный характер [8]. Применение внутригрудной лимфодиссекции позволяет уточнять распространенность процесса. В наблюдениях [12] по результатам гистологического исследования удаленных при видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекции (ВТПСЛ) лимфатических узлов парастерального коллектора изменилась стадия заболевания: с T1N0M0 (I ст.) на pT1N1M0 (IIA ст.) – у 1 пациентки; с T2N0M0(IIA) на pT2N1M0 (IIВ) – у 6; с T2N1M0 (IIВ) на pT2N3M0 (IIIC) – у 3; с T3N1M0 (IIIA) на pT3N3M0 (IIIC) – у 1; с T4N1M0 (IIIB) на pT4N3M0 (IIIC) – у 11 больных. Изолированное поражение парастеральных лимфатических узлов наблюдалось в 4 (18,1%) случаях. На основании проведенного исследования автором были сформулированы следующие выводы: видеоассистированная торакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия позволяет правильно установить стадию опухолевого процесса и адекватно произвести лимфодиссекцию парастеральной зоны регионарного метастазирования; малая травматичность ВТПСЛ позволяет выполнять данное вмешательство одновременно с радикальными операциями на молочной железе, не препятствуя одновременной реконструкции [12].

Целесообразность парастеральной лимфатической диссекции при РМЖ центральной и медиальной локализации была отмечена на IX Международном противораковом конгрессе еще в 1966 г. в г. Токио. Парастеральная лимфаденэктомия должна выполняться для морфологической верификации диагноза и иссечения потенциально пораженного метастазами за грудного лимфоколлектора. Кроме того, достоверная информация о состоянии лимфатических узлов необходима для определения прогноза заболевания, а также в последующем – для выбора адъювантных лечебных воздействий, что сказывается на выживаемости, продолжительности и качестве жизни пациентов [14].

В связи с вышеизложенным методика обследования плевральной полости – торакоскопия, – предложенная Н. Jacobsen

[34] для осмотра плевральной полости с помощью цистоскопа, в настоящее время переживает второе рождение в связи с появлением хирургических видеокомплексов, которые значительно расширили диагностические и лечебные возможности торакоскопии и сегодня позволяют проводить оперативные вмешательства практически любого объема [14]. Данная методика позволяет с минимальным травматизмом провести удаление парастеральной клетчатки с лимфатическими узлами, адекватное таковой при расширенной мастэктомии. Таким образом, этот метод позволит повысить адекватность стадирования РМЖ, обеспечить надлежащий хирургический радикализм при наличии метастазов в парастеральной зоне и тем самым оптимизировать дальнейшую тактику лечения [1].

Применение в России видеоторакоскопии в хирургическом лечении рака молочной железы началось с разработки в 1995 году проф. Е.И. Сигалом и соавт. методики видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекции (ВТПСЛ) для преодоления недостатков расширенной мастэктомии по Урбану-Холдину и сохранения радикальности хирургического лечения РМЖ центральных и медиальных локализаций. По результатам анализа 70 подобных вмешательств в сравнении с 74 традиционными (открытыми) операциями по Урбану-Холдину была доказана возможность выполнения ВТПСЛ и адекватность ее объема эксцизии. Кроме того, на основании изучения интра- и послеоперационных осложнений, степени выраженности болевого синдрома, количества вводимых наркотических анальгетиков, а также оценки изменения показателей кардиоинтервалографии и спирометрии, доказана ее меньшая травматичность [5].

О единичном случае использования ВТПСЛ у больной с силиконовой лимфаденопатией после пластики молочной железы силиконовым протезом сообщили в 1997 году. Авторы отметили минимальную агрессивность видеоторакоскопии, что позволило выполнить полноценную резекцию внутренних грудных сосудов и удалить парастеральные лимфатические узлы [36].

При ретро- и ортоспективном сравнении результатов и течения послеоперационного периода при видеоторакоскопическом и открытом способе парастеральной лимфаденэктомии оценивали число удаленных лимфатических узлов и частоту их метастатического поражения, частоту и характер интра- и послеоперационных осложнений, количество вводимых после операции наркотических анальгетиков,

длительность пребывания больных в стационаре после операции [14]. По данным послеоперационного исследования удаленных препаратов количество удаленных парастеральных лимфатических узлов при традиционной парастеральной лимфодиссекции колебалось от 1 до 7 (в среднем $2,74 \pm 0,14$), при видеоторакоскопической – от 1 до 10 (в среднем $3,23 \pm 0,26$), различия недостоверны ($p > 0,1$), что говорит об адекватности объема парастеральной лимфаденэктомии при видеоторакоскопическом способе операции. Метастазы в парастеральные лимфатические узлы обнаружены в первой группе у 24 (16,9%) из 142 больных, причем у 3 (2,1%) наблюдалось изолированное поражение парастерального коллектора без поражения аксиллярного. В группе с ВТПСЛ парастеральные лимфатические узлы были поражены у 23 (19,2%) из 120 больных, и поражение только парастеральных лимфатических узлов выявлено у 6 (5%) [14]. Число осложнений в послеоперационном периоде в группе с расширенной мастэктомией по Урбану-Холдину составило 14%. У 7 (4,9%) из них развился экссудативный плеврит, разрешившийся после плевральной пункции, у 8 (5,6%) – застойная пневмония, у 4 (2,8%) – подкожная эмфизема, у 1 (0,7%) – пневмоторакс. Нужно также отметить, что 4 (2,8%) больные были госпитализированы повторно с явлениями перихондрита ребер и остеомиелита грудины, что потребовало в последующем повторных оперативных вмешательств. В группе с ВТПСЛ наблюдалось 4 послеоперационных осложнения у 3 (2,5%) больных: у 2 (1,7%) – экссудативный плеврит и у 1 (0,8%) – кровотечение из дистальной культи внутренней грудной вены вследствие соскальзывания клипсы, что потребовало реторакоскопии и повторного лигирования сосуда. У этой же больной с кровотечением в последующем развилась подкожная эмфизема, разрешившаяся к 6-м суткам. Дальнейшее течение послеоперационного периода протекало без осложнений [14].

Адекватность удаляемого объема тканей при ВТПСЛ была подтверждена сцинтигаммографией Tc^{99m} в пред- и послеоперационном периоде [15]. По результатам исследований ВТПСЛ адекватна открытой лимфаденэктомии, выполняемой при расширенной мастэктомии по Урбану-Холдину по числу удаляемых при операции лимфатических узлов, а незначительно большее количество лимфатических узлов при ВТПСЛ объясняют тем, что при этом способе операции возможно увеличение объема операции без расширения доступа, что невыполнимо при традиционном способе парастеральной лимфаденэктомии [14]. Авторы пришли

к выводу, что ВТПСЛ снижала количество послеоперационных осложнений за счет сохранения костно-мышечного каркаса грудной клетки. В послеоперационном периоде 140 (98,6%) из 142 больных, перенесших традиционную расширенную мастэктомию по Урбану-Холдину, оценили болевой синдром в течение 1-х суток как выраженный. На 2-е сутки выраженные боли отмечала 71 (50%) пациентка, а 71 расценила боль как менее выраженную. На 3-и сутки выраженный болевой синдром отмечался у 2 (1,4%) пациенток. В группе ВТПСЛ в 1-е сутки после операции на выраженные боли предъявляли жалобы 118 (98,3%) из 120 больных, на 2-е – 29 (24,2%), на 3-и сутки выраженных болей ни одна из больных не отмечала. Длительность пребывания больных в стационаре после ВТПСЛ оказалась достоверно меньшей, чем после традиционной операции, на 5 койко-дней. Это определялось не внутривидеальными манипуляциями, а наличием значительного раневого дефекта после мастэктомии и длительной лимфореи. Можно заключить, что выполнение лимфаденэктомии видеоторакоскопическим способом достоверно уменьшает сроки пребывания больных в стационаре после операции ($p < 0,05$) [14].

Таким образом, в настоящее время меньшая травматичность видеоторакоскопической парастеральной лимфаденэктомии доказана и не вызывает сомнения, однако онкологический радикализм вмешательства, его адекватность в сравнении с традиционным (открытым), по мнению некоторых авторов, требуют дальнейшего изучения в части результатов операции на отдаленных сроках [5].

Сравнительная оценка эффективности видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекции и открытой биопсии парастеральных лимфатических узлов в диагностике состояния лимфатического аппарата парастеральной зоны при раке молочной железы IIb стадии представлена в работе [1], где впервые был проведен сравнительный анализ общей 5-летней выживаемости и безрецидивного течения рака молочной железы у больных при радикальных резекциях молочной железы и радикальных мастэктомиях в сочетании с методом ВТПСЛ с последующей целенаправленной дистанционной лучевой терапией и методом открытой биопсии парастеральных лимфатических узлов с интратканевой лучевой терапией. Диагностическая значимость видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекции с целью выявления метастатически пораженных лимфатических узлов этой зоны выше,

чем открытой биопсии парастеральных лимфатических узлов и составляет 19,0% по сравнению с 10,8%. Показано, что полное удаление парастеральной клетчатки при ВТПСЛ с последующей лучевой терапией на эту зону у больных с выявленными метастазами, достоверно улучшает общую ($89,5 \pm 3,6\%$) и безрецидивную ($79,5 \pm 4,5\%$) 5-летнюю выживаемость больных раком молочной железы IIb стадии по сравнению с пациентками, получившими в плане комбинированного и комплексного лечения внутритканевую лучевую терапию на парастеральную зону ($78,9 \pm 3,7$ и $74,3 \pm 4,2\%$ соответственно). Общая 5-летняя выживаемость в группе больных T2N1M0 стадии, которым была выполнена внутритканевая лучевая терапия в сочетании с радикальной резекцией молочной железы, составила $78,2 \pm 3,8\%$, а среди больных, которым выполнялась ВТПСЛ, она составила $89,5 \pm 3,6\%$ при том же объеме хирургического вмешательства. Показатели общей 5-летней и безрецидивной выживаемости при радикальной мастэктомии были ниже и составили $71,0 \pm 4,1\%$ при выполнении внутритканевой лучевой терапии, а при выполнении ВТПСЛ – $79,9 \pm 3,9\%$. Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости больных, которым проводилась ВТПСЛ в сочетании с радикальной мастэктомией, составили $94,9 \pm 4,0$ и $67,4 \pm 4,1\%$, что достоверно выше, чем у больных, которым была проведена внутритканевая лучевая терапия при том же объеме оперативного лечения ($80,7 \pm 6,8$ и $62,6 \pm 13,9\%$) соответственно [1].

Таким образом, ВТПСЛ является высокоэффективным и малотравматичным методом лечения пораженного метастазами парастерального коллектора, который можно рекомендовать в хирургическом лечении РМЖ центральной и медиальной локализации как метод выбора [14].

Список литературы

1. Бекузарова Н.В. Современные подходы к диагностике и лечению рака молочной железы IIb стадии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.
2. Веснин А.Г. Комплексное исследование молочных желез с использованием маммографии и эхографии / А.Г. Веснин, А.Н. Зайцев, А.А. Орлов // Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы: тез. докл. науч.-практ. конф. – СПб., 1993. – С. 21.
3. Воронин М.И. Возможности применения ЯМР-томографии в планировании и лечении рака молочной железы / М.И. Воронин, А.В. Важенни, Л.Э. Брежнева // Высокие технологии в лучевой терапии новообразований: тез. докл. науч.-практ. конф. – Челябинск, 1995. – С. 12.
4. Дымарский Л.Ю. Применение флебографии для диагностики метастазов рака молочной железы / Л.Ю. Дымарский, Д.Л. Клейман, Л.В. Михайлова // Вестник хирургии. – 1965. – № 5. – С. 28–32.
5. Исмагилов А.Х., Сигал Е.И. Хирургическое лечение рака молочной железы центральной и медиальной локализации. – Казань, 2004. – 165 с.
6. Летагин В.П. Рак молочной железы / В.П. Летагин, К.П. Лактионов, И.В. Высоцкая и др. – М., 1996. – 128 с.
7. Лисаченко И.В. Оптимизация диагностики заболеваний молочной железы у женщин молодого возраста // Диагностика и лечение злокачественных опухолей в условиях онкологических диспансеров: тез. докл. науч.-практ. конф. – Ижевск, 1989. – С. 51.
8. Нечушкин М.И. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция в диагностике рака молочной железы / М.И. Нечушкин, Н.В. Бекузарова, А.В. Триголосов и др. // Актуальные вопросы клинической онкологии. – 2003. – Т.5. – № 3. – <http://www.consilium-medicum.com/article/8515>.
9. Островцев Л.Д. Клинические аспекты регионарного лимфогенного метастазирования рака молочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1982. – 25 с.
10. Павлов А.С. Выявление метастазов рака молочной железы в парастеральные лимфатические узлы с помощью ^{198}Au / А.С. Павлов, В.С. Даценко, И.И. Пурижанский // Мед. радиология. – 1971. – № 3. – С. 34–39.
11. Пантюшенко Т.А. Отдаленные результаты радикального лечения больных раком молочной железы с применением подмышечно-грудной мастэктомии. / Т.А. Пантюшенко, Т.Г. Милевская, Т.С. Козел // Вопр. Онкол. – 1986. – Т.32. – № 3. – С. 95–99.
12. Петрушко Н.М. Видеоассистированная торакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия в диагностике и лечении рака молочной железы центральной и медиальной локализации. – <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=92>.
13. Розанов Б.С., Суховеев П.Н. К вопросу о расширении показаний к мастэктомии с удалением парастеральных лимфатических узлов при раке молочной железы // Актуальные вопросы хирургии. – М.: ЦОЛИУВ 1968. – С. 120–129.
14. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия как метод диагностики и лечения рака молочной железы / Е.И. Сигал, А.Х. Исмагилов, Р.Г. Хамидуллин и др. – <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1186638&s=111400270>.
15. Триголосов А.В. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция в диагностике распространенности и лечении рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 29 с.
16. Федоров Н.М. Значение ультразвуковой томографии в диагностике новообразований молочной железы / Н.М. Федоров, Е.С. Левина, Б.Ю. Файн // Результаты внедрения научных исследований в области онкологии и медицинской радиологии в практику: инф. матер. – Свердловск, 1990. – С. 98–99.
17. Цывьян-Шелагинова Д.С. О роли стерального лимфатического русла в метастазировании рака молочной железы // Материалы 29-й годичной научной сессии Свердловского мед. института. – Свердловск, 1966. – С. 45–46.
18. Шишмарева Н.Ф. Компьютерная томография в диагностике и определении распространенности рака молочной железы // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 24 с.
19. Badcock P.C. The value of computed tomography in planing radiotherapy on intra-thoracic tumors // Strahlentherapie. – 1984. – Vol. 160(1). – P. 26–30.
20. Baumgarthes E. Die Rolle der Computer Tomographic und der Sonographie in der Darstellung der Parasternalen Lymphknoten bei Mammakarzinom / E. Baumgarthes, Z. Jakob // Rept. Staol. Amtes. Atomsicherheit und Strahlenschutz DDR. – 1990. – № 392. – P. 69.
21. Berardi T. Modulazione terapeutica del cancro mammario. / T. Berardi, C. Punzo, G. De-Leo et al. // Minerva Chir. – 1989. – Vol. 44. – № 4. – P. 579–587.

22. Brady L. Internal mammary lymphoscintigraphy in breast cancer // *J. Radiat. Oncol. Phys.* – 1977. – Vol. 2(7–8).
23. Brehant J. Transsternal internal mammary phlebography in detection of intrathoracic adenopathies caused by cancer of the breast / J. Brehant, F. Pinet, R. Schemla et al. // *Afr. Franc. Chir.* – 1961. – Vol. 19. – P. 143–148.
24. Breit A. Neue Gesichtspunkte der Strahlentherapieplanung beim Mammakarzinom durch die Computertomographie / A. Breit, H. Lindner // *Neue Aspekte Diagn. und Ther. Mammakarzinoms.* – München, 1981. – P. 69–74.
25. Bronskill M. Computerized internal mammary lymphoscintigraphy in radiation treatment planning of patients with breast carcinoma / M. Bronskill, G. Haranz, G.N. Ege // *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.* – 1977. – Vol. 2 (7–8). – P. 821–822.
26. Caceres E. Incidence of metastasis in the internal mammary chain in 600 consecutive operable cases of cancer of the breast and 5 year survival in 425 cases. // *Intern. Cancer Congres 9th.* – Tokio, 1966; Abstracts: 699.
27. Dash N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast cancer / N. Dash, A.R. Lupetin, R.H. Daffher // *A.J.R.* – 1986. – Vol. 146. – P. 119–127.
28. Ege G. Internal mammary lymphoscintigraphy in breast carcinoma, a study of 1072 patients // *J. Radiat. Oncol. Phys.* – 1977. – Vol. 2 (7–8). – P. 455–461.
29. Fichgold H. Phlebographie venae mammae par voie sternale / H. Fichgold, J. Ecoiffier // *Presse med.* – 1952. – Vol. 60. – P. 599–601.
30. Gunes E.N. Internal mammary lymphoscintigraphy in breast carcinoma // *Radiology.* – 1976. – Vol. 118. – P. 101–107.
31. Handley W.S. Parasternal invasion of the thorax in breast cancer and its suppression by the use of radium tubes as an operative precaution // *Surg. Gynec. Obstet.* – 1927. – Vol. 45. – P. 721–728.
32. Heywang S.H. MR imaging of the breast: comparison with mammography and ultrasound / S.H. Heywang, G. Fenzl, D. Hahn // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1986. – № 10. – P. 615–620.
33. Hultborn K.A. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes. Studied with the aid of colloidal Au¹⁹⁸ / K.A. Hultborn, L.G. Larsson, N. Ragnhult // *Acta radiol.* – 1955. – Vol. 43 (1). – P. 52–64.
34. Jacobus H.C. Kurze Uebersicht fiber meine Erfahrungen mit der Laparothoracoscopia // *Munch. Med. Wochenschr.* – 1911. – Vol. 57. – P. 2017–2019.
35. Jaiswal T.B.L. Transsternal phlebography in breast cancer / T.B.L. Jaiswal, S.K. Misra, H.M. Saxena et al. // *Indian J. Chest Diseases and Allied Sci.* – 1985. – Vol. 27(2). – P. 127–131.
36. Kao C.C. Internal mammary silicone lymphadenopathy mimicking recurrent breast cancer. / C.C. Kao, R.P. Rand, C.A. Holt et al. // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1997. – Vol. 99. – P. 225–229.
37. Kim E. Magnetic Resonance Imaging, Positron Emission Tomography and Radioimmunoscintigraphy of Breast Cancer / E. Kim, D. Podoloff, L. Mouloupour // *The Cancer Bullet.* – 1993. – Vol. 45(6). – P. 500–501.
38. Lacons J. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. / J. Lacons, P. Bucalossi, E. Cacers et al. // *Cancer (Philad.)* – 1976. – Vol. 37. – P. 206–214.
39. Margottini M. Отдаленные результаты расширенной радикальной мастэктомии. / M. Margottini, G. Jacobelli, M. Cau // *Труды VIII Межд. противоракового конгресса.* – М, 1963. – Т.1. – С. 385–388.
40. Michailov V. Indirekte Isotopenlymphographie der parasternalen Lymphknoten mit radioaktiven Gold Au¹⁹⁸ // V. Michailov, G. Mitrov, C. Mlatschkov // *Radiobiol. Radiother.* – 1968. – Bd. 9, H.3. – P. 299–307.
41. Mustonen P. Ultrasonographic detection of metastatic axillary lymph nodes in breast cancer / P. Mustonen, P. Farin // *Ann. Chir. et Gynaecol.* – 1990. – Vol. 79. (1). – P. 15–18.
42. Navalkha P.L. Influence of transsternal phlebography on clinical staging of cancer breast / P.L. Navalkha, S.K. Chaturvedi // *Indian J. Cancer.* – 1980. – Vol. 14(4). – P. 205–209.
43. Redon H. Constataci6ns fournies par le curage mammaire interne dans cancer du sein. / H. Redon, J. Lacour // *Mem. Acad. Chir.* – 1954. – Vol. 80. – P. 568–573.
44. Rose Ch. Lymphoscintigraphy of the internal mammary lymph nodes / Ch. Rose, W. Kaplan, A. Marck // *J. Radiat. Oncol. – Biol. Phys.* – 1977. – Vol. 2(2). – P. 102–103.
45. Rossi R. Irivevellini G. La limfoscintigrafia mammaria interna con ¹⁹⁸Au. Ricerca sperimentale ed impiego clinico / R. Rossi, O. Ferri // *Arch. Ital. Chir.* – 1968. – Vol. 94(1). – P. 33–51.
46. Schenk P. Szintigraphische Darstellung des parasternalen Lymphsystems // *Strahlentherapie.* – 1966. – Bd. 130. – P. 504–512.
47. Stibbe E.P. The internal mammary lymphatic glands // *J. Anat.* – 1918. – Vol. 5. – P. 257–264.
48. Urban J.A. Extended radical mastectomy for breast cancer. // *Am. J. Cancer.* – 1963/ – V. 106. – № 3. – P. 399–404.
49. Veronesi U. New trends in the treatment of breast cancer at the Cancer Institute of Milan. // *Am. J. Roentgenol.* – 1977. – Vol. 128. – № 2. – P. 287–289.
50. Wangenstein O.H. Super-radical operation for breast cancer in the patient with lymph node involvement. Proceedings of the Second National Cancer Conference. – Cincinnati, Ohio. – 1952. – P. 230–242.

