ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 2 2013

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

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.

АДРЕС РЕДАКЦИИ
440026, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3
Тел/Факс редакции 8 (8452)-47-76-77
e-mail: edition@rae.ru

Подписано в печать 29.01.2013

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

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

Усл. печ. л. 30,38.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2013/02
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2013

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

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)

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 Гаджиахмедов Н.Э. (Дагестан)

Физико-математические науки

д.ф-м.н., профессор Криштоп В.В. (Хабаровск)

Экономические науки

д.э.н., профессор Безрукова Т.Л. (Воронеж)
д.э.н., профессор Зарецкий А.Д. (Краснодар)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)
д.э.н., профессор Щукин О.С. (Воронеж)

Иностранные члены редакционной коллегии

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

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2013

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 2 2013

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 M.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 M.N.

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

Bessmeltsev S.S. (St. Petersburg)
Galtsev G.V. (Novorossiysk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gorkova A.V. (Saratov)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Ljamina N.P. (Saratov)
Maksimov V.Y. (Saratov)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Pjatakovich F.A. (Belgorod)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Sentjabrev N.N. (Volgograd)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terentev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Chalyk J.V. (Saratov)
Shejh-Zade J.R. (Krasnodar)
Shchukovsky V.V. (Saratov)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novrogod)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Boshenyatov B.V. (Moscow)
Vazhenin A.N. (Lower Novrogod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Klevtsov G.V. (Orenburg)
Koryachkina S.J. (Orel)
Kosintsev V.I. (Tomsk)
Litvinova E.V. (Orel)
Lubentsov V.F. (Ulyanovsk)
Mishin V.M. (Pyatigorsk)
Mukhopad J.F. (Irkutsk)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pachurin G.V. (Lower Novgorod)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Rassvetalov L.A. (Veliky Novgorod)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)
Sechin A.I. (Tomsk)

Pedagogical sciences

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

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

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

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Chemical sciences

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

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Physical and mathematical sciences

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

Foreign members of an editorial board

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

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ДИНАМИКА КРИСТАЛЛУРИИ У ДЕТЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА
Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г. 13

ЦЕННОСТНО-МОТИВАЦИОННЫЕ ПРИОРИТЕТЫ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА В ОТНОШЕНИИ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ
Алексеенко С.Н., Авдеева М.Г., Дробот Е.В. 16

ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ИМПЛАНТАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА
Анциферов В.Н., Асташина Н.Б., Рогожников Г.И., Каченюк М.Н., Рапекта С.И. 20

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКТИНА ИЗ БОДЯГИ РЕЧНОЙ (EPHYDATIA FLUVIATILIS)
Ахушкова Л.М., Николаев А.А., Сухарев А.Е. 24

ОСОБЕННОСТИ АССОЦИАЦИИ СООТНОШЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВ В АПОНЕВРОЗЕ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ
Барт И.И., Иванов И.С., Лазаренко В.А., Иванов В.П. 28

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТОКА НАДТОНАЛЬНОЙ ЧАСТОТЫ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ПЕРИОДОНТИТА
Березин К.А. 35

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
Василец Л.М., Григориади Н.Е., Карпунина Н.С., Корягина Н.А. 39

КОАГУЛЯЦИОННО-ЛИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ КИШЕЧНИКА ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ
Власов А.П., Шибитов В.А., Царьков И.В., Власов П.А., Кормишкин А.Е. 43

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НОРАДРЕНАЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТЭС-ТЕРАПИИ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРЕЛИМИНАРНОМ ПЕРИОДЕ
Вусик И.Ф., Каде А.Х., Куценко И.И., Лебедев В.П., Занин С.А. 47

СООТНОШЕНИЕ АПОПТОЗА И ЭНДОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ СТАРЕНИИ
Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Тарасов А.Н. 51

ИСХОДЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ
Еникеева З.М., Агзамова Р.Ф. 56

ВЛИЯНИЕ НА РЕПАРАТИВНУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТЕЙ ОСТЕОРЕГЕНЕРАТОРНЫХ МАТЕРИАЛОВ, СИНЕГО СВЕТА И ЭЛЕКТРОВИБРОМАССАЖА
Ешиев А.М., Ешиев Д.А. 61

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ
Захарченко А.А., Штоппель А.Э., Кузнецов М.Н., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А., Назарьянц Ю.А., Василеня Е.С., Маркелова Н.М., Соловьева Н.С. 65

ОЦЕНКА КИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ФЕРМЕНТОВ В ГЕТЕРОГЕННОЙ НАДМОЛЕКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЕ
Зимин Ю.В., Соловьева А.Г., Уланова А.А. 68

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ОТНОШЕНИЙ У ДЕВУШЕК С ДИСМЕНОРЕЕЙ
Кацнельсон Ю.В., Нотова С.В., Болдырева Т.А. 72

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РУБЦОВЫХ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА ПОСЛЕ ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ
Климашевич А.В., Никольский В.И., Богонина О.В., Акимов А.А., Шабров А.В. 79

СТЕНТИРОВАНИЕ ПИЩЕВОДА ПРИ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ РУБЦОВЫХ СТРИКТУРАХ
Климашевич А.В., Никольский В.И., Богонина О.В., Шабров А.В. 83

ВЛИЯНИЕ ИНФЛИКСИМАБА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА, ЛЕПТИНЕМИЮ И РИГИДНОСТЬ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
Князева Л.А., Мещерина Н.С. 88

ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ, РИГИДНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА И ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ
Князева Л.И., Бондырева А.В., Степченко М.А., Горяйнов И.И. 94

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО БЕСПЛОДИЯ ПРИ ВАРИКОЗНОМ РАСШИРЕНИИ ВЕН СЕМЕННОГО КАНАТИКА
Куринов А.Н., Клюшкин И.В. 100

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
Левин Г.Я., Соснина Л.Н. 105

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ 14 ЛЕТ В УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ
Малых Д.А., Малых А.Л. 110

СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНОЙ СФЕРЫ У БОЛЬНЫХ ДЕФОРМИРУЮЩИМ АРТРОЗОМ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА
Момбеков А.О., Лемещенко А.В., Войцицкий А.Н., Парфенов Ю.А. 113

СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ
Мельников М.В., Сабодаш В.Б., Апресян А.Ю. 117

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА РАЗВИТИЕ ШТАММОВ KLEBSIELLA PNEUMONIAE
Мирошниченко А.Г., Брюханов В.М., Бутакова Л.Ю., Госсен И.Е., Перфильев В.Ю., Смирнов П.В. 121

ИЗМЕНЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕЛУДОЧКОВ И ДАВЛЕНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ У ЖИВОТНЫХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ВЕРАПАМИЛА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ
Муратов Д.К., Дергунов А.В., Лавинская Н.Н., Ионцев В.И., Давыдов В.Г., Абдуллаев Э.И., Парфенов Ю.А. 126

МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НЕКОТОРЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ СОВТОЛОМ-1
Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубилин Д.В., Галимов Д.М. 129

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОРРОЯ И ПРОЛЯПСА ЗАДНЕГО СЕГМЕНТА ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН
Олейник Н.В., Куликовский В.Ф., Наумов А.В., Сторожилов Д.А. 132

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С HELICOBACTERPYLORI-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА В ПЕРИОД СТАНОВЛЕНИЯ ПУБЕРТАТА
Панова И.В. 136

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМУЛ РАСЧЕТА СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОГЕННЫХ МАРКЕРОВ
Пашкова Ю.В., Ситникова В.П. 140

АКВАГИМНАСТИКА В ДОРОДОВОЙ ПОДГОТОВКЕ БЕРЕМЕННЫХ
Садретдинова Т.Л., Василенко Л.В., Зрячкин Н.И. 145

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
Самородская Н.А. 151

ПОКАЗАТЕЛИ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ И РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Семерник О.Е. 157

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМАТИЗАЦИИ ЛИЦЕВЫХ КОСТЕЙ ПО ДАННЫМ РЕНТГЕНОГРАФИИ
Сергеев С.В., Григорькина Е.С. 162

ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТ ОГРАНИЧИВАЕТ ЭНДОТОКСИКОЗ НА ПОЗДНИХ СРОКАХ РОСТА ОПУХОЛИ И СНИЖАЕТ ТОКСИЧНОСТЬ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Скопин П.И., Зорькина А.В., Скопина Ю.А. 167

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ
Солдатенко Н.В., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И. 172

ВЗАИМОСВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОГО И ВЕНОЗНОГО ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ
Солдатенко Н.В., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И. 177

ПИТАНИЕ КАК ФАКТОР ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ ЛИЦ, РАБОТАЮЩИХ В СЛОЖНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА
Трошина М.Ю., Варавина Л.Ю., Горелик С.Г., Колпина Л.В. 181

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНО-МНЕСТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ МОЗГА У ДОБРОВОЛЬЦЕВ
Фардиева Р.М., Залялютдинова Л.Н., Гайнетдинова А.Н. 186

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОТЕРМОМЕТРИИ
Фатыхов Р.И. 189

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ
Федорова Н.П., Елисеева Л.Н. 193

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ЦИСТЕИНОВЫХ ПРОТЕИНАЗ ПЛАЗМЫ И ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРОМБОЗА У КРЫС
Фомина Н.В., Фомина М.А., Калинин Р.Е., Герасимов А.А., Новиков А.Н. 197

АКТИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ТКАНИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ
Франциянц Е.М., Геворкян Ю.А., Комарова Е.Ф., Дашков А.В., Малейко М.Л., Никипелова Е.А., Аверкин М.А. 201

ДЕФОРМИРУЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ И ОСОБЕННОСТИ ФОСФОЛИПИДНОГО СПЕКТРА ИХ МЕМБРАНЫ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННЫМ И ВЫРАЖЕННЫМ ПОСТПЕРФУЗИОННЫМ ГЕМОЛИЗОМ
Чумакова С.П. 205

ВЛИЯНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ И ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ИХ КРОВОСНАБЖЕНИЕ И ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭТИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
Щуров В.А., Берг М.Д. 211

Научные обзоры

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ СЕРДЦА ПЛОДА ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ
Быков С.В., Лященко Д.Н. 217

ВИТАМИН B_{12} И ГЕМОСТАЗ
Бышевский А.Ш., Волосатов А.А., Карпова И.А., Тарасов Д.Б., Шаповалов П.Я., Шаповалова Е.М., Шумкова М.В. 221

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 227

CONTENTS

Medical sciences

CRISTALLURIA DINAMICS IN CHILDREN DURING THE TREATMENT OF CHRONIC PYELONEPHRITIS EXACERBATION
Averyanova N.I., Balueva L.G. 13

VALUE-MOTIVATIONAL PRIORITIES OF THE MEDICAL STUDENTS OF THE UNIVERSITY IN RESPECT OF A HEALTHY WAY OF LIFE
Alekseenko S.N., Avdeeva M.G., Drobot E.V. 16

EVALUATION OF THE MAIN CHARACTERISTICS OF NEW COMBINED IMPLANTATION SYSTEMS FOR THE ARTHROPLASTY OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT
Antsiferov V.N., Astashina N.B., Rogozhnikov G.I., Kachenyuk M.N., Rapekta S.I. 20

CHARACTERISTICS OF LECTIN FROM FRESHWATER SPONGE (EPHYDATIA FLUVIATILIS)
Achuschkova L.M., Nikolaev A.A., Sukharev A.E. 24

ASSOCIATION OF RATIO OF COLLAGENES IN THE APONEUROSIS OF THE ABDOMINATE WITH A MATRIX METALLOPROTEINASE GENES POLYMORPHISMS
Bart I.I., Ivanov I.S., Lazarenko V.A., Ivanov V.P. 28

EFFECTIVENESS OF CURRENT SUPERSONIC FREQUENCIES AT THE TREATMENT OF CHRONIC FORMS OF PERIODONTITIS35
Berezin K.A. 35

THE CIRCULAR DISTURBANCES OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON DIFFERENT ARRHYTHMIAS
Vasilez L.M., Grigoriadi N.E., Karpunina N.S., Koryagina N.A. 39

COAGULATIVE AND LYTIC CONDITION OF INTESTINE TISSUES AT AN ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION
Vlasov A.P., Shibitov V.A., Tsarkov I.V., Vlasov P.A., Kormishkin A.E. 43

CHANGE OF THE MAINTENANCE OF NORADRENALINE IN BLOOD SERUM UNDER THE INFLUENCE OF TES-THERAPY AT THE PATHOLOGICAL PRELIMINARY PERIOD
Vusik I.F., Kade A.K., Kutsenko I.I., Lebedev V.P., Zanin S.A. 47

INTERRELATION OF APOPTOSIS AND ENDOGENIC INFLAMMATION IN MYOCARDIAL DYSFUNCTION PATHOGENESIS AGAINST ARTERIAL HYPERTENSION IN AGEING
Gorshunova N.K., Medvedev N.V., Tarasov A.N. 51

OUTCOMES OF ACUTE RENAL INJURY IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME
Enikeeva Z.M., Agzamova R.F. 56

THE INFLUENCE OF OSTEON REGENERATIVE MATERIALS, OF THE BLUE LIGHT AND OF ELECTROVIBROMASSAGE ON THE REPARATIVE REGENERATION OF JAW BONE TISSUE
Eshiev A.M., Eshiev D.A. 61

PREVENTION OF POSTOPERATIVE PURULENT COMPLICATIONS
IN THE COMBINED CANCER THERAPY OF THE RECTUM
*Zakharchenko A.A., Shtoppel A.E., Kuznetsov M.N., Kochetova L.V.,
Pakhomova R.A., Nazaryants Y.A., Vasilenya E.S., Markelova N.M., Soloveva N.S.* 65

THE ESTIMATE OF KINETIC PARAMETERS OF ENZYMES
IN HETEROGENEOUS SUPERMOLECULAR SYSTEM
Zimin Y.V., Soloveva A.G., Ulanova A.A. 68

RELATIONSHIP SISTEM PACULARITIES IN YANG WOMEN
WITH DISMENORREA
Katsnelson Y.V., Notova S.V., Boldyreva T.A. 72

A METHOD OF PREDICTING CICATRICIAL ESOPHAGEAL STRICTURES
AFTER CHEMICAL BURNS
Klimashevich A.V., Nikolskiy V.I., Bogonina O.V., Akimov A.A., Shabrov A.V. 79

STENTING OF THE ESOPHAGUS AT POSTBURN CICATRICIAL STRICTURES
Klimashevich A.V., Nikolskiy V.I., Bogonina O.V., Shabrov A.V. 83

THE IMPACT OF INFLIXIMAB ON IMMUNOLOGICAL MARKERS
OF CARDIOVASCULAR RISK, LEPTINEMIA AND VASCULATURE RIGIDITY
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
Knyazeva L.A., Mescherina N.S. 88

PARAMETERS OF SUBCLINICAL INFLAMMATION ACTIVITY,
VASCULATURE RIGIDITY AND THEIR CHANGES IN PATIENTS
WITH DIABETIC NEPHROPATHY
Knyazeva L.I., Bondyreva A.V., Stepchenko M.A., Goryainov I.I. 94

MODERN WAYS OF DIAGNOSTICS OF PRIMARY STERILITY
AT THE VARICOSE VARICOCELE
Kurinov A.N., Klyushkin I.V. 100

ANALYSIS OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES
MODIFIED FOR DRUG DELIVERY
Levin G.Y., Sosnina L.N. 105

HEALTH-CONDITION OF YOUNG PEOPLE FOR 14 YEARS
IN THE ULYANOVSK REGION
Malykh D.A., Malykh A.L. 110

COGNITIVE STATUS IN PATIENTS WITH DEFORMING ARTHROSIS ANKLE
Mombekov A.O., Lemeshenko A.V., Voytsitky A.N., Parfenov Y.A. 113

THE STATE OF MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH AND THE DUODENUM
PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS
Melnikov M.V., Sabodash V.B., Apresyan A.Y. 117

EFFECT OF ANTIOXIDANTS ON THE GROWTH OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE
*Miroshnichenko A.G., Bryukhanov V.M., Butakova L.Y., Gossen I.E.,
Perfilev V.Y., Smirnov P.V.* 121

THE CHANGING IN CONTRACTILE ACTIVITY OF THE VENTRICLES
AND GREAT VESSELS PRESSURE OF ANIMALS UNDER THE INFLUENCE
OF VERAPAMIL IN THE HIGH ALTITUDE
*Muratov D.K., Dergunov A.V., Lavinskaya N.N., Iontsev V.I.,
Davydov V.G., Abdullaev E.I., Parfenov Y.A.* 126

URINARY FUNCTION AND CONDITION OF THE RENAL ANTIOXIDANT SYSTEM OF RATS DURING MODELING SOME PATHOLOGICAL FORMS WITH SOVTOL-1
Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Galimov D.M. *129*

INTEGRATED APPROACH TO SURGICAL TREATMENT OF HEMORRHOIDS AND PROLYAPSA OF THE BACK SEGMENT OF THE PELVIC BOTTOM AT WOMEN
Oleynik N.V., Kulikovskiy V.F., Naumov A.V., Storozhilov D.A. *132*

THE FUNCTIONAL STATE OF THYROID GLAND IN CHILDREN WITH HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED PATHOLOGY OF UPPER PARTS OF ALIMENTARY TRACT IN THE PERIOD OF PUBERTY
Panova I.V. *136*

PRACTICAL IMPORTANCE OF THE VARIOUS FORMULAS FOR CALCULATING OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CHILDREN WITH ENDOGENOUS MARKERS
Pashkova Y.V., Sitnikova V.P. *140*

AQUA TRAINING IN PRENATAL PREGNANT
Sadretdinova T.L., Vasilenko L.V., Zryachkin N.I. *145*

OPTIMIZATION OF AMLODIPINE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION STAGE II COMBINED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
Samorodskaya N.A. *151*

SPECTRAL INDICATORS HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH ASTHMA DURING EXACERBATION AND REMISSION
Semernik O.E. *157*

AGE FEATURES OF FACIAL BONES PNEUMATIZATION BY RADIOGRAPHY
Sergeev S.V., Grigorkina E.S. *162*

ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE LIMITS ENDOTOXEMIA IN THE LATER STAGES OF TUMOR AND REDUCES THE TOXICITY OF PALLIATIVE CHEMOTHERAPY IN EXPERIMENT
Skopin P.I., Zorkina A.V., Skopina Y.A. *167*

CORRELATION BETWEEN INTIMA-MEDIA THICKNESS AND STRUCTURAL CHANGES IN THE THYROID GLAND
Soldatenko N.V., Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I. *172*

INTERACTION OF ARTERIAL AND VENOUS RENAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENTION AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM
Soldatenko N.V., Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I. *177*

FOOD AS A FACTOR OF PREVENTION OF PREMATURE AGING, TO WORK IN DIFFICULT CONDITIONS OF WORK
Troshina M.Y., Varavina L.Y., Gorelik S.G., Kolpina L.V. *181*

STUDY OF THE INFLUENCE LIPOIC ACID ON INTELLECTUAL-MENTAL BRAIN FUNCTION OF VOLUNTEERS
Fardieva R.M., Zalyalyutdinova L.N., Gaynetdinova A.N. *186*

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF CONSERVATIVE THERAPY OF THE DIABETIC FOOT IN THE WAY OF ELECTROTHERMOMETRIC DIAGNOSTICS
Fatihov R.I. *189*

TREATMENT OF TOBACCO DEPENDENT PATIENTS IN HEALTH CENTER
Fedorova N.P., Eliseeva L.N. *193*

ACTIVITY'S CHANGE OF LYSOSOMAL CYSTEIN PROTEINASES BLOOD PLASMA AND LEUKOCYTES IN THE DYNAMICS OF THE EXPERIMENTAL THROMBOSIS IN RATS
Fomina N.V., Fomina M.A., Kalinin R.E., Herasimov A.A., Novikov A.N. 197

ACTIVITY OF FREE RADICAL OXIDATION IN TISSUE PRIMARY MULTIPLE COLON CANCER
Frantziyantz E.M., Gevorkyan Y.A., Komarova E.F., Dashkov A.V., Maleyko M.L., Nikipelova E.A., Averkin M.A. 201

DEFORMABILITY OF ERYTHROCYTES AND PECULIARITIES OF THE PHOSPHOLIPIDIC RANGE OF THEIR MEMBRANE IN CARDIOSURGICAL PATIENTS WITH MODERATED AND EXPRESSED POSTPERFUSION HEMOLYSIS
Chumakova S.P. 205

EFFECT OF INJURIES AND DISEASES OF THE LIMBS AND THE BRAIN ON THEIR BLOOD SUPPLY AND THE RELATIONSHIP OF THESE INDICATORS
Shchurov V.A., Berg M.D. 211

Scientific reviews

FETAL ECHOCARDIOGRAPHY OF THE NORMAL HUMAN HEART
Bykov S.V., Lyashchenko D.N. 217

VITAMIN B_{12} AND HEMOSTASIS
Byshevsky A.S., Volosatov A.A., Karpova I.A., Tarasov D.B., Shapovalov P.Y., Shapovalova E.M., Shumkova M.V. 221

RULES FOR AUTHORS 227

УДК 616.61-002.2-036.65-053.2-07:616.635.81

ДИНАМИКА КРИСТАЛЛУРИИ У ДЕТЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: balueva_81@mail.ru

В исследование включено 47 пациентов в возрасте от 4 до 14 лет (35 девочек и 12 мальчиков) с обострением хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии. Проанализирован анамнез, основные факторы риска и наследственность по заболеваниям органов мочевой системы и метаболическим синдромам. В динамике проанализированы жалобы, основные клинические проявления, структура кристаллурий, а также ряд лабораторных показателей. В клинической картине преобладал интоксикационный синдром в сочетании с изолированными изменениями в моче. Показана эффективность комплексной терапии обострения хронического пиелонефрита, включающей стандартную антибактериальную терапию в сочетании с сульфатно-магниево-кальциевой минеральной водой «Ключи». Установлено, что дополнение комплексной терапии минеральной водой «Ключи» является эффективным не только в отношении инфекционно-воспалительного процесса, но и способствует выраженной положительной динамике со стороны кристаллурии.

Ключевые слова: пиелонефрит у детей, кристаллурия, лечение

CRISTALLURIA DINAMICS IN CHILDREN DURING THE TREATMENT OF CHRONIC PYELONEPHRITIS EXACERBATION

Averyanova N.I., Balueva L.G.

Perm State Medical Academy named after acad. E.A. Wagner, Perm, e-mail: balueva_81@mail.ru

The study included 47 patients at the age of 4–14 years (35 girls and 12 boys) with chronic pyelonephritis exacerbation. The disease took place on the christalluria background. We analyzed the past history, the main risk factors and the hereditory aspects of urinary system diseases and metabolic syndromes. The complaints were studied in dynamics, the major clinical manifestations, christalluria structures and a number of laboratory findings were investigated. Intoxication concurrent with isolated urine changes was prevalent in the clinical picture. The results showed complex therapy of chronic pyelonephritis exacerbation effectiveness. The treatment included standard antibacterial therapy in combination with sulfate-magnesium-calcium mineral water «Kluchy». It was found out that the complex therapy with «Kluchy» mineral water was effective not only for infectious-inflammatory process treatment, in also contributed the marked positive dynamics of christalluria.

Keywords: pyelonephrit in children, cristalluria, treatment

В настоящее время отмечается рост обменных нарушений как среди взрослого населения, так и в детской популяции. Одними из первых проявлений нарушений обмена мочевой и щавелевой кислот является кристаллурия, которая достаточно длительное время может протекать без клинических проявлений, что увеличивает риск развития обменных нефропатий, интерстициального нефрита, мочекаменной болезни. Распространённость дисметаболических нарушений в экологически неблагоприятных районах достигает 47 % и до 32 % в неэндемичных районах, что определяет актуальность изучения этой патологии [1, 2, 3]. В структуре дисметаболических нефропатий наиболее распространённой является оксалатная кристаллурия, на которую приходится 68–71 %, 15 % приходится на уратурию, 9–10 % – на фосфатурию и от 5 до 3 % на цистинурию [1, 5]. Обменные нарушения – довольно часто усугубляют течение, а нередко могут являться причиной пиелонефрита, распространённость которого среди детского населения согласно эпидемиологическим исследованиям колеблется от 4 до 76 на 1000 детского населения [2, 3, 4].

Цель исследования – изучить динамику кристаллурии у детей в процессе лечения обострения хронического пиелонефрита, протекающего на фоне дисметаболических нарушений.

Материалы и методы исследования

Обследовано 47 детей, находившихся на лечении в отделении нефрологии МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина города Перми с диагнозом «обострение хронического пиелонефрита, протекающего на фоне дисметаболических нарушений». Распределение по полу было следующее: 12 мальчиков (25,5 %) и 35 девочек (74,5 %), возраст детей от 4 до 14 лет (средний возраст 7,4 ± 2,6 года). Критерием включения детей в исследование были обострение хронического пиелонефрита, наличие как при поступлении в стационаре, так и в анамнезе в анализах мочи солей (оксалатов, уратов, фосфатов).

Первая степень активности пиелонефрита диагностирована у 17 (36 %) пациентов, II – у 15 (32 %), III – у 15 (32 %) детей. У всех детей была выраженная кристаллурия на «++», «+++», при этом преобладали оксалаты. Детям проведены клинико-лабораторные исследования, включающие общий анализ крови, общий анализ мочи с морфологией лейкоцитов и кристаллов, бактериологическое исследование мочи, пробу Зимницкого, определение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови, расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца.

С целью повышения эффективности лечения помимо стандартной базисной терапии назначалась минеральная вода «Ключи» из источника курорта Пермского края «Ключи». По химическому составу эта вода относится к лечебно-столовой сульфатно-магниево-кальциевой группе, степень минерализации – 2,4 г/дм^3, pH – 7,3. Содержание катионов кальция – 400–650 мг/дм^3, магния – 100–200 мг/дм^3, натрий + калий – 500 мг/дм^3, анионный состав: гидрокарбонат – 300–400 мг/дм^3, хлориды – 100–500 мг/дм^3 [7]. Известно, что такие минеральные воды способствуют ощелачиванию мочи, что тормозит образование мочевой кислоты, улучшает клиренс мочевины и креатинина, снижает гиперурикемию и выведение аминокислот. Содержащийся в воде магний является естественным антагонистом кальция, обеспечивает метаболизм около 300 ферментов, обладает спазмолитическим эффектом, способствует уменьшению кристаллизации мочекислых солей, увеличивает диурез и лизис мочевых конкрементов [6, 8].

Статистическая обработка материала проведена стандартным пакетом Statistica for Windows, версия 6 (Stat Soft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Из анамнеза обследованных детей выявлено, что фактором риска развития микробно-воспалительного процесса в почках чаще всего являлся отягощённый акушерский анамнез матери: 66 % женщин во время беременности страдали анемией, 25,5 % перенесли гестационный пиелонефрит, 70,2 % – урогенитальные инфекции, 30 % – острые респираторно-вирусные инфекции, 44,6 % – гестозы, 17,2 % имели фетоплацентарную недостаточность, у 19 % – оперативные роды.

Отягощённая по заболеваниям органов мочевой системы наследственность была у 44,7 % детей, преимущественно по материнской линии, в том числе по мочекаменной болезни у 12,8 %, пиелонефриту – у 21,3 %, порокам мочевой системы – у 8,5 %, гломерулонефриту – у 2,1 %. Кроме того, у 8,5 % детей выявлен неблагоприятный анамнез по желчекаменной болезни, у 4,2 % – по сахарному диабету и у 2,1 % – по ожирению.

Дебют инфекции мочевой системы у обследованных детей был в возрасте от 1 до 24 месяцев. Кристаллурия впервые была зарегистрирована в возрасте от 1 года до 10 лет (6,9 ± 2,8 года), длительность кристаллурии составила 3,4 ± 2,6 лет.

При поступлении в стационар у 21,3 % больных состояние расценено как тяжёлое, у 38,3 % – среднетяжёлое, у остальных детей – удовлетворительное. Дети предъявляли жалобы на боли в поясничной области (37 %), в животе (27,6 %), у 14,9 % наблюдалось болезненное мочеиспускание, у 34 % – учащенное, у 17 % – редкое. У 66 % больных был выражен интоксикационный синдром (лихорадка, головная боль, снижение аппетита, тошнота, рвота).