References

1. Bekuzarova N.V. *Abstract. thesis. ... Candidatus. melle. Scientiae*, Moscow, 2009, 24 p.
2. Vesnin A.G., Zaitsev A.N., Orlov A.A. *Trudy Proc. Tradit. Scientifica-Usum. colloquium Kompleksnoe issledovanie molochnyh zhelez s ispol'zovaniem mammografii i jehografii* (Proc. Reports Scientific-Practical conference Actual problems of prevention and treatment of breast cancer). St. Petersburg, 1993, pp. 21.
3. Voronin M.I., Vazhenin A.V., Brezhneva L.E. *Trudy Proc. Tradit. Scientifica-Usum. colloquium. «Maximum technology in radia lisjusto deneoplasmata»* (Proc. Reports Scientific-Practical conference «High technology in radiation therapy of neoplasms»). Chelyabinsk, 1995, pp. 12.
4. Dymarskii L.Y., Kleiman D.L., Mikhailova L.V. *Acta Kheer.*, 1965, no. 5, pp. 28–32.
5. Ismagilov A.Kh., Segal E.I. *Chirurgicam curatio pectus cancer in centralis et medialis locis* [Chirurgicam curatio pectus cancer in centralis et medialis locis]. Kazan, 2004, 165 p.
6. Letyagin V.P., Laktionov K.P., Vysotskaya I.V. *Pectus-cancer* [Pectus cancer]. Moscow, 1996, 128 p.
7. Lisachenko I.V. *Trudy Proc. Tradit. Scientifica-Usum. colloquium «Diagnosis et curatio malignorum tumores in cancer nulla»* (Proc. Reports Scientific-Practical conference «Diagnosis and treatment of malignant tumors in cancer clinics»). Izhevsk, 1989, pp. 51.
8. Nechushkin M.I., Bekuzarova N.V., Trigolov A.V. *Journal of Computer -Actualissimum quaeestiones Volume Oncology*, 2003, no. 3, available at: www.consilium-medicum.com/article/8515.
9. Ostrovtssev L.D. *Abstract. thesis. ... Dr med. Scientiae*, Moscow, 1982, 25p.
10. Pavlov A.S., Datsenko B.C., Purizhansky I. *Med. Radiology*, 1971, no. 3, pp. 34–39.
11. Pantyushenko T.A., Milevskaya T.G., Kozel T.S. *Exitus. Oncol.*, 1986, no. 3, pp. 95–99.
12. Petrushko N.M. *Journal of Computer* available at: www.mednovosti.by/journal.aspx?article=92.
13. Rozanov B.S., Sukhoveev P.N. *In de dilatandam indicia enim a mastectomy cum remotionem parasternal nodorum lymphaticorum in pectus cancer* [In de dilatandam indicia enim a mastectomy cum remotionem parasternal nodorum lymphaticorum in pectus cancer]. Moscow, TSOLIUV, 1968, pp. 120–129.

14. Segal E., Ismagilov A.Kh., Hamidullin R.G. *Journal of Computer* available at: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1186638&s=111400270>.
15. Trigolosov A.V. *Abstract. thesis. ... Candidatus. melle. Scientiae*, Moscow, 2001, 29 p.
16. Fedorov N.M., Levina E.S., Fain B.J. *Info. Mater. – «Even tusde exsec utioneminve stagnation ibusscienti focusing ro oncology et medicinal radiology usu»* (Info. Mater. –The results of the implementation of scientific research in the field of oncology and medical radiology practice). Sverdlovsk, 1990, pp. 98–99.
17. Tsyvyan-Shelaginova D.S. *Trudy 29 annua scientifica sessionem Sverdlovsk mel. institutione* (Proceedings of the 29th annual scientific session of the Sverdlovsk honey institution). Sverdlovsk, 1966, pp. 45–46.
18. Shishmareva N.F. *Abstract. thesis. ... Candidatus. melle. Scientiae*, Moscow, 1997, 24 p.
19. Badcok R.S. *Strahlentherapie*, 1984, no. 160(1), pp. 26–30.
20. Baumgarthes E., Jakob Z. *Rept. Staol. Amtes. Atomischerhe und Strahlenschuts turpis*, 1990, no. 392, pp. 69.
21. Berardi T., Punzo C., De-Leo G. *Minerva Chir.*, 1989, no. 4, pp. 579–587.
22. Brady L.J. *Radiat. Oncol. Physic.*, 1977, no. 2 (7–8).
23. Brehant J., Pinet F., Schemla R. *Afr. Franc. Chir.*, 1961, no. 19, pp. 143–148.
24. Breit A., Lindner H. *Neue Gesichtspunkte der Strahlentherapieplanung beim Mammakarzinom durch mori Computertomographie* [Neue Gesichtspunkte der Strahlentherapieplanung beim Mammakarzinom durch mori Computertomographie]. Munchen, 1981, pp. 69–74.
25. Bronskill M., Haranz G., Ege G.N. *Int. J. Radiat. Oncol. Physic.*, 1977, no. 2(7–8), pp. 821–822.
26. Caceres E. *Trudy 9 International Cancer Congres* (Intern. Cancer Congress 9). Tokio, 1966, abstr. 699.
27. Dash N., Lupetin A.R., Daffher R.H. *A.J.R.*, 1986, no. 146, pp. 119–127.
28. Ege G.J. *Radiat. Oncol. Physic.*, 1977, no. 2(7–8), pp. 455–461.
29. Fichgold H., Ecoiffier J. *Presse med.*, 1952, no. 60, pp. 599–601.
30. Gunes E.N. *Radiology*, 1976, no. 118, pp. 101–107.
31. Handley W.S. *Surg. Gynec. fbstet.*, 1927, no. 45, pp. 721–728.
32. Heywang S.H., Fenzl G., Hahn D. *J. Coinput. Assistunt. Tomogr.*, 1986, no. 10, pp. 615–620.
33. Hultborn K.A., Larsson L.G., Ragnhult N. *Acta radiol.*, 1955, no. 43(1), pp. 52–64.
34. Jacobeus H.C. *Munch. Med. Wochenschr.*, 1911, no. 57, pp. 2017–2019.
35. Jaiswal T.B.L., Misra S.K., Saxena H.M. *Indus J. Pectore Morbi et Socios Sci.*, 1985, no. 27 (2), pp. 127–131.
36. Kao C.C., Rand R.P., Holt C.A. *Plast. Reconst T. Surg.*, 1997, no. 99, pp. 225–229.
37. Kim E., Podoloff D., Mouloupoulor L. *Cancer Bullet*, 1993, no. 45 (6), pp. 500–501.
38. Lacons J., Bucalossi P., Cacers E. *Cancer (Philad)*, 1976, no. 37, pp. 206–214.
39. Margottini M., Jacobelli G., Cau M. *Trudy VIII International Cancer Congressus* (Proc. Reports VIII Int. Cancer Congress). Moscow, 1963, no. 1, pp. 385–388.
40. Michailov V., Mitrov G., Mlatschkov C. *Radiobiol. Radiother.*, 1968, no. 3, pp. 299–307.
41. Mustonen P., Farin P. *Ann. Chir. et Gynaecol.*, 1990, no. 79(1), pp. 15–18.
42. Navalkha P.L., Chaturvedi S.K. *Indus J. Cancer*, 1980, no. 14(4), pp. 205–209.
43. Redon H., Lacour J. *Mem. Acad. Chir.*, 1954, no. 80, pp. 568–573.
44. Rose Ch., Kaplan W., Marck A. *J. Radiat. Oncol. Biol. Physic.*, 1977, no. 2(2), pp. 102–103.
45. Rossi R., Ferri O. *Arch. Ital. Chir.*, 1968, no. 94(1), pp. 33–51.
46. Schenk P. *Strahlentherapie*, 1966, no. 130, pp. 504–512.
47. Stibbe E.P. *J. Anat.*, 1918, no. 5, pp. 257–264.
48. Urbana J.A. *Am. J. Cancer*, 1963, no. 3, pp. 399–404.
49. Veronesi U. *Am. J. Roentgenol.*, 1977, no. 2, pp. 287–289.
50. Wangenstein O.H. *Trudy 6 National Cancerconferentia* (Proceedings of the Second National Cancer Conference). Cincinnati, Ohio, 1952, pp. 230–242.

Рецензенты:

Важенин А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Челябинской государственной медицинской академии, г. Челябинск;

Зотов П.Б., д.м.н., профессор, заведующий центром паллиативной помощи Тюменского областного онкологического диспансера, г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 11.06.2012.

УДК 616.34-007.272-036.11-055.26-07-089(048.8)

ОСТРАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**Хворостухина Н.Ф., Столярова У.В.***ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»**Минздравоохранения России, Саратов, e-mail: kafed-ra@yandex.ru*

В обзоре литературы представлен материал, посвященный проблеме диагностики и лечения острой кишечной непроходимости в сочетании с беременностью. Частота кишечной непроходимости при беременности составляет один случай на 40000–50000 родов, при этом материнская смертность достигает 35–50%, а мертворождаемость – 60–75%. Изложены ведущие механизмы развития острой кишечной непроходимости при беременности, указаны факторы риска и этиология заболевания, современные классификации. Рассмотрены особенности клинического течения заболевания при беременности, существующие методы диагностики и варианты лечения кишечной непроходимости. Особое внимание уделено акушерской тактике при данной патологии. На основании собственного опыта, разработан и предложен алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при подозрении на острую кишечную непроходимость у беременных, позволяющий сократить сроки постановки диагноза и оказания лечебной помощи данной категории больных.

Ключевые слова: беременность, острая кишечная непроходимость**ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION IN PREGNANCY****Khvorostukhina N.F., 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*

In a review of the literature presented material on the problem of diagnosis and treatment of acute intestinal obstruction in combination with pregnancy. The frequency of intestinal obstruction in pregnancy is an event at 40000–50000 births, while maternal mortality rate reaches 35–50%, and stillbirths – 60–75%. Set out the mechanisms leading the development of acute intestinal obstruction in pregnancy are the risk factors and etiology of the disease, the modern classification. The features of the clinical course of disease during pregnancy, the existing methods of diagnosis and treatment options for intestinal obstruction. Particular attention is paid to the obstetric tactics in this pathology. Based on personal experience, designed and developed an algorithm for diagnostic and therapeutic measures in cases of suspected acute intestinal obstruction in pregnancy, allowing to reduce the time of diagnosis and providing medical assistance to such patients.

Keywords: pregnancy, acute intestinal obstruction

Острая кишечная непроходимость (ОКН) относится к самым грозным хирургическим заболеваниям органов брюшной полости, составляя 9–20% от всех больных с острой абдоминальной патологией [2, 6, 25, 48]. Кишечная непроходимость представляет собой комплекс патологических состояний, при которых нарушается проходимость кишечника.

По морфофункциональной природе различают динамическую и механическую ОКН. Динамическая непроходимость кишечника встречается у 3–15% пациентов и подразделяется на спастическую и паралитическую. Спастическая непроходимость развивается вследствие усиления моторной функции кишечника, вызванной воздействием лекарственных препаратов. Паралитическая непроходимость чаще всего является результатом общего или местного перитонита при аппендиците, холецистите, панкреатите, оперативных вмешательствах или возникает при понижении тонуса кишечника, особенно во время беременности на фоне гиперпродукции гестагенов.

Частота механической непроходимости варьирует от 85 до 97%. Она делится на обтурационную, странгуляционную, смешанную и сосудистую (инфаркт кишечника)

формы. Причиной обтурационной непроходимости может быть опухоль кишечника, глистная инвазия, копростаз, инородные тела. Для странгуляционной непроходимости характерны завороты, перегибы кишечника, внутренние ущемления и петлеобразования, что зачастую сопровождается сдавлением сосудов и нервов брыжейки, приводящие к некрозу и прободению кишки. Смешанная кишечная непроходимость предполагает сочетание странгуляции и обтурации кишечника. Причиной ее могут быть инвагинация и спаечная болезнь брюшной полости. По уровню обструкции различают тонкокишечную (высокую и низкую) и толстокишечную непроходимость. Кроме того, по развитию патологического процесса выделяют три стадии: острого нарушения кишечного пассажа, расстройств внутрисстеночной кишечной гемодинамики и стадию перитонита.

Увеличение заболеваемости ОКН в последние годы многие авторы связывают с возрастающей оперативной активностью при диагностике и лечении заболеваний хирургического профиля, а также развитием спаечной болезни [4, 16, 20]. Возникновение адгезивного процесса в брюшной полости после лапаротомий отмечено в 64–93%

наблюдений [19, 37]. Необходимо отметить, что результаты лечения ОКН во многом зависят от сроков постановки диагноза и объема оказания неотложной помощи. Послеоперационная летальность колеблется от 4,6 до 40 % в зависимости от длительности заболевания [10, 11, 22, 39]. В условиях перитонита и абдоминального сепсиса летальность увеличивается до 41,6–43 %, а при инфекционно-токсическом шоке и полиорганной недостаточности – до 70–100 % [8, 23]. Основными причинами высокой летальности являются сложность ранней диагностики, поздняя обращаемость больных, несвоевременное оказание лечебной помощи, а также стертость и атипичность клинической картины заболевания при беременности [33, 45, 46, 47].

Частота кишечной непроходимости при беременности составляет один случай на 40000–50000 родов, при этом материнская смертность достигает 35–50 %, а мертворождаемость – 60–75 % [1, 35, 42]. У 70,0 % женщин данную патологию выявляют во II–III триместрах беременности; реже – в I триместре (15,5 %); значительно реже – в родах и послеродовом периоде [43].

Развитию заболевания способствуют физиологические изменения, происходящие в организме беременной женщины. По мере увеличения срока гестации происходит изменение анатомических взаимоотношений органов брюшной полости. Начиная со II триместра беременности, матка выходит из малого таза и постепенно занимает почти всю брюшную полость. Увеличение объема матки, обусловленное гипертрофией и гиперплазией мышечных волокон, околоплодными водами, ростом плода, приводит к повышению внутрибрюшного давления, смещению тонкого кишечника и поперечно-ободочной кишки вверх, тем самым создавая предпосылки для сдавления петель кишечника, узлообразования, развития запоров [28, 29, 32, 34, 50].

С другой стороны, опускание головки плода в малый таз в конце беременности, излитие околоплодных вод приводят к уменьшению объема матки и изменению внутрибрюшного давления после родов. Резкое снижение внутрибрюшного давления способствует внезапному перемещению тонкого кишечника, повышению подвижности кишечных петель, что также может привести к узлообразованию, заворотам, т.е. развитию странгуляционной кишечной непроходимости.

Большое значение в возникновении ОКН имеет изменение кинетики кишечника в период гестации. Активаторами секреции и моторики желудочно-кишечного

тракта являются серотонин, гистамин, ацетилхолин. Однако у беременных наблюдается ослабление ритмической функции кишечника, вследствие повышения порога возбудимости его рецепторов к биологически активным веществам. Простагландины повышают тонус гладкой мускулатуры и способны активизировать кишечник, но при развитии беременности он становится толерантным к физиологическим раздражителям, т.к. чрезмерное возбуждение перистальтики кишечника вследствие общей с маткой иннервации может активизировать ее сократительную деятельность [14, 26]. Таким образом, снижение тонуса кишечника при беременности не что иное, как защитная реакция. Повышение концентрации прогестерона и его метаболитов при физиологическом течении гестации вызывает активацию ингибирующего гастроинтестинального гормона, что также оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру, в том числе и кишечника [3, 44]. Сдавление кишечника маткой во второй половине беременности приводит к венозному застою, частичному нарушению кровообращения кишечника, что отражается на его перистальтике и эвакуаторной функции. При беременности характерным является гипокинетический тип моторики толстой кишки с уменьшением амплитуды перистальтических и тонических сокращений при нормальных показателях частоты сокращений [12]. Гипотония кишечника ведет к дискинезии и развитию запоров, которые можно отнести к предрасполагающим факторам ОКН. Нарушение двигательной активности кишечника в значительной мере определяется и психогенными факторами.

Согласно источникам литературы, почти у всех беременных, страдающих запорами, наблюдаются явления невроза: тревога, эмоциональная лабильность, необоснованные страхи [3, 26]. К другим факторам риска возникновения ОКН относят наличие хронических воспалительных процессов, спаек, сращений, осложненное течение послеоперационного периода в прошлом [13].