У всех детей в общем анализе мочи была выраженная лейкоцитурия нейтрофильного характера, что свидетельствало о воспалительном процессе бактериальной этиологии. Микрогематурия была выявлена у 36,5 % пациентов: незначительная (10–20 эритроцитов в поле зрения) – у 28 %, умеренная (20–50 эритроцитов в поле зрения) – у 8,5 %. Уровень кристаллурии был в переделах от «++» до «++++», преобладали дети с оксалурией, которые составили 85 %, у 6,4 % была уратурия, у 8,6 % – смешанная кристаллурия. В осадке мочи у всех детей наблюдалась бактериурия от «++» до «++++». У 25,5 % больных выявлена протеинурия (уровень белка от 0,033 до 0,19 г/л). Слабокислая реакция мочи до лечения была у 44,7 % детей, нейтральная у – 51,1 %, щелочная – у 4,2 % (в среднем 5,6 ± 0,5). Относительная плотность мочи до лечения составила 1014,1 ± 6,6.

Структура возбудителей выглядела следующим образом: E. Coli – 23,8 %, Enterococus – 33,3 %, Stafilococcus – 33,3 %, Streptococcus и Morganela по 4,8 %.

По пробе Зимницкого у 19 % больных выявлены парциальные нарушения функции почек. У всех детей уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови были в пределах нормы. У трёх пациентов была увеличена скорость клубочковой фильтрации (двое детей с I степенью и один пациент с III степенью активности хронического пиелонефрита), что свидетельствует о наличии у них гиперфильтрации.

Сразу после взятия мочи на общий анализ и бактериологическое исследование больным назначали антибактериальную терапию – первые пять-семь дней парентерально цефаласпорины III поколения (медоцеф, цефабол) или аминогликозиды (амикацин) с последующим переводом на пероральный приём антибиотиков (аугментин или цефиксим) в течение пяти-семи дней, после чего назначался фурагин на две недели. С 3–5 дня поступления в стационар назначали минеральную воду «Ключи» из расчёта 5 мл/кг массы тела, комнатной температуры, за 30 мин до еды, с дальнейшим продолжением приёма воды амбулаторно (общий курс 3 недели). Диета назначалась в зависимости от характера кристаллурии. Всем детям был назначен усиленный питьевой режим и режим «принудительных» мочеиспусканий.

На фоне проводимой комплексной терапии к пятому дню лечения дети практически не предъявляли жалоб, состояние у всех

расценивалось как удовлетворительное, улучшился аппетит, у всех детей была нормальная температура тела.

К 6–8 дню лечения у 68,1 % больных количество лейкоцитов в моче не превышало норму, следовая протеинурия была у 4,2 %, микрогематурия сохранялась у 12,8 %. Кристаллурия на «+++» определялась у 19,1 % детей, на «++» – у 8,5 %, на «+» – у 40,4 %, у 32 % пациентов кристаллурия отсутствовала. В осадке мочи бактериурия наблюдалась у 10,6 %. Относительная плотность мочи на 8 день лечения составила 1014,9 ± 5,36 ($p > 0,05$). Реакция мочи – 6,68 ± 0,59 ($p < 0,05$). Увеличенная при поступлении у троих детей скорость клубочковой фильтрации стала нормальной.

К 14 дню лечения лейкоцитурия сохранялась у 6,4% больных, у всех детей протеинурия отсутствовала, микрогематурия определялась у 2% детей. Кристаллурия на «+++» сохранялась лишь у 2% больных, на «++» – у 2%, на «+» – у 15%. У 81% детей кристаллурия отсутствовала. Бактериурия на 14 день лечения не определялась. Относительная плотность мочи составила 1016,3 ± 5,07 ($p < 0,05$), pH мочи 5,8 ± 0,5 ($p > 0,05$).

Через 30 дней от начала лечения у всех детей отсутствовали жалобы, состояние расценивалось как удовлетворительное, количество лейкоцитов и эритроцитов в моче не превышало допустимые показатели, отсутствовала протеинурия. Выраженная положительная динамика наблюдалась со стороны кристаллурии – у 66 % детей она отсутствовала, у 34 % определялась только на «+»: оксалурия – у 25,5 %, уратурия у – 2,1 %, фосфатурия – у 6,4 % пациентов. Бактерии в моче на «+» определялись у 6,4 % детей. Преобладала нейтральная реакция мочи 5,9 ± 0,7 ($p < 0,05$). Относительная плотность мочи повысилась и составила 1018,5 ± 5,5 ($p < 0,05$). Парциальных нарушений функции почек в пробе Зимницкого выявлено не было. Мочевина и креатинин сыворотки крови в связи с тем, что при поступлении были в пределах нормы, в динамике не исследовались.

Заключение

Таким образом, комплексная антибактериальная терапия с включением минеральной воды «Ключи», используемая для лечения обострения хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, имеет хороший терапевтический эффект не только в плане купирования инфекционно-воспалительного процесса, но и приводит к снижению уровня кристаллурии.

Список литературы

1. Богдасарова И.В., Стоева Т.В. Изучение клинико-лабораторных особенностей при дисметаболических нефропатиях у детей // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 71–73.

2. Косарева П.В., Аверьянова Н.И., Зарницина Н.Ю. К вопросу о резистентности уропатогенов семейства Esnherichia антибактериальным химиопрепаратам // Пермский медицинский журнал. – 2003. – № 2. – С. 98–100.

3. Косарева П.В, Аверьянова Н.И. Проблемы и перспективы коррекции нарушения кишечного симбиоза в детском возрасте // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 2. – С. 16–18.

4. Косарева П.В., Кузнецов В.Ф., Аверьянова Н.И. Условно-патогенная флора кишечника как источник эндогенного инфицирования при пиелонефрите у детей раннего возраста // Казанский медицинский журнал. 2009. – Т. XC, № 1 – С. 86–88.

5. Малкоч А.В., Гаврилова В.А. Дисметаболические нефропатии // Лечащий врач. – 2006. – № 1. – С. 32–36.

6. Негода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 61–66.

7. Шинкарик О.В. Клинико-морфологические особенности хронических гастродуоденитов у детей и совершенствование методов лечения: дис. … канд. мед, наук. – Пермь.. 2009. – С. 43–46.

8. Siener R., Jahnen A. Influece of a mineral water richin calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition the rick of calcium oxalate crystallization // European journal of clinical nutrition. – 2004. – Vol. 58, № 2. – P. 270–276.

References

1. Bogdasarova I.V., Stoeva T.V. Perinatologiya i pediatriya, 2009, no. 3, pp. 71–73.

2. Kosareva P.V., Averyanova N.I., Zarnitsina N.Y. Permskiy meditsinskiy zhurnal, 2003, no. 2, pp. 98–100.

3. Kosareva P.V., Averyanova N.I., Kuznetsov V.F. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal, 2009, Vol. XC, no. 1, pp. 86–88.

4. Kosareva P.V., Averyanova N.I. Rossiyskiy pediatricheskiy shurnal, 2006, no. 2, pp. 16–18.

5. Malkoch A.V., Gavrilova V.A. Lechaschiy vrach, 2006, no. 1, pp. 32–36.

6. Negoda S.V. Lechaschiy vrach, 2009, no. 6, pp. 61–66.

7. Shinkarik O.V. Klinico-morfologicheskie osobennosti khronicheskikh gastroduodenitov u detey I sovershenstvovsnie metodov lecheniya: dis…kand. med. nauk, Perm, 2009, pp. 43–46.

8. Siener R., Jahnen A. European journal of clinical nutrition, 2004, Vol. 58, no. 2, pp. 27–276.

Рецензенты:

Аминова А.И., д.м.н., заведующая клиникой экозависимой и производственно обусловленной патологии, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Санникова Н.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.

УДК 378.172

ЦЕННОСТНО-МОТИВАЦИОННЫЕ ПРИОРИТЕТЫ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА В ОТНОШЕНИИ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ

Алексеенко С.Н., Авдеева М.Г., Дробот Е.В.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: rector@ksma.ru

Проведено анкетирование 147 студентов лечебного и педиатрического факультетов по вопросам здорового образа жизни, также исследовался уровень личностной тревожности и ценностные ориентации личности. В работе рассмотрены компоненты ценностного отношения к здоровью. Установлено, что значимость здоровья как высокая позиционируется студентами только на когнитивном уровне. Анализ поведенческого компонента свидетельствует о достаточно высокой готовности к модификации своего образа жизни студентов, и низкой практической активности в отношении своего здоровья. Результаты исследования эмоционального компонента позволили выявить и охарактеризовать связь ценностного отношения к здоровью с личностной тревожностью и самооценкой здоровья. Полученные в результате исследования данные, свидетельствуют о некоторой несформированности ценностного отношения к здоровью в среде молодых людей.

Ключевые слова: студенты, здоровье, ценностная мотивация

VALUE-MOTIVATIONAL PRIORITIES OF THE MEDICAL STUDENTS OF THE UNIVERSITY IN RESPECT OF A HEALTHY WAY OF LIFE

Alekseenko S.N., Avdeeva M.G., Drobot E.V.

State budget institution of the higher professional education «Kuban state medical university» of Ministry of health care of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: rector@ksma.ru

Questionnaire survey 147 students of medical and pediatric departments on healthy lifestyles, also investigated the level of personal anxiety and values of the individual. The study examined the components of the value related to health. Found that the importance of health as a high positioned students only kognitivnom level. The analysis of the behavioral component is therefore fairly high availability to modify their way of life of the students, and low practical activity on their health. Results of the study revealed the emotional component and describe the relationship of the value related to health with personal anxiety and self-reported health. From the study data show some unformed valuable relation to health among young people.

Keywords: students, health, the motivation of values

Проблема укрепления здоровья молодёжи является одной из наиболее актуальных в современной России. Здоровье студентов имеет большое социально-медицинское значение, так как им предстоит воплощать такие важные социальные функции общества, как нравственная, интеллектуальная, профессиональная, репродуктивная и др. И это прежде всего актуально для студентов-медиков, т.к. в силу своей профессии они призваны формировать ценностно-нравственное и физическое здоровье общества. В данных условиях особенно значимым представляется воспитание ценностного отношения к своему здоровью среди молодёжи. Ценностное отношение к деятельности по формированию здорового образа жизни студентов включает: осознание первостепенной значимости и необходимости сохранения и укрепления здоровья участников образовательного процесса; приоритетное ценностное отношение к здоровью; создание мотивации и использование оздоровительных технологий не только в процессе обучения, но и в течение всей жизни человека [4,7]. В ценностном отношении к здоровью выделяют следующие структурные компоненты социальной установки: когнитивный, эмоциональный (аффективный), поведенческий (конативный) [2].

Когнитивный компонент характеризует знания человека о своем здоровье, понимание роли здоровья в жизнедеятельности, знание основных факторов, оказывающих позитивное и негативное влияние на здоровье человека. Этот компонент идентифицирует осведомленность или компетентность человека в области здоровья, определяет знание основных факторов риска и антириска, понимание роли здоровья в обеспечении эффективности жизнедеятельности и долголетия.

Эмоциональный компонент отражает оптимальный уровень тревожности по отношению к здоровью, умение наслаждаться состоянием здоровья и радоваться ему, соответствие самооценки индивида физическому, психическому и социальному состоянию здоровья.

Мотивационно-поведенческий компонент определяет особенности мотивации здорового образа жизни, а также характеризует особенности поведения в сфере здоровья, степень приверженности человека здоровому образу жизни [2, 4].

В связи с тем, что в современном обществе молодёжь самостоятельно определяет

для себя жизненные ориентиры, вырабатывает приоритетные жизненные ценности, которые являются основой становления её социальной зрелости, актуально исследование ценностных предпочтений студентов-медиков в отношении здоровья [1, 6].

Цель исследования – провести комплексный анализ представлений студентов медицинского университета о ценностном отношении к здоровью. Оценить психосоциальные и поведенческие факторы, формирующие здоровый образ жизни (ЗОЖ) с их точки зрения.

Материалы и методы исследования

Интервьюированы по специально разработанной анкете 147 студентов медицинского вуза. Из них 93 человека – 6 курс лечебного факультета (ЛФ) и 54 человека – 5 курс педиатрического (ПФ) в возрасте от 22 до 26 лет.

При ответе на вопросы анкеты по компонентам ЗОЖ респонденты отмечали несколько значимых для себя позиций. Исследование также включало изучение наличия вредных привычек у студентов (курение) и оценку уровня их физической активности. Кроме того, по опроснику [5] проводили анализ пищевых предпочтений анкетируемых с оценкой риска развития дислипидемий и дальнейшим расчётом профилактического индекса диеты (ПИД). Устанавливали скрининговые антропометрические данные студентов (рост, вес) с последующим определением показателя индекса Кетле. Уровень личностной тревожности оценивался по опроснику Д. Тейлора, диагностику реальной структуры ценностных ориентаций личности проводили по методике С.С. Бубнова.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведённого исследования установлено, что категория «здоровье» занимает первую позицию в ценностных предпочтениях у 48% студентов ЛФ и 41% ПФ. Содержательный анализ представлений анкетируемых о ЗОЖ показал, что в основе его для большинства респондентов (85%) лежит отсутствии вредных привычек. На ЛФ выявлен паттерн таких компонентов ЗОЖ, как рациональное питание – 73%, регулярная двигательная активность и закаливание у 65%, соблюдение правил личной гигиены, благоприятные взаимоотношения с окружающими у 61%, контроль за состоянием своего здоровья у 58%. Студенты ПФ отметили значимость соблюдения правил личной гигиены в 60%, считая несколько менее актуальным рациональное питание, комфортные взаимоотношения с окружающими (55%) и контроль за состоянием своего здоровья (50%). Несущественным фактором ЗОЖ респонденты считают соблюдение режима дня.

Анализ знаний студентов о факторах, негативно влияющих на здоровье, показал следующее: 55% считают, что отрицательно влияют на состояние здоровья несоблюдение основных правил ЗОЖ (физическая активность, рациональное питание), неблагоприятная природная среда – 39%, некачественное медицинское обслуживание – 19%. По мнению студентов ПФ, негативное влияние на здоровье оказывают перегрузки во время учёбы – 35% анкетируемых, то же утверждение у студентов ЛФ встречается в 59% случаев. Некомфортный психологический климат (в семье, в группе) и вредные привычки в семье (курение, алкоголизм) отметили 25 и 50% опрошенных на ЛФ и соответственно 13 и 35% – на ПФ. Отсутствие установки на ЗОЖ выделили в качестве негативного фактора только 4,3% студентов ПФ и 11,2% ЛФ.

Результаты исследования мотивационно-поведенческого компонента ценностного отношения к здоровью студентов свидетельствуют: в среднем 18% представителей обоих факультетов считают, что ведут здоровый образ жизни, 74% – следуют ЗОЖ, но «не в полном объёме» и 6% не придерживаются ЗОЖ. Анализ мотивационных составляющих ЗОЖ выявил, что для 90% студентов ПФ и 86% представителей ЛФ это возможность биологической реализации (здоровое потомство). Для 84% молодых людей соблюдение ЗОЖ – это возможность сохранить своё здоровье. Гарантом, обеспечивающим социальную активность в профессии, рассматривают соблюдение ЗОЖ 57% студентов ЛФ и только 30% ПФ. Связывают с ценностным отношением к здоровью состояние уверенности в себе, умение управлять эмоциями в среднем 35% студентов ЛФ и ПФ. Ведение ЗОЖ как способа самосовершенствования рассматривают 19% анкетируемых обоих факультетов. Возможность оздоровления своего образа жизни представители ЛФ и ПФ видят в повышении физической активности 90 и 83% соответственно, соблюдении принципов рационального питания 87 и 75%, регулярности профилактических медицинских осмотров 58 и 33%, менее важным считают необходимость формирования у себя установки на ЗОЖ в среднем 17%.

Ведущую роль в обеспечении ЗОЖ в семье, считают студенты, играют поведенческие и социально-экономические факторы. Распространённость мотивации к ЗОЖ в семье и семейные традиции позитивного характера среди студентов ЛФ сопоставимы с полученными результатами анкетирования студентов ПФ и составили в среднем 65%. Хорошие материально-бытовые условия и квалифицированное медицинское сопровождение для обеспечения ЗОЖ выделили 48 и 22% студентов ПФ, 40 и 13% представителей ЛФ. Анализ познаватель-

ной активности студентов в отношении ЗОЖ показал, что она достаточно велика. Так, в дополнительных сведениях нуждаются 81% представителей ЛФ и 50% ПФ. Наибольший интерес наблюдается к таким темам, как рациональное питание, оздоровительная гимнастика, профилактика стресса.

Данные анкетирования показали, что представления студентов о здоровом образе жизни сформированы, но часто расходятся с их фактическим поведением. Так, на ПФ идеальную массу тела имеют 76%, избыточный вес – 24%. На ЛФ нормальный вес зарегистрирован у 82% студентов, избыточный вес – у 11% и дефицит веса – у 7%. Большинство респондентов питается нерегулярно, несбалансированно, калорийной пищей, содержащей мало рыбы, фруктов и овощей. Так, низкий ПИД в нашем исследовании зарегистрирован у 69% студентов ЛФ и 81% ПФ, средний у 28 и 16% соответственно. Анализ физической активности анкетируемых свидетельствует, что занимаются физическими упражнениями 2–3 раза в неделю или чаще всего 35% студентов ПФ и 27% ЛФ. Регулярно злоупотребляющих табакокурением среди анкетируемых не выявлено. Но имеет место пассивное курение (курят члены семьи), которое среди студентов ЛФ и ПФ встречается с сопоставимой частотой и составляет в среднем 16%.

Результаты исследования эмоционального компонента здоровья свидетельствуют, что в среднем 68% студентов ЛФ и ПФ удовлетворены своим состоянием здоровья и считают себя здоровыми; 13,4% имеют хронические заболевания и регулярно наблюдаются врачом; 12,4% считают, что больны, но не лечатся и 6% ответили, что не информированы о состоянии своего здоровья. В связи с тем, что переживания, связанные со здоровьем субъекта и, в частности, с его отсутствием, являются достаточно значимыми в контексте общей самооценки личности, в определении её линии жизни, доминирующем настроении [3], мы проанализировали ассоциацию между субъективной оценкой здоровья и уровнем тревожности. Анализ полученных результатов исследования показал, что среди студентов, удовлетворённых состоянием своего здоровья, высокий уровень тревожности встречается в 2,1–3 раза реже, чем среди респондентов, негативно оценивших состояние своего здоровья. Распространённость высокого уровня тревожности и среднего с тенденцией к высокому среди студентов, считающих себя больными, но не получающими лечение, и среди неинформированных о здоровье, сопоставима. То есть некорректное отношение к состоянию своего здоровья повышает уровень личностной тревожности.

Таким образом, уровень личностной тревожности находится в зависимости от самооценки своего здоровья студентами, уровня информированности о нём.

Самооценка здоровья и структура уровня тревожности в%

Субьективная оценка здоровья	Средний уровень тревоги с тенденцией к низкому	Средний уровень тревоги с тенденцией к высокому	Высокий уровень тревоги
Здоров	56	28	16
Болен, получаю лечение	32	35	33
Болен, не лечусь	–	53	47
Не информирован	–	49	51

Резюмируя результаты проведённого исследования, можно сказать, что студенты при ответе на вопросы, касающиеся различных аспектов ЗОЖ, старались придерживаться в основном традиционных взглядов на проблему. Однако анализ вариантов утверждений позволил выявить некоторые различия в мнениях представителей ЛФ и ПФ. Так, информационная активность в отношении ЗОЖ студентов ЛФ в 1,6 раз выше в сравнении с ПФ. Мотив соблюдения ЗОЖ как средства реализации себя в социальной сфере (профессии) у студентов ПФ встречается в 1,9 раз реже в сравнении с представителями ЛФ. Такой аспект ЗОЖ, как рациональное питание, среди студентов ПФ встречается в 1,3 раза реже, чем на ЛФ. Готовность к модификации своего образа жизни у студентов ЛФ выше в сравнении с ПФ по позициям «рациональное питание» и «профилактические медицинские осмотры». Утверждения о том, что основными негативными факторами для здоровья студентов являются вредные привычки и перегрузки во время учёбы, у студентов ЛФ зарегистрированы в 1,4 и 1,7 раз соответственно чаще в сравнении с представителями ПФ. Некомфортный психологический климат как фактор, отрицательно влияющий на здоровье, рассматривают в 1,9 раз меньше анкетируемых на ПФ в сравнении с ЛФ. Обращает на себя внимание тот факт, что студенты-медики недостаточное внимание уделяют такому компоненту ЗОЖ, как отсутствие желания и установки формировать ЗОЖ у себя и в семье. При ответе на вопросы, позволяющие выявить, соблюдают ли студенты отдельные аспекты ЗОЖ, обнаружены противоречия. Так, на ПФ в сопоставлении с ЛФ в 2 раза больше студентов, име-

ющих избыточную массу тела, у них чаще зарегистрировано нерациональное питание. В тоже время на ПФ количество студентов, регулярно занимающихся физическими упражнениями, в 1,3 раза выше, чем на ЛФ. Анализ сопряжённости самооценки своего здоровья с уровнем личностной тревожности позволил обнаружить тенденцию к сочетанию у студентов высокой личностной тревожности с неудовлетворённостью в сфере здоровья.

То есть проблематика здорового образа жизни в представлениях студентов в ряде случаев существует в неактуализованном виде, о чем свидетельствуют несоответствие между заявляемым признанием его значимости на конгитивном уровне и реализуемым жизненным поведением.

Заключение

Ценностное отношение студенческой молодежи к общественному и личному здоровью – важные компоненты общей и профессиональной культуры будущих врачей. Полученные в ходе исследования результаты, характеризующие социальную ценность здорового образа жизни и социальных параметров здоровья студентов, свидетельствуют о некоторой несформированности адекватных и устойчивых стереотипов здорового человека и здорового образа жизни в среде молодых людей. Так, значимость здоровья как высокая позиционируется только на когнитивном уровне. Анализ поведенческого компонента свидетельствует о достаточно высокой готовности к модификации своего образа жизни студентов, особенно в области рационального питания, интенсивности физических нагрузок и низкой практической активности в отношении своего здоровья. Результаты исследования эмоционального компонента позволили выявить и охарактеризовать связь ценностного отношения к здоровью с личностной тревожностью и самооценкой здоровья.

Таким образом, при формировании модели ЗОЖ у студентов медицинского вуза необходимо задействовать все диспозиционные уровни, так как это подразумевает не только конкретное поведение в определённых условиях и обобщённую установку личности на социальные объекты, но и направленность поведения с коррекцией своего образа жизни. Это, прежде всего, актуализация осознанного отношения студентов к ЗОЖ, коррекция факторов, негативно влияющих на их здоровье, обогащение опыта ЗОЖ студента посредством включения его в здоровьесберегающую деятельность. Создание ценностного отношения к здоровью предполагает участие всех его составляющих компонентов. Причем создание каждого компонента не может происходить изолированно от других, поскольку все они тесно взаимосвязаны и направлены на достижение единой цели. Невозможно представить себе образование познавательного или поведенческого компонента без волевого управления. Точно так же эмоциональный компонент образуется в тесном единстве с поведенческим и когнитивным компонентом. Интегрирование ценностных предпочтений в сфере ЗОЖ предполагает дифференцированный подход, расширение и сочетание как индивидуализированных, так и общих форм поддержания и улучшения здоровья студентов, что базируется на единой основе актуального уровня ценностных предпочтений.

Список литературы

1. Безруких Н.А. Об актуальности формирования установки студентов на здоровый образ жизни // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. – 2006. – № 4. – С. 81–85.

2. Клушина Н.П., Соломонов В.А. Исследование ценностного отношения к здоровью у студентов вузов // Вестник Северо-Кавказского государственного технического университета. – 2009. – № 2 (19). – С. 75–79.

3. Кузьмина Ю.В. Некоторые проблемы психологии здоровья и здорового образа жизни // Сибирский психологический журнал. – 2009. – № 35. – С. 6–11.

4. Меньш Е.А. Формирование ценностного отношения студентов к здоровью в процессе межкультурной коммуникации // Вестник Тюменского государственного университета. – 2009. – № 5. – С. 97–105.

5. Оганов Р.Г., Киселева Н.Г., Перова Н.В., Олферьев А.М. ,Митяев А.А. Оценка «пищевого риска» дислипидемий с помощью опросника, адаптированного для врачебной практики // Кардиология. – 1998. – № 10. – С. 91–94.

6. Плаксина О.А. Формирование ценностного отношения к здоровому образу жизни у студентов педагогических специальностей университет // Сибирский педагогический журнал. – 2007. – № 13. – С. 391–396.

7. Пчелкина Е.П. Поведенческая составляющая ценности здоровья у студентов вуза // Омский научный вестник. Серия «Общество. История. Современность». – 2008. – № 4 (69). – С. 66–70.

References

1. Bezrukih N.A. The relevance of forming students to set healthy lifestyle Bulletin of the Saratov State Agricultural University named. Vavilov, 2006, no. 4, pp. 81–85.

2. Klushina N.P., Solomon V.A. The study of the value related to health in university students Bulletin of the North Caucasus State Technical University, 2009, no. 2 (19), pp. 75–79.

3. Kuzmina Y. Some problems of the psychology of health and healthy lifestyle Siberian psychological journal, 2009, no. 35, pp. 6–11.

4. Mensh E.A. Value formation of students' attitudes to health in the process of intercultural communication Bulletin of the Tyumen State University,2009, no. 5, pp. 97–105.

5. Oganov R.G., Kiselev N., Perov N.V., Olferiev A.M., Mityaev A.A. A rating of «food risk» of dyslipidemia using a questionnaire adapted for practice Cardiology,1998, no.10, pp. 91–94.

6. Plaksina O.A. Formation valuable attitude to healthy living in students teaching specialties University Siberian pedagogical magazine, 2007, no.13, pp. 391–396.

7. Pchelkina E.P. The behavioral component of the value of health in students of high school Omsk Scientific Gazette. Series Society. History. Modernity, 2008, no.4 (69), pp. 66–70.

Рецензенты:

Чередник И.Л., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар;

Редько А.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.

УДК 616.314-089.28

ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ИМПЛАНТАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

[1]Анциферов В.Н., [2]Асташина Н.Б., [2]Рогожников Г.И., [1]Каченюк М.Н., [2]Рапекта С.И.

[1]ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Пермь, e-mail: director@ pm.pstu.ac.ru;

[2]ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России, Пермь, e-mail: astashina.nb@gmail.com

Разработана новая имплантационная система для замещения дефекта нижней челюсти и пластики височно-нижнечелюстного сустава, выполненная с применением биологически инертных материалов: углеродного композиционного материала «Углекон М» (*Project «CarBulat»)* и сплава титана. При оценке основных характеристик имплантационной системы изучена прочность соединения титановых штифтов с углеродным композиционным материалом. Определено, что максимальная прочность соединения титанового и углеродного компонентов наблюдается при температуре спекания 1200 С и составляет 2,32 МПа. На всех испытанных образцах происходит отрыв припечённого к штифту слоя титана от углеродного материала с некоторыми следами частиц последнего на титане. Исследование микроструктуры образцов показало, что титановое покрытие состоит из частиц размером от 10 до 100 мкм. Частицы соединены между собой шейками, образовавшимися при спекании за счёт поверхностной и объемной диффузии, обусловливающими перенос массы в область контактного перешейка и, как следствие, удовлетворительную степень адгезии. При анализе микроструктуры покрытия и переходного слоя показано, что наблюдается плотное примыкание частиц титана к углеродному композиционному материалу, отсутствие следов расслоений между покрытием и подложкой.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, дефект челюсти, имплантационная система, углеродный композиционный материал, сплав титана

EVALUATION OF THE MAIN CHARACTERISTICS OF NEW COMBINED IMPLANTATION SYSTEMS FOR THE ARTHROPLASTY OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT

[1]Antsiferov V.N., [2]Astashina N.B., [2]Rogozhnikov G.I., [1]Kachenyuk M.N., [2]Rapekta S.I.

[1]Scientific center of powder material science, Perm State Technical University, Perm, e-mail: director@ pm.pstu.ac.ru;

[2]Perm state medical academy named after Academician E.A. Wagner Ministry of Health and Social Development, Perm, e-mail: astashina.nb@gmail.com

A new implant system to replace the defect of the lower jaw and plastic of the temporomandibular joint, made with the use of biologically inert materials: carbon composite material «Uglekon M» (Project «CarBulat») and titanium alloy. In assessing the main characteristics of the system studied implant bonding strength titanium post with a carbon composite material. It was determined that the maximum bond strength of titanium and carbon components observed at the sintering temperature of 1200°C and is 2,32 MPa. In all the specimens is detached pripechennogo titanium layer to the pin of the carbon material with some of the last traces of the particles on the titanium. The study of the microstructure of samples showed titanium coating is composed of particles ranging in size from 10 to 100 microns. The particles are connected by tails, formed during sintering by surface and bulk diffusion that determine the mass transport in the area contact neck and as a result, an acceptable level of adhesion. In the analysis of the microstructure of the coating and the transition layer, it is shown that there is a close contiguity of titanium particles to the carbon composite material, no trace of the bundles between the coating and the substrate.

Keywords: temporomandibular joint, jaw defect, implant system, carbon materials, titanium alloys

Решение проблемы реконструкции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), проводимой после резекции нижней челюсти, при дегенеративных повреждениях, высоких внутрисуставных переломах с размозжением суставной головки, а также повышение эффективности комплексного лечения больных, перенесших оперативные вмешательства по поводу удаления новообразований, производственного и бытового травматизма, устранения воспалительно-некротических заболеваний челюстно-лицевой области остаются одними из актуальных проблем современной стоматологии [5]. Актуальность проблемы возрастает в связи с тем, что дефекты и деформации открытой части тела – лица – особенно болезненно воспринимаются больными, что диктует необходимость не только совершенствования и разработки новых методов лечения, но и поиска материалов для замещения дефектов и устранения деформаций челюстно-лицевой области. Посттравматические дефекты и деформа-

ции челюстей сопровождаются воспалительными изменениями мягких тканей, вызывают тяжёлые нарушения функции жевания, речи, глотания, дыхания, могут провоцировать слюнотечение, ведут к серьёзным изменениям внешнего вида пациентов, что оказывает отрицательное воздействие на их психологическое состояние и приводит к социальной дезадаптации. В докладе ВОЗ «Глобальные цели стоматологии 2020» отмечается, что лечение пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей и височно-нижнечелюстных суставов должны стать важнейшей стратегической задачей современной стоматологии [4]. Именно поэтому разработка и применение новых имплантатов, выполненных из биосовместимых материалов, используемых для хирургического восстановления костных образований и рационального последующего ортопедического лечения, позволит восстановить утраченные функции у пациентов.

Актуальность проблемы обусловлена выбором наиболее адаптированного материала для замещения костных дефектов челюстей и устранения деформаций челюстно-лицевой области у больных с дефектами челюстных костей. С целью замещения утраченного участка нижней челюсти и эндопротезирования височно-нижнечелюстного сустава используются как ауто- и аллопластические, так и имплантационные материалы. Однако указанные субстанции помимо положительных свойств могут иметь серьезные недостатки, аутоматериал (часть собственного ребра или подвздошной кости пациента) не обеспечивает возможность полного восстановления анатомической формы челюсти. Основным недостатком при аутогенной пластике является необходимость проведения дополнительных операций, часто превосходящих по тяжести основное вмешательство на нижней челюсти. Метод аллотрансплантации (использование трансплантата донора) не решает указанную проблему в связи с отсутствием доступного банка трупных тканей. Создание костных банков аллотрансплантатов в последние годы ограничено в связи с распространением ВИЧ-инфекции, гепатитов В, С. В настоящее время применяются имплантаты из различных материалов для эндопротезирования (металлов, керамики, композитов). Одним из наиболее перспективных материалов для хирургического замещения дефектов челюстных костей, а также успешности последующего ортопедического лечения и реабилитации является углеродный композиционный материал «Углекон – М» (project «Carbulat»), отличающийся биологической совместимостью, близкий по механическим свойствам к костной ткани челюстей [1, 2, 3].

Дальнейшее совершенствование и использование биологически инертных материалов для создания конструкций имплантатов при дефектах челюстных костей, сопровождающихся разрушением височно-нижнечелюстного сустава, определило актуальность проблемы. Целью проводимого исследования явилась разработка и изучение основных свойств новых имплантационных систем, выполненных на основе биологически инертных материалов с применением современных технологий.

Учеными Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера и Научного центра порошкового материаловедения Пермского национального исследовательского университета разработана имплантационная система для замещения дефекта нижней челюсти и эндопротезирования височно-нижнечелюстного сустава.

Конструкция (рис. 1,а) состоит из челюстной части (1), выполненной из углеродного композиционного материала, например «Углекон – М», и суставной части (2), изготовленной из сплава титана, например, ВТ 5Л, состоящей из головки (3) с шейкой (4), замещающих шейку и суставную головку мыщелкового отростка нижней челюсти, и цилиндрического соединительного стержня (5). Суставную титановую часть (2) изготавливали из компактного титана методом фрезерования.

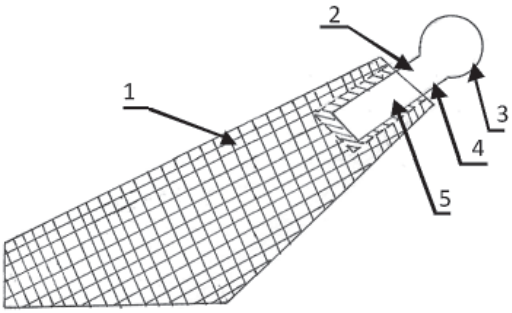
Уникальность предлагаемой системы комбинированного имплантата состоит в том, что после проведения костно-пластической операции с ее применением возможно как восстановление формы нижней челюсти и эстетики лица, так и за счет введения в конструкцию искусственной головки сустава – обеспечение нормализации жизненно важных функций: жевания, глотания, речи; снижение количества послеоперационных осложнений, сокращение периода нетрудоспособности и сроков социальной и профессиональной адаптации больных с тяжелой патологией височно-нижнечелюстного сустава.

Исследование прочности соединения титановых штифтов с углеродным композиционным материалом «Углекон-М»

Материалы и методы исследования

Для исследования прочности сцепления титановой части с углеродным композиционным материалом вытачивали штифты диаметром 5,5 мм из титанового прутка марки ВТ5, в углеродном материале формировали отверстие диаметром 6 мм и глубиной 10 мм, которое заполня-

ли титановым шликером составов А (ПТ-6 – 85% + TiH – 15% + 30–50% этилового спирта) и Б (ПТ-6 – 70% + TiH – 30% + 30–50% этилового спирта). На штифт также наносили шликер, после чего вводили его в отверстие. Подготовленные образцы (рис. 2) высушивали и подвергали термообработке в вакуумной печи СНВЭ-1.3.1/16, в среде вакуума (остаточное давление в камере печи 10^{-2} Па), скорость нагрева составляла 10 град./мин, температура спекания – 1200, 1250, 1300°С, изотермическая выдержка – 1 ч, охлаждение происходило вместе с печью.



а б

Рис. 1. Имплантационная система для замещения дефекта нижней челюсти и эндопротезирования височно-нижнечелюстного сустава: а – схема конструкции – челюстная часть (1), суставная часть (2), головка (3), шейка (4), цилиндрический соединительный стержень (5); б – вид готовой конструкции

Рис. 2. Вид образца для определения прочности сцепления титанового штифта с углеродным композиционным материалом

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных экспериментальных исследований 36 образцов установлено, что прочность соединения выше при температуре спекания 1200 С. Полученные показатели обусловлены меньшим охрупчиванием углеродного материала при пониженной температуре. При повышении температуры спекания происходит образование большего количества карбида титана на границе титанового и углеродного компонентов. Карбид титана, являясь хрупкой и твёрдой фазой, в условиях достаточно высокой пористости переходного слоя значительно снижает прочность соединения. На всех испытанных образцах происходит отрыв припечённого к штифту слоя титана от углеродного материала с некоторыми следами частиц последнего на титане. Таким образом, разрушение носит адгезионный характер, то есть самой непрочной составляющей соединения является переходный слой, содержащий преимущественно карбид титана. Исследование микроструктуры образцов показало, титановое покрытие состоит из частиц размером от 10 до 100 мкм. Частицы соединены между собой шейками, образовавшимися при спекании за счёт поверхностной и объемной диффузии, обусловливающими перенос массы в область контактного перешейка. Отмечается достаточно плотное примыкание частиц титанового слоя к углеродному материалу, отсутствие следов расслоений между покрытием и подложкой и, как следствие, удовлетворительная степень адгезии (рис. 3).

Заключение

1. Исследована зависимость прочности сцепления титанового штифта с углеродным композиционным материалом при соединении шликером от температуры спекания. Максимальная прочность соединения титанового и углеродного компонентов наблюдается при температуре спекания 1200 С и составляет 2,32 МПа.

2. Изучена микроструктура покрытия и переходного слоя, показано, что в результате спекания титановых шликеров образуется слой, состоящий из $\alpha + \beta$-титана. Наблюдается плотное примыкание частиц титана к углеродному композиционному материалу.

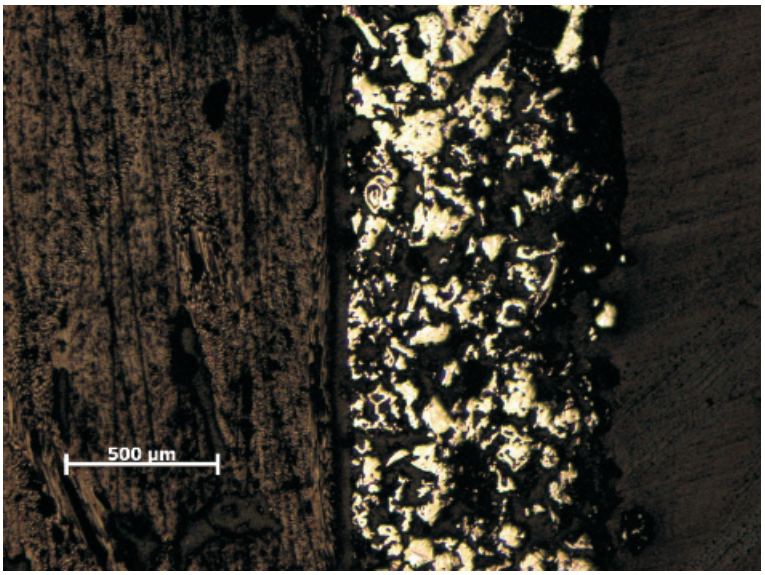


Рис. 3. Микроструктура углеродного и титанового компонентов, спеченных с помощью шликера (спекание 1200 °С, ×1000)

Таким образом, результаты исследований показали необходимость проведения дальнейших испытаний разработанной имплантационной системы, направленных на изучение ее медико-биологических свойств.

Исследования выполнены при финансовой поддержке Министерства образования Пермского края – научный проект: «Разработка биологически инертных наноматериалов и высоких технологий в стоматологии в рамках программы комплексного лечения пациентов с дефектами зубных рядов и челюстей».

Список литературы

1. Асташина Н.Б. Перспективы комплексного подхода при лечении пациентов с дефектами челюстных костей // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 5–8.

2. Кислых Ф.И., Рогожников Г.И., Асташина Н.Б. Лечение больных с дефектами челюстных костей. – М., 2006. – 193 с.

3. Рапекта С.И. Пластика дефектов нижней челюсти углеродыми имплантатами «Углекон -М»: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2008. – 21 с.

4. Hobdell M. Global goals for oral health 2020 // International Dental Journal. – 2003. – № 53. – P. 263–269.

5. Shvyrkov M.B. Elimination of lower jaw defects using dosed straction // Stomatology. – 2004. – № 3. – P. 23–28.

References

1. Astashina N.B. Perspektivy kompleksnogo podkhoda pri lechenii patsiyentov s defektami chelyustnykh kostey // Ural′skiy meditsinskiy zhurnal. 2009. no. 5. pp. 5–8.

2. Kislykh F.I., Rogozhnikov G.I., Astashina N.B. Lecheniye bol′nykh s defektami chelyustnykh kostey. M., 2006. 193 p.

3. Rapekta S.I. Plastika defektov nizhney chelyusti uglerodymi implantatami «Uglekon – M»: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Perm′, 2008. 21 p.

4. Hobdell M. Global goals for oral health 2020. International Dental Journal, 2003, no. 53. pp. 263–269.

5. Shvyrkov M.B. Elimination of lower jaw defects using dosed straction. Stomatology, 2004, no. 3, pp. 23–28.

Рецензенты:

Мозговая Л.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России, г. Пермь;

Ханов А.М., д.т.н., профессор, декан механико-технологического факультета, ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет Министерства образования и науки России», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 05.12.2012.

УДК 615.322:547.96

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКТИНА ИЗ БОДЯГИ РЕЧНОЙ (EPHYDATIA FLUVIATILIS)

Ахушкова Л.М., Николаев А.А., Сухарев А.Е.

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань, e-mail:chimnik@mail.ru

Проведен поиск и идентификация лектина из экстракта бодяги речной (Семейство Spongillidae). Исследование углеводной специфичности лектина с помощью агглютинационного теста показало, что ингибирование агглютинации эритроцитов наблюдается в присутствии растворов галактозы и лактозы (D-галактопиранозил-D-глюкоза), а также раствора Метил-альфа-D-галактопиранозида и в значительно меньшей степени ацетилгалактозамина и L-фукозы. Присутствие других сахаров не отражалось на способности экстракта бодяги аггглютинировать эритроциты кролика. Исследование константы равновесия, показало, что лектин бодяги относится к галактозоспецифическим лектинам. Причем его олигосахаридная специфичность направлена на D-галактопиранозил-D-глюкозу (лактозу). Судя по константам равновесия специфичность лектина бодяги речной по отношению к лактозе почти в 200 раз выше, чем по отношению к D-галактозе. В статье приводится схема очистки лектина из бодяги речной, включающая гель-фильтрацию, катионообменную хроматографию и обращеннофазную хроматографию. Полученный лектин наиболее активен при pH от 4,5 до 6,5 и устойчив к температурной денатурации до 60°C.

Ключевые слова: бодяга, лектин, углеводная специфичность, очистка белка

CHARACTERISTICS OF LECTIN FROM FRESHWATER SPONGE (EPHYDATIA FLUVIATILIS)

Achuschkova L.M., Nikolaev A.A., Sukharev A.E.

Astrakhan state medical Academy, Astrakhan, e-mail: chimnik@mail.ru

Conducted the search and identification of lectin from the extract of freshwater sponge (Family Spongillidae). Study of carbohydrate specificity of lectin with the help of agglutination test has shown that the inhibition of agglutination of red blood cells is observed in the presence of the solutions of galactose and lactose (D-галактopiranozil-D-glucose), as well as the solution of Methyl alpha-D-galactopiranozid and to a much lesser extent acetillgalactozamin and L-fukose. The presence of other sugars not interfere with the ability to extract freshwater sponge agglutinate rabbit erythrocytes. The study of equilibrium constants showed that lectin freshwater sponge refers to galactospecific lectins. And it oligosaccharide specificity is aimed at lactose. Judging by the constants of balance specificity of lectin freshwater sponge in relation to the lactose is almost 200 times above, than in relation to the D-galactose. The article contains a method of treatment lectin from bodyagi river, including gel-filtration, катионообменную chromatography and обращеннофазную chromatography. Received lectin the most active in pH from 4,5 up to 6,5 and stable to temperature denaturation of up to 60°C.

Keywords: freshwater sponge, carbohydrate specificity, lectins

Лектины – класс белков, способных быстро, избирательно и обратимо связываться с сахарами [6]. Когда-то считалось, что лектины присутствуют лишь у растений, но оказалось, что они распространены в природе повсеместно [8, 9]. Лектины обнаруживаются на клеточной поверхности, где они предназначены для взаимодействия с углеводами соседних клеток [6, 10, 11]. Лектины могут быть классифицированы на основе их углеводной специфичности. Большинство тканей позвоночных животных содержат растворимые лактоза-связывающие или галактоза-связывающие лектины [1, 4, 5, 7, 11].

Несмотря на обширный (состоящий из нескольких сот наименований) список лектинов, включающий не только природные, но и рекомбинантные лектины [12], поиск новых углеводсвязывающих белков не прекращается. Это обусловлено рядом причин, среди которых важнейшие – это поиск доступных источников, легко очищаемых лектинов и поиск новых специфичностей, т.к. известно [6, 12], что лектины различают не только разные моносахариды, но и разные олигосахариды, что делает их незаменимыми реагентами в химии белков.

Целью нашего исследования стал поиск, идентификация и характеристика лектина из экстракта бодяги речной (семейство Spongillidae).

Материалы и методы исследования

В работе использовано 1000 г высушенной и измельченной массы бодяги речной, собранной в июле-августе 2008 г. в дельтовых районах Астраханской области. Химикаты и реагенты, используемые в работе, были аналитической степени чистоты. Экстракт Spongilla готовили на 0,3 М растворе хлорида натрия. Конечная концентрация сухого вещества в экстракте составила 2,4%. Содержание общего белка в надосадочной жидкости составило 2,96 г на 100,0 г сухого вещества.

Агглютинационный тест был проведен с помощью трипсинизированных (500 μg/мл) кроличьих эритроцитов (2% суспензии в PBS) [3, 5]. Двухкратные серийные разведения 50 μl раствора лектина на 0,3 M NaCl были инкубированы с 50 μl эритроцитарной суспензии в микротирационной планшете

в течение 30 мин при комнатной температуре (25°С) и были оценены под микроскопом. Сила лектина была определена как агглютинационная единица (HAU) (haemagglutination unit), принятая как последнее разведение, которое давало агглютинацию. Удельная активность лектина была выражена в HAU на мг белка. Количественную характеристику углеводной специфичности лектинов дает минимальная концентрация углевода, угнетающая активность лектина на 50%. Для определения минимальной угнетающей концентрации углевода готовили серию его последовательных двухкратных разведений, начиная с 0,3 М. В каждую лунку вносили по 0,05 мл раствора экстракта бодяги и через 30 мин к смеси добавляли 0,05 мл 2% суспензии эритроцитов, оставляли на 30 мин и затем определяли гемагглютинацию. По мере снижения концентрации углевода в определенной лунке ряда наблюдается появление гемагглютинации. Отмечают последнюю лунку, в которой еще отсутствует агглютинация, и определяют содержание в ней углевода, исходя из расчета, что в первой она равна 0,1 М.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование углеводной специфичности лектина начинали с определения сахара, связываемого лектином. В лунках, где отсутствует агглютинация эритроцитов, находится углевод, который взаимодействует с лектином. Всего в работе использовали растворы 11 сахаров (D-галактоза, D-глюкоза, D-манноза, D-глюкозамин, Метил-альфа-D-галактоприанозид, N-Ацетил-галактозамин, L-фукоза, Альфа-D-фукоза, D-галактопиранозил-D-глюкоза, все – Sigma). Агглютинационный тест показал, что ингибирование агглютинации эритроцитов наблюдалось в присутствии растворов галактозы и лактозы (D-галактопиранозил-D-глюкоза), а также раствора Метил-альфа-D-галактопиранозида и в значительно меньшей степени ацетилгалактозамина и L-фукозы. Присутствие других сахаров не отражалось на способности экстракта бодяги аггглютинировать эритроциты кролика. В табл. 1 приведены данные теста гемагглютинации.

Для определения концентрации углевода, подавляющего активность лектина на 50%, титрование проводили при постоянной концентрации углевода и прогрессивно снижающейся концентрации экстракта бодяги. По графикам, отражающим зависимость титра лектина от содержания углевода, определяли концентрацию углевода, угнетающего активность лектина на 50%. Такое исследование было проведено для 3 сахаров, показавших наибольшую агглютинационную способность (галактозы, лактозы и Метил-альфа-D-галактопиранозида). Полученные константы равновесия приведены в табл. 2.

Таблица 1

Гемагглютинационный тест

№ п/п	Сахар	Ингибирующая концентрация (mM)
1	D-галактоза	0,05
2	D-глюкоза	≥ 100
3	D-манноза	100
4	D-глюкозамин	100
5	Метил-альфа-D-галактопиранозид	1,9
6	N-Ацетил-галактозамин	12,5
7	L-фукоза	50
8	Альфа-D-фукоза	≥ 100
9	D-галактопиранозил-D-глюкоза (лактоза)	0,0012
10	N-Ацетил-глюкозамин	≥ 100
11	Миоинозит	≥ 100

Таблица 2

Константы связывания (равновесия) лектина из бодяги речной

№ п/п	Сахар	Константа равновесия
1	D-галактоза	$1{,}8 \cdot 10^{-2}$
2	D-галактопиранозил-D-глюкоза	$3{,}24 \cdot 10^{-4}$
3	Метил-альфа-D-галактопиранозид	$6{,}1 \cdot 10^{-1}$

Из этих данных следует, что лектин бодяги относится к галактозоспецифическим лектинам. Причем его олигосахаридная специфичность направлена на D-галактопиранозил-D-глюкозу (лактозу). Судя по константам равновесия, специфичность лектина бодяги речной по отношению к лактозе почти в 200 раз выше, чем по отношению к D-галактозе.

Очистка и характеристика лектина бодяги. На первой стадии экстракт бодяги фракционировали осаждением сульфатом аммония. Показано, что при 40 % насыщения сульфата аммония в осадке оказывается чуть более 80 % агглютинационной активности (табл. 3). Первичный экстракт бодяги смешивали с насыщенным раствором сульфата аммония в соотношении 6:4. Белковый раствор экспонировали 8–10 часов при температуре 4^0C и затем центрифугировали при 15000 g в течение 40 минут. Осадок, содержащий исследуемые белки, растворяли в минимальном объеме 0,05 М трис-солянокислого буфера с pH 7,4.

На следующей стадии полученный осадок наносили на колонку Toyoperl HW-75 (115·3,5 см). Скорость потока была скорректирована до 12 мл/ч с использованием перистальтического насоса P-l (Фармация) и фракции по 3 мл каждая, были собраны на коллекторе фракций FRAC-100 (Pharmacia). После теста на агглютинационную активность активные фракции были объединены и лиофилизированы.

Далее полученный сухой порошок растворяли в 30 мМ трис-буфере pH 7,5, содержащем 0,1 М NaCl и раствор белка, перистальтическим насосом наносили на колонку с TSK-GEL DEAE-Toyopearl 650, предварительно уравновешенную тем же буфером. После нанесения пробы колонку промывали 3-кратным объемом этого же буфера. При указанных условиях лектин бодяги не связывается с анионообменником и выходит в стартовом объеме, что подтверждается агглютинационным тестом (см. табл. 3). После диализа против трис-HCl буфера pH = 6,7 полученную фракцию наносят на колонку, содержащую CM-Toyopearl 650, уравновешенный тем же буфером. Элюцию лектина проводят ступенчатым градиентом хлористого натрия. Фракции собирают под контролем проточного детектора при длине волны 280 нм. Наибольшая агглютинационная активность проявляется во фракции, содержащей 0,25 М хлористого натрия, но также заметная активность (в среднем 2675,0 HAU/мг белка) наблюдалась во фракции, содержащей 0,3 М хлористого натрия. Для окончательной очистки фракцию 0,25 М диализовали, концентрировали и подвергали обращеннофазной хроматографии на Силосорбе С-12 в линейном градиенте ацетонитрила (рисунок). Пик L, выходящий на 10,9 минуты, содержал основную массу агглютинационной активности. Конечный выход продукта составил 19,6 % при степени очистки 308 (см. табл. 3).

Таблица 3

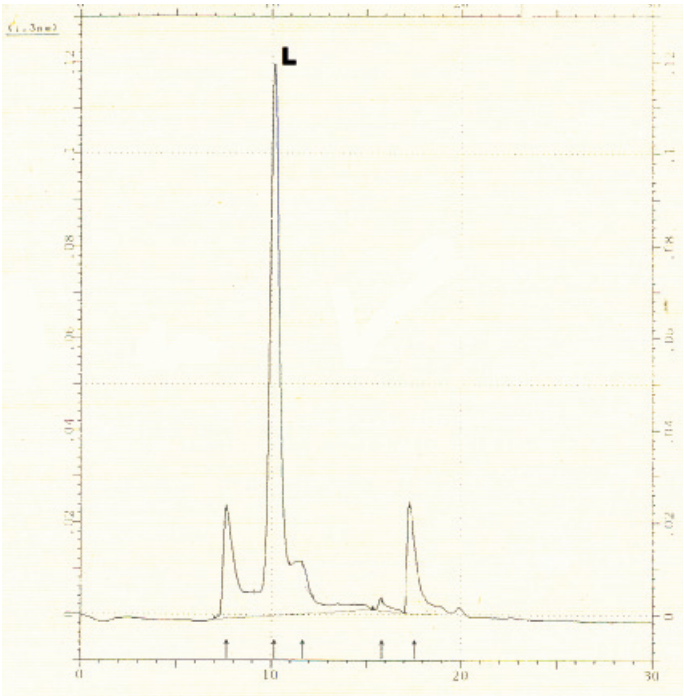
Очистка лектина бодяги речной

№ п/п	Манипуляция	Общий белок (мг)	HAU	HAU/мг белка	Степень очистки	Выход в %
1	Исходный экстракт	9763,0	8933100,0	904,8		100
2	Осадок 40 % насыщения сульфатом аммония	4397,2	7242200,0	1947,6	2,15	81,1
3	Гель-фильтрация Toyoperl HW-75	1624,0	6110200,0	3762,5	4,2	68,4
4	Ионообменная хроматография TSK-GEL DEAE-Toyopearl 650	967,5	5306300,0	11350,2	12,6	59,4
	Ионообменная хроматография CM-Toyopearl 650	30,8	2150750,0	69934,2	77,3	24,0
5	Обращеннофазная хроматография	6,3	1750560,0	278684,3	308,0	19,6

Температурная инактивация лектина бодяги изучалась путем инкубации образцов при различных температурах в течении 10 мин. Показано, что агглютинационная активность препарата лектина бодяги практически не изменялась при температурах до 60 °C. При температуре в 60 °C агглютинационная активность снижалась на 50 %, а при 75 °C – на 90 %.

PH-зависимость лектина бодяги изучалась с использованием буферов, начиная от pH 1–10. В качестве буферов были использованы: 0·1N HCl pH 1; 50 мм глицин-HCl pH 2 и 3; 50 мм Na-ацетат-уксусная кислота pH 4 и 5; 50 мм малеиновой кислоты-NaOH для pH 6; 50 мм Трис-HCl pH 7 и 8; и 50 мм глицин-NaOH для pH 9 и 10. Препарат лектина в объеме 50 µl инкубировали с 50 µl буфера в течение 1 ч при комнатной температуре. Показано, что наиболее активен лектин при pH между pH 4,5 и 6,5. Лектин потерял 50 % агглютинационной активности между pH 7,5–8,0 и около 90 % деятельности при pH 8,5. Лектин был полностью неактивен при pH 3,0 и 9,0.

Таким образом, выделен и охарактеризован галактозоспецифический лектин бодяги речной, обладающий оптимумом pH от 4,5 до 6,5 и устойчивый к температурной денатурации до 60 °C.



Высокоэффективная жидкостная хроматография фракции экстракта бодяги. L – пик, содержащий лактозоспецифический лектин бодяги

Список литературы/References

1. Barondes S.H. Bifunctional properties of lectins: Lectins redefined Trends // Biochem. – 1988. – № 13. – P. 480–482.

2. Bulgakov A.A., Park K.I., Choi K.S., Lim H.K., Cho M. Purification and characterisation of a lectin isolated from the Manila clam Ruditapes philippinarum in Korea // Fish Shellfish Immunol. – 2004. – Vol. 16, № 4. – P. 487–99.

3. Hankins C.N., Kindinger J.I., Shannon L.M. Legume α-galactosidase which have hemagglutinin properties // Plant Physiol. – 1980. – Vol. 65. – P. 618–622.