Клинические проявления заболевания у беременных зависят от варианта и уровня кишечной непроходимости, а также срока гестации. При динамической непроходимости кишечника симптомы развиваются постепенно, начиная с задержки стула и газов, растяжения толстой кишки, которое впоследствии распространяется на тонкую кишку. Затем присоединяется рвота, нарастают явления перитонита. Для механической ОКН характерно острое и внезапное начало заболевания, при этом степень выраженности клинических проявлений зави-

сит от уровня непроходимости. Основными симптомами ОКН являются боль в животе, рвота, задержка стула и газов, вздутие и асимметрия живота [15].

Боль, как правило, является предвестником начала болезни. Боль сильная, мучительная. Больная оставляет работу, бледнеет, лицо покрывается холодным потом, иногда возникает обморок. Такие явления шока в начальной стадии заболевания наблюдаются и при различных urgentных состояниях как в хирургии (перфорации язвы желудка), так и в акушерстве (отслойка плаценты, угрожающий разрыв матки). На первом этапе развития ОКН боль в животе носит ограниченный характер, затем становится разлитой, распространяется по всему животу. Боль также может носить и приступообразный характер: сильные боли в животе чередуются со светлыми промежутками. Прекращение болей при непроходимости кишечника свидетельствует либо о выздоровлении, либо о возникновении паралича кишечника, следствием которого становится гангрена кишки, перфорация, коллапс и смерть больной.

Рвота возникает почти одновременно с появлением болевого синдрома. В начале заболевания рвотные массы содержат пищу, в дальнейшем она становится желчной, зеленоватой, затем присоединяется «каловая» рвота, что является плохим прогностическим признаком. Рвота может быть непрерывной при высокой непроходимости и однократной, редкой при низкой непроходимости кишечника. Часто рвота сопровождается отрыжкой и мучительной икотой.

Патогномоничные симптомы (прекращение отхождения газов и кала, развитие метеоризма), к сожалению, не являются абсолютными при сочетании кишечной непроходимости и беременности. При высокой непроходимости у беременных может быть стул и наблюдается отхождение газов из нижних отделов кишечника. Однако, хотя стул и есть, но он не приносит облегчения. Задержка газов сопровождается метеоризмом – вздутием кишечника и прекращением его перистальтики. Следует упомянуть еще один важный признак – метеоризм, сопровождающийся бурной перистальтикой кишечника. Врач может определить при осмотре вздутие кишечника, вначале имеющее ограниченные размеры в виде шара, и одновременно может наблюдаться периодически возникающая перистальтика, что сопровождается приступами резких болей в животе. С течением времени метеоризм нарастает, а приступы болей – перистальтика кишечника – прекращаются, что свидетельствует о наступлении парали-

ча кишечника и является неблагоприятным прогностическим признаком.

К общим симптомам ОКН следует отнести нормальную температуру тела; пульс около 80 ударов в минуту, хорошего наполнения; может наблюдаться небольшая одышка, некоторое снижение артериального давления и диуреза [14, 26]. Лицо беременной испуганное, кожа слегка гиперемирована. Язык сухой, обложен налетом.

Специфические симптомы ОКН выявляются при осмотре живота, пальпации, перкуссии, аускультации кишечника [15]. Осмотр позволяет выявить умеренную степень вздутия, асимметрию живота (симптом Валя) и иногда видимую на глаз перистальтику (симптом Шланге). При осмотре часто обращают на себя внимание старые рубцы на брюшной стенке (послеоперационные или следы ранений). Метеоризм проявляется в виде шара, изменяющего свою форму и быстро нарастающего в размерах. Важно выявить перистальтику – место и направление ее. Во время беременности увеличение ее. Во время беременности увеличение живота скрадывает асимметрию живота и метеоризм. При пальпации живот мягкий, болезненный, может отмечаться повышение тонуса матки. Из-за того, что матка заполняет почти всю брюшную полость, прочие симптомы кишечной непроходимости появляются позднее. При перкуссии характерным признаком является определение тимпанического звука с металлическим оттенком (симптом Кивуля), участков вздутия кишечника и иногда скопления жидкости в петлях кишечника и брюшной полости. При аускультации можно услышать в кишечнике звуки высокой тональности, возникающие вследствие перемещения жидкостей и газов, «шум падающей капли» – перемещение жидкости в сильно раздутых петлях кишечника (симптом Спасокукоцкого-Вильмса). «Шум плеска» определяется при сотрясении брюшной стенки (симптом Склярова). В далеко зашедших случаях ОКН – шумы не определяются («мертвая» тишина), что свидетельствует о параличе кишечника.

Тяжелая клиническая картина механической формы ОКН развивается, когда непроходимость возникает в результате перегибания брыжейки или ущемления петель кишечника. Чем в большей части кишечника нарушается кровообращение, тем быстрее развивается картина «острого живота» с нарастанием явлений интоксикации и гемодинамических расстройств [49].

Диагностика кишечной непроходимости во время беременности, особенно в конце ее, сложна. Обследование затруднено из-за больших размеров матки, заполняю-

щей почти всю брюшную полость, поэтому симптомы ОКН появляются с запозданием [14]. Кроме того, при беременности отмечается недостаточный иммунный ответ организма на возникновение воспалительного процесса, что связано с состоянием физиологической иммуносупрессии и недостаточностью полимодалной активности мононуклеарно-фагоцитирующей системы клеток [21]. Результаты лабораторных методов исследования не всегда способствуют своевременной постановке правильного диагноза. Специфика заболеваний у беременных такова, что риск развития различных осложнений велик, а арсенал диагностических мероприятий резко ограничен в виду чрезмерной обременительности одних или наличия противопоказаний для других. Анамнез в большинстве случаев является ключом к правильному диагнозу [14].

Признаки, свойственные различным формам непроходимости не всегда бывают отчетливо выражены при беременности. В связи с этим особое значение приобретают дополнительные методы исследования.

Специальные дополнительные методы исследования у беременных проводятся по строгим показаниям, при условии, что они не могут ухудшать состояние больной, отрицательно влиять на дальнейшее течение беременности и развитие плода. В частности – это ультразвуковые, эндоскопические, иногда рентгенологические.

По мнению многих авторов, неотъемлемым компонентом диагностического алгоритма при подозрении на ОКН остается обзорная рентгенография брюшной полости, а также контрастное исследование кишечника с помощью взвеси сульфата бария [15]. Характерными проявлениями непроходимости кишечника являются: утолщение керкринговых складок, расширенные чаши Клойбера, длительное стояние бариевого контраста в желудке, маятникообразное продвижение с локальным его депонированием, повисание петель кишок, заполненных барием [11]. Эти простые и доступные методы с высокой степенью вероятности указывают на наличие механического препятствия по ходу кишечной трубки, позволяют в кратчайшие сроки решить вопрос о необходимости хирургического лечения [17]. Однако использование рентгенологических методов при беременности ограничено в виду их негативного влияния на процесс эмбриогенеза и развитие плода [36]. Проведение обзорной рентгенографии возможно в случае крайней необходимости при подозрении на ОКН у беременных при сроке гестации более 13 недель.

При появлении болей в верхней части живота у беременных независимо от срока беременности обследование целесообразно начинать с ультразвукового исследования (УЗИ). УЗИ необходимо не только для диагностики заболеваний органов пищеварения, но и для исключения других патологических состояний, которые нередко осложняют беременность. В настоящее время разработаны и успешно применяются ультразвуковые критерии ОКН: наличие симптома внутрипросветного депонирования жидкости с анэхогенными включениями, увеличение диаметра кишки свыше 2–3 см, визуализация складок и грубый рельеф слизистой, утолщение стенки тонкой кишки более 4 мм, маятникообразный характер перистальтических движений или отсутствие перистальтики кишки, наличие выпота в брюшной полости [7, 15, 47].

В современной литературе появились работы, посвященные изучению величин внутрибрюшного давления (ВБД) при развитии острой хирургической патологии [18, 27]. Внутрибрюшная гипертензия определяет тяжесть заболевания, и определение ее параметров оказывает существенную помощь в диагностике и выборе лечебной тактики при спаечной кишечной непроходимости [24]. К сожалению, динамика уровня ВБД при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости у беременных не изучалась до настоящего времени.

Самым информативным методом диагностики urgentных хирургических заболеваний органов брюшной полости является экстренная лапароскопия. При этом в алгоритме диагностических мероприятий при нетипичной картине ОКН использование эндоскопических технологий предполагается на заключительном этапе. К преимуществам лапароскопии следует отнести не только высокую точность диагностики, но и возможность проведения лечебных манипуляций с целью разрешения непроходимости эндоскопическим доступом в начальной стадии заболевания [5, 11, 31, 40, 41]. Вместе с тем широкое применение данного метода при беременности сопряжено с техническими сложностями из-за увеличенных размеров матки и опасностью ее повреждения, неудобствами осмотра брюшной полости и риском осложнений после вмешательства [9, 30, 36].

Несмотря на существующие методы исследования, проблема ранней диагностики кишечной непроходимости при беременности остается актуальной. Фактор времени зачастую играет решающую роль в развитии ОКН и влияет на прогноз [38].

Лечение кишечной непроходимости у беременных необходимо проводить совместно с хирургом и акушером-гинекологом. Консервативные лечебные мероприятия должны начинаться параллельно с выполнением диагностических процедур. Проводят назогастральную интубацию, борьбу с парезом кишечника (паранефральная блокада, эпидуральная анестезия) на фоне дезинтоксикационной терапии в объеме до 3–4 л/сутки. Отсутствие эффекта консервативной терапии в течение 2-х часов служит показанием к операции. Основная цель хирургического вмешательства – устранение препятствия и восстановление функции кишечника. Объем операции при ОКН определяет и выполняет хирург. Однако при больших размерах беременной матки осуществить полноценную визуализацию и ревизию органов брюшной полости бывает крайне затруднительно. Кроме того, в условиях нарастающей интоксикации при ОКН состояние плода будет неуклонно ухуд-

шаться. В связи с этим важно своевременно решить вопрос акушерской тактики. Согласно существующим руководствам, прерывание беременности показано лишь при динамической непроходимости, обусловленной самой беременностью [1, 26]. В остальных случаях рекомендуется избегать операций на матке в связи с высоким риском инфицирования [34]. При возникновении настоятельной необходимости опорожнения матки или акушерских показаниях для экстренного родоразрешения операцию кесарева сечения выполняют в первую очередь. В условиях перитонита объем операции расширяется до ампутации матки [1, 13, 14].

Сотрудниками нашей клиники на протяжении многих лет накоплен достаточный опыт ведения беременных с ОКН. Совместными усилиями хирургов и акушеров-гинекологов МУЗ «1-я Городская клиническая больница» г. Саратова был разработан алгоритм врачебной тактики при подозрении на ОКН при беременности (рисунок).



Алгоритм врачебной тактики у беременных с подозрением на острую кишечную непроходимость

Использование алгоритма в практической работе хирургов и акушеров-гинекологов позволило сократить время постановки диагноза, улучшить результаты лечения и снизить процент выполнения радикальных операций на матке.

Таким образом, проведенный анализ литературных данных свидетельствует о возрастающей частоте ОКН, особенно

спаячной, в структуре ургентных заболеваний органов брюшной полости. Трудности диагностики и лечения данной патологии при беременности, высокий процент послеоперационных осложнений и летальных исходов диктуют необходимость дальнейшего изучения проблемы с целью повышения качества оказания помощи и снижения репродуктивных потерь.

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. 958–961.
2. Алгоритм и инструментально-технический комплекс для профилактики инфекционных осложнений при острой кишечной непроходимости / С.Г. Измайлов, Е.Е. Лукоянычев, М.Г. Рябков, В.Н. Гараев // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 52–56.
3. Аресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 237–245.
4. Богданович А.В., Шиленок В.Н., Кирпиченко Л.Н. Энтеральная дезинтоксикация в раннем послеоперационном периоде у больных острой спаечной кишечной непроходимостью // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 83.
5. Брегель А.И., Кельчевская Е.А., Хантаков А.М. Лапароскопическая диагностика острой кишечной непроходимости // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2008. – Том 59. – № 1. – С. 10–11.
6. Верхулецкий И.Е., Верхулецкий Е.И. Показания к экстренному оперативному лечению при динамической кишечной непроходимости на фоне спаечной болезни // Украинский журнал хирургии. – 2009. – № 3. – С. 25–28.
7. Данилов К.Ю., Желтиков А.Н., Озманов Ю.М. Ультразвуковая эхоэмиотика динамической кишечной непроходимости в различных стадиях // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 16.
8. Интраабдоминальные инфекционные осложнения в неотложной хирургии / А.П. Фаллер, Б.К. Шуркалин, В.А. Горский и др. // Инфекции в хирургии. – 2009. – № 2. – С. 36–40.
9. Короткевич А.Г., Злобина Л.А., Ревницкая Ю.Ю. Техника диагностической лапароскопии у беременных // Endosc. Nig. – 2010. – № 2. – С. 37–41.
10. Кригер А.Г., Андрейцев И.Л., Воскресенский П.К. Острая спаечная кишечная непроходимость: возможности диагностики и лечения лапароскопическим доступом // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – № 1. – С. 41–45.
11. Лечебно-диагностические аспекты острой спаечной тонкокишечной непроходимости / И.С. Малков, В.Д. Эминов, И.И. Хамзин и др. // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Том 90. – № 2. – С. 193–197.
12. Мун Н.В., Бейлин А.Л., Тушикова А.П. Состояние моторной функции толстой кишки у женщин во время беременности // Здравоохранение Казахстана. – 1985. – № 10. – С. 50–52.
13. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей / В.Н. Серов, Е.Г. Сухих, И.И. Баранов и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 299–302.
14. Особенности диагностики и акушерской тактики при острой кишечной непроходимости / И.А. Салов, И.Е. Рогожина, Н.Г. Балабанов, Н.Ф. Хворостухина // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2006. – № 3. – С. 7–10.
15. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 229–257.
16. Симпатическая денервация в лечении острой спаечной кишечной непроходимости / В.И. Мидленко, О.В. Мидленко, А.В. Смолькина и др. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 1. – С. 91–99.
17. Снегирев И.И., Миронов В.И., Башлыков Д.В. Острая кишечная непроходимость неопухолевого генеза: диагностика и лечение // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 8. – С. 163–165.
18. Современные технологии в диагностике острого аппендицита при беременности / Ю.Г. Шапкин, Г.В. Ливадный, Д.В. Маршалов и др. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2011. – Т. 1. – № 2. – С. 29–37.
19. Способ хирургического лечения и профилактики послеоперационных перитонеальных спаек / А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров, С.С. Нигматзянов и др. // Хирургия. – 2008. – № 3. – С. 43–45.
20. Сычинский, Ю.О. Пути улучшения хирургического лечения спаечной кишечной непроходимости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С. 59.
21. 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.
22. Тимофеев М.Е. Лапароскопия в диагностике и лечении острой спаечной тонкокишечной непроходимости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 27 с.
23. Фаллер А.П. Послеоперационные внутрибрюшные осложнения в неотложной хирургии: диагностика, лечение, возможности профилактики (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 36 с.
24. Харитонова Е.А. Внутрибрюшное давление и острая спаечная кишечная непроходимость // Казанская наука. – 2010. – № 1. – С. 336–341.
25. Чернов В.Н., Белик Б.М. Острая непроходимость кишечника (патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение): руководство для врачей. – М.: Медицина, 2008. – 512 с.
26. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада-Х, 1999. – С. 356–364.
27. Шеянов С.Д., Харитонова Е.А., Зухраева З.И. Диагностика острой спаечной кишечной непроходимости методом измерения внутрибрюшного давления // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2010. – № 2. – С. 146–160.
28. Allen J.C. Sigmoid volvulus in pregnancy // Journal of the Royal Army Medical Corps. – 1990. – Vol. 136(1). – P. 55–56.
29. Alshawi J.S. Recurrent sigmoid volvulus in pregnancy: report of a case and review of the literature // Diseases of the Colon and Rectum. – 2005. – Vol. 48(9). – P. 1811–1813.
30. Arterial to end-tidal carbon dioxide pressure difference during laparoscopic surgery in pregnancy / K. Bhavani-Shanka., R.A. Steinbrook, D.C. Brooks et al. // Anesthesiology. – 2000. – Vol. 93. – P. 370–373.
31. Characterization of obstetric patients with multiple organ failure in the intensive care unit of a Havana teaching hospital, 1998 to 2006 / A. Pérez, O. Acevedo, C. Tamayo Fdel, R. Oviedo // MEDICC Rev. – 2010. – Vol. 12(2). – P. 27–32.
32. Connolly M.M., Unti J.A., Nora P.F. Bowel obstruction in pregnancy // Surgical Clinics of North America. – 1995. – Vol. 75(1). – P. 101–113.
33. Coughlan B.M., O’Herlihy C. Acute intestinal obstruction during pregnancy // Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh. – 1978. – Vol. 23(3). – P. 175–177.
34. Fraser J.L., Eckert L.A. Volvulus complicating pregnancy // Canadian Medical Association journal. – 1983. – Vol. 128(9). – P. 1045–1048.
35. Gangrenous sigmoid volvulus in a pregnant woman / M.A. Joshi, D. Balsarkar, N. Avastare et al. // Tropical Gastroenterology. – 1999. – Vol. 20(3). – P. 141–142.

36. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy / J. Pearl, R. Price, W. Richardson, R. Fanelli, Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons // *Surg Endosc.* – 2011 – Vol. 25(11). – P. 3479–92.
37. Histologic study of peritoneal adhesions in children and in a rat model / M. Torre, A. Favre, Pini Prato et al. // *Pediatr. Surg. Int.* – 2002. – Vol. 18. – P. 673–676.
38. Intestinal obstruction during pregnancy / Y.T. Chang, Y.S. Huang, H.M. Chan et al. // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2006. – Vol. 22(1). – P. 20–3.
39. James M. Becker, Arthur F. Stucchi. Intra-abdominal Adhesion Prevention: Are We Getting Any Closer? // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 240(2). – P. 202–204.
40. Laparoscopic diagnosis and treatment of acute small bowel obstruction resulting from a congenital band / J.M. Wu, H.F. Lin, K.H. Chen et al. // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* – 2005. – Vol. 15(5). – P. 294–6.
41. Laparoscopy during pregnancy: experience of the French university hospital of Clermont-Ferrand / A.S. Azuar, L. Bouillet-Dejou, K. Jardon et al. // *Gynecologie Obstetrique Fertilité.* – 2009. – Vol. 37(7–8). – P. 598–603.
42. Lord S.A., Boswell W.C., Hungerpillar J.C. Sigmoid volvulus in pregnancy // *American Surgeon.* – 1996. – Vol. 62(5). – P. 380–382.
43. Machado N.O., Machado L. Sigmoid volvulus complicating pregnancy managed by resection and primary anastomosis: case report with literature review // *Sultan Qaboos University Medical Sciences Journal.* – 2009. – Vol. 9. – P. 84–88.
44. Malangoni M.A. Gastrointestinal surgery and pregnancy // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2003. – Vol. 32. – P. 181–200.
45. Mirza M.S., Mulla M., Hall R.I. Large bowel obstruction in pregnancy: a rare entity, an unusual cause // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2009. – Vol. 279(2). – P. 177–178.
46. Perdue P.W., Johnson H.W., Stafford P.W. Intestinal obstruction complicating pregnancy // *American Journal of Surgery.* – 1992. – Vol. 164(4). – P. 384–388.
47. Small bowel obstruction in pregnancy / A. Redlich, S. Rickes, S.D. Costa, S. Wolff // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2007. – Vol. 275(5). – P. 381–383.
48. Surgical practices for malignant left colonic obstruction in Germany / R.Kube, D.Granowski, P.Stübs et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 36(1). – P. 65–71.
49. Ventura-Braswell A.M., Satin A.J., Higby K. Delayed diagnosis of bowel infarction secondary to maternal midgut volvulus at term // *Obstetrics and Gynecology.* – 1998. – Vol. 91(5). – P. 808–810.
50. Volvulus of the colon. Incidence and mortality / G.H. Ballantyne, M.D. Brandner, R.W. Beart, D.M. Ilstrup // *Annals of Surgery.* – 1985. – Vol. 202(1). – P. 83–92.
6. Verkhuletskiy I.E., Verkhuletskiy E.I., *Ukrainskiy zhurnal khirurgii*, 2009, no. 3, pp. 25–28.
7. Danilov K.Yu., Zheltikov A.N., Ozmanov Yu.M., *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*, 2003, no. 3, pp. 16.
8. Faller A.P., Shurkalin B.K., Gorskiy V.A., Mazurova O.I., Titkov B.E., Cherevatenko A.M., *Infektsii v khirurgii*, 2009, no. 2, pp. 36–40.
9. Korotkevich A.G., Zlobina L.A., Revitskaya Yu.Yu., *Endosc. Hir.*, 2010, no. 2, pp. 37–41.
10. Kriger A.G., Andreytsev I.L., Voskresenskiy P.K., *Endoskopicheskaya khirurgiya*, 2002, no. 1, pp. 41–45.
11. Malkov I.S., Eminov V.D., Khamzin I.I., Garaev V.N., *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2009, no. 90(2), pp. 193–197.
12. Mun N.V., Beylin A.L., Tupikova A.P., *Zdravookhranenie Kazakhstana*, 1985, no. 10, pp. 50–52.
13. Serov V.N., Sukhikh E.G., Baranov I.I., Pyregov A.V., Tyutyunnik V.L., Shmakov R.G. *Neotlozhnye sostoyaniya v akusherstve: rukovodstvo dlya vrachey*, 2011, pp. 299–302.
14. Salov I.A., Rogozhina I.E., Balabanov N.G., Khvorostukhina N.F., *Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov*, 2006, no. 3, pp. 7–10.
15. Savelev V.S., Kirienco A.I. *Klinicheskaya khirurgiya: natsionalnoe rukovodstvo*, 2009, pp. 229–257.
16. Midlenko V.I., Midlenko O.V., Smolkina A.V., Kozhevnikov V.V., *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povlzhskiy region. Meditsinskie nauki*, 2011, no. 1, pp. 91–99.
17. Snegirev I.I., Mironov V.I., Bashlykov D.V., *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2010, no. 8, pp. 163–165.
18. Shapkin Yu.G., Livadnyy G.V., Marshalov D.V., Petrenko A.P., *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsiy*, 2011, no. 1(2), pp. 29–37.
19. Khasanov A.G., Sufiyarov I.F., Nigmazyanov S.S., Matigullin R.M., *Khirurgiya*, 2008, no. 3, pp. 43–45.
20. Sychinskiy Yu.O. *Avtoref. dis. ...kand. med. nauk*, 2009, pp. 59.
21. Tapilskaya N.I., *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*, 2002, no. 2, pp. 19–26.
22. Timofeev M.E. *Avtoref. dis. ...kand. med. nauk*, 2000, pp. 27.
23. Faller A.P. *Avtoref. dis. ...dokt. med. nauk*, 2008, pp. 36.
24. Kharitonova E.A., *Kazanskaya nauka*, 2010, no. 1, pp. 336–341.
25. Chernov V.N., Belik B.M., *Ostraya neprokhodimost kishchnika: rukovodstvo dlya vrachey*, 2008, pp. 512.
26. Shekhtman M.M. *Rukovodstvo po ekstragenitalnoy patologii u beremennykh*, 1999, pp. 356–364.
27. Sheyanov S.D., Kharitonova E.A., Zukhraeva Z.I., *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11: Meditsina*, 2010, no. 2, pp. 146–160.
28. Allen J.C., *Journal of the Royal Army Medical Corps*, 1990, no. 136(1), pp. 55–56.
29. Alshawi J.S., *Diseases of the Colon and Rectum*, 2005, no. 48(9), pp. 1811–1813.
30. Bhavani-Shankar K., Steinbrook R.A., Brooks D.C., Datta S., *Anesthesiology*, 2000, no. 93, pp. 370–373.
31. Pérez A., Acevedo O., Tamayo Fdel C., Oviedo R., *ME-DICC Rev*, 2010, no. 12(2), pp. 27–32.
32. Connolly M.M., Unti J.A., Nora P.F., *Surgical Clinics of North America*, 1995, no. 75(1), pp. 101–113.
33. Coughlan B.M., O'Herlihy C., *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 1978, no. 23(3), pp. 175–177.
34. Fraser J.L., Eckert L.A., *Canadian Medical Association journal*, 1983, no. 128(9), pp. 1045–1048.

References

1. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Sidelnikova G.M. *Akusherstvo: natsionalnoe rukovodstvo*, 2007, pp. 958–961.
2. Izmaylov S.G., Lukoyanychev E.E., Ryabkov M.G., Garaev V.N. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2011, no. 2, pp. 52–56.
3. Aresyan S.V. *Beremennost i rody pri ekstragenitalnykh zabolevaniyakh*, 2009, pp. 237–245.
4. Bogdanovich A.V., Shilenok V.N., Kirpichenok L.N., *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2011, no. 10(2), pp. 83.
5. Bregel A.I., Kelchevskaya E.A., Khantakov A.M., *Byulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2008, no. 59 (1), pp. 10–11.

35. Joshi M.A., Balsarkar D., Avasare N. et al., *Tropical Gastroenterology*, 1999, no. 20(3), pp. 141–142.
36. Pearl J., Price R., Richardson W., Fanelli R., Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons, *Surg Endosc*, 2011, no. 25(11), pp. 3479–92.
37. Torre M., Favre A., Pini Prato et al., *Pediatr. Sug. Int.*, 2002, no. 18, pp. 673–676.
38. Chang Y.T., Huang Y.S., Chan H.M., Huang C.J., Hsieh J.S., Huang T.J., *Kaohsiung J Med Sci.*, 2006, no. 22(1), pp. 20–3.
39. James M. Becker, Arthur F. Stucchi, *Ann. Surg.*, 2004, no. 240(2), pp. 202–204.
40. Wu J.M., Lin H.F., Chen K.H., Tseng L.M., Huang S.H., *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.*, 2005, no. 15(5), pp. 294–6.
41. Azuar A.S., Bouillet-Dejou L., Jardon K. et al., *Gynecologie Obstetrique Fertilité*, 2009, no. 37(7-8), pp. 598–603.
42. Lord S.A., Boswell W.C., Hungerpiller J.C., *American Surgeon*, 1996, no. 62(5), pp. 380–382.
43. Machado N.O., Machado L., *Sultan Qaboos University Medical Sciences Journal*, 2009, no. 9, pp. 84–88.
44. Malangoni M.A., *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 2003, no. 32, pp. 181–200.
45. Mirza M.S., Mulla M., Hall R.I., *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2009, no. 279(2), pp. 177–178.
46. Perdue P.W., Johnson H.W., Stafford P.W. *American Journal of Surgery*, 1992, no. 164(4), pp. 384–388.
47. Redlich A., Rickes S., Costa S.D., Wolff S., *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2007, no. 275(5), pp. 381–383.
48. Kube R., Granowski D., Stübs P. et al., *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2010, no. 36(1), pp. 65–71.
49. Ventura-Braswell A.M., Satin A.J., Higby K., *Obstetrics and Gynecology*, 1998, no. 91(5), pp. 808–810.
50. Ballantyne G.H., Brandner M.D., Beart R.W., Ilstrup D.M., *Annals of Surgery*, 1985, no. 202(1), pp. 83–92.

Рецензенты:

Куликова А.Н., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университета им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов;

Глухова Т.Н., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университета им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 02.10.2012.

УДК 616.13-004.6:57.081/.083

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА****Южик Е.И., Лушникова Е.Л.**

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук,
Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

Атеросклероз является одним из самых распространенных заболеваний человека. В основе его лежит нарушение липидного обмена, что выражается в отложении липидов в виде отдельных очагов или бляшек во внутренней оболочке артерий эластического типа, что приводит со временем к уплотнению стенок, сужению сосудов и формированию тромбов. Невозможность динамических прижизненных исследований атеросклеротического процесса у человека создает необходимость использования различных экспериментальных моделей. Цель данного обзора – систематизировать множество существующих моделей атеросклеротического процесса. Рассмотрены возможности и ограничения применения лабораторных животных для исследования этиологии, патогенеза и коррекции атеросклероза. Проанализированы видоспецифические особенности метаболизма холестерина, липидов и специфика иммунного ответа у разных животных, которые необходимо учитывать при планировании эксперимента и интерпретации результатов.

Ключевые слова: атеросклероз, моделирование

MEDICAL-BIOLOGICAL PROBLEMS OF ATHEROSCLEROSIS MODELING**Yuzhik E.I., Lushnikova E.L.**

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

Atherosclerosis is one of the most common diseases worldwide. It's based on abnormalities in lipid metabolism leading to emergence of fatty streaks and fibrous plaques in arterial walls. Atherosclerosis affects the entire artery tree, but mostly larger, high-pressure vessels such as the coronary, renal, femoral, cerebral, and carotid arteries. These events result in decreased vascular lumen, thrombosis, and, finally, stroke or myocardial infarction. Inability to investigate human atherosclerosis can be overcome by the usage of animals. A number of anatomic, physiological and behavioral risk factors for atherosclerosis can be investigated by experimental modeling. In this review we have analyzed various animal models of atherosclerosis. We pointed at the similarity of different animal models of atherosclerosis and human atheromatous plaques. It is known, that findings from animal models are difficult to interpret for human, and the area of any model applying is limited. In this review we emphasized at the species-specific features and the ability to achieve human-like injuries by dietary modulation and pharmacological treatment in various models.

Keywords: atherosclerosis, modeling diseases, animal models

Атеросклероз встречается не только как самостоятельный процесс, но и нередко сочетается с гипертонической болезнью, сахарным диабетом, гипотиреозом, поэтому его можно отнести к самым распространенным заболеваниям человека. Это хроническое заболевание, в основе которого лежит нарушение липидного обмена, что выражается в отложении липидов в виде отдельных очагов или бляшек во внутренней оболочке артерий преимущественно эластического типа с последующим реактивным развитием соединительной ткани, что приводит к уплотнению стенок артерий, сужению их просвета, нередко с образованием в них тромбов. Вследствие этого развиваются дистрофические, некротические и склеротические изменения в органах, снабжаемых пораженными артериями [5]. В связи с повсеместным ростом числа сердечно-сосудистых заболеваний понимание процесса развития атеросклероза является важной задачей медико-биологических исследований.

Существует множество гипотез, объясняющих возникновение атеросклероза. Большинство из них сводится к повреждению эндотелия сосудов (обусловленному действием механических, химических, инфекционных агентов), изменению липопротеинового профиля, повышенной активности иммунной системы и неопластическим изменениям в стенке сосуда [1, 10, 28, 36]. Однако общепризнанной картины патогенеза атеросклеротического процесса до сих пор нет.

Изучение этиологии, патогенеза и молекулярно-биологических механизмов развития атеросклероза у человека затруднено по ряду причин: из-за бессимптомного протекания заболевания на ранних стадиях процесса, этических проблем и недостаточной технологической оснащенности исследователей и клиницистов, не позволяющей с высокой точностью визуализировать и динамично отслеживать атерогенные повреждения. Эти обстоятельства и необходимость разработки новых терапевтических подхо-

дов обуславливают моделирование атеросклеротического процесса. Первая работа по моделированию атеросклеротического процесса была проведена А.И. Игнатовским в 1908 году [23], в ней он показал, что кормление кроликов молоком и яичным желтком вызывает у них атеросклероз. С тех пор множество моделей на животных позволили получить важную информацию о поэтапном развитии, диагностике и терапии атеросклероза. Цель данного обзора – систематизировать множество существующих моделей атеросклеротического процесса, проанализировать возможные области их применения и ограничения в интерпретации данных.

Анализ более чем 100-летнего опыта моделирования атеросклеротического процесса позволяет выделить несколько основных направлений в исследовании данной патологии, разработка которых была связана преимущественно с воспроизведением атерогенных повреждений сосудов и органов у экспериментальных животных:

1) роль атерогенной диеты в развитии гиперхолестеринемии и атеросклеротического процесса;

2) обоснование причинно-следственной связи между гиперхолестеринемией и формированием липидных бляшек в сосудах;

3) выяснение молекулярных механизмов атерогенного повреждения клеточных популяций сосудов и формирования атеросклеротических бляшек;

4) разработка лекарственных препаратов, снижающих уровень липидов в крови. В медико-биологических исследованиях используют животных как со спонтанным, так и с индуцированным развитием атеросклеротических повреждений.

Индукцированные и спонтанные модели атеросклероза. При моделировании атеросклеротического процесса наиболее часто используются кролики и мелкие грызуны (преимущественно крысы и мыши) (таблица). Кролики являются удобной моделью по нескольким характеристикам: легкость в содержании, дешевизна и доступность. Нормальный уровень холестерина в крови кроликов низкий (примерно 1,3 мМ/л), но при изменении диеты он может возрасти от двух до восьми раз за 20 дней и до 80 раз при длительных экспериментах от 6 нед. [14, 32].

Область применения различных экспериментальных объектов для моделирования атеросклеротического процесса

	Сходство с человеческим атеросклерозом и область применения моделей							Недостатки моделей
	Спонтанный атеросклероз	Диетарный атеросклероз	Ранние повреждения	Сильные повреждения	Липопротеиновый профиль	Анатомия и физиология сердца и сосудов	Участие генов	
Кролики								Длительная гиперхолестеринемическая диета гепатотоксична, массивное воспаление, отсутствие антител
Мыши								Отличия в размерах сосудов и гемодинамических показателях
Крысы								Отличия в размерах сосудов и гемодинамических показателях; повреждения сосудов могут быть следствием острого артериита
Морские свинки								Отличия в размерах сосудов и гемодинамических показателях, отсутствие антител
Птицы								Отличается метаболизм липопротеинов, вирусные инфекции
Собаки								Методические и этические сложности, бактериальные и вирусные инфекции
Свиньи								Высокая стоимость, длительность диетарных экспериментов
Обезьяны								Почечные осложнения, высокая стоимость, этические сложности и трудности в содержании
«Низшие»								Большие различия с человеком в уровне организации организма

Повышения уровня холестерина в крови кроликов добиваются как гиперхолестериновой диетой, так и полным голоданием [3]. Препараты, подавляющие функцию щитовидной железы, усиливают эффект гиперхолестериновой диеты [3]. Бесхолестериновая полусинтетическая диета, содержащая 8 % гидрогенизированного кокосового масла и 0,8 % ϵ -аминокапроновой кислоты, позволяет получить эндогенную гиперхолестеринемию [6]. Кролики новозеландской линии, особенно породы Watanabe, St. Tomas, HoustonRT, характеризуются генетическими дефектами, которые приводят к спонтанному развитию атеросклероза еще внутриутробно с усилением его проявлений с возрастом, что схоже с семейной гиперхолестеринемией у людей [11].

Моделирование атеросклеротического процесса у кроликов позволило обосновать причинно-следственную связь гиперхолестеринемии и формирования липидных бляшек в сосудах и детально описать морфогенез атерогенных повреждений аорты, коронарных сосудов и миокарда [4]. Усиление проницаемости эндотелиальной выстилки, лейкоцитарная инфильтрация, образование пенистых клеток из макрофагов в интима крупных артерий (особенно в дуге аорты и в торакальной аорте) имеют сходство с процессом формирования липидных полосок и бляшек у человека [2, 15, 44]. Наличие у моноцитов крови Fc-рецепторов к IgG, по-видимому, обеспечивает миграцию последних в зону отложения липопротеинов с дальнейшей трансформацией в пенистые клетки [2]. Комбинирование холестериневой диеты с механическим баллонным повреждением и фармакологической стимуляцией позволяет получить у кроликов бляшки, схожие с таковыми в коронарных артериях людей [7, 15].

При моделировании гиперхолестериновых повреждений сосудистого русла и органов у кроликов следует учитывать, что длительная гиперхолестериновая диета для них гепатотоксична и часто приводит к их смерти до окончания эксперимента. В отличие от людей у кроликов атеросклеротический процесс сопровождается массивным системным воспалением [22, 32]. Липопротеиновый профиль кроликов с преобладанием ЛПВП значительно отличается от такового у людей (с наибольшей фракцией ЛПНП) [44]. Имеются также трудности с получением антител, необходимых для изучения механизмов воспаления у кроликов [7].

Спонтанное развитие атеросклероза можно наблюдать у обезьян [12], полученные результаты экстраполируются на человека с наименьшими поправками и спеку-

ляциями. Эта модель позволяет получить на гиперхолестериновой диете сильные атеросклеротические повреждения аорты и ее главных ветвей, включая коронарные и церебральные сосуды, и инфаркт миокарда. Более того, среди макаков-резус встречается семейная недостаточность рецептора ЛПНП [44]. Однако высокая стоимость, трудности в содержании, а также этические ограничения существенно сокращают использование обезьян в медико-биологических исследованиях. Кроме того, наблюдаемые при развитии атеросклероза у обезьян Нового мира серьезные почечные осложнения влияют на метаболизм липопротеинов и ограничивают их применение в моделировании атеросклероза.

Среди других крупных модельных животных наиболее подходящими для моделирования сердечно-сосудистой патологии являются свиньи. У этих животных морфология и электрофизиологические параметры сердечно-сосудистой системы, липопротеиновый профиль, гемодинамика, метаболизм очень схожи с таковыми у человека [44]. Кроме того, у свиней с возрастом развивается спонтанный атеросклероз, и они являются адекватной хирургической моделью для отработки новых технологий по коррекции и реконструкции поврежденных отделов сердца, сосудов и клапанов [12, 26]. Хотя эксперименты с атерогенной диетой очень длительные по времени, что создает определенные неудобства в работе [7], на свиньях возможно проведение инвазивной визуализации коронарных сосудов, что позволяет изучать развитие атеросклеротических бляшек в динамике эксперимента [13, 46].

У собак, у которых отмечается анатомическое и физиологическое сходство сердечно-сосудистой системы с таковой у человека, спонтанный атеросклероз практически не встречается. Гиперхолестериновая диета не приводит к развитию атеросклеротических повреждений [12], только диета с высоким содержанием жиров и холестерина и недостатком необходимых жирных кислот позволяет достичь нужного результата. Дополнительные ограничения в использовании собак при моделировании атеросклероза – огромный набор необходимых экспериментальных принадлежностей, этические ограничения и частые бактериальные и вирусные инфекции собак [44].