4. Hynes M.A., Gitt M., Barondes S.H., Jessell T.M., Buck L.B. The Selective Expression of an Gene in Subsets of Central Endogenous Lactose-Binding and Peripheral Neurons Lectin // J. Neuroscience. – 1990. – Vol. 16. – P. 1004–l013.

5. Kurokawa T., Tsuda M. and Sugino Y. Purification and characterization of lectin from Wistaria floribunda seeds // J. Biol Chem. – 1996. – Vol. 251. – P. 5686–5693.

6. Lam S.K., Ng T.B. Lectins: production and practical applications // Appl Microbiol Biotechnol. – 2011. – Vol. 89. – P. 45–55.

7. Leffler H., Masiarz F.R., Barondes S.H. Soluble lactosebindingvertebrate lectins: a growing family // Biochemistry. – 1989. – № 28. – P. 9222–9229.

8. Lutsyk M., Panasjuk E., Lutsyk A. The lectins. – Lvov, 1999. – 176 p.

9. Molchanova V., Chikalovets I., Chernikov O., Belogortseva N., Li W., Wang J.H., Yang D.Y., Zheng Y.T., Lukyanov P.A. New lectin from the sea worm Serpula vermicularis: isolation, characterization and anti-HIV activity // Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. – 2007. – Vol. 145. – P. 184–193.

10. Nikolaev A., Anchakova N. Macromolecular interaction in human seminal plasma // J. Rep. Fertil. – 1987. – Vol. 80#2. – P. 189–193.

11. Nikolaev A., Karasev V. Isolation and properties of a specific inhibitor of trypsin of the seminal plasma of human // Biochemistry. – 1990. – № 6. – P. 1065–1070.

12. Upadhyay S.K., Saurabh S., Rai P., Singh R., Chandrashekar K., Verma P.C., Singh P.K., Tuli R. SUMO fusion facilitates expression and purification of garlic leaf lectin but modifies some of its properties // J Biotechnol. – 2010. – Vol. 146. – P. 1–8.

Рецензенты:

Никулина Д.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсом лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань;

Молдавская А.А., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 11.01.2013.

УДК 577.21:617.55-007

ОСОБЕННОСТИ АССОЦИАЦИИ СООТНОШЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВ В АПОНЕВРОЗЕ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

[1,2] Барт И.И., [1]Иванов И.С., [1]Лазаренко В.А., [1]Иванов В.П.

[1]ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава», Курск, e-mail: ilyabarth@gmail.com;

[2]НИИ экологической медицины Курского государственного медицинского университета, Курск

В статье приведены результаты анализа взаимосвязей между соотношением коллагенов I и III типов в апоневрозе и полиморфизмом геновММР-3 и ММР-9 у больных с вентральными грыжами. Было проведено морфологическое исследование образцов апоневроза у больных, которым было произведено оперативное лечение по поводу вентральных грыж, и у людей без грыжевой болезни, затем был проведен молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ 3 и 9 в обеих выборках. Известно, что основой послеоперационного рубца является соединительная ткань, структурным компонентом которой являются коллагеновые волокна. Процессы деградации коллагеновых волокон главным образом регулируются за счет функционирования матриксных металлопротеиназ (ММП), обладающих высочайшим спектром биологических функций. Они играют ключевую роль в разрушении большинства компонентов внеклеточной матрицы. Основное свойство матриксных металлопротеиназ – это способность специфически гидролизовывать основные белки экстраклеточного матрикса. В своем большинстве ММП секретируется клетками в виде неактивных ферментов, их активация приводит к протеолитическому разложению окружающих клетку белков. Морфологическое исследование производилось с использованием поляризационной микроскопии с окраской препаратов по SiriusRed. Молекулярно-генетический анализ производился методикой ПЦР-ПДРФ. В результате проведенного исследования было выявлено достоверное снижение соотношения I/III типов коллагена у больных с вентральными грыжами в сравнении с контрольной группой. Были выявлены достоверные различия между частотой аллелей и генотипов по полиморфизму ММР3 1171 5A/6A между выборками. В группе больных с вентральными грыжами частота встречаемости мутантного аллеля и мутантного генотипа была достоверно выше, чем в контрольной группе.

Ключевые слова: вентральная грыжа, коллаген 1 типа, коллаген 3 типа, матриксные металлопротеиназы, поляризационная микроскопия, полимеразная цепная реакция, полиморфизмы генов

ASSOCIATION OF RATIO OF COLLAGENES IN THE APONEUROSIS OF THE ABDOMINATE WITH A MATRIX METALLOPROTEINASE GENES POLYMORPHISMS

[1,2]Bart I.I., [1]Ivanov I.S., [1]Lazarenko V.A., [1]Ivanov V.P.

[1]Kursk state medical university, Kursk, e-mail: ilyabarth@gmail.com;

[2]Science laboratory of ecological medicine of Kursk state medical university, Kursk

There are results of the analysis of interrelations between a ratio of a I and III collagen-types in aponeurosis and polymorphism of MMP3 and MMP9 genes at patients with ventral hernias. Morphological research was carried out on a aponeurosis-samples, and also we made a molecular analysis of researched genes. We've got a two research groups. The first group consists of a people with venral hernias, and second group consists of a people, without any hernias. It is known that a basis of a postoperative hem is the connecting tissue which structural component are collagenic fibers. Degradation of collagenic fibers are mainly regulated by functioning of the matrix metaloproteinases (MMP), which posses the high range of different biological functions. They play a key role in destruction of the majority of components of an extracellular matrix. The main property of matrix metaloproteinases is specifically hydrolising the main proteins of extracellular matrix. In the majority, MMP produces as a form of inactive enzymes, their activation leads to proteolytic decomposition of proteins surrounding a cell. For morphological research we used polarizing microscopy with coloring by Sirius Red. The Genetic analysis was made by PCR-RFLP methods. As a result of the conducted research it was revealed reliable decrease in a ratio of I/III of types of collagen at patients with ventral hernias in comparison with control group. Reliable distinctions between frequency of alleles and genotypes on polymorphism of MMP3 1171 5A/6A between selections were revealed. In group of patients with ventral hernias the frequency of occurrence mutant allele and a mutant genotype was authentically higher, than in control group.

Keywords: ventral hernia, collagen of 1 type, collagen of 3 type, matrix metalloproteinase, polarizing microscopy, polymerase chain reaction, gene polymorphisms

Послеоперационная вентральная грыжа (ВГ) является самым распространенным послеоперационным осложнением абдоминальной хирургии, достигая 20%-го уровня после срединной лапаротомии. Рядом рандомизированных исследований показано, что после пластики около 50% послеоперационных грыж рецидивируют. В связи с этим пациенты вынуждены переносить очередное оперативное вмешательство, что сопровождается дополнительными рисками [Hoer J., Lawong G., Klinge U., 2002].

Известно, что основой послеоперационного рубца является соединительная ткань,

структурным компонентом которой являются коллагеновые волокна. Их основная функция заключается в поддержке специфической структуры органов и тканей в процессе развития организма. Способность коллагена упорядочивать и стабилизировать клеточные ансамбли, с которыми он контактирует, определяется его строгой упорядоченностью и стабильностью [1, 2].

Процессы деградации коллагеновых волокон главным образом регулируются за счет функционирования матриксных металлопротеиназ (ММП), обладающих высочайшим спектром биологических функций. Они играют ключевую роль в разрушении большинства компонентов внеклеточной матрицы. [5, 7]. Известно около 25 разновидностей металлопротеиназ.

Основное свойство матриксных металлопротеиназ – это способность специфически гидролизовывать основные белки экстраклеточного матрикса. В своем большинстве ММП секретируется клетками в виде неактивных ферментов, их активация приводит к протеолитическому разложению окружающих клетку белков [3, 6, 8]. Некоторые ММП обладают свойствами активизировать друг друга. Для ингибиции протеолиза существуют специфические ингибиторы металлопротеиназ [3].

Выделяют три большие группы матриксных металлопротеиназ: коллагеназы, желатиназы и стромелизины. Коллагеназы гидролизируют интерстициальные коллагены I, II и III типов, которые являются основными компонентом экстрацеллюлярного матрикса. Желатиназы гидролизируют коллаген IV типа, который является основным компонентом базальных мембран, стромелизины гидролизуют протеогликаны и целый ряд адгезивных белков.

Рассмотрим две металлопротеиназы, которые подверглись нашему исследованию.

ММР-3, также называемая стромелизином-1, катализирует деградацию многих компонентов соединительной ткани, включая протеогликаны, линк-белок, коллаген типов II, IV, IX и XI, ламинин и фибронектин. ММР-3 может также влиять на деградацию экстрацеллюлярного матрикса через активацию проколлагеназы-1. ММР-3 секретируется как профермент массой 57 кДа и активируется *in vivo* путем ограниченного протеолиза тканевыми и плазматическими эндопептидазами. Активность ММР-3 инигибируется TIMP (тканевой ингибитор металлопротеиназ), который взаимодействует с активной ММР-3 в стехиометрическом соотношении 1:1. Полагают, что равновесие между ММР-3 и TIMP – определяющий фактор в разрушении межклеточного матрикса. Активность ММР-3 также может ингибироваться α2-макроглобулином. Считают, что ММР-3 играет важную роль в естественных процессах тканевого ремоделирования и патологических процессах (остеоартритах и ревматоидных артритах).

Ряд исследователей считает стромализин 1 естественным коканцерогенным фактором [6].

ММР-9 (желатиназа В) является зимогеном массой 92 kDa. ММР-9 включают в себя денатурированный коллаген I типа (желатин), нативные коллагены типов IV, V, VII, X и XI, фибриноген, витронектин, IL-1 и энтактин, который соединяет ламинин и коллаген IV типа. Основная функция ММР-9 – это участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста, процессинга цитокинов, также она играет ведущую роль в ангиогенезе, растворяя стромальные элементы и тем самым прокладывая путь для растущих капилляров [4]. Известно, что ее экспрессия коррелирует с десмоплазией [4].

Цель исследования – изучить ассоциации между соотношением типов коллагена в апоневрозе больных с ВГ и полиморфизмами генов ММП 3 и 9 типов.

Материалы и методы исследования

В работе использованы данные обследования и лечения больных с неосложненными вентральными грыжами, находившихся в клинике хирургических болезней № 1 ГБОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России на базе БМУ «КОКБ» с 2010 по 2012 гг.

В выборку для гистологического исследования апоневрозов было включено 95 пациентов, которые были разделены на две группы: № 1 и 2. Мужчин было 30 (31,6%), женщин – 65 (68,4%).

В 1 группу вошло 46 пациентов, из них 37 (80,4%) – больные с послеоперационными вентральными грыжами, из которых 7 (18,9%) – с малыми размерами, средними – 19 (51,4%), большими – 7 (18,9%), гигантскими – 4 (10,8%). Оставшиеся 9 (19,6%) были с пупочными грыжами, среди которых 4 (44,4%) пациента были со средними размерами, а 5 (55,6%) – малыми. Мужчин – 11 (23,9%), средний возраст которых составил 54 ± 9,9 года. Женщин – 35 (76,1%), возраст – 56,8 ± 11,2 лет.

Группу № 2 составили 49 пациентов, не являющихся грыженосителями и не имеющих других клинических проявлений слабости соединительнотканного аппарата. Из них мужчин было 19 (38,8%), средний возраст которых составил 62,8 ± 13,3 года. Женщин – 30 (61,2%), средний возраст – 54,5 ± 13,8.

Для молекулярно-генетического анализа была сформирована выборка, составившая 282 пациента, представителей русской национальности, уроженцев Курской области, находившихся на стационарном лечении в отделении общей хирургии Курской областной клинической больницы. Забор материала проводился на месте.

Выборка была подразделена на две группы: № 3 и 4. Группу № 3 составили 128 человек с абдоминальными грыжами. Из них 103 женщины и 25 мужчин. Средний возраст больных составил 54,4 ± 10,9 года. Преобладающей возрастной группой были люди от 51 до 60 лет (45 человек). Вторыми по величине были возрастные группы 41–50 лет и 61–70 лет, по 18,2 и 23,7 % соответственно. 9 и 7,3 % составили больные в возрастах 31–40 лет и более 71 года соответственно.

Группа № 4 состояла из 154 человек. В нее вошли пациенты без грыжевой болезни, без тяжелых соматических патологий – таких, как онкологические заболевания, сахарный диабет, тяжелые формы ишемической болезни сердца (в том числе инфаркты миокарда), артериальной гипертензии и др., находившиеся на стационарном лечении в отделении общей хирургии. Из них 125 женщин и 29 мужчин. Средний возраст их составил 51,2 ± 12,6 года. Преобладающей возрастной группой, так же, как и в группе № 3, были лица 51–60 лет (49 человек).

В план обследования больных с ВГ было включено гистологическое исследование препаратов кожи и апоневроза, полученных интраоперационно, направленное на изучение качественного состава коллагеновых волокон соединительной ткани. У пациентов без ВГ забор материала проводился аналогичным образом. При лапаратомных оперативных вмешательствах выполнялось взятие апоневроза.

Технология выполнения биопсии кожи и апоневроза для гистологического исследования, приготовление и анализ препаратов

Биопсию апоневроза выполняли следующим образом: после рассечения кожи, подкожно-жировой клетчатки выделяли область грыжевого мешка. После его иссечения от края апоневроза брали фрагмент размерами 4,0×4,0 мм. Полученные препараты помещали в приготовленный заранее стеклянный контейнер с 10 % раствором формалина, полностью покрывающим препарат, и закрывали герметичной резиновой пробкой. После 24-часовой экспозиции в растворе формалина биоптат заключали в парафиновый блок по схеме Меркулова. Полученный препарат нарезали на микротоме (сечение 5 μm), фиксировали на предметном стекле и окрашивали красителем SiriusRed (Сириус – красный). После чего препарат исследовали в обычном и поляризованном свете с использованием поляризационного микроскопа AltamiPolar 2, при увеличении ×100, ×250 и ×400, ×630, а также водной иммерсии. Применялась вставка в окуляр, ограничивающая поле зрения. Фотосъемка микропрепаратов осуществлялась с использованием цифровой окулярной камеры Altami 3 Mpx, выполнялась съемка 10 «полей зрения» при различном увеличении.

Оценка соотношения типов коллагена (ТК) основывалась на отличиях в цветовой гамме, характерной для каждого типа и переходных форм: I тип коллагена – красный, III тип коллагена – зеленый. Определение соотношения коллагена I и III типов осуществлялось с использованием программного комплекса AltamiStudio 3.0 и ImageJ 1,47a на основании изучения цветовой гистограммы выбранного участка в каждом «поле зрения». Выделение цветовых диапазонов проводилось на основе гистограммы каждого из цветов. Абсолютные значения красного и зеленого цветов спектра, получаемые посредством визуально-программных комплексов для каждого поля зрения, переводились в относительные с учетом стандартного отклонения. В последующем рассчитывалась величина соотношения ТК.

Молекулярно-генетические методы

Для анализа полиморфизма – 1562 C/T*MMP9*C-1562T была произведена амплификация фрагментов промоторной области данного гена с использованием следующих праймеров: прямой – 5’ GCCTGGCACATAGTAGGCCC 3’, обратный праймер – 5’ CTTCCTAGCCAGCCGGCATC 3’. Условия ПЦР были следующие: 2 минуты денатурации при температуре 95 °C, далее 35 циклов 95 °C – 30 с, 58 °C – 30 с, 72 °C – 30 с, заверщающий шаг 72 °C в течении 10 минут. Продукты ПЦР-реакции были визулизированы в трансиллюминаторе под ультрафиолетовым светом после электрофореза на 1,5 % агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Для ПДРФ анализа была использована растриктаза SphI. Рестрикция производилась при 37 °C в течение 10 часов. Для разделения продуктов рестрикции производился электрофорез на 3 % агарозном геле в течение 40 минут. Аллель C имела 1 фрагмент длиной 460 п.н., аллель T имела 2 фрагмента длиной 258 + 202 п.н., гетерозиготные особи имели комбинацию из всех 3 фрагментов – 460, 258, 202 п.н.

Для анализа полиморфизма *MMP3*-1171 5A- > 6A была произведена амплификация фрагментов промоторной области данного гена с использованием следующих праймеров: прямой – 5’-GGTTCTCCATTCCTT TGATGGGGAAGA-3’, обратный праймер – 5’-CTTC CTGGAATTCACTATGCCACCACT-3’. Условия ПЦР были следующие: 5 минут денатурации при температуре 94 °C, далее 35 циклов 94 °C − 45 с, 66 °C − 45 с, 72 °C − 45 с, заверщающий шаг 72 °C в течение 15 минут. Продукты ПЦР-реакции были визулизированы в трансиллюминаторе под ультрафиолетовым светом после электрофореза на 3 % агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Для ПДРФ-анализа была использована растриктаза Tth111I. Рестрикция производилась при 60 °C в течение 10 часов. Для разделения продуктов рестрикции производился электрофорез на 1,5 % агарозном геле в течение 40 минут. Аллель 5A имела 1 фрагмент длиной 129 п.н., аллель 6A имела 2 фрагмента длиной 97 + 32 п.н., гетерозиготные особи имели комбинацию из всех 3 фрагментов – 129, 97 и 32 п.н.

Амплификация производилась методикой ПЦР-ПДРФ. Амплификацию проводили на многоканальном термоциклере «Терцик» (НПО «ДНК-Технология», Москва). С целью оптимизации ПЦР для каждой пары праймеров рассчитывали оптимальный температурно-временной режим отжига и подбирали соответствующую концентрацию MgCl2.

Статистические методы

Для оценки соответствия распределений генотипов и для сравнения частот аллелей и генотипов в выборках больных и здоровых людей использовали критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Ожидаемую гетерозиготность рассчитывали по Nei, также расчитывали относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой.

Для сравнения частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых людей также использовали критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность [Пузырев, Фрейдин и др., 2009]. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к послеоперационному грыжеобразованию судили по величине отношения шансов (OR).

Во всех случаях уровень статистической значимости принимали за 95 % (p < 0,05).

Обработку результатов исследования проводили с помощью встроенных функций ЭВМ приложения MicrosoftExel-2010, Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного гистологического исследования с использованием поляризационной микроскопии получены результаты по процентному соотношению содержания коллагенов I и III типов в образцах апоневроза у больных с ВГ и у больных без них. В табл. 1 приведены значения процентного содержания обоих коллагенов.

В группе пациентов с вентральными грыжами содержание коллагена I типа составило 52,35 ± 2,97 %, III типа – 47,65 ± 2,97 %.

Таблица 1

Характеристика коллагена I и III типа в апоневрозе у больных 1 и 2 групп

	Коллаген I типа	Коллаген III типа	Соотношение коллагена I и III типа
1 группа (больные с ВГ) N = 46	52,35 ± 2,97*	47,65 ± 2,97*	1,11 ± 0,15
2 группа (больные без ВГ) N = 49	69,11 ± 2,68*	30,89 ± 2,68*	2,27 ± 0,3

Примечание. «*» – различия достоверны, $p < 0,05$.

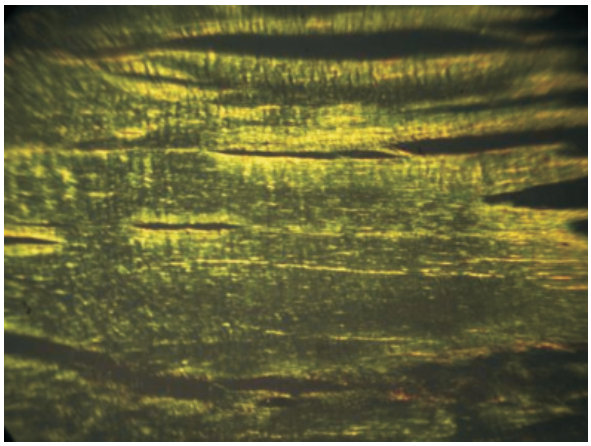


Рис. 1. Микроскопическая картина участка апоневроза у больного с ВГ. Поляризационная микроскопия. Окраска SiriusRed. Объектив ×400

Соотношение типов коллагена в апоневрозе у больных с ВГ составляет 1,11 ± 0,15, что значительно ниже уровней коллагена у пациентов без вентральных грыж.

При поляризационной микроскопии гистологического препарата апоневроза у больных 2 группы было выявлено, что содержание коллагена I типа составило 69,11 ± 2,68 %, а III типа 30,89 ± 2,68 %. Коэффициент соотношения типов коллагена I/III 2,27 ± 0,3, что значительно больше в сравнении с группой № 1.

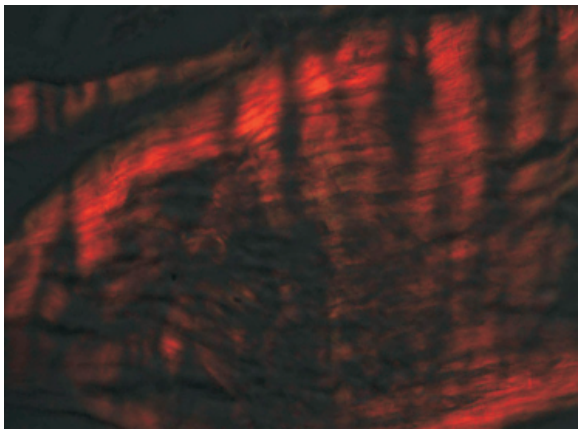


Рис. 2. Микроскопическая картина участка апоневроза у больного без ВГ. Поляризационная микроскопия. Окраска SiriusRed. Объектив ×400

На рис. 3 представлена диаграмма, отражающая отношение коллагенов I и III типов.

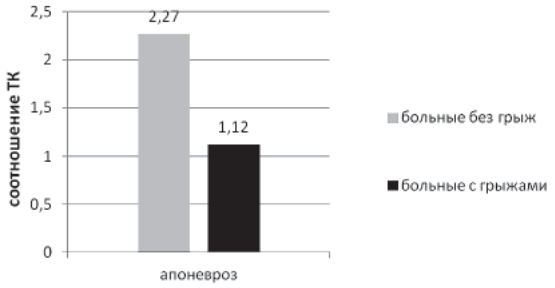


Рис. 3. Соотношение коллагена I и III типа в апоневрозе у больных без ВГ и с ВГ

У больных с вентральными грыжами отмечается достоверное снижение соотношения типов коллагена в препарате апоневроза в сравнении с больными без грыж. Так, соотношение коллагена в апоневрозе у больных без грыж составил 2,27, а у больных с грыжами – 1,12.

Для адекватного и достоверного проведения молекулярно-генетического исследования полученные частоты генотипов подверглись анализу на популяционное равновесие Харди–Вайнберга. Анализ проводился раздельно во 3-й и 4-й группах. Результаты данного анализа представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Распределение частот генотипов и значения гетерозиготности по полиморфным вариантам генов в группе № 4

Ген	Полиморфизм и его локализация в гене	Генотип	Распределение генотипов		Уровень гетерозиготности		χ^2, (p)
					Но	Не	
MMP3	1171 5A/6A	–1171 5A5A	80	51,9%	0,390	0,402	0,32 ($p > 0,05$)
		–1171 5A6A	60	39,0%			
		–1171 6A6A	14	9,1%			
MMP9	1562 C/T	–1562 CC	99	76%	0,215	0,227	0,36 ($p > 0,05$)
		–1562 CT	28	21%			
		–1562 TT	3	3%			

Примечания:
Но – наблюдаемая;
Не – ожидаемая гетерозиготность;
χ2 Пирсона и достигнутый уровень значимости для теста на РХВ (*df* = 1).

Таблица 3

Распределение частот генотипов и значения гетерозиготности по полиморфным вариантам генов в группе № 3

Ген	Полиморфизм и его локализация в гене	Генотип	Распределение генотипов		Уровень гетерозиготности		χ^2, (p)
					Но	Не	
MMP3	1171 5A/6A	–1171 5A5A	46	35,9%	0,469	0,484	0,1 ($p > 0,05$)
		–1171 5A6A	60	46,9%			
		–1171 6A6A	22	17,2%			
MMP9	1562 C/T	–1562 CC	95	79,8%	0,168	0,195	2,17 ($p > 0,05$)
		–1562 CT	20	16,8%			
		–1562 TT	3	13,4%			

Примечания:
Но – наблюдаемая;
Не – ожидаемая гетерозиготность;
χ2 Пирсона и достигнутый уровень значимости для теста на РХВ (*df* = 1).

В обеих группах по обоим полиморфизмам двух генов распределение частот генотипов соответствовало критерию Харди–Вайнберга.

Далее был проведен сравнительный анализ частот аллелей и частот генотипов в обеих выборках и их сравнительный анализ между собой. Получены отношения шансов (OR).

Из табл. 4 следует, что частоты аллелей по полиморфизму MMP3-1171 5A- > 6A

между группами № 3 и 4 имели статистически достоверные различия, отношение шансов составило 8,5 при CI 1,2–2,43. По полиморфизму MMP9C-1562T статистически достоверных различий между частотами диких и мутантных аллелей выявлено не было.

Таблица 4

Сравнительная характеристика частот аллелей полиморфизмов генов MMP 3 и MMP9 в группах № 3 и 4

Ген	Полиморфизм	Аллели	Частоты аллелей				Критерий различий χ^2, (p)	OR (CI 95 %)
			n	Группа № 3	n	Группа № 4		
MMP3	–1171 5A- > 6A	–1171 5A	128	0,609	154	0,727	8,5 (0,001)*	1,71 (1,20–2,43)
		–1171 6A		0,391		0,273		
MMP9	C-1562T	–1562 C	119	0,890	130	0.869	0,32 (0,57)	0,83 (0,48–1,42)
		–1562 T		0,110		0,131		

В табл. 5 представлены результаты сравнительного анализа частот генотипов по обоим полиморфизмам в обеих выборках. Из нее следует, что в полиморфизме MMP3-1171 5A- > 6A были найдены статистически достоверные различия. При этом максимальное отношение шансов было по вариантным генотипам, OR = 2,08 (CI 1,01–4,25). По диким генотипам отношение шансов составило 0,52 (CI 0,32–0,84).

По полиморфизму MMP9 1562 C/T статистически достоверных различий по частотам генотипов выявлено не было. Отношение шансов для диких генотипов составило 1,12, для гетерозиготных особей – 0,76. Для диких генотипов отношение шансов достигало 2,04.

Таблица 5

Сравнительная характеристика частот генотипов полиморфизмов генов MMP 3 и MMP9 в группах № 3 и 4

Ген	Полиморфизм	Генотипы	Частоты генотипов				Критерий различий χ^2, (p)	OR (95 % CI)
			n	Группа № 3 (%)	n	Группа № 4 (%)		
MMP3	–1171 5A- > 6A	–1171 5A5A	128	35,9	154	51,9	7,25 (0,01)*	0,52 (0,32-0,84)
		–1171 5A6A		46,9		39,0	7,29 (0,18)	1,38 (0,86-2,22)
		–1171 6A6A		17,2		9,1	4,11 (0,04)*	2,08 (1,01-4,25)
MMP9	C-1562T	–1562 CC	113	79,8	130	55,8	0,69 (0,41)	0,77 (0,7-2,38)
		–1562 CT		16,8		35,1	0,83 (0,36)	0,74 (0,39-1,41)
		–1562 TT		13,4		9,1	0,01 (0,9)	1,1 (0,22-5,58)

В результате проведенного исследования были получены достоверные различия по содержанию коллагена I и III типов в апоневрозе у больных с вентральными грыжами и у больных без грыжевой болезни. В группе больных с вентральными грыжами содержание коллагенов обоих типов было примерно одинаковым. У лиц группы № 2 преобладал коллаген I типа, при этом соотношение типов коллагенов было более 2, а в группе с грыжами соотношение незначительно превышало 1.

По полиморфизмам матриксных металлопротеиназ были выявлены статистически достоверные различия между больными с вентральными грыжами (группа № 3) и пациентами без вентральных грыж (группа № 4) по полиморфизму –1171 5A- > 6A гена *MMP3*, что может свидетельствовать о достоверной вовлеченности данного полиморфизма в развитие послеоперационных грыж у человека.

В структуре полиморфизма *MMP9* C-1562T достоверных различий между группой больных с послеоперационными вентральными грыжами и у пациентов без ВГ не установлено.

В связи с тем, что матриксная металлопротеиназа 3 в норме участвует в разрушении ряда коллагенов, мы предполагаем, что мутация в этом гене может вызывать неадекватное разрушение коллагенов (или избыточное, или недостаточное). Учитывая полученные результаты гистологического исследования, где мы видим достоверное снижение соотношение коллагенов 1 и III типов, что может быть обусловлено либо снижением количества коллагена I типа, либо повышением количества коллагена III типа. Вероятно, мутантный аллель 6A полиморфизма –1171 5A- > 6A гена MMP3 оказывает избыточное влияние на разрушение I типа коллагена, или же снижена его деградирующая способность

к коллагенам III типа, что приводит к увеличению количества последних в апоневрозах у больных с вентральными грыжами, что в свою очередь приводит к снижению прочности апоневроза и является риском развития вентральной грыжи.

Наличие мутантного генотипа-1171 6A6A гена матриксной металлопротеиназы 3 является одним из факторов патогенеза вентральных грыж и может служит прогностическим признаком развития исследуемой патологии.

Список литературы

1. Егиев В.Н. Современное состояние и перспективы герниологии (лекция) // Герниология. – 2006. – № 2. – С. 5–13.

2. Тимошин А.Д. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки / А.Д. Тимошин, А.В. Юрасов, А.Л. Шестаков. – М.: Триада-Х, 2003. – 144 с.

3. Birkedal-Hansen H., Moore W.G.I., Bodden M.K et al. // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 1993. – Vol. 4. – P. 197.

4. Blasi F., Stoppelli M.P. // Biochimica et Biophysica Acta. – 1998. – Vol. 1423. – P. 35–44.

5. Carrabba M. Eziopathogenezis dell'artrosi / M. Carrabba, B. Colombo, A. Galanti // In: R. Marcolongo (Ed.) L'artrosi. Realizzazioni scientifiche. – Milan, 1998. – P. 49–68.

6. Kleiner D.E., Stetler-Stevenson W.G. // Curr. Opinion. Cell. Biol. – 1993. – Vol. 5. – P. 891.

7. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. Front Biosci. – 2006. – № 11. – P. 1696–1701.

8. Wojtyczka A. Closing of an extensive abdominal wall defect with an implant of preserved dura mater in animal experiments. Mechanical and morphological studies // Z. Exp. Chir. Transplant. Kunstliche Organe. – 1989. – Vol. 22, № 6. – P. 330–336.

References

1. Egiev V.N. Sovremennoe sostoyanie i perspektivy gerniologii (lekciya)/ V.N. Egiev // Gerniologiya. 2006. no. 2. pp. 5–13.

2. Timoshin A.D. Xirurgicheskoe lechenie paxovyx i posleoperacionnyx gryzh bryushnoj stenki / A.D. Timoshin, A.V. Yurasov, A.L. Shestakov. Moskva: Triada – X. 2003. 144 p.

3. Birkedal-Hansen H., Moore W.G.I., Bodden M.K et al.// Crit. Rev. Oral. Biol. Med.1993. Vol. 4. pp. 197.

4. Blasi F., Stoppelli M.P. // Biochimica et Biophysica Acta. 1998. Vol. 1423. pp. 35–44.

5. Carrabba M. Eziopathogenezis dell'artrosi / M. Carrabba, B. Colombo, A. Galanti // In: R. Marcolongo (Ed.) L'artrosi. Realizzazioni scientifiche. Milan, 1998. pp. 49–68.

6. Kleiner D.E., Stetler-Stevenson W.G. // Curr. Opinion. Cell. Biol. 1993. Vol. 5. pp. 891.

7. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. Front Biosci. 2006;11: 1696–1701

8. Wojtyczka A. Closing of an extensive abdominal wall defect with an implant of preserved dura mater in animal experiments. Mechanical and morphological studies // Z. Exp. Chir. Transplant. Kunstliche Organe. 1989. Vol. 22, no. 6. pp. 330 – 336.

Рецензенты:

Полоников А.В., д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Курск;

Солодилова М.А., д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.

УДК 616.314.17 – 008.1 – 085.844

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТОКА НАДТОНАЛЬНОЙ ЧАСТОТЫ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ПЕРИОДОНТИТА

Березин К.А.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Казань, e-mail: www.kgmu.kcn.ru

В статье приводится оценка результатов комплексного лечения хронических форм периодонтита с применением тока надтональной частоты. Целью исследования было определение противовоспалительной продуктивности физиотерапевтического аппарата «Ультратон-03-АМП» как прибора передовой физиотерапевтической технологии для больных в комплексном лечении хронических форм периодонтита. Лечебная сила аппарата «Ультратон-03-АМП» заключается в многообразии сочетаемых друг с другом физических факторов (коронный разряд, тепло, озон, слабое ультрафиолетовое излучение, слабые механические колебания в тканях), совокупность которых делает его универсальным средством современной физиотерапии. В ходе исследования установлена клиническая эффективность немедикаментозного способа лечения хронических форм периодонтита, отразившаяся в достоверном повышении качества и эффективности лечения на 58%, весьма выраженном сокращении случаев осложнений лечения на 49%.

Ключевые слова: периодонтит, ток надтональной частоты, физиотерапия

EFFECTIVENESS OF CURRENT SUPERSONIC FREQUENCIES AT THE TREATMENT OF CHRONIC FORMS OF PERIODONTITIS

Berezin K.A.

GBOU VPO «Kazan State Medical University» Ministry of Russia, Kazan, e-mail: www.kgmu.kcn.ru

In the article assessment results of treatment of chronic periodontitis using current supersonic frequency. The aim of the study was to determine the anti-productivity physiotherapy apparatus «Ultratone-03-AMP» as advanced physical therapy technology for patients in the combined treatment of chronic periodontitis. Healing power of apparatus «Ultratone-03-AMP» is in the variety of meshing physical factors (corona discharge, heat, ozone, ultraviolet radiation weak, weak mechanical vibrations in the tissues), the aggregate of which makes it a versatile tool of modern physiotherapy. The study established the clinical efficacy of non-drug method treatment of chronic periodontitis, reflect in a significant increase in the quality of care by 58% in very marked reduction cases of complications of treatment by 49%.

Keywords: periodontitis, current supersonic frequency, physiotherapy

Важной задачей восстановительной медицины является разработка немедикаментозных методов, способствующих повышению эффективности и созданию длительной ремиссии при воспалительных и дистрофических заболеваниях.

В этом плане одно из стоматологических заболеваний полости рта – хронический периодонтит требует разработки именно таких методов в связи с обострениями, сопровождающимися на фоне выраженного болевого синдрома местными воспалительными явлениями на слизистой оболочке, резко снижающими качество жизни пациентов, нарушая их полноценное питание и социальную уверенность [4]. Статистические анализы и отчеты показывают, что посещаемость пациентов по поводу пульпита и периодонтита составляла 35% от всех посещений [4, 10]. Среди хронических форм периодонтита преобладают деструктивные процессы (гранулирующий, гранулематозный, кистогранулемы, радикулярные кисты) [11, 12].

Это заболевание является достаточно распространенной стоматологической патологией, которой страдает от 20 до 60% населения, и в течение последних лет не только не отмечается снижения темпов роста этого заболевания, но и наблюдается неуклонная тенденция к росту и развитию осложнений. Тревожным на сегодняшний день является тот факт, что возрастает количество обострений хронических форм периодонтита [2]. Известно, что число пациентов с обострившимся хроническим периодонтитом составляет до 75% от общего числа обратившихся за неотложной стоматологической помощью [12, 13].

Несмотря на применение для лечения больных хроническими формами периодонтита современных инструментальных методов и медикаментозных средств, проблема до сих пор не решена. Длительное применение антибактериальных препаратов часто приводит к развитию дисбактериоза в полости рта, что значительно снижает неспецифическую резистентность и сопровождается развитием иммунного дисбаланса [4, 10]. Все это лежит в основе необходимости разработки немедикаментозных методов профилактики и восста-

новительного лечения хронического периодонтита.

В связи с этим остается актуальной задача разработки эффективных методов лечения при верхушечном периодонтотите, в том числе с использованием немедикаментозных методов, в частности, физических факторов, направленных на повышение адаптивных и резервных возможностей организма, способствующих усилению противовоспалительного и остеорегенерирующего эффектов [5, 6, 9].

Ультратонотерапия обладает противовоспалительным, теплообразующим и анальгезирующим действием, способствует местному возникновению продолжительной гиперемии. Проведение процедуры характеризуется меньшим антиспастическим и раздражающим действием. Токи надтональной частоты вызывают усиление местного кровообращения, повышение активности обменных процессов, уменьшение застойных явлений, улучшение функционального состояния нервной и сосудистой системы, бактерицидное и спазмолитическое действие. Лечебная сила «Ультратона» заключается в многообразии создаваемых им и сочетаемых друг с другом физических факторов (коронный разряд, тепло, озон, слабое ультрафиолетовое излучение, слабые механические колебания в тканях за счет дипольного взаимодействия клеток), совокупность которых делает его эффективным методом физиотерапии [7, 8, 14].

Значительная распространенность периодонтита, большой процент неудач и осложнений при его лечении, сложность и трудоемкость врачебных манипуляций, а также частое отсутствие стабильности результатов, полученных при использовании традиционных методов лечения объясняет несомненную актуальность проблемы лечения данного заболевания и постоянного поиска новых медикаментозных средств и методов лечения. Все вышеизложенное явилось достаточным актуальным мотивом для проведения собственных научных изысканий по поднятой тематике.

Цель работы – определить на практике противовоспалительную продуктивность физиотерапевтического аппарата нового поколения «Ультратон-03-АМП» как передовой физиотерапевтической технологии для больных после лечения хронических форм периодонтита по данным динамики болевого синдрома, купирования признаков локального воспаления и экспериментально обосновать целесообразность применения тока надтональной частоты в комплексном лечении и индивидуальной профилактике хронических форм периодонтита без использования фармакологических средств.

Материалы и методы исследования

Клинический эффект лечения оценивали у 67 пациентов в возрасте 21–47 лет с разными формами хронического периодонтита.

Методы и средства исследования: клинический, аналитический, статистический. В работе был использован физиотерапевтический аппарат «Ультратон-03-АМП», основанный на применении высокочастотного (22 кГц) переменного синусоидального тока высокого напряжения (3–5 кВ) мощностью от 1 до 10 Вт.

Суть метода заключается в локальном воздействии на акупунктурную зону вокруг зуба после проведенного лечения по поводу хронического периодонтита переменным синусоидальным током, подводимым с помощью специального стеклянного десневого электрода. Курс физиолечения состоял из 10 процедур.

Всего было проведено лечение 67 больных в возрасте 21–47 лет с разными формами хронического периодонтита. Соответственно диагнозу все больные были разделены на 3 группы. 1 группа состояла из 26 пациентов с фиброзным периодонтитом, 2 группа состояла из 27 пациентов с гранулирующим периодонтитом, 3 группа – из 14 пациентов с гранулематозным периодонтитом. Пациенты каждой группы были подразделены на подгруппы. Больным 1А, 2А и 3А подгрупп было проведено лечение соответственно алгоритму эндодонтического лечения хронических форм периодонтита, включавшее инструментальную и медицинскую обработку корневых каналов с последующим пломбированием пастой AH PLUS. Проведенные контрольные прицельные рентгеновские снимки свидетельствовали о герметичной обтурации корневых каналов до апекса. Больным 1Б, 2Б, и 3Б групп после проведения эндодонтического лечения проводились процедуры ультратонотерапии.

При анализе клинических данных в ближайшие сроки после лечения было выявлено принципиальное отличие при лечении разных форм периодонтита в зависимости от способа. Для оценки результатов исследования во всех группах пациентов выявляли и учитывали осложнения, наблюдаемыепосле эндодонтического лечения: боль при накусывании, боль при перкуссии и пальпации зуба, гиперемия слизистой оболочки в периапикальной области ранее леченого зуба. После применения антибиотиков цефалоспоринового ряда признаки воспаления в периапикальной области быстро проходили.

Из 13 пациентов подгруппы 1А сразу после окончания пломбирования у 6 пациентов (45 %) появились неприятные ощущения в виде боли при накусывании, чувство дискомфорта при жевании, которые сохранялись в течение 7 дней. Гиперемия слизистой оболочки в области проекции верхушки корня вылеченного зуба отмечалась лишь у 4 пациентов только в подгруппе 1А. В подгруппе 1Б сразу после окончательного пломбирования корневого канала прекращались боли, не отмечалось или было незначительным чувство дискомфорта при жевании и смыкании зубов, отсутствовала реакция со стороны мягких тканей преддверия полости рта.

Из 27 пациентов в подгруппе 2А признаки воспаления в области вылеченных зубов присутствовали с разными симптомами осложнений. В подгруппе 2Б только у 2 пациентов на протяжении недели после проведенного эндодонтического лечения отмечались

жалобы на боль при накусывании и положительная реакция на перкуссию.

В подгруппе 2А все 7 пациентов отмечали разные признаки осложнений с различной степенью выраженности, которые стихали через 2 недели. При осмотре слизистой оболочки полости рта у пациентов подгрупп 2А и 3А были обнаружены гиперемия по переходной складке в области проеции верхушек вылеченных зубов. У пациентов подгрупп 2Б и 3Б признаки воспаления слизистой оболочки в области вылеченных зубов отсутствовали.

В группах 1Б, 2Б и 3Б в отдаленные сроки после эндодонтического лечения болевые ощущения не возникали. При осмотре полости рта признаки воспаления в области вылеченных зубов отсутствовали, перкуссия и пальпация были безболезненны, зубы полноценно участвовали в акте жевания. Рентгенологически новых деструктивных изменений в области периодонта не только не выявлено, но и наблюдалось уменьшение имеющихся до лечения очагов деструкции тканей периодонта. У 8 пациентов подгруппы 2А с диагнозом «гранулирующий периодонтит» и 3 пациентов подгруппы 3А с диагнозом «гранулематозный периодонтит» границы периапикальных очагов деструкции костной ткани оставались прежними. Этим пациентам показано дальнейшее диагностическое наблюдение.

Представленные данные свидетельствуют о том, что применение после эндодонтического лечения зубов токов надтональной частоты оказалось эффективным способом, позволяющим в большинстве случаев исключить развитие осложнений. Результаты проведенного лечения пациентов с периодонтитом показали, что период после пломбирования корневых каналов у пациентов подгрупп 1Б, 2Б и 3Б протекал с меньшими осложнениями, чем у первых подгрупп.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты клинического исследования отражены в таблице.

Результаты эффективности клинического исследованияпри комплексном лечении хронических форм периодонтита

Формы хронического периодонтита	Хронический фиброзный периодонтит, 26 человек		Хронический гранулирующий периодонтит, 27 человек		Хронический гранулематозный периодонтит, 14 человек	
Количество пациентов (всего)	А 13 чел.	Б 13 чел.	А 14 чел.	Б 13 чел.	А 7 чел.	Б 7 чел.
Симптомы осложнений						
Боль при накусывании	6		9	2	7	2
Боль при перкуссии зуба	6		8	2	7	2
Боль при пальпации в области верхушки корня	2		8		7	1
Гиперемия слизистой оболочки в периапикальной области леченного зуба	4		8		4	
Инфильтрат по переходной складке			4		4	
Отек мягких тканей лица			2		2	
Ухудшение общего самочувствия			2		2	

Ультратонотерапия хорошо переносилась пациентами. Никаких отрицательных реакций на ее воздействие не отмечалось. Включение в лечебный комплекс физических факторов в виде тока надтональной частоты приводило к существенному улучшению клинической картины заболевания.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что при использовании ультратонотерапии осложнения сразу после лечения возникали в 4 раза меньше, чем при стандартной методике лечения. Установлена высокая клиническая эффективность применения ультратонотерапии, отразившаяся в достоверном повышении качества лечения на 78 %, сокращении случаев осложнений лечения на 49 %. Это свидетельствует о том, что использование ультратонотерапии обеспечивает очевидный клинический эффект при лечении хронических форм периодонтита.

Список литературы

1. Абдуллаев Б.В. Влияние ультратонотерапии на воспалительный процесс при пародонтите / Б.В. Абдуллаев, Н.Н. Бутова // Теория и практическая стоматология. – М., 1990. – С. 6–8.

2. Безрукова И.В., Грудянов А.И. Агрессивные формы периодонтита. – М., 2002. – 80 с.

3. Боголюбов В.М. Общая физиотерапия: учебник для студентов высш. мед. учеб. заведений / В.М. Боголюбов, Г.Н. Пономаренко. – М.; СПб., 1996. – 480 с.

4. Боровский Е.В. Состояние эндодонтии в цифрах и фактах // Клинич. стоматология. – 2003. – № 1. – С. 38–40.

5. Бургонский В.Г. Традиционная народная медицина и современная физиотерапия в стоматологической практике. – К.: Изд-во Подолина, 2008. – 288 с.

6. Физиотерапия в периодонтологии: принципы, показания и противопоказания: учеб.-метод. пособие / Л.Н. Дедова и др. – Минск: БГМУ, 2007. – 36 с.

7. Ефанов О.И. Дарсонвализация и лечение токами надтональной частоты // Курортология и физиотерапия: справочник под ред. В.М. Боголюбова. – М., 1985. – Т.1. – С. 419–425.

8. Физические факторы, применяемые в стоматологии: Учеб.-метод. пособие / О.И. Ефанов и др. – М.: МГМСУ, 2002. – 58 с.

9. Лукиных Л.М. Физиотерапия в практике терапевтической стоматологии: Учебное пособие / Л.М. Лукиных, О.А. Успенская. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. – 36 с.

10. Максимовский Ю.М. Современный взгляд на оценку качества и результативность лечения хронического периодонтита / Ю.М. Максимовский, В.М. Гринин // Эндодонтиятoday. – 2004. – № 1–2. – С. 16.

11. Максимовский Ю.М. Анализ диагностических форм хронических деструктивных очагов в периодонте / Ю.М. Максимовский, А.В. Митронин // Стоматология для всех. – М., 2003. – № 4. – С. 24–26.

12. Митронин А.В. Клинико-иммунологическая характеристика у деструктивных форм хронического периодонтита / А.В. Митронин, Т.Г. Робустова; Ю.М. Максимовский // Рос. стомат. журн. – 2005. – № 1. – С. 29–34.

13. Петрикас А.Ж. Эпидемиологические данные по изучению эндодонтических поражений зубов / А.Ж. Петрикас, Е.Л. Захарова, Ю.Н. Образцова // Эндодонтиятoday. – 2002. – № 3–4. – С. 35–37.

14. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения // Справочник. – СПб., 2002. – 291 с.

References

1. Abdullaev B.V., Butova N.N. Teoriya i prakticheskaya stomatologiya, 1990, pp. 6–8.

2. Bogolyubov V.M., Ponomarenko G.N. Obschaya fizioterapiya: Uchebnik dlya studentov vysshikh meditsinskikh uchebnyk hzavedeniy. (General physiotherapy: a textbook for students of higher medical schools). St. Petersburg, 1996. 480 p.

3. Borovskiy E.V. Endodonticheskiy vestnik, 2001, no. 2, pp. 1–2.

4. Burgonskiy V.G. Traditsyonnaya narodnaya meditsina I sovremennaya fizioterapiya v stomatologicheskoy praktike. (Traditional medicine and modern physical therapy in dental practice). 2008, 288 p.

5. Dedova L.N. Fizioterapiya v periodontologii: printsipy, pokazaniya i protivopokazaniya: uchebno metodicheskoe posobie. (Physiotherapy in Periodontology: principles, indications and contraindications: Training Toolkit). BGMU, 2007, 36 p.

6. Efanov O.I. Kurortologiya i fizioterapiya: Spravochnik pod redaktsiey Bogolyubova, 1985, no. 1, pp. 419–425.

7. Efanov O.I. Fizicheskie factory primenyaemye v stomatologii: uchebno metodicheskoe posobie. (Physical factors used in dentistry: Educational Toolkit). Moskow, 2002, 58 p.

8. Efanov O.I. Fizicheskiefaktory, primenyaemye v stomatologii: Ucheb.-metod. posobie / O.I. Efanov [i dr.]. MGMSU. Moskva, 2002. 58 p.

9. Lukinyx L.M. Fizioterapiya v praktike terapevticheskoj stomatologii: Uchebnoe posobie / L.M. Lukinyx, O.A. Uspenskaya. Nizhnij Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii, 2003. 36 p.

10. Maksimovskij Yu.M. Sovremennyj vzglyad na ocenku kachestvai rezul'tativnost' lecheniya xronicheskogo periodontita / Y.M. Maksimovskij, V.M. Grinin // E'ndodontiya today. 2004. no. 1–2. pp. 16.

11. Maksimovskij Y.M. Analizdiagnosticheskix form xronicheskixdestruktivnyxochagov v periodonte / Y.M. Maksimovskij, A.V.Mitronin // Stomatologiyadlyavsex. M. 2003. no. 4. pp. 24–26.

12. Mitronin A.V. Kliniko-immunologicheskaya' xarakteristika u destruktivnyx form xronicheskogo periodontita / A.V. Mitronin, T.G. Robustova; Yu.M. Maksimovskij // Ros. stomat. zhurn; 2005. no. 1. pp. 29–34

13. Petrikas A.Zh. E'pidemiologicheskie dannye poizucheniyu e'ndodonticheskix porazhenijzubov / A.Zh. Petrikas, E.L. Zaxarova, Yu.N. Obrazcova // E'ndodontiya today. 2002. no. 3-4. pp. 35–37.

14. Ponomarenko G.N. Fizicheskie metody lecheniya // Spravochnik. Sankt-Peterburg, 2002. 291 p.

Рецензенты:

Уразова Р.З., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской стоматологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань;

Блашкова С.Л., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 14.01.2013.

УДК 616.12-008.331.1-07

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

[1]Василец Л.М., [2]Григориади Н.Е., [1]Карпунина Н.С., [1]Корягина Н.А.

[1]Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, Пермь;

[2]Пермская краевая клиническая больница, Пермь, e-mail: grigoriadinata@mail.ru

У больных с артериальной гипертонией выявлены различные нарушения ритма сердца (НРС), причем у подавляющего числа пациентов они выявляются при применении специальных методов обследования. В группе больных с нарушениями ритма сердца изменен циркадный ритм АД. Пациенты, имеющие нарушения ритма сердца, значительно реже достигают целевой уровень АД. Для пациентов с АГ и НРС характерно изменение вариабельности АД. Выявлены изменения пульсового АД в течение суток у пациентов с сочетанием АГ и НРС в сравнении с пациентами с АГ без НРС. Максимальный индекс двойного произведения выявлен у пациентов с АГ и желудочковой экстрасистолией (ЖЭС). Наиболее грубые нарушения наблюдаются у больных с фибрилляцией предсердий и желудочковой экстрасистолией, в то время как при наличии наджелудочковой экстрасистолии они носят функциональный характер.

Ключевые слова: артериальная гипертония, нарушения ритма сердца, вариабельность артериального давления, циркадный ритм артериального давления

THE CIRCULAR DISTURBANCES OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON DIFFERENT ARRHYTHMIAS

[1]Vasilez L.M., [2]Grigoriadi N.E., [1]Karpunina N.S., [1]Koryagina N.A.

[1]Perm State Medical Academy. ak. EA Wagner Health Ministry of Russia, Perm;

[2]Perm Regional Hospital, Perm, e-mail: grigoriadinata@mail.ru

There are different arrhythmias in patients with the arterial hypertension, and at overwhelming number of patients they come to light at application of special methods of inspection. The circular rhythm of blood pressure is disturbed in the group of patients with the arrhythmias. The patients with the arrhythmias of heart much less often reach the target level of blood pressure. Patients with the arterial hypertension and the arrhythmias have violation of variability of blood pressure. More changes of the pulse pressure are revealed in the group of the patients with the arterial hypertension and the arrhythmia, than in the group of the patients with the arterial hypertension without the arrhythmias. The maximum index of double work is revealed in the group of the patients with the arterial hypertension and ventricular extrasystoles. The most rough disturbances were found in patient with the atrial fibrillation and ventricular premature beats. They also have the functional character in patients with the supraventricular premature beats.

Keywards: arterial hypertension, arrhythmias, variability of blood pressure, circular rhythm of blood pressure

Артериальная гипертония (АГ) – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы среди населения всех стран мира, которое наблюдается у 15–25% взрослого населения. В целом среди мужского и женского населения в возрасте 20–69 лет распространенность АГ одинакова: ею страдают каждый 5-й мужчина и каждая 5-я женщина (соответственно 22,3 и 21,8%) [1, 4]. Все большее значение в практике и научных исследованиях приобретает метод амбулаторного суточного мониторирования артериального давления (АД), поскольку показано, что отдельные показатели суточного профиля АД более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней и уровнем сердечно-сосудистого риска, чем традиционные разовые измерения АД [3, 6].

Однако приоритетная значимость тех или иных показателей мониторирования АД в развитии органных поражений до конца не выяснена. Многие авторы выявляют нарушения ритма сердца у больных артериальной гипертонией [3, 7]. Авторы, изучающие проблему нарушения функций автоматизма и проводимости у больных АГ, едины в мнении, что у больных с гипертонией достаточно часто встречаются наджелудочковые экстрасистолы (НЖ ЭС), желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), несколько реже встречаются суправентрикулярная тахикардия (СВТ), фибрилляция предсердий (ФП, её пароксизмальная форма) и блокады (атриовентрикулярные и внутрижелудочковые) [8]. У 62% обследованных больных с АГ выявлены желудочковые нарушения ритма, при этом нарушение ритма высоких градаций по Lown наблюдались у 50% больных, а после выполнения физических нагрузок, особенно ВЭМ, количество выявляемых желудочковых нарушений ритма увеличилось до 73%.

Исследования, характеризующие взаимосвязи между показателями суточного мо-

ниторирования АД и нарушениями ритма сердца у больных с АГ немногочисленны, возможные влияния измененных показателей мониторирования АД на виды и количество аритмий не ясны.

Все перечисленное определило актуальность нашего исследования.

Цель данного исследования – оценить циркадные нарушения артериального давления у больных с артериальной гипертонией в зависимости от наличия у них нарушений ритма сердца и вида этих нарушений.

Материалы и методы исследования

Обследовано 76 пациентов с артериальной гипертонией II стадии, из них 33 мужчины (43,4%) и 43 женщины (56,6%), средний возраст составил 53,6 ± 11,65 года. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Критериями исключения из исследования являлись: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность более II ф. к. NYHA; наличие ХБП; сахарный диабет 1 типа и 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе, бронхиальная астма; некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, миокардиты), клапанные пороки сердца; нарушение функции щитовидной железы; острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в исследование.

Все больные были обследованы как общеклинически, так и с применением специального комплекса методов оценки структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности сердечного ритма, вариабельности артериального давления.

Суточное мониторирование артериального давления проводилось согласно рекомендациям Объединенного национального комитета по лечению повышенного артериального давления, 1997 г. (ОНК VI, 1997). Измерение производилось с интервалами 15 минут днем (во время бодрствования пациента) и 30 минут ночью (во время сна) с последующим расчетом средних значений систолического и диастолического АД за сутки в периоды бодрствования и сна [5]. Использовались портативные регистраторы производства фирмы «Петр Телегин» (г. Н. Новгород), анализ данных производился с помощью программы BPLab на совместимом компьютере. Определялись следующие показатели: средние показатели систолического, диастолического и пульсового АД за сутки, день, ночь в мм.рт.ст.; индекс двойного произведения (ИДП); максимальные и минимальные значения систолического АД и диастолического АД за дневной, ночной периоды и за сутки; суточный индекс АД (СИ), характеризующий циркадные изменения суточного профиля артериального давления.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) проводили всем исследуемым. Использовались портативные кардиорегистраторы производства фирмы «Медитек» (Россия), с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ и последующим автоматизированным анализом на IBM PC-совместимом компьютере, программа Astrocard [2].