Среди мелких грызунов при моделировании гиперхолестериновых повреждений наиболее часто используются крысы и мыши. При этом и крысы, и мыши обычно не реагируют на диетарный холестерин и гиперлипидемию. Для моделирования

гиперхолестеринемии у крыс применяют комбинированное воздействие: 1–4% холестерина, 0,5% холевой кислоты или ее соли, 0,1% тиоурацила, 15–35% насыщенных жирных кислот (в составе кокосового, подсолнечного, соевого масел, молочного жира или сала), сочетание с экспериментально вызванным воспалением [9, 18, 27, 34, 35]. Длительность содержания на таких диетах колеблется от 2 нед. до 6–8 мес.

У мышей диетарный атеросклероз обычно не развивается. Однако, благодаря сотням инбредных линий мышей с хорошо установленной генетической картой, легкости получения конгенных и рекомбинантных пород, мышинные модели все чаще стали использоваться для изучения атеросклеротического процесса. Для развития гиперхолестеринемии в стандартный рацион мышей добавляют до 2% холестерина, 0,5% холевой кислоты или ее соли, а также 15–20% насыщенных жирных кислот, чаще всего в составе кокосового масла, состоящего на 71% из насыщенных жирных кислот и на 19% из мононенасыщенных жирных кислот, или молочного жира (так называемая Western diet с 0,06% холестерина и 21% молочного жира) [21, 24]. Однако повреждений бляшек и образования тромбов у этих мышей не бывает [12]. Кроме того, размер сосудов и гемодинамические показатели у мышей значительно отличаются от таковых у людей, что накладывает ограничения в интерпретации экспериментальных данных применительно к пациентам [7].

Моделирование атеросклеротического процесса у грызунов имеет ряд недостатков. У крыс и мышей нет плазменного белка СЕТР (белок, транспортирующий эфиры холестерина), они в значительной степени резистентны к атерогенным воздействиям, фракция ЛПВП составляет у них ~80% от общего плазменного холестерина [44]. Более того, у крыс эффективнее происходит образование желчных кислот из холестерина. Повреждения сосудов у крыс, которые удается получить экспериментально, не всегда соответствуют таковым у людей и могут быть следствием острого артериита [39].

В то же время использование мелких грызунов также позволило доказать роль атерогенной диеты в развитии гиперхолестеринемии и атеросклеротического процесса. При этом удается моделировать атерогенные повреждения миокарда [9, 18, 20], а также нарушения в системе транспорта холестерина [34, 35], регистрировать накопления макрофагов в аорте в виде жировых полосок [33]. При интерпретации данных, касающихся тканевых и внутриклеточных повреждений, механизмов передачи

сигналов, следует иметь в виду, что включение в атерогенную диету таких компонентов, как кокосовое масло, свиное сало, молочный жир и т.п., в большинстве случаев носит неконтролируемый характер (по качественно-количественному составу вводимых ингредиентов, их усвоению), может по-разному влиять на соотношение липопротеидов в крови экспериментальных животных. Разное качество пищевых добавок, которые трудно стандартизировать, влияет также на воспроизводимость результатов.

Среди мелких грызунов наибольшее сходство по липопротеиновому профилю с человеком проявляют морские свинки, у них присутствуют СЕТР, липопротеин липазы и LCAT (лецитин-холестерин ацил-трансфераза) [44]. Хотя сильно выраженных атеросклеротических повреждений у морских свинок не бывает, гиперхолестериновая диета вызывает накопление холестерина в стенке аорты, развивается атерогенное воспаление с повышением уровня цитокинов в аорте [12].

У некоторых видов птиц отмечено спонтанное развитие атеросклероза, который можно усилить гиперхолестериновой диетой [25]. Наибольшее сходство с людьми проявляется в сильных атеросклеротических повреждениях: утолщение интимы, некроз и инфаркт [12]. Однако метаболизм липопротеинов у птиц сильно отличается: у них отсутствуют АпоЕ и АпоВ48, при абсорбции жиров не образуются хиломикроны [39]. Кроме того, птицы являются носителями многих вирусов, способных вносить вклад в развитие атеросклероза. В то же время воспроизводимость выраженных атеросклеротических повреждений, сходных с человеческими бляшками, и хорошо определенная генетическая карта породы японских перепелов позволяют использовать их для изучения генов-кандидатов дислипидемии и атеросклероза [44].

Генно-инженерные модели атеросклероза и значение экспериментов *in vitro*. В последние десятилетия для выяснения молекулярных механизмов атерогенного повреждения клеточных популяций сосудов и формирования атеросклеротических бляшек, определения роли модификации биохимических показателей крови и различных клеточных популяций, а также разработки лекарственных препаратов, снижающих уровень липидов в крови, используют трансгенных животных и клеточные культуры.

Использование трансгенных кроликов позволило определить роль в развитии атеросклероза аполипопротеинов, липопротеинов различной плотности, а также

ферментов, участвующих в метаболизме и транспорте холестерина [39, 44]. Благодаря сотням инбредных линий мышей с хорошо установленной генетической картой, легкости получения конгенных и рекомбинантных пород, мышинные модели чаще всего используются для изучения атеросклеротического процесса [30, 39, 41]. Наиболее выраженные повреждения артерий удается получить у АпоЕ-нокауты, нокауты по рецептору ЛПНП и мышей с трансгенной экспрессией человеческого АпоВ-100. Наибольшее распространение получила модель АпоЕ-нокауты [16, 21, 24], у которых на атерогенной диете развиваются бляшки, схожие с человеческими на ранних стадиях развития атеросклероза [44]. Несколько трансгенных пород крыс (с неконтролируемой экспрессией человеческого СЕТР) воспроизводят сильные атеросклеротические повреждения [44].

Такие организмы, как *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Danio rerio* были использованы для изучения сигнальных путей инсулина, инсулиноподобного фактора роста, влияния жирной диеты на уровень аполипопротеинов, определения различных фракций модифицированных ЛПНП в бляшках [17, 39]. Простота генетических манипуляций у этих животных позволяет получить информацию об участии отдельных генов в развитии атеросклеротических превращений.

Патогенез атеросклероза определяется взаимодействием клеток разных типов. Для изучения клиренса, метаболизма и транспорта липидов, а также синтеза холестерина используют культуры эндотелиоцитов, лейомиоцитов, макрофагов, лимфоцитов адипоцитов, гепатоцитов и энтероцитов и других клеток [8, 39, 40, 42].

Эндотелиальные клетки служат барьером между циркулирующими компонентами крови и подлежащими тканевыми структурами. Взаимодействие циркулирующих моноцитов с эндотелиальными молекулами клеточной адгезии (ICAM, VCAM, ELAM, Р- и Е-селектины) инициирует атеросклероз [45]. Перфузия изолированного сосуда позволяет в реальном времени фиксировать эндотелиальную адгезию лейкоцитов [29]. Эндотелиальные клетки также синтезируют тромботические, антитромботические и тромболитические агенты и могут быть использованы для тестирования фармакологических препаратов [39].

Гладкомышечные клетки синтезируют коллаген, эластин и протеогликаны, которые формируют трехмерный каркас стенок артерий. Гибель гладкомышечных клеток в ядре атеросклеротической бляшки спо-

собствует ее повреждению и дестабилизации [37]. Миграция гладкомышечных клеток из медиа в интиму и взаимодействие их с тучными клетками, макрофагами и Т-лимфоцитами усугубляет развитие атеросклероза [39]. Культуру гладкомышечных клеток используют для изучения влияния различных медиаторов воспаления на продукцию молекул клеточной адгезии.

Миграция моноцитов/макрофагов в стенку артерии является начальным этапом развития атеросклероза. Следующий этап в развитии атеросклероза – превращение макрофагов в пенистые клетки при накоплении в них модифицированных ЛПНП, особенно ацетилированных и окисленных [17, 38, 43]. Макрофагальная культура позволяет тестировать различные фармакологические препараты, снижающие миграцию макрофагов, окисление и накопление ими ЛПНП, продукцию цитокинов и хемокинов [19, 31, 39].

Активированные Т-лимфоциты присутствуют на всех стадиях развития атеросклероза. Главный интерес вызывают Тх1-клетки, продуцирующие атерогенные цитокины. Тх2-клетки считаются атеропротекторными [40]. Действие натуральных киллеров, специфической популяции Т-лимфоцитов, выполняющих защитную функцию при многих аутоиммунных заболеваниях, опосредуется активацией Тх2 и Тх1-клеток. Дендритные клетки – специфические антиген-представляющие клетки, которые инициируют первичный иммунный ответ, активируя Т-лимфоциты. Эндотелиальная дисфункция способствует миграции дендритных клеток, которые участвуют как в формировании, так и в повреждении атеросклеротической бляшки [39, 40]. Продукция провоспалительных (ИНФ- γ , ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-4, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10, ТФР- β , ИЛ-5) цитокинов в культуре Т-клеток, а также при совместном культивировании с макрофагами и гладкомышечными клетками сосудов в настоящее время используется при тестировании препаратов для коррекции атеросклероза [39].

Таким образом, моделирование атеросклеротического процесса является незаменимым подходом в современных исследованиях при изучении молекулярно-генетических механизмов, детерминирующих атерогенные повреждения органов и тканей. Особое значение имеет использование модельных животных при разработке новых терапевтических схем, направленных не только на снижение уровня липидов в крови, но и на стимуляцию регенерации поврежденных сосудов и органов. Интер-

претация полученных в таких исследованиях результатов основана на общности эволюционно выработанных механизмов повреждения и регенерации клеток и тканей в ряду высших позвоночных животных, так и видовых различиях в стратегиях реагирования на разные виды экзогенных и эндогенных воздействий. Генетические манипуляции, изменение режима питания, состава рациона и применение препаратов, влияющих на обменные процессы, позволяет получить у лабораторных животных атеросклеротические повреждения, сходные с человеческими. Клеточные культуры позволяют проверять эффективность различных препаратов для коррекции атеросклероза. Идеальной модели атеросклероза человека не существует, однако широкий спектр модельных животных и клеточных культур позволяет выбрать для каждой конкретной цели исследования наиболее адекватную модель с воспроизводимыми результатами.

Список литературы

1. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза / под ред. Косицкого Г. И. Превентивная кардиология: М. «Медицина». – 1977. – С. 260–321.
2. Нагорнев В.А., Бобрышев Ю.В. Структурно-функциональная характеристика поверхности эндотелия аорты при экспериментальной гиперхолестеринемии // Арх. патол. гист. – 1984. – № 1. – С. 50–57.
3. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. – Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, – 1991. – 352 с.
4. Морфологическая характеристика миокарда кроликов при экспериментальном атеросклерозе / Л.М. Непомнящих, Е.Е. Филюшина, С.В. Мишина, Л.А. Семенова, Р.А. Мартынюк // Арх. патологии. – 1976. – № 5. – С. 42–47.
5. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, А.М. Волков, И.И. Волкова, М.И. Воевода. – Новосибирск: Наука, 2011. – 168 с.
6. Соколова Р.И., Метелица В.И. Изменения аорты при эндогенной гиперхолестеринемии у кроликов (электронно-микроскопическое исследование) // Кардиология. – 1971. – № 6. – С. 72–75.
7. Abraham D., Handler C., Dashwood M., Coghlan G. Advances in vascular medicine. – Springer-Verlag: London Limited. – 2010. – 451 p.
8. Baranowski M. Biological role of liver X receptors // J. Phys. Pharm. – 2008. – Vol. 59, suppl. 7. – P. 31–55.
9. Clandinin M.T., Yamashiro S. Dietary factors affecting the incidence of dietary fat-induced myocardial lesions // J. Nutr. – 1982. – Vol. 112. – P. 825–828.
10. Cole J.E., Georgiou E., Monaco C. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis // Mediators of Inflammation. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–18.
11. Cox R.A., Garcia-Palmieri M.R. Cholesterol, triglycerides, and associated lipoproteins // Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths. – 1990. – P. 153–160.
12. Cullen P., Baetta R., Bellosa S., Bernini F. et al. Rupture of the atherosclerotic plaque. Does a good animal model exist? // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 535–542.
13. van Ditzhuijzen N.S., van den Heuvel M., Sorop O., van Duin R. W. et al. Invasive coronary imaging in animal models of atherosclerosis // Neth. Heart J. – 2011. – Vol. 19. – P. 442–446.
14. Dontas I.A., Marinou K.A., Iliopoulos D., Tsantila N. et al. Changes of blood biochemistry in the rabbit animal model in atherosclerosis research; a time or stress-effect // Lipids Health Dis. – 2011. – Vol. 10. – P. 139–144.
15. Drobniak J., Dabrowski R., Szczepanowska A. et al. Response of aorta connective tissue matrix to injury caused by vasopressin-induced hypertension or hypercholesterolemia // J. Phys. Pharm. – 2000. – Vol. 51, suppl. 3. – P. 521–533.
16. Drolet M.-C., Roussel E., Deshaies Y. et al. A high fat/high carbohydrate diet induces aortic valve disease in C57BL/6J mice // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 850–855.
17. Fang L., Green S.R., Baek J.S., Lee S.H. et al. In vivo visualization and attenuation of oxidized lipid accumulation in hypercholesterolemic Zebrafish // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121. – P. 4861–4869.
18. Farnworth E.R., Kramer J.K., Corner A.H., Thompson B.K. The methionine and choline status of rat diets and their effects on nutrition and myocardial lesions // J. Nutr. – 1983. – Vol. 113. – P. 2442–2454.
19. Farris S.D., Hu J.H., Krishnan R. et al. Mechanisms of urokinase plasminogen activator (uPA)-mediated atherosclerosis: role of the uPA receptor and S100A8/A9 proteins // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286. – P. 22665–22677.
20. Fisher V.W. Myocardial structural response following administration of a fatty diet to rats // Exp. Mol. Pathol. – 1979. – Vol. 30. – P. 215–229.
21. Hartvigsen K., Binder C.J., Hansen L.F. et al. A diet-induced hypercholesterolemic murine model to study atherogenesis without obesity and metabolic syndrome // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 878–885.
22. Hu Z., Gong H., Yang M., Niu Y. et al. The granulocyte colony-stimulating factor promotes atherosclerosis in high-fat diet rabbits // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P. A27.
23. Ignatowski A.C. Influence of animal food on the organism of rabbits // Izv. Imp. Voenno-Med. Akad. Peter. – 1908. – Vol. 16. – P. 154–173.
24. Imaizumi K. Diet and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2011. – Vol. 75. – P. 1023–1035.
25. Inoue Y., Toda T., Igawa T. et al. The response of serum and hepatic lipids and the aortic wall to different levels of dietary cholesterol: a comparative study between hyperlipidemia-and-atherosclerosis-prone quail and commercially available quail // Tohoku J. Exp. Med. – 1995. – Vol. 175. – P. 1–13.
26. Ishii A., Viñuela F., Murayama Y., Yuki I. et al. Swine model of carotid artery atherosclerosis: experimental induction by surgical partial ligation and dietary hypercholesterolemia // Am. J. Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27. – P. 1893–1899.
27. Kunitomo M., Yamaguchi Y., Futagawa Y. et al. Lipid deposition in the aorta of adjuvant arthritic rats with hypercholesterolemia // Jap. J. Pharmacol. – 1986. – Vol. 42. – P. 261–267.
28. Luczak M., Formanowicz D., Pawliczak E., Wanik-Kossowska M. et al. Chronic kidney disease-related atherosclerosis – proteomic studies of blood plasma // Proteome Science. – 2011. – Vol. 9. – P. 25.
29. Michel D.L., Andrews K.L., Woollard K.J., Chindusting J.P. et al. Imaging leukocyte adhesion to the vascular endothelium at high intraluminal pressure // J. Vis. Exp. – 2011. – Vol. 54. – P. e3221.
30. Neyrinck A.M., Van Hée V.F., Bindels L.B., De Backer F. et al. Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut microbiota // Brit. J. Nutr. – 2012. – P. 1–8.
31. Pagler T.A., Wang M., Mondal M. et al. Deletion of ABCA1 and ABCG1 impairs macrophage migration because of

- increased RAC1 signaling // *Circ. Res.* – 2011. – Vol. 108. – P. 194–200.
32. Reikhter M.D., Hicks G.W., Brammer D.W. et al. Hypercholesterolemia causes mechanical weakening of rabbit atheroma: local collagen loss as a prerequisite of plaque rupture // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. 101–108.
 33. Rogers K.A., Karnovsky M.J. Dietary fish oil enhances monocyte adhesion and fatty streak formation in the hypercholesterolemic rat // *Am. J. Pathol.* – 1988. – Vol. 132. – P. 382–388.
 34. Salter A.M., Hayashi R., al-Seeni M., Brown N.F. et al. Effects of hypothyroidism and high-fat feeding on mRNA concentrations for the low-density-lipoprotein receptor and on acyl-CoA:cholesterol acyltransferase activities in rat liver // *Biochem. J.* – 1991. – Vol. 276. – P. 825–832.
 35. Santillo M., Migliaro A., Mondola P., Laezza C. et al. Dietary and hypothyroid hypercholesterolemia induces hepatic apolipoprotein E expression in the rat: direct role of cholesterol // *FEBS Letters.* – 1999. – Vol. 463. – P. 83–86.
 36. Santos M.J., Fonseca J.E. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis – the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases // *Acta Reumatol. Port.* – 2009. – Vol. 34. – P. 590–598.
 37. Schieffer B., Selle T., Hilfiker A. et al. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 3493–3500.
 38. Shalhoub J., Falck-Hansen M.A., Davies A.H., Monaco C. Innate immunity and monocyte-macrophage activation in atherosclerosis // *J. Inflamm.* – 2011. – Vol. 8. – P. 9.
 39. Singh V., Tiwari R.L., Dikshit M., Barthwal M.K. Models to study atherosclerosis: a mechanistic insight // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 75–109.
 40. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathway // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 515–581.
 41. Verdeguer F., Castro C., Kubicek M., Pla D. et al. Complement regulation in murine and human hypercholesterolemia and role in the control of macrophage and smooth muscle cell proliferation // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 76. – P. 340–350.
 42. Vrin C.L.J. From blood to gut: Direct secretion of cholesterol via transintestinal cholesterol efflux // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 5953–5957.
 43. Whitman S.C., Rateri D.L., Szilvassy S.J. et al. Macrophage-specific expression of class A scavenger receptors in LDL receptor-/- mice decreases atherosclerosis and changes spleen morphology // *J. Lipid Res.* – 2002. – Vol. 43. – P. 1201–1208.
 44. Xiangdong L., Yuanwu L., Hua Z., Liming R. et al. Animal models for the atherosclerosis research: a review // *Protein Cell.* – 2011. – Vol. 2. – P. 189–201.
 45. Yasuda T., Ishida T., Rader D.J. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 2263–2270.
 46. Zhu X.Y., Bentley M.D., Chade A.R., Ritman E.L. et al. Early changes in coronary artery wall structure detected by microcomputed tomography in experimental hypercholesterolemia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. H1997–H2003.
- References**
1. Klimov A.N. *Prichiny i usloviya razvitiya ateroskleroza* [The causes and development conditions of atherosclerosis]. Moscow, Meditsina, 1977, pp. 260–321.
 2. Nagornev V.A., Bobrysheva Y.V. *Arch. Pathol.*, 1984, no. XLVI, pp. 50–57.
 3. Nepomnyashchikh L.M. *Morphogenesis of main general pathologic processes in Heart*. Novosibirsk, Nauka. Siberian Division, 1991. 352 p.
 4. Nepomnyashchikh L.M., Filyushina E.E., Mishina S.V., Semenova L.A., Martynyuk R.A. *Arch. Pathol.*, 1976, no. 5, pp. 42–47.
 5. Ragino Y.I., Chernyavskii A.M., Volkov A.M. Volkova I.I., Voevoda M.I. *Faktory i mekhanizmy razvitiya koronarnogo ateroskleroza* [The factors and mechanisms of development of coronary atherosclerosis]. Novosibirsk, Nauka, 2011. 168 p.
 6. Sokolova R.I., Metelitsa V.I. *Kardiologiya*, 1971, no. 6, pp. 72–75.
 7. Abraham D., Handler C., Dashwood M., Coghlan G. *Advances in vascular medicine*. Springer-Verlag: London Limited, 2010. 451 p.
 8. Baranowski M. *J. Phys. Pharm.*, 2008, vol. 59, suppl. 7, pp. 31–55.
 9. Clandinin M.T., Yamashiro S. *J. Nutr.*, 1982, vol. 112, pp. 825–828.
 10. Cole J.E., Georgiou E., Monaco C. *Mediators of Inflammation*, 2010, vol. 2010:393946, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905957/>
 11. Cox R.A., Garcia-Palmieri M.R. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd edition*. Boston, Butterworths, 1990, pp. 153–160.
 12. Cullen P., Baetta R., Bellosta S., Bernini F. et al. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, vol. 23, pp. 535–542.
 13. Van Ditzhuijzen N.S., Van den Heuvel M., Sorop O., Van Duin R.W. et al. *Neth. Heart J.*, 2011, vol. 19, pp. 442–446.
 14. Dontas I.A., Marinou K.A., Iliopoulos D., Tsantila N. et al. *Lipids Health Dis.*, 2011, vol. 10, pp. 139–144.
 15. Drobnik J., Dabrowski R., Szczepanowska A. et al. *J. Phys. Pharm.*, 2000, vol. 51, suppl. 3, pp. 521–533.
 16. Drolet M.-C., Roussel E., Deshaies Y. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, vol. 47, pp. 850–855.
 17. Fang L., Green S.R., Baek J.S., Lee S.H. et al. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, pp. 4861–4869.
 18. Farnworth E.R., Kramer J.K., Corner A.H., Thompson B.K. *J. Nutr.*, 1983, vol. 113, pp. 2442–2454.
 19. Farris S.D., Hu J.H., Krishnan R. et al. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, pp. 22665–22677.
 20. Fisher V.W. *Exp. Mol. Pathol.*, 1979, vol. 30, pp. 215–229.
 21. Hartvigsen K., Binder C.J., Hansen L.F. et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007, vol. 27, pp. 878–885.
 22. Hu Z., Gong H., Yang M., Niu Y. et al. *Heart.*, 2011, vol. 97, p. A27.
 23. Ignatowski A.C. *Izv. Imp. Voenno-Med. Akad. Peter.*, 1908, vol. 16, pp. 154–173.
 24. Imaizumi K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2011, vol. 75, pp. 1023–1035.
 25. Inoue Y., Toda T., Igawa T. et al. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1995, vol. 175, pp. 1–13.
 26. Ishii A., Viñuela F., Murayama Y., Yuki I. et al. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2006, vol. 27, pp. 1893–1899.
 27. Kunitomo M., Yamaguchi Y., Futagawa Y. et al. *Jap. J. Pharmacol.*, 1986, vol. 42, pp. 261–267.
 28. Luczak M., Formanowicz D., Pawliczak E., Wanic-Kossowska M. et al. *Proteome Science*, 2011, vol. 9, p. 25.
 29. Michel D.L., Andrews K.L., Woollard K.J., Chin-Dusting J.P. et al. *J. Vis. Exp.*, 2011, vol. 54, p. E3221.
 30. Neyrinck A.M., Van Hée V.F., Bindels L.B., De Backer F. et al. *Brit. J. Nutrition.*, 2012, pp. 1–8.
 31. Pagler T.A., Wang M., Mondal M. et al. *Circ. Res.*, 2011, vol. 108, pp. 194–200.

32. Rekhter M.D., Hicks G.W., Brammer D.W. et al. *Circ. Res.*, 2000, vol. 86, pp. 101–108.
33. Rogers K.A., Karnovsky M.J. *Am. J. Pathol.*, 1988, vol. 132, pp. 382–388.
34. Salter A.M., Hayashi R., al-Seeni M., Brown N.F. et al. *Biochem. J.*, 1991, vol. 276, pp. 825–832.
35. Santillo M., Migliaro A., Mondola P., Laezza C. et al. *FEBS Letters*, 1999, vol. 463, pp. 83–86.
36. Santos M.J., Fonseca J.E. *Acta Reumatol. Port.*, 2009, vol. 34, pp. 590–598.
37. Schieffer B., Selle T., Hilfiker A. et al. *Circulation*, 2004, vol. 110, pp. 3493–3500.
38. Shalhoub J., Falck-Hansen M.A., Davies A.H., Monaco C. *J. Inflamm.*, 2011, vol. 8, p. 9.
39. Singh V., Tiwari R.L., Dikshit M., Barthwal M.K. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2009, vol. 7, pp. 75–109.
40. Tedgui A., Mallat Z. *Physiol. Rev.*, 2006, vol. 86, pp. 515–581.
41. Verdeguer F., Castro C., Kubicek M., Pla D. et al. *Cardiovasc. Res.*, 2007, vol. 76, pp. 340–350.
42. Vrans C.L.J. *World J. Gastroenterol.*, 2010, vol. 16, pp. 5953–5957.
43. Whitman S.C., Rateri D.L., Szilvassy S.J. et al. *J. Lipid Res.*, 2002, vol. 43, pp. 1201–1208.
44. Xiangdong L., Yuanwu L., Hua Z., Liming R. et al. *Protein Cell*, 2011, vol. 2, pp. 189–201.
45. Yasuda T., Ishida T., Rader D.J. *Circ. J.*, 2010, vol. 74, pp. 2263–2270.
46. Zhu X.Y., Bentley M.D., Chade A.R., Ritman E.L. et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2007, vol. 293, pp. H1997–H2003.

Рецензенты:

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

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

Работа поступила в редакцию 02.10.2012.

УДК 616.43/45:616.71-001.5-007.234

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТЕОМИЕЛИТА В ОСТЕОЛОГИИ**Свешников А.А.***ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова Минздрава РФ», Курган, www.ilizarov.ru*

Наблюдения проведены на 63 больных в возрасте 20–48 лет, страдавших хроническим посттравматическим остеомиелитом. Состояние костной ткани исследовали с ^{99m}Tc -технефором. Кровенаполнение в конечности изучали с альбумином человеческой сыворотки, меченным по ^{99m}Tc . Оценку минеральной плотности костей (МПК) проводили на костном денситометре фирмы «GE/Lunar Corp.» (США). Используемые методики позволяли четко определять протяженность воспалительного процесса, его активность, МПК и состояние кровообращения в конечности, что важно для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства, а также последующего формирования костного регенерата в динамике и объективного решения вопроса о возможности снятия аппарата. После удаления очагов остеомиелита формирование регенерата для замещения дефекта осуществляли по методикам компрессионно-дистракционного остеосинтеза Г.А. Илизарова. Благодаря этому научно обоснованно контролировали активность репаративного процесса, вносили необходимые коррективы по ходу лечения. К моменту снятия аппарата прочность регенерата у большей части больных была таковой, что надобности в дополнительной внешней иммобилизации отпадала. Если использовать высокочастотные автотракторы, поддерживать микровибрационный фон мышечных волокон в месте перелома и во всем теле на нормальном уровне, обеспечивающем доставку питательных веществ, гормонов, лекарств и удаление остатков разрушенных костных клеток, возможно, будет избавиться от осложнений и формировать полноценную кость. Предложен алгоритм для развития максимальной активности репаративного костеобразования. Претерпел изменения и старый способ характеристики объекта научных наблюдений. Раньше для этого достаточно было написать число больных, их пол и возраст. Сегодня же обязательно нужно разделить их на группы в зависимости от соматотипа больных, затем дефицита минералов в скелете. Только при таком условии другие практические врачи смогут реально воспользоваться накопленными научными данными в процессе лечения.

Ключевые слова: остеомиелит посттравматический, остеопороз, остеология**THE SOLUTION TO THE PROBLEM OF OSTEOMYELITIS IN OSTEOLOGY****Sveshnikov A.A.***Federal state institution «Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics» M. Ulianova, Kurgan, www.ilizarov.ru*

Observation of the subject on 63 patients aged 20–48 years old, suffered from chronic post-traumatic osteomyelitis. State of bone tissue investigated ^{99m}Tc -technefor. The blood circulation in limbs studied with Al bumin of human serum ^{99m}Tc . Evaluation of bone mineral density (BMD) about passing on the bone densitometer firm «GE/Lunar Corp.» (USA). The methodology used to clearly define the length of the inflammatory process in bones, its activity, BMD and condition of the blood circulation in limbs that it was important to address the issue of the level of the operational intervention, and the subsequent formation of bone regenerate in the dynamics and objectively decide on the possibility of withdrawing apparatus. After removing the hotbeds of osteomyelitis have various methods of formation will regenerate the compression-distraction osteogenesis G.A. Ilizarov: compressive, distraction. This scientifically controlled activity reparativnogo process, make the necessary adjustments in the course of treatment. At the time of lifting apparatus will regenerate the strength of the majority of the patients was such that nadob for additional external immobilization were no longer required. If you use high-frequency mikrovibratsionnyj von avtodistractory, maintain muscle fibres in place of fracture and throughout the body may be forming a bone. The algorithm for the maximum activity of the bone forming reparativnogo bone forming. Changed and the old way of object characteristics of scientific observation in patients. Before this it was enough to write the number of patients, their gender and age. Today, however, must be split into groups depending on the shortage of minerals in the skeleton and somatotip patients. Only then other practical doctors will be able to really take advantage of the accumulated scientific data in the process of treatment.

Keywords: osteomyelitis, osteoporosis post-traumatic, osteology

Применение чрескостного остеосинтеза при лечении больных остеомиелитом привело к необходимости разностороннего поиска оптимальных методов оценки протяженности и активности процессов, протекающих в конечности, ликвидации воспаления и контроля за последующим костеобразованием [2, 3]. Наиболее информативными оказались радионуклидные методы [6, 7], так как они позволяют до операции определять степень поражение костной ткани, а при замещении дефекта костей контролировать образование костного регенерата.

Данная работа посвящена решению следующих задач: в условиях гнойной инфекции при замещении диафизарного дефекта кости методом низведения фрагмента изучать в динамике состояние микроциркуляции в конечности и формирование дистракционного регенерата, предложить алгоритм для максимального развития репаративного костеобразования.

Материал и методы исследования

Наблюдения проведены на 63 больных в возрасте 20–48 лет, страдавших хроническим посттравматическим остеомиелитом. Для исследования кост-

ной ткани использовали ^{99m}Tc -технефор. Начальные этапы кинетики радиофармпрепарата (РФП) – время поступления в больную и здоровую конечности – характеризовали состояние сосудистого русла. Детальное изучение кровотока в конечности проводили с альбумином человеческой сыворотки, меченным по ^{99m}Tc . Остеосцинтиграфию на гамма-камере осуществляли через 3–4 часа. Сцинтиграммы обрабатывали на компьютере с построением профилейных кривых, что давало представление о том, во сколько раз или на сколько процентов ускорены обменные процессы и увеличена объемная скорость кровотока в исследуемой конечности.

Оценку минеральной плотности костей (МПК) проводили методом рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии на костном денситометре фирмы «GE/Lunar Corp.» (США) серии DPX. Исследовали МПК в очаге поражения и в контрлатеральном участке здорового сегмента. МПК всей больной конечности сравнивали с величиной на здоровой. Статистическая обработка материала проводилась по критерию t-Стьюдента.

Больных обследовали до операции, 1 раз в месяц в течение distraction и фиксации. Далее исследование выполняли 1 раз в квартал до 1,5 лет.

Результаты исследований и их обсуждение

Радионуклидные исследования состояния костной ткани и кровенаполнения сосудистого русла конечности до лечения. В пораженном сегменте выявлялась зона

повышенной гиперфиксации РФП. Очаги воспаления имели различную форму и величину – от 3 до 14 см. Максимальные величины накопления РФП зависели от фазы воспаления. Для более точного представления об активности воспаления в кости исследовали также прилежащий метафиз и симметричный участок здоровой кости. Разницу поглощения РФП в симметричных зонах рассчитывали по формуле:

$$C = A - B/B \cdot 100\%,$$

где C – суммарная величина накопления РФП в зоне интереса; A – величина в зоне интереса больной конечности; B – в зоне здоровой конечности.

Ориентируясь на показатель разницы накопления РФП в метафизе, прилежащем к месту воспаления, и таком же участке здоровой кости, определяли активность воспалительного процесса. По величине включения РФП в кости и характеру распределения в нами выделено четыре степени распространенности остеомиелитического процесса.

При первой степени в сосудистую фазу исследования выявлены незначительные изменения в объеме крови в капиллярах пораженного сегмента (табл. 1).

Таблица 1

Величина меченого альбумина (%), циркулирующего в сосудах мягких тканей голени, при различной активности хронического посттравматического остеомиелита ($M \pm m$)

Фаза воспаления	Очаг воспаления	Прилежащий метафиз	На здоровой конечности
I	$163,5 \pm 12,0$ $p = 0,05$	$141,2 \pm 11,2$ $p > 0,1$	$128,4 \pm 7,3$ $p > 0,1$
II	$282,4 \pm 10,6$ $p < 0,05$	$225,3 \pm 16,3$ $p < 0,05$	$141,3 \pm 10,1$ $p > 0,1$
III	$398,7 \pm 29,3$ $p < 0,001$	$240,4 \pm 22,1$ $p < 0,01$	$160,7 \pm 16,3$ $p < 0,01$
IV	$420,6 \pm 35,4$ $p < 0,001$	$294,3 \pm 22,2$ $p < 0,001$	$167,5 \pm 11,0$ $p < 0,01$

П р и м е ч а н и е. Здесь, а также в табл. 2–3, «p» рассчитано по отношению к величине в симметричном участке здоровой кости.

На сцинтиграммах (рис. 1 – слева) распределение меченого препарата было относительно равномерным по всему поперечнику мягких тканей с наличием локального увеличения накопления РФП вокруг патологического очага ($163,5 \pm 12\%$). В статическую (костную) фазу исследования (рис. 1 – справа) поглощение меченого технефора в пораженном сегменте было слабо выраженным ($122,4 \pm 11\%$) с наличием гиперфиксации препарата в очаге воспаления ($279,4 \pm 21,3\%$, табл. 2).

При второй степени распространенности процесса в сосудистой фазе исследования (рис. 2а) усиливался сосудистый рисунок

в области очага воспаления и прилежащих к нему участках, что свидетельствовало об ускорении кровообращения в этой зоне. Накопление активности составляло соответственно $282,4 \pm 10,6$ и $225,3 \pm 16,3\%$.

Распределение меченого технефора при второй степени было неоднородным с наличием очага гиперфиксации препарата в области поражения (рис. 2б). Вокруг очага была зона диффузного увеличения активности с переходом к прилежащему метафизу, что указывало на ускорение обменных процессов во всей кости. Накопление РФП в очаге воспаления – $390,3 \pm 27,4\%$, в метафизе – $180,2 \pm 11,5\%$.

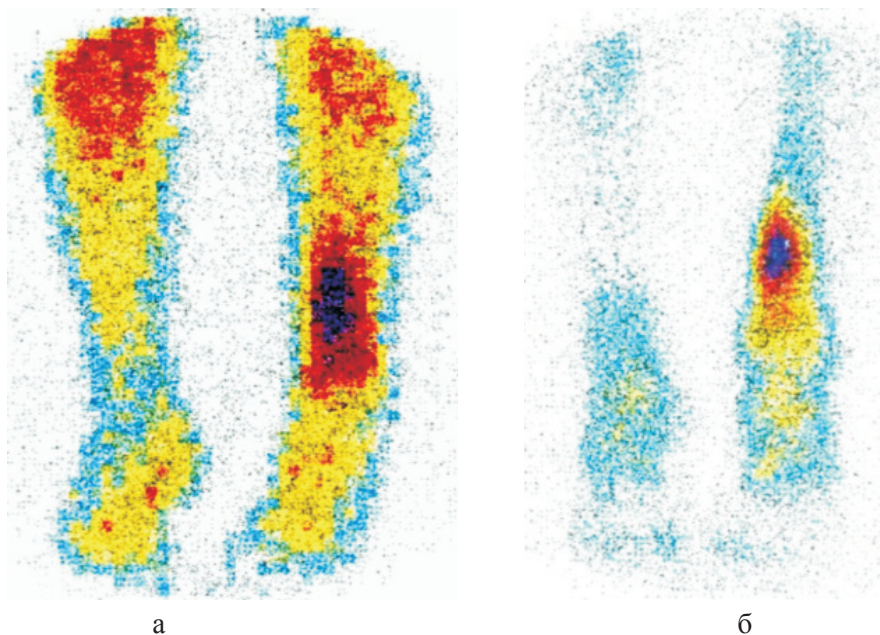


Рис. 1. Сцинтиграммы сосудистой (а) и костной фаз (б) голеней при первой степени хронического остеомиелита

Таблица 2

Накопление меченого технефора (%) в костях голеней при различной активности хронического остеомиелита ($M \pm m$)

Фаза воспаления	Очаг воспаления	Прилежащий метафиз	На здоровой конечности
I	$279,4 \pm 21,3$ $p < 0,01$	$133 \pm 10,2$ $p > 0,1$	$122,4 \pm 11,7$ $p > 0,1$
II	$390,3 \pm 27,4$ $p < 0,001$	$180,2 \pm 11,5$ $p > 0,1$	$134,4 \pm 14,0$ $p > 0,1$
III	$973,6 \pm 36,4$ $p < 0,001$	$308,6 \pm 12,7$ $p < 0,001$	$287,2 \pm 27,6$ $p < 0,01$
IV	$820,4 \pm 21,3$ $p < 0,001$	$438,8 \pm 43,2$ $p < 0,001$	$323,7 \pm 24,7$ $p < 0,01$

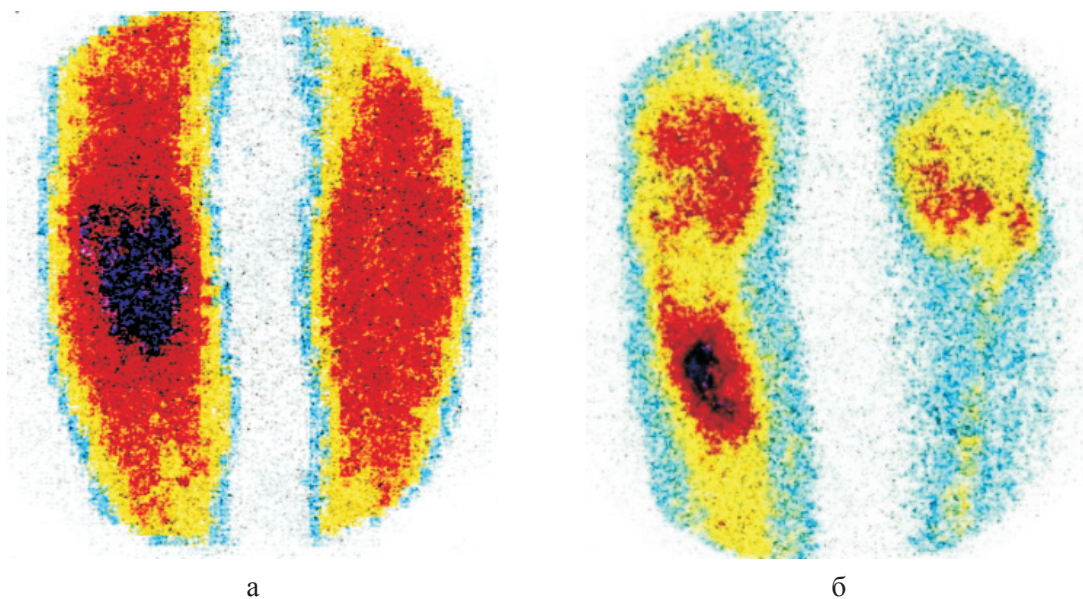


Рис. 2. Сцинтиграммы сосудистой (а) и костной фаз (б) голеней при второй степени хронического остеомиелита

При третьей степени распространенности процесса в сосудистой фазе наблюдалось более раннее появление РФП не только в месте поражения, но и во всем сегменте (рис. 3а). Величина циркулирующей активности в области поражения составляла $338,1 \pm 3,9\%$, в прилежащем метафизе $229,4 \pm 4,6\%$, в остальных участках сегмента $210,7 \pm 3,9\%$. В костную фазу на сцинтиграммах распреде-

ление РФП неоднородное с наличием четко выраженного очага гиперфиксации в месте воспаления. Очагово-неравномерная гиперфиксация меченого соединения (рис. 3б) отмечена на протяжении всего пораженного сегмента. В очаге воспаления величина поглощения РФП была значительной и составляла $973,6 \pm 36,4\%$, в метафизарных отделах — $308,6 \pm 12,7\%$.