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6,0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее ± стандартное отклонение). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. При множественных сравнениях пользовались методом дисперсионного анализа Крускал–Уоллиса (выявление различий в совокупности групп, если их число превышало 2). Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмана для количественных значений. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 76 больных с АГ только у 35% пациентов при ХМ ЭКГ не было выявлено нарушений ритма сердца. Обращает внимание то обстоятельство, что рутинными методами диагностики (жалобы, анамнез, ЭКГ) были выявлены НРС всего у 5% больных с АГ, в то время как суточное мониторирование ЭКГ повысило процент больных с НРС до 65%. Структура НРС у больных с АГ выглядела следующим образом: у 36% больных были выявлены наджелудочковые экстрасистолы (НЖ ЭС), из них у половины больных НЖ ЭС проявлялась изолированно, у другой половины НЖ ЭС сочеталась с другими НРС, чаще с МА; у 24% определялись желудочковые ЭС и у 21% были зарегистрированы неустойчивые пароксизмы фибрилляции предсердий.

Общая клиническая характеристика больных с АГ в зависимости от НРС имеет следующие особенности. Наджелудочковые НРС ассоциируются с возрастом (НЖ ЭС – 56,5 лет и ФП – 62,1 лет). Достоверно повышен индекс массы тела у больных без НРС и у больных с НЖ ЭС. У больных с ФП дополнительными факторами, определяющими наличие этого типа НРС, являются такие характеристики АГ, как стадия, степень, риск по сердечно-сосудистым осложнениям и стаж АГ.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с АГ, имеющих любой вид НРС, при одинаковой приверженности к проведению гипотензивной терапии значимо реже удаётся добиться целевого уровня АД в 140/90 мм рт. ст., чем у больных без НРС. Выявленная «солидарность» в недостижении целевого уровня АД у больных с АГ, имеющих различные варианты НРС, позволяет выдвинуть гипотезу о том, что наличие у больных с АГ любого варианта НРС является независимым фактором, определяющим рефрактерность к проводимой антигипертензивной терапии.

Интересным оказался анализ вариабельности АД. Для больных АГ в сочетании

с НРС характерно изменения вариабельности. В табл. 1 по значениям вариабельности АД полярными выглядят группы больных с НЖ ЭС, для которой характерна максимальная вариабельность, и больных с ФП и особенно с ЖЭ, имеющих сниженную вариабельность АД. Больные без НРС по вариабельности АД занимали промежуточное положение. Динамика АД в утренние часы мало связана с формированием конкретного НРС у больных с АГ (см. табл. 1). У больных с ЖЭ и ФП был даже меньшим индекс утренних часов САД и ДАД. СИ АД был ниже у больных МА и ЖЭ, но из-за большого разброса значений различия с альтернативными группами не были достоверны.

Таблица 1

Динамика утренних часов, вариабельность и суточный индекс АД у больных с АГ в зависимости от вида нарушений ритма сердца (M ± δ)

Признаки	Без НРС	δ	НЖ ЭС	δ	ЖЭ	δ	ФП	δ	2–3	2–4	3–4
	n = 28	1	*n* = 14	2	*n* = 18	3	*n* = 16	4	*p*	*p*	*P*
ИУЧ САД	1037	618	1452	823	688,9	592	621,5	545	0,02	0,01	0,77
ИУЧ ДАД	506,8	236	561,2	226	457,3	233	420,4	249	0,31	0,20	0,71
УМ САД	164,3	27,5	163,3	22,5	162,2	26,0	168,6	21,4	0,91	0,55	0,45
УМ ДАД	105,0	10,5	95,4	16,6	103,1	18,8	103,9	14,9	0,30	0,19	0,89
УМ/Нср САД	121,5	9,6	119,5	14,2	116,7	6,4	123,2	14,3	0,52	0,54	0,13
УМ/Нср ДАД	128,6	8,4	126,1	19,2	124,6	11,2	131,2	13,1	0,81	0,44	0,16
Вар САДо	14,5	7,0	16,4	3,4	13,0	2,3	13,5	2,5	0,00	0,02	0,57
Вар ДАДо	11,4	3,8	11,9	2,3	10,1	1,9	10,8	2,5	0,04	0,28	0,37
Вар САДд	13,1	6,6	15,9	4,4	12,7	3,4	13,0	2,1	0,04	0,03	0,79
Вар ДАДд	10,3	3,9	11,9	3,3	9,5	2,0	10,0	2,1	0,03	0,09	0,48
Вар САДн	13,7	4,4	11,6	3,5	13,1	4,0	14,5	4,3	0,32	0,09	0,39
Вар ДАДн	10,9	2,3	7,4	3,8	8,9	3,0	10,0	4,7	0,26	0,15	0,49

Примечание. Достоверность отличий ($p < 0,05$) с группой без НРС.

Несколько неожиданным при проведении суточного мониторирования АД явилось обнаружение отсутствия различий по средним суточным показателям АД между группами больных с АГ, имеющих различные виды НРС, и у пациентов с АГ без НРС. В то же время выявлены значимые различия по пульсовому АД в течение всех периодов суток у больных с НЖ ЭС и в течение ночной фазы у больных с МА по сравнению с больными с АГ без НРС (табл. 2). По интегральному показателю индексу двойного произведения (ИДП), характеризующему напряжение в функционировании сердечно-сосудистой системы, самой тяжелой группой выглядит группа больных с АГ, имеющих ЖЭ, а наименьшие значения ИДП определены у больных с МА.

Таблица 2

Пульсовые значения АД и индекс двойного произведения у больных с АГ в зависимости от вида нарушений ритма сердца (M ± δ).

Признаки	Нет НР	δ	НЖЭС	Δ	ЖЭ	Δ	МА	δ	2–3	2–4	3–4
	n = 28	1	*n* = 14	2	*n* = 18	3	*N* = 16	4	*p*	*p*	*P*
Пульс АДо	53,2	13,6	64,3	14,6	55,3	12,6	56,1	11,5	0,09	0,12	0,84
Пульс АДд	53,7	14,2	64,7	15,6	55,1	12,3	55,3	10,8	0,08	0,07	0,97
Пульс АДн	51,5	12,3	62,8	15,1	56,1	14,4	60,2	14,2	0,27	0,66	0,45
ИДПо	111,1	25,9	106	18,8	122	31,1	98,1	19,2	0,13	0,33	0,01
ИДПд	116,6	27,1	110	19,2	125	31,1	102	20,9	0,16	0,32	0,02
ИДПн	91,1	23,9	90,4	23,7	102	29,2	85,9	18,1	0,31	0,60	0,10

Примечание. *p* – достоверность различий ($p < 0,05$) с группой без НРС.

Таким образом, наше исследование показывает, что больные с АГ, имеющие различные НРС, клинически неоднородны. Больные с НЖ ЭС выглядят на общем фоне более благоприятно и у них имеются умеренные циркадные нарушения ночной фазы АД. Для этого вида НРС характерно высокое пульсовое давление, что делает ус-

ловной доброкачественную характеристику этого вида аритмии. Больные с НРС по типу ЖЭ или МА имеют некоторые общие черты. Больные с обоими вариантами НРС характеризуются грубыми циркадными нарушениями АД. При этом больные в группах с ЖЭ и с ФП имеют специфические для своего вида НРС черты. Так, появление МА зависит от стадии, группы риска АГ, что не определяется у больных с ЖЭ.

Выводы

1. Нарушения ритма сердца у больных с АГ регистрируются в 5% случаев при использовании общеклинических методов. Применение длительного мониторирования ЭКГ повышает обнаружение аритмий до 65%.

2. Структура нарушений ритма сердца у больных с артериальной гипертензией следующая: 36% – наджелудочковые экстрасистолы, из них у половины больных они сочетаются с другими НРС; 24% – желудочковые ЭС и 21% – пароксизмальная форма ФП.

3. Вид нарушений ритма сердца у больных с артериальной гипертонией мало зависит от уровня АД, при этом имеется отчетливая связь НРС и нарушений структуры циркадного ритма АД. Грубые нарушения циркадного ритма АД (преимущественно ночной фазы) выявлены у больных с желудочковой экстрасистолией и мерцательной аритмией.

Список литературы

1. Артериальная гипертония и ассоциированные с ней заболевания / под общ. ред. проф. А.В. Туева. – Пермь: Пресс-тайм, 2007. – 415 с.

2. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ: пер. с польск. – М., Медпрактика, 1998. – 208 с.

3. Суточный ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность / П.А. Зелвеян, М.С. Буниатян, Е.В. Ощепкова, А.Н. Рогоза, Г.Х. Арутюнян // Кардиология. –2002. – № 10. – С. 55–61.

4. Ибрагимова Е.И. Оптимизация диагностики и терапии нарушений ритма сердца: патогенетические и нозологические подходы, проаритмические эффекты антиоксидантов: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Екатеринбург, 1994. – С. 45.

5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М., 1999.

6. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике / Л.Г. Ратова, В.В. Дмитриев, С.Н. Толпыгина, И.Е. Чазова // Consilium Medicine. – 2001. – № 3. – С. 3–13.

7. Ejim E.C., Ike S.O., Anisiuba B.C. et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men // Am Heart J. – 2008. – Vol. 156, № 4. – P. 759–765.

8. Hayano J., Sakata S., Okada A. at all. Circadian rhythms of atrioventricular conduction properties in chronic atrial fibrillation with and without heart failure. // Journal of the American College of Cardiology. – 1998. – Vol. 31 Issue 1. – P. 158–166.

References

1. Arterial'naya gipertoniya i associirovannye s nej zabolevaniya/ pod obshh. red. prof. A.V. Tueva. Perm': Press-tajm, 2007. 415 p.

2. Dabrovski A., Dabrovski B., Piotrovich P. Sutochnoe monitorirovanie E'KG. // Per. s pol'sk., M., Medpraktika. 1998. 208 p.

3. Zelveyan P.A., Buniatyan M.S., Oshhepkova E.V., Rogoza A.N., Arutyunyan G.X. Sutochnyj ritm arterial'nogo davleniya: klinicheskoe znachenie i prognosticheskaya cennost'// Kardiologiya. –2002. no. 10. pp. 55–61.

4. Ibragimova E.I. Optimizaciya diagnostiki i terapii narushenij ritma serdca: patogeneticheskie i nozologicheskie podxody, proaritmicheskie e'ffekty antioksidantov.- Avtoref. diss. … dokt. med. nauk. Ekaterinburg, 1994. pp. 45.

5. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Monitorirovanie arterial'nogo davleniya: metodicheskie aspekty i klinicheskoe znachenie // Moskva, 1999.

6. Ratova L.G., Dmitriev V.V., Tolpygina S.N., Chazova I.E. Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya v klinicheskoj praktike // Consilium Medicine. 2001. no. 3. pp. 3–13.

7. Ejim E.C., Ike S.O., Anisiuba B.C. et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men // Am Heart J. 2008. Vol. 156, no. 4. pp. 759–765.

8. Hayano J., Sakata S., Okada A. at all. Circadian rhythms of atrioventricular conduction properties in chronic atrial fibrillation with and without heart failure. // Journal of the American College of Cardiology. 1998. Vol. 31 Issue 1. pp. 158–166.

Рецензенты:

Хлынова О.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России, г. Пермь;

Агафонов А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 21.01.2013.

УДК 616.34-007.272

КОАГУЛЯЦИОННО-ЛИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ КИШЕЧНИКА ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Власов А.П., Шибитов В.А., Царьков И.В., Власов П.А., Кормишкин А.Е.

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

Изучена роль нарушений коагуляционно-литической системы тканей кишечника при острой кишечной непроходимости на основании анализа показателей системы гемостаза, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Экспериментальными исследованиями показано, что при острой кишечной непроходимости нарушения в системе гемостаза отмечаются не только на организменном, но и на местном уровне – в тканевых структурах кишечной стенки. Более значимые тромбогеморрагические нарушения в тканевых структурах кишечника возникают при высокой кишечной непроходимости. Тромбогеморрагические нарушения в тканевых структурах кишечной стенки при острой кишечной непроходимости сопряжены с интенсивностью процессов перекисного окисления липидов, фосфолипазной активностью. Между изменениями состояния тканевой системы свертывания крови, активностью перекисного окисления липидов и фосфолипаз тканевых структур кишечника имеется прямая сильная зависимость (r = 0,84–0,98).

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, коагуляционно-литическая система, перекисное окисление липидов

COAGULATIVE AND LYTIC CONDITION OF INTESTINE TISSUES AT AN ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

Vlasov A.P., Shibitov V.A., Tsarkov I.V., Vlasov P.A., Kormishkin A.E.

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

The role of of disorders the coagulative and lytic system intestinal tissue in acute intestinal obstruction by analyzing the performance of hemostasis, lipid peroxidation and antioxidant system. At an acute intestinal obstruction the hemostasis system disturbance was shown by experimental researchers to become perceptible not only in organism and local levels (in tissue structures of an intestinal wall). More significant coagulative disturbance in tissue structures of an intestine arise at a high intestinal obstruction. The coagulative disturbance in tissue structures of an intestinal wall at an acute intestinal obstruction are interfaced to intensity of lipids peroxidation processes and phospholipase activity. Between changes in the status of tissue coagulation, the activity of lipid peroxidation and phospholipase intestinal tissue structures have direct strong relationship (r = 0,84–0,98).

Keywords: acute intestinal obstruction, coagulative and lytic system, lipid peroxidation

Известно, что местные и генерализованные тромбогеморрагические нарушения при заболеваниях пищеварительной системы встречаются весьма часто [1]. Грубые нарушения гомеостаза, возникающие при гнойно-септических осложнениях, острой кишечной непроходимости (ОКН), остром панкреатите и других острых абдоминальных хирургических патологиях, играют «триггерную» роль в развитии тромбогеморрагического синдрома [3, 4]. Ранняя правильная диагностика, незамедлительное адекватное оперативное вмешательство и своевременная коррекция нарушений гомеостаза, а также гемостаза являются залогом успеха в лечении больных с ОКН [5]. Определение характера нарушений гемостаза и их выраженности имеет большое значение как в диагностике, так и в лечении ОКН, являющейся одной из частых причин развития тромбогеморрагического синдрома [2].

Цель работы – выявление патогенетических механизмов и определение выраженности нарушений коагуляционно-литической системы тканей кишечника при различных формах (высокой и низкой) острой кишечной непроходимости.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены материалы экспериментальных исследований, проведенных на 24 взрослых беспородных половозрелых собаках обоего пола массой от 7,9 до 12,6 кг. Изучали показатели системы гемостаза в общем и брыжеечном кровотоке, влияние экстрактов тканей кишечной стенки на некоторые показатели системы гемостаза на моделях острой высокой и низкой кишечной непроходимости. Оценивали показатели процессов перекисного окисления липидов, активность фосфолипазы A_2 и антиоксидантных ферментов в тканях тонкой и толстой кишок. Вышеперечисленные показатели исследовали на фоне лечения, которое включало антибактериальную терапию (внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела), инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного).

В первой группе (n = 12) моделировали острую высокую кишечную непроходимость, во второй группе (n = 12) – острую низкую кишечную непроходимость. Животным выполняли срединный разрез вентральной стенки брюшной полости. В рану выводили тонкую или толстую кишку, которую перевязывали таким образом, чтобы не возникал некроз кишки в зоне лигатуры.

Через двое суток животным выполняли релапаротомию, устраняли кишечную непроходимость путем снятия лигатуры, брюшную полость санировали и ушивали наглухо. В контрольные сроки

(1, 3, 5-е сутки) выполняли релапаротомию, проводили макроскопическую оценку органов брюшной полости, осуществляли забор крови из подкожных и брыжеечных вен, биопсию тонкой и толстой кишки.

Все вмешательства проводили под внутривенным тиопентал-натриевым наркозом (0,04 г/кг массы). После проведения исследований животных выводили из эксперимента введением летальной дозы тиопентал-натрия.

Исследования выполнялись в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.), Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики»), одобрены локальным этическим комитетом.

В работе применялись следующие методы исследования: исследовали коагуляционный компонент гемостаза. Время спонтанного свертывания крови по R. J. Lee и P.D. White (1913), время рекальцификации обычной плазмы по Bergerhof и Roka (1954), толерантность плазмы к гепарину по Poller в модификации В.П. Балуды (1954), протромбиновое время плазмы по A.J. Quick (1966), концентрацию фибриногена по Р.А. Рутберг (1961), антитромбин III по A. Hensen, E.A. Loeliger в модификации К.М. Бышевского (1963), продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме по Nanniga Guest, естественный лизис кровяного сгустка по М.А. Котовщиковой и Б.И. Кузнику (1962), фибринолитическую активность эуглобулиновым методом по H. Kowarzyk, L. Buluck (1954). Коагуляционно-литическое состояние тканевых структур кишечника определялось указанными тестами при добавлении в реагирующую смесь экстракта ткани кишечника, для получения которого использовали способ В.П. Скипетрова (1969). Содержание диеновых и триеновых конъюгатов оценивали спектрофотометрическим методом (Ганстон Ф.Д., 1986). Уровень малонового диальдегида определяли спектрофотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой (Sigma) (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1988). Активность супероксиддисмутазы определяли по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана (Гуревич В.С. и др., 1990; Досон Р. и др., 1991). Активность фосфолипазы A_2 оценивали в среде, содержащей 10 ммоль трис-HCl-буфер (pH 8,0), 150 ммоль тритона X-100, 10 ммоль $CaCl_2$ и 1,2 ммоль субстрата, в качестве которого использовали фосфатидилхолины яичного желтка. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента. В каждой серии определяли достоверность различия по отношению к исходному или контрольному значению (P). Вычисления производили на CPU 1600 MHz «Intel Pentium-IV» с помощью пакета программ Microsoft Office XP.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение показателей системы свертывания крови в плазме крови общего кровотока при острой кишечной непроходимости выявило следующие результаты.

При острой высокой кишечной непроходимости были отмечены существенные изменения показателей гемостазиограммы. Укорачивалось время свертывания крови на 1-е сутки после операции на 18,9% ($p < 0,05$), к 3-м суткам – на 20,5% ($p < 0,05$) и к 5-м суткам – на 12,8% ($p < 0,05$). Время рекальцификации плазмы достоверно снижалось. Так, через сутки оно было ниже нормы на 25,4% ($p < 0,05$), через трое суток – на 24,7% ($p < 0,05$), а к конечному этапу наблюдения – на 16,2% ($p < 0,05$). При острой высокой кишечной непроходимости достоверно нормы была снижена толерантность плазмы к гепарину на 18,1, 15,4 и 10,4% соответственно ($p < 0,05$) этапам наблюдения. Протромбиновое время было укорочено на всех сроках наблюдения. Так, через сутки от начала инфузионной терапии оно было ниже нормы на 32,3% ($p < 0,05$), через трое суток – на 24,9% ($p < 0,05$), а к конечному этапу наблюдения – на 20,4% ($p < 0,05$). Тромбиновое время на 1-е сутки терапии было уменьшено на 35,6% ($p < 0,05$), на 3-и сутки – на 20,8% ($p < 0,05$), а на конечном этапе наблюдения – на 13,6% ($p < 0,05$). При острой высокой кишечной непроходимости снижался антикоагулянтный потенциал. Так, содержание антитромбина III в контрольной группе было снижено на всех сроках наблюдения. На 1-е сутки его содержание было достоверно ниже нормы на 35,4% ($p < 0,05$), на 3-и – на 22,0% ($p < 0,05$) и на 5-е – на 17,5% ($p < 0,05$). Развитие острой высокой кишечной непроходимости способствовало угнетению фибринолитической активности эуглобулинов. Зафиксировано выраженное угнетение и спонтанного фибринолиза. В течение всего периода наблюдения за животными в первой группе достоверно нормы было увеличено содержание продуктов деградации фибрина – на 1-е сутки наблюдения – на 68,8% ($p < 0,05$), на 3-и сутки – на 47,1% ($p < 0,05$), на 5-е сутки – на 32,7% ($p < 0,05$).

Изучение данных показателей при низкой кишечной непроходимости выявило, что изменения гуморального компонента системы гемостаза были аналогичны, но значительно менее выражены (рис. 1).

Под влиянием экстракта кишечной стенки показатели гемостаза при острой высокой кишечной непроходимости имели достоверные отличия от исхода на всех сроках исследования. При острой высокой кишечной непроходимости тканевый экстракт укорачивал время рекальцификации плазмы на 1-е сутки наблюдения – на 35,7% ($p < 0,05$), на 3-и сутки – на 30,2% ($p < 0,05$) и на 5-е сутки – на 29,1% ($p < 0,05$). Као-

линовое время было снижено через сутки от начала инфузионной терапии – на 25,2% ($p < 0,05$), через трое суток – на 24,7% ($p < 0,05$), а к конечному этапу наблюдения – на 19,0% ($p < 0,05$). Через сутки от начала терапии прокоагулянтная активность экстракта тканей кишечной стенки возрастала, что установлено ускорением протромбинового и тромбинового времени соответственно на 30,6 и 38,8% ($p < 0,05$), через трое суток – на 24,2 и 32,8% ($p < 0,05$), а к конечному этапу наблюдения – на 21,1 и 28,6% ($p < 0,05$).

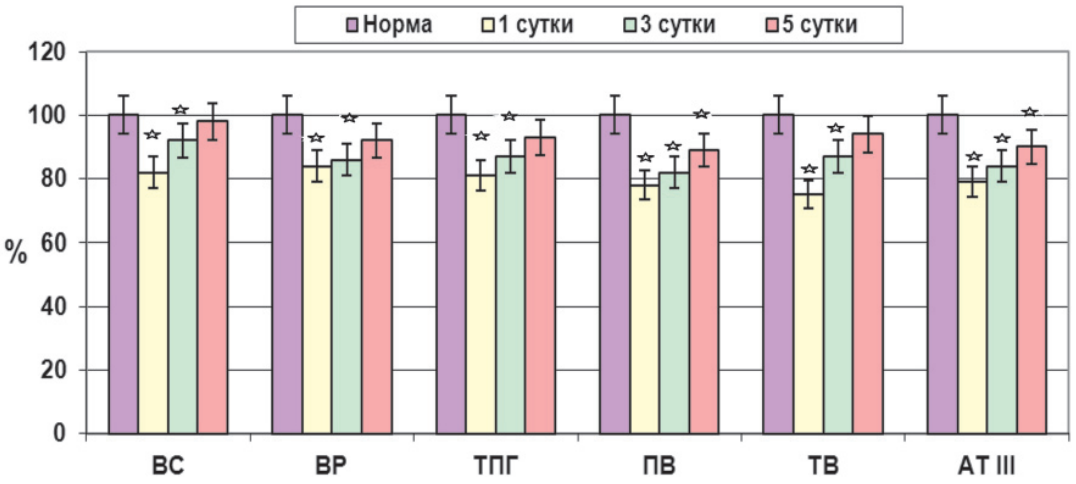


Рис. 1. Состояние системы свертывания крови при острой низкой кишечной непроходимости на фоне инфузионной терапии (ВС – время свертывания; ВР – время рекальцификации плазмы, ТПГ – толерантность плазмы к гепарину, ПВ – протромбиновое время, ТВ – тромбиновое время; АТ III – антитромбин III). Нормальные значения показателей приняты за 100%; ∗ – данные, изменение которых достоверно по отношению к норме

При низкой кишечной непроходимости влияние экстракта тканей толстой кишки на показатели гемостаза было менее выраженным (таблица).

Влияние экстрактов тканей кишечной стенки на некоторые показатели системы гемостаза при острой низкой кишечной непроходимости (M ± m)

Показатель	Норма	Этапы наблюдения		
		1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Время рекальцификации, с	24,92 ± 1,14	19,54 ± 0,66∗	20,20 ± 0,71∗	23,16 ± 1,33
Каолиновое время, с	28,07 ± 1,41	23,37 ± 0,79∗	25,63 ± 0,84	27,52 ± 1,14
Протромбиновое время, с	20,84 ± 0,93	16,42 ± 0,69∗	17,12 ± 0,72*	19,97 ± 0,96
Тромбиновое время, с	23,56 ± 1,05	15,70 ± 0,68∗	18,47 ± 0,79∗	20,88 ± 0,84
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	86,74 ± 4,21	129,57 ± 7,94∗	111,64 ± 7,35∗	108,61 ± 7,21∗

Примечание. ∗ – достоверность изменений по отношению к норме при $p < 0,05$.

Изучение состояния процессов перекисного окисления липидов и активности фосфолипазных систем тканей кишки при исследованных видах кишечной непроходимости показало, что интенсификация липопереокисления в тканях тонкой и толстой кишки происходит с различной интенсивностью.

Так, при высокой кишечной непроходимости в тканях тонкой кишки содержание диеновых конъюгатов (ДК) было повышено на 32,1–40,0% ($p < 0,05$), триеновых конъюгатов (ТК) – на 38,0–48,2% ($p < 0,05$), концентрация малонового диальдегида (МДА) превышала норму на 52,5–66,3% ($p < 0,05$). Выявлено угнетение системы антиоксидантной защиты, что проявлялось в снижении активности супероксиддисмутазы (СОД) на 13,9–35,2% ($p < 0,05$). Активность фосфолипазы A_2 ($ФЛА_2$) была повышена на 40,8–72,7% ($p < 0,05$).

При низкой кишечной непроходимости данные показатели исследованных процессов в тканях толстой кишки были также изменены, но в меньшей степени (рис. 2).

Проведение корреляционного анализа выявило наличие прямой сильной зависимости показателей перекисного окисления липидов, активности ферментов в ткани кишки и показателей системы гемостаза тканей органа ($r = 0,84–0,98$).

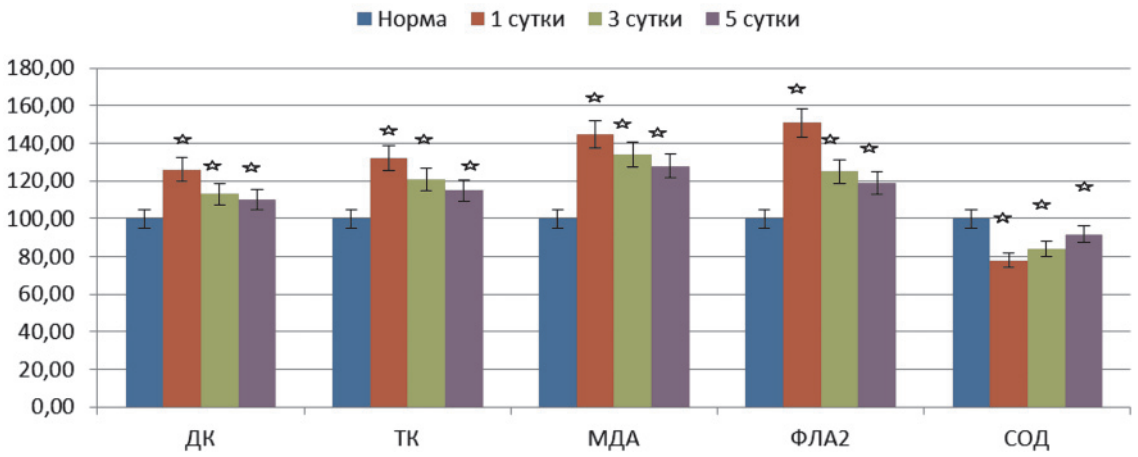


*Рис. 2. Динамика молекулярных продуктов липопереокисления в ткани толстой кишки при острой низкой кишечной непроходимости. Примечание: нормальные значения показателей приняты за 100%; * – данные, изменение которых достоверно по отношению к норме при $p < 0,05$*

Выводы

1. При острой кишечной непроходимости нарушения в системе гемостаза отмечаются не только на организменном, но и на местном уровне – в тканевых структурах кишечной стенки.

2. Более значимые тромбогеморрагические нарушения в тканевых структурах кишечника возникают при высокой кишечной непроходимости.

3. Тромбогеморрагические нарушения в тканевых структурах кишечной стенки при острой кишечной непроходимости сопряжены с интенсивностью процессов перекисного окисления липидов, фосфолипазной активностью. В тонкой кишке указанные процессы протекают более интенсивно.

Список литературы.

1. Власов А.П., Кукош М.В., Сараев В.В. Диагностика острых заболеваний живота: руководство. – М.: ГЕОЭТАР – Медиа, 2012. – 448 с.