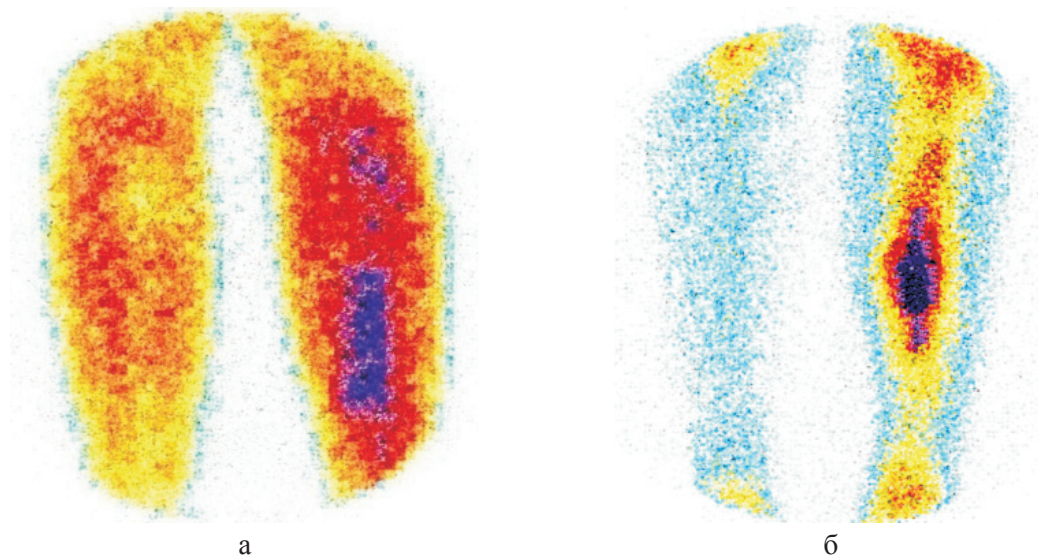


Рис. 3. Сцинтиграммы сосудистой (а) и костной фаз (б) накопления РФП в голених при третьей степени хронического остеомиелита

Четвертая степень распространенности остеомиелитического процесса характеризовалась явно выраженными признаками воспаления костного мозга. В сосудистую фазу исследования (рис. 4а) меченое соединение располагалось в пределах костно-мозговой

полости. Поступление РФП в пораженный сегмент запаздывало, указывая на замедление кровотока. Распределение меченого препарата было очагово-неравномерным с наибольшей гиперфиксацией препарата в области поражения — $300 \pm 3,5\%$ (рис. 4б).

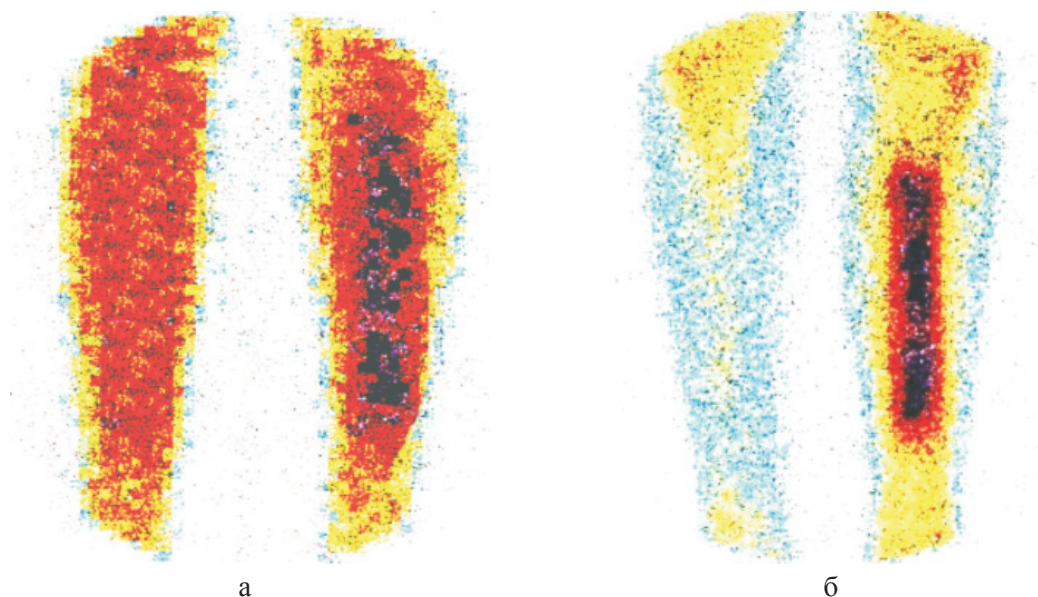


Рис. 4. Сцинтиграммы сосудистой (а) и костной фаз (б) накопления РФП при четвертой степени хронического остеомиелита

В костную фазу распределение меченого технефора очагово-неравномерное (рис. 4б). Это подтверждало наличие полостей в костномозговом канале. Интенсивность поглощения препарата в очагах составляла $820,4 \pm 21,2\%$.

При изучении минерального состава кости у больных принималось во внимание отношение массы минеральных веществ к диаметру кости (в г/см²). Полученные результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Плотность минеральных веществ (%) костей голени у больных хроническим остеомиелитом ($M \pm m$)

Фаза воспаления	1 см проксимальнее очага	Зона воспаления	1 см дистальнее очага
I	137 ± 38	$185,1 \pm 63$	$136,9 \pm 35$
II	112 ± 26	$84,1 \pm 30$	$109,4 \pm 2,2$
III	$73,4 \pm 34$	$46,8 \pm 18$	$67,8 \pm 24$

Формирование регенерата при компрессионном и дистракционном остеосинтезе

Компрессионный остеосинтез костей голени. На скинтиграммах в месте контакта костных отломков на протяжении 4–6 см определялся очаг гиперфиксации РФП округлой или овальной формы с четкими границами. На гистограммах месту контакта отломков соответствовал пик кривой скорости счета. В месте стыка костных отломков МПК в начале лечения составляла 52,1 %.

Максимальная величина фиксации меченого технефора на стыке костных отломков определялась в течение первых двух месяцев, что свидетельствовало о высокой активности остеогенеза (табл. 4). Затем величина накопления РФП постепенно снижалась. Путем анализа рентгенограмм и по результатам клинической пробы подтверждено наличие костного сращения. В месте стыка костных отломков плотность минералов к концу лечения возрастала до 70,7% от значений в норме. Величина РФП в период от 6 месяцев до 2-х лет здесь составляла 180–150%.

Таблица 4

Динамика накопления меченого технефора (%) в регенерате при компрессионном остеосинтезе на голени ($M \pm m$)

Участок регенерата	Дни компрессии			
	30	60	90	150
Проксимальный участок кости	$884 \pm 25,8$ $p < 0,001$	$792 \pm 19,4$ $p < 0,001$	$396 \pm 18,6$ $p < 0,001$	$268 \pm 12,3$ $p < 0,01$
Место контакта фрагментов	$964 \pm 30,2$ $p < 0,001$	$825 \pm 29,6$ $p < 0,001$	$548 \pm 32,6$ $p < 0,001$	$325 \pm 22,3$ $p < 0,001$
Дистальный участок кости	$947 \pm 38,9$ $p < 0,001$	$801 \pm 28,1$ $p < 0,001$	$423 \pm 19,6$ $p < 0,001$	$206 \pm 14,2$ $p < 0,01$

Дистракционный остеосинтез на голени. Кровенаполнение (по данным с меченым альбумином) в области очага хронического остеомиелита неравномерное. Распределение РФП указывало на наличие очагов интенсивной циркуляции в области поражения. Максимальная величина кровотока соответствовала остеомиелитическому очагу. В остальных участках голени величина циркулирующей активности была значительно ниже. Кровенаполнение в срединной зоне просветления на 30-й день дистракции было увеличено на 333% по отношению к здоровой конечности. Ко второму месяцу дистракции эта разница была равна 366%. В период фиксации величина циркуляции меченого альбумина в мягких тканях постепенно снижалась и к концу фиксации составляла 280%.

При обследовании с остеотропным соединением на 30-й день дистракции у концов костных фрагментов наблюдалось повышенное накопление меченого технефора, что свидетельствовало об активном костеобразовании, а последующее распределение РФП в регенерате указывало на то, что образование новой кости происходит с достаточной интенсивностью по всей длине регенерата. Такая картина наблюдалась на протяжении всего периода дистракции (табл. 5). Величина РФП в этот период колебалась в пределах от 467–700%.

В период фиксации характер распределения активности в регенерате изменялся. В срединной его части величина активности препарата была выше, чем в проксимальном и дистальном отделах. С увеличением

срока фиксации возрастала минерализация вновь образованной костной ткани вследствие чего уменьшалось поглощение актив-

ности. Перед снятием аппарата величина меченого технефора в регенерате составляла 435 %.

Таблица 5

Состояние костеобразования (по данным с меченым технефором) при дистракционном остеосинтезе на голени ($M \pm m$)

Место измерения	Дистракция (дни)			Фиксация (дни)		
	30	60	90	30	60	150
Проксимальный участок регенерата	$451 \pm 20,6$ $p < 0,001$	$691 \pm 34,2$ $p < 0,001$	$658 \pm 25,3$ $p < 0,001$	$621 \pm 30,2$ $p < 0,001$	$475 \pm 22,3$ $p < 0,001$	$338 \pm 19,8$ $p < 0,001$
Срединная зона просветления	$467 \pm 19,6$ $p < 0,001$	$700 \pm 42,3$ $p < 0,001$	$680 \pm 29,6$ $p < 0,001$	$654 \pm 30,7$ $p < 0,001$	$537 \pm 28,1$ $p < 0,001$	$435 \pm 23,5$ $p < 0,001$
Дистальный участок регенерата	$453 \pm 17,6$ $p < 0,001$	$698 \pm 33,4$ $p < 0,001$	$667 \pm 29,2$ $p < 0,001$	$629 \pm 30,9$ $p < 0,001$	$468 \pm 18,4$ $p < 0,001$	$375 \pm 15,8$ $p < 0,001$

После снятия аппарата в течение первых двух месяцев отмечалось вновь увеличение РФП в регенерате, что связано с перестройкой регенерата под действием нагрузки при пользовании конечностью.

При исследовании плотности минеральных веществ на 30-й день дистракции было установлено, что она минимальная – $0,132 \text{ г/см}^2$, что составляло 9,3 % по отношению к величине наздоровой конечности. Через 90 дней дистракции плотность минералов в регенерате была равна 20 % ($0,272 \text{ г/см}^2$). В последующие месяцы дистракции МПК в регенерате возрастало и в конце дистракции она составляло 39 % ($0,478 \text{ г/см}^2$). В период фиксации минерализация регенерата увеличивалась и в конце фиксации составляла $0,807 \text{ г/см}^2$ (87,7 % по отношению к здоровой конечности).

Дистракционный остеосинтез на бедре. Об ускорении кровотока в удлиняемом бедре указывало более раннее (на 3–6 с по отношению к противоположной здоровой конечности) появление меченого альбумина в регенерате. После перехода на фиксацию величина циркуляции меченого альбумина постепенно уменьшалась и к моменту снятия аппарата была достоверно ниже, чем в процессе дистракции.

Абсолютная величина циркулирующей активности в проекции регенерата в сосудистую фазу была значительно ниже, чем в костную, что вызвано увеличением объема сосудистого русла за счет расширения сосудов и образования новых капилляров.

В костную фазу большая часть активности к началу обследования (через 3 часа) из мягких тканей выводится, а область гиперфиксации меченого технефора формируется за счет РФП, адсорбированного на поверхности вновь образованной незрелой костной ткани. После перехода на режим фиксации регенерата величина РФП в зоне

регенерата снижалась также, как и показатель общего кровотока.

Алгоритм для развития максимальной активности репаративного костеобразования

На протяжении прошедших 36 лет при многоплановых обследованиях больных нами отработан алгоритм, который прилагается.

1. Плановые операции и менструальный цикл (МЦ).

1.1. На какой день МЦ назначить плановую операцию? Возникает вопрос: а менструация в каком цикле идет – в старом или в новом? Ответ часто звучит неверно – в старом, хотя на самом деле – в новом. Первым днем нового цикла считается день появления кровянистых выделений. Вы назначаете операцию на второй день после менструации – а это уже 5–6 день МЦ, в этот день уже одновременно развиваются – 5–7 фолликулов. Если вы проводите операцию, они останавливаются в росте, происходит их атрезия. Цикл прерван. Больная нередко сообщает врачу: «Доктор, а у меня внеочередная менструация» (на самом деле это дисфункциональное маточное кровотечение, так как эпителия нет). Что делать врачу? То же, что и при травме – определять концентрацию пролактина и, если требуется, назначать таблетки для снижения его концентрации, чтобы предупредить нарушение следующего цикла.

1.2. Так на какой же день оперировать? В середине цикла, обычно бывшего у данной конкретной женщины. Некоторые женщины могут точно определить время разрыва фолликула по немного болезненным сокращениям тянущего характера внизу живота – ткань яичника способствует разрыву фолликула. Затем появляется небольшое количество прозрачной жидкости – фолликул разорвался, а в нем много эстрогенов.

Операцию можно назначать на следующий день. Но ведь прервется фаза желтого тела! Но это уже не так важно – беременности ведь в этот момент никто не ждет. Будет только укорочен следующий МЦ (за счет фазы желтого тела).

2. Как определить день начала репаративного костеобразования при замещении дефекта костной ткани после резекции места очага воспаления?

Самым чувствительным методом, по которому можно судить о начавшемся репаративном процессе, является определение концентрации циклических нуклеотидов. Концентрация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в первые дни после перелома или операции увеличена, но быстро снижается и становится нормальной на 15–16 дни. Концентрация второго циклического нуклеотида – гуанозинмонофосфата – (цГМФ) медленно нарастает. Определяют их отношение. В месте, где кривая отношения опускается ниже нормы, и есть первый день начала репаративного процесса. Чаще всего, это 8-й день от момента травмы. Затем нарастает активность репаративного процесса и он бурно развивается до 26 дня. С 28-го дня величина отношения нуклеотидов находится уже в пределах нормальных значений и интенсивность репаративного процесса начинает уменьшаться.

3. Измененная концентрация гормонов и низкая или отсутствующая микровибрация мышечных волокон как причины замедления репаративного процесса.

3.1. Повышенная концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ) предназначена природой для обнажения концов костных фрагментов и соприкосновения органической основы обоих фрагментов. Одновременно он стимулирует выработку в почках витамина D_3 , который способствует всасыванию кальция в кишечнике. С этого момента начинается формирование регенерата. Но для этого нужна еще и нормальная концентрация половых гормонов. Они взаимодействуют с рецепторами остеобластов и стимулируют их активность, о чем судят по содержанию остеокальцина в крови. При недостаточном содержании половых гормонов репаративный процесс развивается медленно, ослаблена минерализация регенерата, и поэтому в крови длительно повышена концентрация ПТГ, что приводит к существенной деминерализации trabecularной ткани во всем скелете.

3.2. Сниженное содержания соматотропина, катехоламинов, тиреостимулирующего гормона и повышенная концентрации кортизола и паратиреоидного гормона. Это приводит к генерализованной потере ми-

нералов. Поэтому и существуют такие понятия, как посттравматическая остеопения и остеопороз.

3.3. Велико влияние сниженной концентрации остеокальцина, кальцитриола и других биологически активных веществ на ослабление активности репаративного костеобразования и кровообращения в конечности.

3.4. Полному восстановлению МЦ (после первоначального стресса) мешает напряжение тканей в месте перелома и при формировании регенерата. Напряжение в тканях вызывает торможение в гипоталамусе, что приводит к уменьшению выработки нейrogормонов (в частности, фол-либерина и лю-либерина), поэтому в гипофизе снижена продукция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и недостаточно развивается фолликул. Как следствие – недостаточная концентрация половых гормонов.

Гипофиз при уменьшении тормозящего влияния гипоталамуса продуцирует пролактин, тормозящий МЦ.

4. Функциональная напряженность сердечно-сосудистой системы в силу приспособительной реакции на травму, особенно у пожилых и старых людей. В итоге – мало крови в сосудах конечности, поэтому регенерация ослаблена.