2. Гасанов Ф.Д. Острая кишечная непроходимость как причина тромбогеморрагического синдрома: некоторые вопросы диагностики и тактики лечения // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2011. – № 11. – С. 18–21.

3. Грицан А.И., Грицан Г.В., Колесниченко А.П., Одинцова Т.Л. Нарушения в системе гемостаза и принципы их коррекции у больных с острой абдоминальной хирургической патологией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 20–25.

4. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Аверьянова Н.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: диагностика и интенсивная терапия // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 2. – С. 71–75.

5. Bick R. Disseminated Intravaskular Coagulation; A Review of Etiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management; Guidelines for Care // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2002. – Vol. 8. – P. 1–31.

References

1. Vlasov A.P., Kukosh M.V., Saraev V.V. *Diagnostika ostryh zabolevanij zhivota: rukovodstvo*. M.: GEOJeTAR – Media, 2012. 448 p.

2. Gasanov F.D. *Ostraja kishechnaja neprohodimost' kak prichina trombogemorragicheskogo sindroma: nekotorye voprosy diagnostiki i taktiki lechenija* // Vestnik RNCRR MZ RF. 2011. no 11. pp. 18–21.

3. Grican A.I., Grican G.V., Kolesnichenko A.P., Odincova T.L. *Narushenija v sisteme gemostaza i principy ih korrekcii u bol'nyh s ostroj abdominal'noj hirurgicheskoj patologiej* // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2010. T. 7, no 2. pp. 20–25.

4. Zabolotskih I.B., Sin'kov S.V., Aver'janova N.V. *Sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvanija krovi: diagnostika i intensivnaja terapija* // Anesteziologija i reanimatologija. 2007. no 2. pp. 71–75.

5. Bick R. Disseminated Intravaskular Coagulation; A Review of Etiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management; Guidelines for Care // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2002. Vol. 8. pp. 1–31.

Рецензенты:

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

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

Работа поступила в редакцию 06.12.2012.

УДК 612.018:618.4

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НОРАДРЕНАЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТЭС-ТЕРАПИИ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРЕЛИМИНАРНОМ ПЕРИОДЕ

Вусик И.Ф., Каде А.Х., Куценко И.И., Лебедев В.П., Занин С.А.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», Краснодар, e-mail: zanin77@mail.ru

Изучено изменение содержания норадреналина в сыворотке крови под воздействием ТЭС-терапии при патологическом прелиминарном периоде, возможность коррекции вегетативных нарушений, создания биологической готовности организма к родам, нормализации сократительной деятельности матки, компенсации фетоплацентерной недостаточности. Уровень норадреналина, повышенный в крови обследуемых беременных, значительно снижается под влиянием ТЭС-терапии, что приводит к выраженному клиническому эффекту. Это проявляется общим улучшением психосоматического состояния, снижением болевого синдрома, нормализацией сна и снижением патологического тонуса миометрия. Применение ТЭС-терапии в сочетании с традиционными методами лечения модулирует функциональное состояние вегетативной нервной системы, что проявляется в увеличении функциональных резервов организма беременной женщины.

Ключевые слова: ТЭС-терапия, патологический прелиминарный период, норадреналин

CHANGE OF THE MAINTENANCE OF NORADRENALINE IN BLOOD SERUM UNDER THE INFLUENCE OF TES-THERAPY AT THE PATHOLOGICAL PRELIMINARY PERIOD

Vusik I.F., Kade A.K., Kutsenko I.I., Lebedev V.P., Zanin S.A.

Kuban state medical university of the Ministry of Health Care and Social Development of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: zanin77@mail.ru

Maintenance change noradrenaline in whey of blood under the influence of TES-THERAPY is studied at the pathological preliminary period, possibility of correction of vegetative infringements, creations of biological readiness of an organism to sorts, normalisation retractive activity of a uterus, indemnification fetoplacentary insufficiency. Level noradrenaline, raised in blood of surveyed pregnant women, considerably decreases under the influence of TES-THERAPY that leads to the expressed clinical effect. It is shown by the general improvement of a psychosomatic condition, decrease in a painful syndrome, normalisation of a dream and decrease in a pathological tone myomethrium. TES-THERAPY application in a combination to traditional methods of treatment modulates a functional condition of vegetative nervous system that is shown in increase in functional reserves of an organism of the pregnant woman.

Keywords: TES-THERAPY, pathological preliminary period, noradrenaline

Патологический прелиминарный период (ППП) – форма дородовой патологии сократительной деятельности матки, требующая лечения. В англо-американской литературе ППП называют «фальшивые роды» (false labour). В современном акушерстве данной патологии уделяется большое внимание, так как она составляет 10–17% [8], совпадая с частотой аномальной родовой деятельности [10]. Сущность ППП заключается в повышении тонуса миометрия, спастическом сокращении внутреннего маточного зева и нижнего маточного сегмента, где мышечные волокна имеют круговую, циркулярную и поперечно направленную ориентацию.

Одним из звеньев патогенеза ППП является нарушение вегетативного равновесия. Клинические и лабораторные исследования [9] позволили выявить повышение уровня норадреналина при отсутствии изменения содержания адреналина и снижение ацетилхолинэстеразной активности эритроцитов у беременных с ППП, что свидетельствует об интенсивном синтезе и освобождении норадреналина в пресинаптических мембранах, то есть об одновременной гиперактивности адренергической и холинергической систем. При сопоставлении количества адреналина, норадреналина и ацетилхолинэстеразной активности эритроцитов с результатами определения сократительной деятельности матки при ППП выявлено повышение возбудимости и тонуса матки.

Клинически ППП характеризуется наличием болезненных, нарушающих суточный режим сна и бодрствования, перемежающихся по силе и ощущениям схваток на фоне повышенного тонуса миометрия, не приводящих к структурным изменениям шейки матки. ППП сопровождается выраженными вегетативными расстройствами (потливость, нарушение сна, вегетососудистая дистония), при отсутствии лечения появляются признаки гипоксии и снижение биофизического профиля плода.

Для лечения ППП традиционно применяют медикаментозную терапию, направленную на лечение болевого синдрома, нормализующую функции центрального и вегетативного отделов нервной системы, снимающую психоэмоциональное напряжение и повышающую эффективность сократительной деятельности матки (транквилизаторы, наркотические, ненаркотические анальгетики, ингибиторы синтеза простагландинов, спазмолитики, эстрогены, витамины, адренергические средства и антагонисты кальция).

Кроме того, в лечении ППП имеется достаточный опыт применения электрофизиологических методов, в частности, электроанальгезии, электрорелаксации матки, электросна.

Все вышеперечисленные лекарственные средства обладают выраженными в той или иной степени побочными эффектами и проникают через маточно-плацентарный барьер. Кроме того, курс лечения ППП не должен превышать трех дней.

Поэтому попытка использования немедикаметнозных средств с широким спектром лечебного действия, не оказывающих повреждающего влияния на плод, с быстрым наступлением лечебного эффекта представляется своевременной. Таким методом является ТЭС-терапия. Транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) представляет собой электрическое воздействие на мозг через покровы черепа [6].

В 80-х годах прошлого столетия в ходе исследований, проведенных коллективом ученых Института физиологии им. академика И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург), возглавляемых профессором В.П. Лебедевым, была обнаружена возможность неинвазивной избирательной активации защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга с помощью. Их можно охарактеризовать как гомеостатические в отношении ряда нарушенных функций органов и систем организма. Указанные эффекты в значительной мере обусловлены возрастанием в крови концентрации опиоидных пептидов (ß-эндорфинов и мет-энкефалинов), которые выделяются активированными структурами антиноцицептивной системы [4, 5, 7].

Эндокринные эффекты опиоидов включают торможение выработки вазопрессина, окситоцина, глюкокортикоидов, катехоламинов, ингибирование гонадотропной секреции гипоталамо-гипофизарного комплекса.

В результате широких скрининговых исследований на различных видах животных с использованием количественных методов оценки анальгетического эффекта в институте физиологии им. И.П. Павлова АН СССР и ВНИИ пульмонологии МЗ СССР В.П. Лебедевым, Я.С. Кацнельсоном, В.А. Леоско и соавт. [5] был разработан и экспериментально обоснован оптимальный режим ТЭС: частота непрерывных импульсов (10 кГц, скважность 1,6–2,5) 77 ± 0,5 Гц, длительность импульса 3,75 ± 0,25 мс при соотношении постоянного и среднеимпульсного тока 2:1–5:1 (Авторское свидетельство 1074543 А61 Н1/34). Указанные параметры являются строго критичными.

При изменении частоты или длительности импульса, а также соотношения между величинами постоянного и импульсного тока АЭ резко ослабевает. При изменении любого из этих параметров на 10–15 % анальгезия прекращается [5, 7]. Гальваническая составляющая, в 2–5 превышающая по своей величине средний импульсный ток, существенно увеличивает анальгетический эффект [7]. Необходимо отметить существование пороговой величины суммарного тока 3–3,5 мА, АЭ повышается при увеличении силы тока, развивается медленно, достигая максимума к 15–20-й минуте воздействия, и не исчезает сразу после прекращения ТЭС. Длительность последействия в среднем составляет 4–12 ч. Воздействие суммарным током меньшей величины АЭ не дает. Именно эта критичность и отличает указанный режим ТЭС от всех ранее изученных за более чем 80-летний период исследования электронаркоза и электроанальгезии. Обезболивающий эффект при ТЭС развивается вследствие воздействия импульсного тока, а постоянный ток способствует его проявлению и предотвращает развитие судорожного синдрома, вызываемого импульсным током [3]. Кроме того, под влиянием постоянного тока значительно уменьшается сопротивление кожи, что позволяет увеличить силу импульсного тока без повышения напряжения и тем самым повысить его АЭ.

Задачей нашего исследования являлось изучение изменения содержания норадреналина в сыворотке крови под воздействием ТЭС-терапии при ППП, соответственно коррекция вегетативных нарушений, создание биологической готовности организма к родам, нормализация сократительной деятельности матки, возможность лечения фетоплацентерной недостаточности.

В процессе исследования наблюдалась группа из 30 женщин в сроке беременности 38–40 недель с ППП.

В группу исследуемых входили беременные:

1) возраст 18–29 лет (исключены возрастные первородящие);

2) исключены беременные с гестозом;

3) исключены беременные с экстрагинетальной патологией;

4) у всех определялось головное предлежание и средняя масса плода.

Научно-практическое исследование проводилось на базе клинического родильного объединения «Родильный дом» (г. Краснодар, ул. Комсомольская, 44).

Для ТЭС-терапии применялся аппарат «ТРАНСАИР-2», предполагающий фронто-мастоидальное расположение электродов, генерирующий прямоугольные импульсы тока с частотой 77,5 Гц и длительностью импульса 3,5 с по одной процедуре 15 мин – первый день лечения, 25 мин – второй день и 35 мин – 3 день.

Концентрация норадреналина определялась с помощью метода Noradrenalin ELISA (иммуноферментный набор для in vitro количественного определения норадреналина в человеческой плазме крови). Забор крови (15 мл) осуществляется с помощью шприца, кровь помещается в кювету со стандартным стабилизатором EDTA. И шприц, и кювету необходимо предварительно охладить до 2–4 °С. Для получения плазмы образец центрифугируется 15 минут при 1600 оборотов в минуту. Полученную плазму хранят в микропланшете в морозильной камере при температуре –20 °С.

Параллельно контроль лечения осуществляется с помощью аппарата УЗИ Diagnostic Ultrasound System 35–35. Изменения характера сердечной деятельности плода и сократительной деятельности матки одновременно фиксировались аппаратом Phethalgart-3000, позволяющим вести двухканальную запись (первый канал – КТГ плода, второй – одноканальная гистерограмма с расположением датчика в области дна матки). Также контролировались биохимические показатели и свертывающая система крови с помощью традиционных методик.

Уровень норадреналина в крови определялся дважды:

1) до начала лечения с целью определения исходных показателей;

2) после проведения ТЭС-терапии для получения данных о физиологическом влиянии метода на изменение уровня норадреналина.

В ходе исследования установлено, что уровень норадреналина превышал содержание его у женщин с нормальным течением беременности в 3,6 раза. Что превышает основные среднестатистические показатели нормального уровня норадреналина в плазме крови (< 680 пг/мл).

Проведение стандартного лечения патологического прелиминарного периода не приводило к достоверному снижению уровня норадреналина в крови у пациенток (таблица).

Изменение уровня норадреналина крови у пациенток патологическим прелиминарным периодом в процессе лечения

Показатель	Группа с нормальным течением беременности (n = 15)	Группа со стандартным лечением (n = 34)		Группа со стандартным лечением + ТЭС-терапия (n = 34)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Норадреналин, пг/мл	460,0	1637,6	1569,1	1663,7	1098,042

В группе с проведением ТЭС-терапии после 3 процедур показатели уровня норадреналина снижались на 34 % (см. таблицу).

Клинически применение ТЭС-терапии при ППП сопровождалось общим улучшением психосоматического состояния, снижением болевого синдрома, нормализацией сна и снижением патологического тонуса миометрия. То есть применение ТЭС-терапии модулирует функциональное состояние вегетативной нервной системы, что проявляется в увеличении функциональных резервов организма беременной женщины.

Таким образом, применение ТЭС-терапии в течение 3 дней привело к снижению уровня норадреналина в крови беременных и оказало выраженный клинический эффект.

Перспективы использования ТЭС-терапии в акушерстве и, в частности, при лечении ППП подтверждаются опытом применения данного метода лечению гестозов [2] и угрозы прерывания беременности [1], где установлено практическое отсутствие побочных эффектов. В отличие от многих других электрофизиологических методов продолжительность курса ТЭС-терапии составляла только 3 дня (1 процедура в день). С экономической точки зрения применение ТЭС-терапии является более выгодным.

Список литературы

1. Вусик И.Ф., Ермошенко Б.Г., Каде А.Х. ТЭС-терапия в лечении невынашивания второй половины беременности / Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. – Т. 3 – СПб., 2009. – С. 172–178.

2. Вчерашнюк С.П. Динамика уровня катехоламинов при использовании ТЭС-терапии в комплексном лечении позднего гестоза: материалы 5-й международной (4-й Всероссийской) Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых / С.П. Вчерашнюк, Ю.С. Мизина, А.В. Братова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – М., 2010. – № 3 – С. 253.

3. Кацнельсон Я.С. Оценка эффективности нового метода транскраниальной электроанальгезии в клинической анестезиологии / Я.С. Кацнельсон, В.А. Леоско / Новый метод транскраниального обезболивания: тез. докл. науч. конф. – Л., 1987. – С. 20–22.

4. Лебедев В.П. Значение серотонинергической системы мозга для развития транскраниальной электроанальгезии // В.П. Лебедев [и др.] // Физиол. журн. СССР. – 1995. – Т.81, № 10. – С. 36–43.

5. Лебедев В. П. Об участии опиоидного и неопиоидного звеньев антиноцицептивной системы в физиологическом механизме транскраниальной электроанальгезии / В.П. Лебедев, А.Б. Савченко, А.В. Красюков // Синтез, фармакологические и клинические аспекты новых обезболивающих средств: тез. докл. науч. конф. – Н. Новгород, 1991 – С. 18–19.

6. Лебедев В.П., Кацнельсон Я.С., Леоско В.А. и др. А.с. № 3385722/28-13. Заявл. 18.01.82. Опубл. 23.02.84. Открытия. Изобретения. 1984. № 7: 24 с.

7. Савченко А.Б. Центральный анальгетический и периферические эффекты транскраниальной электростимуляции: автореф. дис. … канд. биол. наук – Л., 1994. –22 с.

8. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 240 с.

9. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству: учебное пособие. – М.: Медицина, 2006. – С. 597–690.

10. Сидорова И.С., Оноприенко Н.В. Профилактика и лечение дискоординации родовой деятельности. – М., 1987. – 176 с.

11. Joy M.L.G., Lebedev V.P. Low frequency current density imaging in rabbits // Ann. Biomed. Engin. – 1993. – Vol. 21, suppl. 1. – P. 56.

References

1. Vusik I.F., Ermoshenko B.G., Kade A.H. TJeS-terapija v lechenii nevynashivanija vtoroj poloviny beremennosti / Transkranial'naja jelektrostimuljacija. Jeksperimental'no-klinicheskie issledovanija. T. 3 SPb. 2009. pp. 172–178.

2. Vcherashnjuk S.P. Dinamika urovnja kateholaminov pri ispol'zovanii TJeS-terapii v kompleksnom lechenii pozdnego gestoza: materialy 5-j mezhdunarodnoj (4-j Vserossijskoj) Pirogovskoj nauchnoj konferencii studentov i molodyh uchenyh / S.P. Vcherashnjuk, Ju.S. Mizina, A.V. Bratova // Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. M., 2010. no. 3 pp. 253.

3. Kacnel'son Ja.S. Ocenka jeffektivnosti novogo metoda transkranial'noj jelektroanal'gezii v klinicheskoj anasteziologii / Ja.S. Kacnel'son, V.A. Leosko / Novyj metod transkranial'nogo obezbolivanija: tez. dokl.nauch.konf. L. 1987. pp. 20–22.

4. Lebedev V.P. Znachenie serotoninergicheskoj sistemy mozga dlja razvitija transkranial'noj jelektroanal'gezii // V.P. Lebedev [i dr.] // Fiziol. zhurn. SSSR. 1995. T. 81. no. 10. pp. 36–43.

5. Lebedev V.P. Ob uchastii opioidnogo i neopioidnogo zven'ev antinociceptivnoj sistemy v fiziologicheskom mehanizme trankranial'noj jelektroanal'gezii / V.P. Lebedev, A.B. Savchenko, A.V. Krasjukov // Sintez, farmakologicheskie i klinicheskie aspekty novyh obezbolivajuwih sredstv: tez. dokl. nauch. konf. N.Novgovorod, 1991 pp. 18–19.

6. Lebedev V.P., Kacnel'son Ja.S., Leosko V.A. i dr. A. s. № 3385722/28-13. Zajavl. 18.01.82. Opubl. 23.02.84. Otkrytija. Izobretenija. 1984. no. 7. 24 p.

7. Savchenko A.B. Central'nyj anal'geticheskij i perifericheskie jeffekty transkranial'noj jelektrostimuljacii: avtoref.dis. … kand. biol. nauk L., 1994. 22 p.

8. Sidorova I.S. Fiziologija i patologija rodovoj dejatel'nosti. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, M. 2006. 240 p.

9. Sidorova I.S., Kulakov V.I., Makarov I.O. Rukovodstvo po akusherstvu: Uchebnoe posobie. M. «Medicina». 2006. pp. 597–690.

10. Sidorova I.S., Onoprienko N.V. Profilaktika i lechenie diskoordinacii rodovoj dejatel'nosti. M. 1987. 176 p.

11. Joy M.L.G., Lebedev V. P. Low frequency current density imaging in rabbits // Ann. Biomed. Engin. 1993. Vol. 21, suppl. 1. pp. 56.

Рецензенты:

Сторожук А.П., д.м.н., профессор, главный врач, МБУЗ «Родильный дом», г. Краснодар;

Павлюченко И.И., д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 10.12.2012.

УДК 616.127-008.6:616.12-008.331.1] – 053.9

СООТНОШЕНИЕ АПОПТОЗА И ЭНДОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ СТАРЕНИИ

Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Тарасов А.Н.

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

С целью оценки роли и соотношения процессов апоптоза и эндогенного воспаления в формировании дисфункции миокарда у больных артериальной гипертонией пожилого возраста обследовано 184 пациента, средний возраст – 68,3 ± 1,8 лет и 22 практически здоровых лица аналогичного возраста методами эхо- и допплеркардиографии, определения активности сывороточной каспазы-3, концентрации С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, промозгового натрийуретического пептида. Установлено, что этапное прогрессирование миокардиальной дисфункции от изолированных диастолических нарушений к систолодиастолическим происходит активация эндогенного воспаления, сопровождается значимым повышением уровня ФНО-α – инициатора каспазного каскада апоптоза кардиомиоцитов. Установленные этапные особенности соотношения выраженности апоптотических и воспалительных процессов в патогенезе миокардиальной дисфункции у пожилых больных артериальной гипертонии – преобладание роли субклинического воспаления на ранней стадии и апоптоза на более поздней – позволяют рекомендовать использование в клинической практике маркеров эндогенного воспаления и запрограммированной клеточной гибели в качестве предикторов дисфункции сердца на фоне кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: эндогенное воспаление, апоптоз, миокардиальная дисфункция, артериальная гипертония

INTERRELATION OF APOPTOSIS AND ENDOGENIC INFLAMMATION IN MYOCARDIAL DYSFUNCTION PATHOGENESIS AGAINST ARTERIAL HYPERTENSION IN AGEING

Gorshunova N.K., Medvedev N.V., Tarasov A.N.

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

For estimation of apoptosis and endogenic inflammation interrelation in myocardial dysfunction pathogenesis due to arterial hypertension were examined 184 elderly patients, middle age – 68,3 ± 1,8 years and 22 practically healthy persons of similar age by methods an echo – and dopplercardiography, assessment of serum caspase-3 level activity, concentration of C-reactive protein, factor of tumour's necrosis and probrain natriuretic peptide. It is established, that stages of myocardial dysfunction progressing from isolated diastolic to systolodiastolic disorders connects with activation of endogenic inflammation, level TNF – α as initiator of the caspase cascade cardiomyocite's apoptosis most significantly raised. We revealed staging peculiarities of apoptotic and inflammatory processes expressiveness in myocardial dysfunction pathogenesis due to arterial hypertension – prevalence of subclinical inflammation at early stage – diastolic dysfunction and apoptosis activation on late stage – systolodiastolic dysfunction. The markers of apoptotic and inflammatory activity may be used as predictors of myocardial dysfunction caused by cardiovascular diseases.

Keywords: apoptosis, endogenic inflammation, myocardial dysfunction, arterial hypertension

Сложный патогенез сердечно-сосудистых заболеваний претерпевает определенную трансформацию на фоне присоединения инволютивных изменений в организме, их выраженность во многом определяет дальнейшее течение и прогноз патологических процессов. Последовательность событий при развитии кардиоваскулярной патологии приводит к повреждению миокарда под действием ишемии или хронической перегрузки давлением, нарушению его функций, активации компенсаторных механизмов, направленных на восстановление гемодинамических расстройств. Длительное повышение в крови концентрации вазопрессорных субстанций формирует патологические дезадаптивные реакции организма – гипертрофические изменения и ускорение апоптоза кардиомиоцитов, ремоделирование сердца и сосудов. Новая концепция прогрессирования ХСН рассматривает в качестве маркеров неблагоприятного прогноза и высокого кардиоваскулярного риска повышение концентрации индикаторов системного воспаления – провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (ФНОα), интерлейкинов и др., участвующих в патогенезе дисфункции ЛЖ [2, 5, 7, 9], индуцируемое неспецифической иммунной активацией макрофагов и моноцитов [2, 8, 10] при нарушениях микроциркуляции.

Апоптотический путь гибели клеток запускается воспалительными реакциями, ишемией и гипоксией на фоне уменьшения кровоснабжения органа. На поверхности кардиомиоцитов экспрессируются рецепторы «смерти». Связывание ФНОα с рецепторами «смерти», его активирующее влияние на процессы оксидативного стресса инициирует каспазный каскад в кардиомиоцитах. Активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой нейрогумо-

ральных систем при участии механизмов неспецифического иммунного ответа и системного воспаления вызывают формирование дисфункции ЛЖ с трансформацией из бессимптомной в выраженную ХСН. Значимыми компонентами этого процесса выступают провоспалительные цитокины, наиболее важными из которых признаны ФНО-α и ИЛ-1β, ИЛ-6 [6]. Нарушения сердечной деятельности у больных артериальной гипертонией (АГ) старшего возраста обусловлены систолической (СДЛЖ), диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ) либо их сочетанием. Численность пациентов с эхокардиографически верифицированной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), определяющей развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), в РФ превышает 16 млн. человек [1]. Весомая роль натрийуретических пептидов в патогенезе ХСН несомненна, наиболее важное значение из них отводится мозговому натрийуретическому пептиду, стимуляторами секреции которого выступают цитокины. Несмотря на значительные научные достижения в кардиологии, вопрос о взаимном влиянии натрийуретических пептидов и провоспалительных цитокинов, их роли в регуляции апоптоза кардиомиоцитов при старении остается открытым.

Цель исследования – оценить выраженность процессов апоптоза и эндогенного воспаления, их роль в формировании дисфункции миокарда у больных АГ пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование 184 пациентов пожилого возраста, страдающих артериальной гипертонией II стадии, средний возраст – 68,3 ± 1,8 лет, длительность АГ составила – 8,6 ± 1,4 года и 22 практически здоровых лиц 67,6 ± 2,6 лет, составивших группу сравнения и давших согласие на участие в исследовании. Критериями исключения пациентов из исследования служили вторичные формы АГ, ГБ III стадии, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, внутренних органов в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани, анемии, злокачественные новообразования.

Миокардиальную дисфункцию верифицировали эхо- и допплеркардиографическим методами с применением УЗ сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), его конечный систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры, рассчитывали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ). Систолическую дисфункцию (СДЛЖ) верифицировали по возрастанию показателей КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, снижению фракции выброса ЛЖ. Диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДДЛЖ) устанавливали на основе изменений скоростей раннего (V_E,) и позднего (V_A) диастолического наполнения ЛЖ, характеризующих трансмитральный диастолический поток (ТМДП), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ИВР ЛЖ).

Исследовали уровень промозгового натрийуретического пептида (проМНУП), секретируемого кардиомиоцитами желудочков, который признается биомаркером левожелудочковой дисфункции, более чувствительным и специфичным по сравнению с эхокардиографией (ЭХО-КГ) в отношении предсказательной ценности развития ХСН [4].

Роль субклинического воспалительного процесса в патогенезе АГ и метаболических нарушений оценивалась по концентрации в сыворотке крови неспецифических маркеров эндогенного воспаления – СРБ и ФНО-α. Содержание СРБ определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Vitalab Flexor E» (Нидерланды) с использованием набора реактивов «Byo-Systems» (Испания) при длине волны 340 нм и выражали в мг/л. Уровень активности С-реактивного протеина рассматривается в качестве прогностически неблагоприятного фактора в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений [3]. Содержание первичного медиатора воспаления ФНО-α оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, используя набор реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), содержащих моноклональные антитела к ФНО-α. Результаты выражали в пг/мл. Уровень сывороточной каспазы-3 оценивали в нг/мл с помощью ферментно-связанного иммуносорбентного анализатора Human Caspase-3 компании Bender MedSystems GmbH (Австрия).

Статистический анализ полученных результатов, представленных как M ± m (среднее арифметическое и его стандартная ошибка), проведен с помощью параметрических методов описательной статистики в программах MS Excel (2007) и Statistica 6.0. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценена по критерию Стьюдента при $p < 0,05$. Для выяснения силы связей между исследуемыми показателями выполнен корреляционный анализ по Пирсону. Системный многофакторный анализ результатов проведен по Б.А. Углову с соавт. (1994).

Результаты исследования и их обсуждение

Установление факторов, ассоциированных с развитием дисфункции левого желудочка, представляет важную научно-практическую задачу кардиологии. В выделенных подгруппах больных АГ пожилого возраста с различной степенью ЭД определен их эхо- и допплерокардиографический профиль, характеризующий морфофункциональное состояние миокарда, внутри- и внесердечной гемодинамики. В результате эхо- и допплерокардиографического обследования установлены достоверные отличия по ряду показателей между выделенными подгруппами в зависимости от вида дисфункции ЛЖ у больных ГБ пожилого возраста (табл. 1).