5. Снижение функционального состояния психосоматических органов (желудок, ЖКТ в целом, печень и желчный пузырь, поджелудочная железа, почки) ослабляет активность репаративного процесса. Все 40 лет никто не ставил вопрос о том, что именно эти органы определяют течение репаративного процесса и возможный темп дистракции. Говорилось о том, что все зависит от аппарата. Но ведь аппарат – всего лишь металлическая конструкция, а регенерат – это минерализованная органическая основа. Именно внутренние органы образуют все это. А об их состоянии никто ничего не хотел знать. Но можно подумать, что ничего не делалось. Нами все это изучалось. Но их функции никого не интересовали и не интересуют, так эти знания «могут бросить тень на метод». Сегодня именно такие знания нужны, чтобы лечить больных, а не тянуть из них регенерат и восхищаться аппаратом.

6. Уменьшенная в результате оперативных вмешательств двигательная активность без осевой нагрузки на скелет.

7. Существенно ослабленная микровибрация мышечных волокон, которые, как и кости, фиксированы спицами не только в месте травмы, но и во всем поврежденном сегменте. А микровибрация – главная энергия для транспорта питательных веществ

и клеток в организме. Поэтому затруднена доставка питательных веществ к костным клеткам, в частности, к месту перелома, а также удаление погибших клеток из места повреждения.

8. При остеомиелите страдают не только психосоматические функции, но и микровибрационный фон всего тела человека, и это ухудшает питание клеток печени, почек, спинного мозга (для поддержания микровибрационного фона в указанных органах уже имеются и продаются небольшие аппараты). В результате ограничивается образование необходимых для репаративного процесса ингредиентов. Важная задача – создать мини-аппараты для стимуляции мышечных волокон в месте перелома. Они должны располагаться между кольцами над регенератом. Для этого в каждом кольце должно быть небольшое отверстие для закрепления растяжек, на которых будет крепиться микровибратор (энергоснабжение его будет от батареек). Над остающимися свободными от аппарата участками сегмента конечности (над мышцами) также должен находиться аппарат для микровибрации мышечных волокон, но уже иной конструкции.

9. Больным, особенно пожилым и старым людям, необходимо ежедневно 180 г мяса без костей и сухожилий, что эквивалентно 40 г белка, а также нормальное количество минеральных веществ. С минеральными препаратами в повышенных количествах вопрос пока неясен, так как не решен способ их доставки к костным клеткам: приходят они в интерстициальное пространство, а микровибрация мышечных волокон отсутствует, начинается минерализация стенок артерий и больному наносится вред вместо пользы.

10. То, что некоторым врачам удастся сокращать сроки лечения больных остеомиелитом в условиях чрескостного остеосинтеза, дает основание считать, что при учете вышеуказанных факторов можно вплотную подойти к решению вопроса о формировании полноценной кости, а не регенерата. Регенерат ведь формируется в силу неполноценного обеспечения репаративного процесса необходимыми ингредиентами (белок, гормоны, минералы) и нарушения естественных путей их доставки к месту регенерации в силу снижения микровибрации мышечных волокон.

11. Сказывается изменение психологических свойств личности человека при остеомиелите, высокая ситуационная тревожность, на переживание которой тратится жизненная энергия человека. В нашем Центре есть такие примеры: комбайнер в начале уборки зерновых сломал кости голени,

его привезли в институт и наложили аппарат, а ночью он сбежал из клиники, приехал к себе и продолжил работу на комбайне, так как шло соревнование комбайнеров. Для снятия аппарата он приехал только после окончания полевых работ. Когда врачи посмотрели на рентгеновский снимок, то удивились тому, что никаких следов перелома не было видно, а была полноценная кость. Были больные, которые на следующий день после перелома ходили по территории Центра маршевым шагом и перелом срастался очень быстро.

12. О состоянии сформированного регенерата (длина за один этап лечения не более 7 см) судят по содержанию в нем минеральных веществ, высоте срединной зоны просветления и ее минерализации. Но такой способ оценки неверный. Верно оценить функциональное состояние органов и систем, обеспечивающих репаративный процесс, и если их адаптивные возможности находятся на грани срыва, то distraction прекращают независимо от указанных параметров («Нельзя вытягивать из человека последние жилы»).

13. Имеет значение возраст пострадавшего и сниженная в силу этого сопротивляемость организма.

Тактика врача для сбора вышеуказанных данных и управления активностью репаративным костеобразованием у больных остеомиелитом после ортопедических операций с помощью методик чрескостного остеосинтеза.

1. На 2–3-й день после поступления больного в клинику у него берется 2,0 мл крови. Сыворотка направляется в лабораторию для определения концентрации следующих гормонов:

- а) пролактина и эстрадиола (у женщин);
- б) тестостерона (у мужчин);
- в) паратиреоидного гормона, соматотропина, катехоламинов, тиреостимулирующего гормона и кортизола.

2. В случае увеличения концентрации пролактина в 5–6 раз у женщин принимаются самые энергичные меры к быстрейшему восстановлению менструального цикла путем назначения препаратов, уменьшающих концентрацию пролактина.

3. Проводят опрос больных по анкетам для выявления отклонений в менструальном цикле, так как он – основной источник поступления женских половых гормонов. При низкой концентрации половых гормонов будет ослаблено костеобразование и минерализация, и поэтому темп distraction должен быть уменьшен.

4. Постоянно следят за функциональным состоянием сердечно-сосудистой си-

стемы и при необходимости принимают меры для нормализации.

5. Контролируют степень снижения двигательной активности и частоту микровибраций мышечных волокон в конечности после травмы, так как микровибрационный фон тела человека – главный источник энергии для транспорта веществ и клеток в организме. Для устранения дефицита микровибраций можно использовать виброакустический аппарат «Витафон-2».

6. По психологическим тестам оценивают возможные изменения в психологии человека после травмы (ситуационная тревожность, депрессивность, психоастеничность) и степень изменения психофизиологических функций организма и устраняют отклонения от нормы.

7. При повышенной ситуационной тревожности создают для больных индивидуальные вербальные схемы психической активности. Обучают их методике самовнушения (самогипноза).

8. В истории болезни должен находиться вкладыш, на котором ежедневно записываются съеденные больным белоксодержащие продукты (мясо) и количество полученных минеральных веществ.

Радионуклидные методики важны для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства. Увеличение накопления РФП в области стыка костных фрагментов и в формирующемся регенерате указывает на усиление капиллярного кровообращения и формирование вновь образуемой ткани [1, 7]. Оперативное вмешательство и последующая дистракция стимулировали увеличение концентрации ряда гормонов [4]. Кальцитонин ослаблял деминерализацию, тормозил активность остеокластов, способствовал увеличению массы формирующегося регенерата. К моменту снятия аппарата прочность регенерата у большей части больных была таковой, что необходимость в дополнительной внешней иммобилизации отпадала [5, 8].

Заключение

Проведен всесторонний анализ процессов, протекающих при костеобразовании для замещения дефектов костной ткани после удаления очагов гнойной инфекции. Количественная оценка кровотока в конечности, репаративного костеобразования, МПК формирующейся костной ткани давали возможность следить за развитием репаративного процесса в динамике. Благодаря этому появилась возможность не субъективно, а научно обоснованно контролировать процесс костеобразования, вносить необходимые коррективы по ходу лечения. В процессе лечебной работы нам удалось получить ответ на очень важный вопрос: почему посттравма-

тический остеомиелит сегодня практически не поддается лечению. Со всей определенностью установлено, что в очагах остеомиелита распространению инфекции способствует посттравматический остеопороз и продукты распада костных клеток. В очаги остеомиелита не поступают питательные вещества и антибиотики из интерстициального пространства, куда они проникают через эндотелий сосудов, так как снижена или вообще отсутствует микровибрация мышечных волокон. Природой предусмотрен только этот механизм поступления различных веществ и удаления разрушенных тканей. Снижен и общий микровибрационный фон организма. В силу этого нарушено функциональное состояние почек, печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и костного мозга. Есть изменения в менструальном цикле, поэтому нарушена продукция половых гормонов, без которых репаративный процесс существенно ослаблен. Поэтому все усилия должны быть в первую очередь направлены на то, чтобы создать мини-аппараты, которые бы располагались между кольцами аппарата Илизарова, не касаясь поверхности кожи, и заставляли бы мышечные волокна вибрировать.

На сегодняшний день аппарат Г.А. Илизарова максимально усовершенствован, врачи мастерски владеют методиками его наложения на конечность и способами управления им в процессе лечения. У лечащих врачей и научных сотрудников постепенно формируется правильное представление об аппарате – он всего лишь один из элементов лечебного процесса, позволяющий управлять (компрессия или дистракция) костными отломками, но сам он лечебными свойствами не обладает. Это очень важное суждение. Оно отличается от прежнего, при котором считали, что достаточно наложить аппарат при переломе и он сам излечит его, а врач может спокойно играть в шахматы. Поэтому настало время не только внимательно следить за местом перелома, но и незамедлительно нормализовать все измененные сразу после травмы функции организма, чтобы репаративный процесс протекал в самых благоприятных условиях. В силу этого могут измениться известные параметры темпов дистракции и сроки формирования костных регенератов. Если использовать высокочастотные автодистракторы, полноценное питание, регулировать микровибрационный фон во всем теле и месте перелома, возможно будет формировать полноценную кость. Меняется отношение врачей и к МЦ: почему при менопаузе существенное внимание уделяется здоровью женщины (остеопороз, инфаркты, инсульты, тромбозы, тромбоэмболическая болезнь), а при расстройствах цикла (их

десять разновидностей), иногда длительных, можно вообще с ним не считаться, что снижает активность репаративного процесса, а врач постаринке беспомощно разводит руками: почему у этой больной уже 6 месяцев не минерализуется регенерат. Претерпел изменения и старый способ характеристики объекта научных наблюдений у больных. Раньше для этого достаточно было написать число больных, их пол и возраст. Сегодня же обязательно нужно разделить больных на группы в зависимости от соматотипа и дефицита минералов в скелете. Только при таком условии другие практические врачи смогут реально воспользоваться накопленными научными данными в процессе лечения больных.

Взяв предложенный алгоритм, необходимо начать лечить больных, восстанавливать нарушенные функции после аппарата на конечность. Проводить психофизиологические исследования. На первом этапе лечения с использованием данного алгоритма выдать образцы лечебного процесса хотя бы пока на единичных больных в каждом отделении, в дальнейшем лечить таким способом всех больных. В создании оптимального варианта лечения состоит главная задача нашего научного медицинского центра. В этом случае к нам опять начнут приезжать врачи поучиться тому, как правильно осуществлять остеосинтез и правильно лечить больных. Лишено здравого смысла формировать в неизвестно каких условиях неизвестно какой регенерат. Ведь рядом со сросшимся переломом может возникнуть новый, так как здесь «вытянули» все возможное (органические и минеральные вещества). Если мы будем упорствовать и все делать с «завязанными глазами» – то путь будет один – превращение в отдел травмы областной больницы.

Выводы

1. Сделать решительный шаг к выходу из застоя, в котором сейчас находится лечебная работа в травматологии и ортопедии, можно только открыв естественный путь движения питательных веществ и лекарственных препаратов к месту переломов и формированию регенерата. Для этого следует создать мини-аппараты для микровибрации мышечных волокон. Микровибрация изменит продукт сегодняшнего костеобразования – регенерат. Он будет быстрее формироваться, максимально приближаться к строению кости, уменьшится число осложнений и сократятся сроки лечения.

2. Для наиболее благоприятного течения репаративного процесса после травм и замещения дефектов костей необходимо незамедлительно начинать обследование функционального состояния органов и систем организма и принимать меры к немедленному восстановлению их функций. При лечении больных остеомиелитом необо-

димо полноценное питание (180 г мяса без костей и сухожилий) и нормальное количество минеральных веществ.

Список литературы

1. Илизаров Г.А., А.А.Свешников // Радионуклиды: информация о регенерации // Медицинская газета. – 1979. 19 января. – С. 2.
2. Свешников А.А. Методы ядерной медицины в оценке функционального состояния конечности при компрессионно-дистракционном остеосинтезе по Илизарову // Экспериментально-теоретические и клинические аспекты разрабатываемого в КНИИЭКОТ метода чрескостного остеосинтеза: материалы Всесоюзного симпозиума с участием иностранных специалистов. – Курган, 1983. – С. 40–41.
3. Свешникова А.А. Скорость движения лимфы в верхней и нижней конечности // Физиология человека. – 1988. – Т. 14. – № 5. – С. 534–539.
4. Свешников А.А. Менструальный цикл после травмы и при удлинении конечности // Гений ортопедии. – 1997. – № 3. – С. 28–33.
5. Свешников А.А. Влияние оперативных вмешательств на концентрацию гормонов крови, регулирующих менструальный цикл // Гений ортопедии. – 1998. – № 1. – С. 48–53.
6. Свешников А.А. Зависимость репаративного костеобразования от состояния желудочно-кишечного тракта // Актуальные вопросы ортопедии, травматологии и нейрохирургии: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Казань, 2001. – С. 49–50.
7. Свешников А.А. Материалы к разработке комплексной схемы коррективки функционального состояния внутренних органов при чрескостном остеосинтезе // Гений ортопедии. – 1999. – № 1. – С. 48–53.
8. Свешников А.А. Задачи, поставленные РАМН перед центром Г.А. Илизарова, по профилактике и лечению остеопороза // Илизаровские чтения: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Курган, 2011. – С. 552–553.

References

1. Ilizarov G.A., Svshnikov A.A. Radionuclidi: informatiya o regeneratsii // Medicinskaya gazeta. 1979. pp. 2.
2. Svshnikov A.A. Metodi Yadernoi meditsine v otsenke funktsionalnogo sostoyaniya konechnosti pri kompressionno-distraktsionnom osteosinteze po Ilizarovu. Materiali vsesoyuznogo simposiума s uchastiem inostrannykh spetsialistov Eksperimentalno-teoreticheskie i klinicheskie aspekty KNIIEKOT method chreskostnogo osteosinteza. Kurgan, 1983. pp. 40–41.
3. Svshnikov A.A. Skorost dvizheniya limfy v verkhney i nizhney konechnostyakh. Fiziologiya cheloveka. 1988. t. 14. no. 5. pp. 534–539.
4. Svshnikov A.A. Menstrualniy tsikl posle travmi I pri udlinenii konechnosti/ Genii ortopedii. 1997. no. 3. pp. 28–33.
5. Svshnikov A.A. Vliyanie operativnykh vmeshatelstv na kontsentratsiyu gormonov krovi, reguliruyuschikh menstrualniy tsikl // Genii ortopedii. 1998. no. 1. pp. 48–53.
6. Svshnikov A.A. Zavisimost reparativnogo kosteobrazovaniya ot sostoyaniya zheludochno-kishechnogo tracta. Materialy nauchno-praticheskoi konferentsii «Aktualniy voprosi ortopedii, traumatologii i neurochirurgii». Kazan, 2001. pp. 49–50.
7. Svshnikov A.A. Materialy k razrabotke kompleksnoy skhemi korrekktivki funktsionalnogo sostoyaniya vnutrennikh organov pri chreskostnom osteosinteze. Genii ortopedii. 1999. no. 1. pp. 48–53.
8. Svshnikov A.A. Zadachi, postavlennii RAMN pered tsentrom G.A. Ilizarova, po profilaktike i lecheniyu osteoporosa. Materialy nauchno-praticheskoi konferentsii s mezhdunarodnim uchastiem Ilizarovskie chteniya/ Kurgan, 2011. pp. 552–553.

Рецензенты:

Бордуновский В.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней и урологии, ГОУ ВПО «Челябинская госмедакадемия» Минздравсоцразвития РФ, г. Челябинск;
Колпаков В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, ГОУ ВПО «Тюменская госмедакадемия Минздравсоцразвития РФ, г. Тюмень;
Щуковский В.В., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела инновационных проектов, нейрохирургии и вертебрологии ФГБУ «СарНИИТО», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 20.02.2012.

(<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 | 12. Психологические науки |
| 2. Биологические науки | 13. Сельскохозяйственные науки |
| 3. Ветеринарные науки | 14. Социологические науки |
| 4. Географические науки | 15. Технические науки |
| 5. Геолого-минералогические науки | 16. Фармацевтические науки |
| 6. Искусствоведение | 17. Физико-математические науки |
| 7. Исторические науки | 18. Филологические науки |
| 8. Культурология | 19. Философские науки |
| 9. Медицинские науки | 20. Химические науки |
| 10. Педагогические науки | 21. Экономические науки |
| 11. Политические 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 непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. Фамилии авторов 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, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KH	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

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 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 одновременно 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 неправомерного 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**

¹Шварц Ю.Г., ¹Артанова Е.Л., ¹Салеева Е.В., ¹Соколов И.М.

¹ГОУ 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: инсульта 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**

¹Shvarts Y.G., ¹Artanova E.L., ¹Saleeva E.V., ¹Sokolov I.M.

¹Saratov 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 приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и приставных 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. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.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.], 2005/2007. 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.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, 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 vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye 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:

Taganrogsckij Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН, члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором,

запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100–250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, 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 ВИНТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ) (подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое, точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100–250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения, в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ

АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD

(<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm>)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.
2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:
 - необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;
 - не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);
 - вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;
 - текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать 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.

Примеры, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESID=hdac5rtrkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН, члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).
2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, 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.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, 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 «ovyе resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, 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 vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye 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. Николяямская, 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 Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»	БИК	046311836
	к/с	301018103000000000836

НАЗНАЧЕНИЕ ПЛАТЕЖА: «ИЗДАТЕЛЬСКИЕ УСЛУГИ. БЕЗ НДС. ФИО»

Особое внимание обратите на точность почтового адреса с индексом, по которому вы хотите получать издания. На все вопросы, связанные с подпиской, Вам ответят по телефону: 841-2-56-17-69.

По запросу (факс 841-2-56-17-69, E-mail: stukova@rae.ru) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.

ОБРАЗЕЦ КВИТАНЦИИ



Извещение	СБЕРБАНК РОССИИ		Форма № ПД-4
	ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания»		
	(наименование получателя платежа)		
	ИНН 6453117343	40702810300540002324	
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)	
	Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»		
	(наименование банка получателя платежа)		
	БИК 046311836	30101810300000000836	
	КПП 645301001	(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
	Ф.И.О. плательщика _____		
	Адрес плательщика _____		
	Кассир	Подписка на журнал « _____ »	
(наименование платежа)			
Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.			
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 201_ г.			
С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен			
Подпись плательщика _____			

Квитанция	СБЕРБАНК РОССИИ		Форма № ПД 4
	ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания»		
	(наименование получателя платежа)		
	ИНН 6453117343	40702810300540002324	
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)	
	Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»		
	(наименование банка получателя платежа)		
	БИК 046311836	30101810300000000836	
	КПП 645301001	(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
	Ф.И.О. плательщика _____		
	Адрес плательщика _____		
	Подписка на журнал « _____ »		
Кассир	(наименование платежа)		
	Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.		
	Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 201_ г.		
	С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен		
	Подпись плательщика _____		