Таблица 1

Эхокардиографические показатели пожилых больных ГБ в зависимости от вида дисфункции ЛЖ

Показатель	Группа сравнения, n = 22	Больные АГ с различным видом дисфункции ЛЖ	
		ДДЛЖ, n = 119	СДЛЖ +ДДЛЖ, n = 65
КСРЛЖ, см	2,7 ± 0,1	2,85 ± 0,14	3,5 ± 0,2*
КДРЛЖ, см	4,3 ± 0,1	4,35 ± 0,3	5,4 ± 0,4*
КСОЛЖ, мл	33 ± 4,1	37 ± 3,5	49 ± 3,1*
КДОЛЖ, мл	85,4 ± 3,4	93,6 ± 4,2	114 ± 4,9*
МЖП, см	0,95 ± 0,05	1,2 ± 0,06	1,25 ± 0,1*
ТЗСЛЖ, см	0,9 ± 0,03	1,25 ± 0,08	1,3 ± 0,02
ИММЛЖ, г/м^2	83,6 ± 5,1	127,2 ± 6,5	114,5 ± 7,3*
УО, мл	51,5 ± 2,2	46,1 ± 3,2*	41,8 ± 2,3*
ФВ, %	59,2 ± 4,9	58,5 ± 2,8	41,2 ± 3,9**
ФУ, %	36 ± 3,5	31,2 ± 1,9	25,2 ± 1,5**
V_E, м/с	0,85 ± 0,06	0,68 ± 0,07	0,56 ± 0,06*
V_A, м/с	0,6 ± 0,02	0,45 ± 0,04	0,29 ± 0,05
V_E/V_A, у.е.	1,4 ± 0,08	1,52 ± 0,06	1,95 ± 0,08
ИВР, мс	97,5 ± 4,5	110,6 ± 2,4	118 ± 5,8*

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – различия между группами с различными видами дисфункции ЛЖ.

Наиболее многочисленную группу из 119 человек составили лица с изолированной или первичной формой ДД, которая рассматривается в литературе как ранняя форма дисфункции ЛЖ [1]. Её основными характеристиками служили критерии гипертрофии и адаптивного ремоделирования ЛЖ, развивающегося в условиях хронической перегрузки давлением и подтверждаемого утолщением МЖП до 1,2 ± 0,06 см и ЗСЛЖ до 1,25 ± 0,08 см, $p < 0,05$, высоким ИММЛЖ – 127,2 ± 4,5 г/м^2 ($p < 0,01$). Группа пожилых больных АГ с изолированной ДДЛЖ оказалась неоднородной по преобладающему типу спектра ТМДП: у 74 пациентов (62 %) выявлен гипертрофический тип, у 45 (38 %) – псевдонормальный.

Сочетанный вариант дисфункции ЛЖ подтвержден более выраженными отклонениями эхокардиографических показателей – признаков дилатации левого желудочка, судя по высоким значениям КДРЛЖ – 5,4 ± 0,4 см, КДОЛЖ – 114 ± 4,9 мл, $p < 0,05$; низким уровнем ФВ – 41,2 ± 3,9 %, $p < 0,01$ и ФУ ЛЖ – 25,2 ± 1,2 %, $p < 0,01$. Дальнейшее прогрессирование ДД обусловлено нарушением эластичности миокарда, приводящим к замедленному заполнению ЛЖ в диастолу, формированию рестриктивного типа ДД, о котором свидетельствует повышение диастолического индекса V_E/V_A до 1,95 ± 0,08 и показателя ИВР ЛЖ – 118 ± 5,8, $p < 0,05$. У 84 пациентов с установленным типом дисфункции ЛЖ – 72 с ДДЛЖ и 12 – с сочетанным вариантом выполнены лабораторные тесты для оценки выраженности эндогенного воспаления, апоптоза и уровня МНУП (табл. 2).

Таблица 2

Соотношение концентрации маркеров интенсивности апоптоза и субклинического воспаления у больных АГ пожилого возраста при различных видах МД

№ п/п	Группы	Показатели			
		NTproBNP, фмоль/мл	СРБ, мг/л	ФНО-α, пг/мл	Caspase-3, нг/мл
1	Пациенты с ДДЛЖ, n = 72	18,7 ± 3,1	3,8 ± 0,3	6,1 ± 0,6	10,4 ± 1,1
2	Пациенты с СДЛЖ+ДДЛЖ, n = 12	37,2 ± 3,8	4,5 ± 0,4	9,4 ± 0,7	16,5 ± 1,3
3	Группа сравнения, n = 22	8,2 ± 2,1	2,2 ± 0,3	3,8 ± 0,5	5,4 ± 0,8
	p <	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,07$	$p_{1-2} = 0,357$ $p_{1-3} = 0,006$	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,043$	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,016$

Результаты табл. 2 указывают, что этапное прогрессирование миокардиальной дисфункции от изолированного диастолического варианта к сочетанному систолодиастолическому сопровождается активацией как эндогенного воспаления, так и апоптоза. Отмечено наиболее значимое повышение уровня ФНО-α, служащего инициатором каспазного каскада апоптоза кардиомиоцитов. Для суждения о выраженности патогенетической сопряженности процессов апоптоза и эндогенного воспаления выполнен корреляционный анализ по Пирсону. Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови пациентов с различным типом миокардиальной дисфункции прямо коррелировала с активностью сывороточной каспазы-3. В группе пациентов с ДДЛЖ отмеченная связь оказалась слабой ($r = 0,35$, $p < 0,05$), а у больных сочетанным типом дисфункции – средней силы ($r = 0,44$, $p < 0,01$), что подтверждает гипотезу о взаимообусловленности асептического воспалительного повреждения миокардиальной ткани, скорости гибели кардиомиоцитов и дисфункции сердца в целом.

Концентрация в сыворотке крови МНУП-маркера дисфункции миокарда на разных этапах её прогрессирования значимо прямо коррелировала с уровнем маркера эндогенного воспаления – С-реактивного белка: средней силы связь установлена у пациентов с изолированной ДДЛЖ ($r = 0,45$, $p < 0,05$), слабая – у больных сочетанной формой МД ($r = 0,38$, $p < 0,05$), что отражает постепенное уменьшение значимости эндогенного воспаления в дальнейшем развитии миокардиальной дисфункции.

Системный многофакторный анализ позволил установить, что в группе пациентов с ДДЛЖ наиболее значимыми факторами оказались уровень С-реактивного белка, весовой коэффициент (ВК) которого составил 12,6 у.е. и величина ФНО-α – 9,7 у.е. Большее весовое значение в группе пожилых больных с систолодиастолической МД имели показатели сывороточных концентраций каспазы-3 (ВК – 10,5 у.е.) и МНУП (ВК – 9,2 у.е.).

Таким образом, этапное прогрессирование миокардиальной дисфункции на ранней стадии – диастолических нарушений – обусловлено активацией субклинического эндогенного воспаления, на поздней стадии при сочетанной систолодиастолической дисфункции – интенсификацией апоптотического процесса.

Заключение

Проведенные исследования подтверждают взаимосвязь процессов эндогенного воспаления и апоптоза в развитии дисфункции миокарда. Установленные этапные особенности соотношения выраженности апоптотических и воспалительных процессов в патогенезе миокардиальной дисфункции у пожилых больных артериальной гипертонии – преобладание роли субклинического воспаления на ранней стадии и апоптоза на более поздней – позволяют рекомендовать использование в клинической практике маркеров эндогенного воспаления и запрограммированной клеточной гибели в качестве предикторов дисфункции сердца на фоне кардиоваскулярных заболеваний.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 432 с.

2. Визир В.А., Березин А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Тер. арх. – 2000. – № 4. – С. 77–80.

3. Дронова Т.А., Юдина Н.В., Козицкая В.Г. Эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов и уровень С-реактивного белка у больных с артериальной гипертензией // Человек и его здоровье. – 2012. – № 1. – С. 83–89.

4. Костоева А.У., Мазур Н.А., Масенко В.П. N-концевой промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 2009. – № 12. – С. 33–38.

5. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Ю.Н. Беленков, Д. Фукс // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66–73.

6. Сорока Н.Ф., Зыбалова Т.С. Роль активации цитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Медицинские новости. – 2003. – № 1. – С. 12–15.

7. Agnoletti L., Curello S., Bachetti T. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor-alpha // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1983–1991.

8. Doehner W., Bunck A.C., Rauchhaus M. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 821–828.

9. Helwig B.G., Musch T.I. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. – 2007. – Vol. 292. – P. R1165–R1173.

10. Pitt B., Williams G., Remme W. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 79–87.

References

1. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' M. Gjeotar-Media. 2006. 432 p.

2. Vizir V.A., Berezin A.E. Immunovospalitel'naja aktivacija kak konceptual'naja model' formirovanija i progressirovanija serdechnoj nedostatochnosti // Ter. arh. 2000. no. 4. pp. 77–80.

3. Dronova T.A., Judina N.V., Kozickaja V.G. Jendotelial'naja disfunkcija, perekisnoe okislenie lipidov i urov-

en' S-reaktivnogo belka u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej // Kurskij nauch.-prakt. vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2012. no. 1. pp. 83–89.

4. Kostoeva A.U., Mazur N.A., Masenko V.P. N – koncevoj promozgovoj natrijureticheskij peptid i porazhenie serdca u bol'nyh gipertonicheskoj bolezn'ju // Kardiologija. 2009. no. 12. pp. 33–38.

5. Nasonov E.L., Samsonov M.Ju., Belenkov Ju.N., Fuks D. Immunopatologija zastojnoj serdechnoj nedostatochnosti: rol' citokinov // Kardiologija. 1999. no. 3. pp. 66–73.

6. Soroka N.F., Zybalova T.S. Rol' aktivacii citokinov v razvitii i progressirovanii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti // Medicinskie novosti. 2003. no. 1. pp. 12–15.

7. Agnoletti L., Curello S., Bachetti T. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor-alpha // Circulation. 1999. Vol. 100. pp. 1983–1991.

8. Doehner W., Bunck A.C., Rauchhaus M. et al. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. pp. 821–828.

9. Helwig B.G., Musch T.I. et al. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2007. Vol. 292. pp. R1165–R1173.

10. Pitt B., Williams G., Remme W. et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study // Cardiovasc. Drugs Ther. 2001. Vol. 15. pp. 79–87.

Рецензенты:

Маль Г.С., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск;

Серова Л.Д., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории медицинских и социальных проблем гериатрии филиала ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «НКЦ Геронтология».

Работа поступила в редакцию 16.01.2013.

УДК 616.988:612.466.23-053.2(470.57)

ИСХОДЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Еникеева З.М., Агзамова Р.Ф.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа;
ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, e-mail: agzamovarezida@mail.ru

Проведен анализ исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острым повреждением почек различной степени тяжести, у 220 детей в возрасте 3–17 лет, госпитализированных в нефрологическое отделение. Степень тяжести острого повреждения почек оценена согласно практическим клиническим рекомендациям KDIGO в соответствии с критериями RIFLE и AKIN. Показана взаимосвязь длительности различных периодов течения геморрагической лихорадки с почечным синдромов и исходов болезни с тяжестью острого повреждения почек. Благоприятный исход с выздоровлением в течение одного-двух лет отмечен у 56,8 % реконвалесцентов с легкой и части детей со среднетяжелой степенью острого повреждения почек. Развитие тубулоинтерстициального нефрита у 43,2 % и хронической почечной недостаточности у 2,1 % детей, перенесших ГЛПС, свидетельствует о неблагоприятном исходе болезни при остром повреждении почек тяжелой и среднетяжелой степени

Ключевые слова: дети, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острое повреждение почек, исходы

OUTCOMES OF ACUTE RENAL INJURY IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Enikeeva Z.M., Agzamova R.F.

GBOU VPO «Bashkir state medical university Roszdrava», Ufa;
GBUZ «Republican children's clinical hospital», Ufa, e-mail: agzamovarezida@mail.ru

The analysis of the 220 cases of outcomes of hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute renal injury of varying degree of severity in children from 3 to 17 years, hospitalized in the nephrology department. The degree of severity of acute renal injury evaluated according to the practical clinical recommendations of KDIGO, in accordance with the criteria of RIFLE and AKIN. The correlation length of the various periods of a course of hemorrhagic fever with renal syndrome and disease's outcomes with the severity of acute renal injury is shown. Favorable outcome with recovery within one-two years was noted in 56,8 % cases of convalescents with light and some cases with medium degree of acute renal injury in children. Development of tubulointerstitial nephritis in 43,2 % cases and chronic renal failure in 2,1 % cases in children, who had HFRS, indicates unfavorable outcome of the disease in acute renal injury severe and medium degree.

Keywords: children, hemorrhagic fever with renal syndrome, acute renal injury, outcomes

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) представляет собой зооантроантропонозную вирусную инфекцию, распространенную на территории Республики Башкортостан. До настоящего времени ГЛПС остается серьезной проблемой в связи с ее распространенностью и развитием опасных осложнений (инфекционный токсический шок, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, острое повреждение почек), от которых во многом зависит исход болезни. Ведущий синдром госпитального периода ГЛПС у взрослых больных – острая почечная недостаточность – рассматривается как фактор риска формирования хронических заболеваний почек [6]. По мнению А.В. Смирнова и соавт. [3], системой критериев диагностики и оценки выраженности острого повреждения почек являются AKIN-критерии – это модификация классификационной схемы RIFLE, которые хорошо зарекомендовали себя на практике для прогнозирования развития острого повреждения почек (ОПП) и его исходов у пациентов, находящихся в критических состояниях. Л.Т. Пименов и соавт. [5] установили формирование хронической болезни почек более чем у 10 % взрослых больных, перенесших ГЛПС. Однако исходы ГЛПС, осложненной острым повреждением почек, у детей изучены недостаточно.

Цель исследования – оценка исхода острого повреждения почек у детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, госпитализированных в нефрологическое отделение.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 220 детей в возрасте 3–17 лет с острым повреждением почек (ОПП) на фоне ГЛПС, госпитализированных в нефрологическое отделение Республиканской детской клинической больницы. Среди детей с ГЛПС преобладали мальчики – 177 (80,45 %). Методы исследования включали клинико-лабораторные, инструментальные исследования, оценку функционального состояния почек. Верификация диагноза проводилась на основании эпидемиологического анамнеза, периодичности течения болезни, сопровождающегося поражением почек, и серологического подтверждения реакцией МФА при нарастании титра специфических антител в 4 и более раз в парных сыворотках. Иммуноглобулины A, M, G в сыворотке крови определялись методом простой радиальной иммунодиффузии по

Манчини, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – в титре с полиэтиленгликолем на ФЭК. Степень нарушения функции почек оценивалась по показателям мочевины, креатинина, электролитов в сыворотке крови, щелочного резерва крови. Состояние гемостазиограммы исследовалось на коагулометре ЭМКО-2. Острое повреждение почек (ОПП) у детей с ГЛПС оценивалось согласно практическим клиническим рекомендациям KDIGO в соответствии с критериями RIFLE и AKIN [3, 7]. Для I стадии ОПП было характерно повышение креатинина сыворотки крови в 1,5–1,9 раза выше исходного (или больше нормальных показателей на 26,5 мкмоль/л), объем выделяемой мочи в течение 6–12 часов – менее 0,5 мл/кг/ч. II стадия ОПП характеризовалась повышением креатинина сыворотки крови в 2–2,5 раза выше исходного, объем выделяемой мочи в течение 12 часов менее 0,5 мл/кг/ч, III стадия – повышение креатинина сыворотки крови в 3 раза выше исходного (или выше 353,0 мкмоль/л), объем выделяемой мочи в течение 24 часов – менее 0,3 мл/кг/ч или анурия в течение более 12 часов. Результаты исследования были обработаны с применением стандартных пакетов программы STATISTICA version 6,0 (США).

Результаты исследования и их обсуждение

По степени тяжести проявлений ОПП больные с ГЛПС были разделены на 3 группы: с легкой 54 (24,5 %), среднетяжелой 88 (40 %), тяжелой степенью 78 (35,5 %). Критерием оценки степени тяжести течения ГЛПС у детей являлись степень выраженности интоксикации, поражения почек, развитие острого поражения почек и других осложнении. Нарушение функционального состояния почек наблюдалось у всех больных ГЛПС. При легкой степени острого повреждения почек лихорадочный период продолжался в течение 3,1 ± 0,5 суток, геморрагический синдром отмечался у 5 (9,26 %) в виде петехиальных высыпаний и единичных экхимозов. Олигурия наблюдалась у всех детей (диурез в пределах 320,0 ± 20,0 мл), сохранялась в течение 12-36 часов, уровень мочевины составлял 14,8 ± 0,45 ммоль/л, креатинина – 121,3 ± 2,23 мкмоль/л. При средне-тяжелой степени ОПП длительность лихорадочного периода (4,5 ± 0,4 суток) была более продолжительной, чем у детей с легкой степенью ($P < 0,05$). Период апирексии у детей со среднетяжелым течением ГЛПС сопровождался нарастанием головной боли, болями в животе и поясничной области, петехиальными высыпаниями на верхней трети грудной клетки, единичными экхимозами на коже, гиперемией щек, у 5 (5,68 %) детей наблюдались кровоизлияния в склеру глаз. Олигурия сохранялась в течение 2–3 суток, суточный объем мочи в период олигурии составлял 250,0 ± 15,0 мл. Средние показатели мочевины (24,7 ± 0,67 ммоль/л) и креатинина (356,3 ± 5,28 мкмоль/л) у больных со среднетяжелым ОПП статистически достоверно превышали их средние показатели у больных с легкой степенью и у здоровых детей ($P < 0,001$). У детей с тяжелой степенью ОПП средняя длительность лихорадочного периода составляла 7,8 ± 0,7 суток, у отдельных больных продолжалась до 9–10 суток, температура доходила до 40,8 °С. В период снижения температуры отмечались нарастание симптомов интоксикации, головных и мышечных болей, болей в животе, многократная рвота. У 4 (5,13 %) из 78 детей с тяжелой степенью ОПП наблюдалось развитие инфекционно-токсического шока, у 1 (1,28 %) – подкапсульный разрыв почки. Геморрагический синдром проявлялся наряду с кожными геморрагиями (петехии, экхимозы), обильными кровоизлияниями в склеру глаз у 21 (26,9 %), носовыми кровотечениями – у 23 (29,5 %) детей, гематомой в верхней трети бедра – у 4 (5,1 %) детей. Острое повреждение почек тяжелой степени проявлялось олигоанурией, которая сохранялась в течение 3–5 суток, быстрым нарастанием показателей мочевины (с почасовым приростом 0,5–1,5 ммоль/л), креатинина ((с почасовым приростом 5–10 мкмоль/л). Средние показатели мочевины достигали 45,8 ± 2,64 ммоль/л) и креатинина (875,2 ± 7,29 мкмоль/л). У большинства детей с ГЛПС и острым повреждением почек тяжелой степени отмечалось снижение уровня калия сыворотки крови (2,58 ± 0,27 ммоль/л) и склонность к гипонатриеммии (128,3 ± 3,21 ммоль/л). Имелась тесная обратная корреляция между уровнем калия и натрия сыворотки крови с частотой рвоты ($r_n = –0,57$ и $r_n = –0,46$, соответственно).

Из 220 умерли 3 ребенка с ГЛПС, осложненной острым повреждением почек тяжелой степени в олигоанурическом периоде болезни Летальность составила 1,36 %. Возраст больных 5, 9, 13 лет, один умер в первый день поступления в стационар, двое – на 2–5 день. Причины летальности: инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, отек головного мозга, дислокационный синдром, полиорганная недостаточность.

При тяжелой степени ОПП у детей с ГЛПС наблюдались статистически достоверно высокие показатели длительности полиурического периода ($P < 0,001$) и суточного диуреза ($P < 0,001$) по сравнению с их показателями у детей со среднетяжелой и легкой степенью ОПП. Длительность полиурического периода составила при легкой степени ОПП 13 ± 1,5, при средне-

тяжелой – 17 ± 2,5, при тяжелой степени – 21 ± 2 дня. Максимальное количество мочи в период полиурии достигало при легкой степени ОПП – 3,75 ± 0,25 л, средне-тяжелой – 4,25 ± 0,15 л, тяжелой степени – 6,75 ± 0,25 л. У отдельных больных с тяжелым ОПП суточный диурез составлял 8,5 ± 0,5 л. В дебюте периода полиурии (2–4 день) сохранялись статистически достоверно повышенные показатели мочевины и креатинина (табл. 1). Наиболее высокие показатели мочевины и креатинина отмечались у больных с тяжелой степенью ОПП. Нормализация показателей мочевины наступила при легкой степени ОПП – на 3–6 день, при среднетяжелой степени – на 7–8 день, при тяжелой – на 9–10 день от начала полиурии. Одной из особенностей ГЛПС у детей являлось сохранение ускоренного СОЭ в течение длительного периода. У детей с легкой степенью ОПП СОЭ нормализовалось через 2–3 недели от начала полиурии, при среднетяжелой степени – через 1–2 месяца, при тяжелой степени – через 3–4 месяца. У 16,6 % больных с тяжелой степенью ОПП нормализация СОЭ наступила лишь через 6 месяцев. В течение 8–10 дней от начала полиурии сохранялись повышенные показатели иммуноглобулинов и ЦИК по сравнению с их показателями у детей контрольной группы. Наиболее высокие показатели иммуноглобулинов и ЦИК отмечались у детей с тяжелой степенью ОПП (таблица). На фоне полиурии наблюдалась нормализация мочевого осадка у большинства детей. Однако у 22,4 % детей со среднетяжелой и у 52,3 % с тяжелой ОПП выявлялась микропротеинурия (0,066–0,99 г/л), гематурия (25–50 μ/л), повышенная экскреция солей.

Отдельные показатели (M ± m) у детей с ГЛПС в дебюте полиурического периода

Показатели	Степень тяжести ОПП			Здоровые дети $n = 70$
	Легкая $n = 20$	Среднетяжелая $n = 40$	Тяжелая $n = 35$	
Мочевина (ммоль/л)	7,8 ± 1,04*	12,5 ± 1,14***	18,8 ± 1,12 ***	5,41 ± 0,34
Креатинин (мкмоль/л)	84,3 ± 1,63	124,5 ± 1,7***	205,6 ± 2,15***	78,5 ± 5,38
Иммуноглобулины А, г/л	1,38 ± 0,12*	1,73 ± 0,08**	2,41 ± 0,14***	0,98 ± 0,05
Иммуноглобулины М, г/л	0,92 ± 0,07*	1,48 ± 0,11**	2,96 ± 0,18***	0,76 ± 0,15
Иммуноглобулины G, г/л	13,4 ± 0,1**	14,5 ± 0,14***	17,8 ± 0,16***	11,6 ± 0,03
ЦИК, у.е.	55,3 ± 2,3**	75 ± 2,8***	96 ± 3,7***	45,5 ± 1,0
СОЭ (мм/ч)	22 ± 1,5	31 ± 0,5	45 ± 2,5	9,8 ± 1,2
Суточный диурез (л)	3,75 ± 0,25	4,25 ± 0,15	6,75 ± 0,25	1,35 ± 0,15

Примечание. Сравнение показателей у больных ГЛПС с показателями у здоровых детей: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$.

Снижение концентрационной функции почек в период полиурии наблюдалось у всех детей с ГЛПС. Колебания удельного веса мочи составляли 1000–1006. Восстановление концентрационной функции почек и клубочковой фильтрации отмечалось у детей с легкой степенью ОПП через 1–2 месяца, со среднетяжелой степенью ОПП – через 3–5 мес., при тяжелой степени ОПП – через 6–9 мес. У 3,3 % детей с тяжелой степенью ОПП восстановление концентрационной функции почек наблюдалось через 12 мес. от дебюта болезни. При контрольном ультразвуковом исследовании через 3 мес. у всех реконвалесцентов ГЛПС восстановились размеры почек и толщины паренхимы, у 35,5 % детей, перенесших ОПП тяжелой степени, сохранялась небольшая гиперэхогенность паренхимы почек.

Катамнестическое наблюдение в течение 1–2 года позволило констатировать выздоровление у 125 (56,8 %) детей с ГЛПС, из них составили все дети, перенесшие ОПП легкой и часть детей среднетяжелой степени. У остальных 95 (43,2 %) детей-реконвалесцентов тяжелой и среднетяжелой степени ОПП сохранялись остаточные изменения со стороны почек, проявлявшиеся мочевым синдромом, нарушением функционального состояния почек, астено-вегетативным синдромом. Изменения в анализах мочи в течение длительного времени (в период 3–5-летнего наблюдения) выявлялись у части детей ГЛПС, перенесших острое повреждение почек среднетяжелой и у всех детей – тяжелой степени. Мочевой синдром в виде минимальной протеинурии в сочетании с оксалурией наблюдался у 53 (55,8 %), изолированная микрогематурие – у 42 (44,2 %) из 95 детей. Непостоянное повышение АД отмечалось у 7 (7,4 %) астеновегетативный синдром – у 13 (13,7 %) детей. Результаты отдаленного катамнеза (3–5 лет) 95 детей, перенесших ГЛПС, позволили выявить сни-

жение концентрационного функции почек у 5,26%, развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) у 2 (2,1%), из них через 4 года (у 1) и через 6 лет (у 1) после перенесенной ГЛПС, осложненной ОПП тяжелой степени. При УЗИ у большинства детей структура и размеры поек сохранялись в пределах нормы, лишь у 1 (1,05%) ребенка с хронической почечной недостаточностью после перенесенной ГЛПС было выявлено уменьшение размеров почек, неровность контуров, у 2 – нарушение кортико-медуллярной дифференциации.

Заключение

У госпитализированных в нефрологическое отделение детей с ГЛПС, острое повреждение почек тяжелой степени наблюдается в 35,5%, среднетяжелой степени – в 40%, легкой – в 24,5% случаев. При тяжелой степени ОПП в олигоанурическом периоде возможен летальный исход, который наблюдался у 1,36% детей. Причиной летальности у больных ГЛПС являются инфекционно-токсический шок, диссеминированное свертывание крови, отек головного мозга, дислокационный синдром, полиорганная недостаточность. Подобные данные получены Д.А. Валишиным с соавт. [2], которые считают основной причиной летального исхода взрослых больных ГЛПС в начальную и олигоанурическую стадию болезни инфекционно-токсический шок и геморрагический синдром.

Продолжительность полиурического и восстановительного периодов увеличивается параллельно степени острого повреждения почек. Длительность течения различных периодов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный) зависит от тяжести острого повреждения почек. Результаты длительного катамнеза показывают, что у детей, перенесших тяжелое поражение почек, могут развиться осложнения в виде артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности, являющегося следствием некроза канальцев и геморрагического нефрозо-нефрита в остром периоде с последующим склерозированием тубулоинтерстициальной ткани почек, подтверждением сказанного являются наши результаты секционного материала умерших больных от ГЛПС. Сохранение мочевого синдрома почти у половины реконвалесцентов ГЛПС свидетельствует о развитии тубулоитерстициального нефрита и дизметаболической нефропатии. В отличие от результатов исследований Р.М. Фазлыевой и соавт. [4] отдаленных последствий тяжелых форм ГЛПС у взрослых, которые наблюдали хронический пиелонефрит у 17%, артериальную гипертензию – у 18,6%, мы не выявили развития хронического пиелонефрита среди детей-реконвалесцентов ГЛПС. Острое повреждение почек тяжелой степени является плохим прогностическим признаком, исходом которого может быть развитие хронического заболевания почек. Одним из неблагоприятных факторов исхода ОПП является развитие хронической почечной недостаточности в связи со склерозированием тубулоинтерстициальной ткани почек. Дети, перенесшие ГЛПС, осложненную острым повреждением почек, требуют длительного диспансерного наблюдения не только педиатром, но и нефрологом с проведением реабилитационных мероприятий, комплексным исследованием состояния почек и оценкой функционального состояния почек.

Выводы

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом осложняется острым повреждением почек тяжелой степени у 35,5%, среднетяжелой степени – у 40%, легкой степени – у 24,5% детей.
2. Длительность различных периодов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный) зависит от тяжести острого повреждения почек.
3. Наиболее частым исходом острого повреждения почек тяжелой и среднетяжелой степени у детей с ГЛПС является тубулоинтерстициальный нефрит с возможным развитием хронической почечной недостаточности и артериальной гипертензии.
4. Дети, перенесшие ГЛПС, осложненную острым повреждением почек тяжелой и среднетяжелой степени, требуют длительного диспансерного наблюдения и проведения реабилитационных мероприятий с целью предупреждения осложнений.

Список литературы

1. Земченко А.Ю. «K/DOKI» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендации «K/DOKI» по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек) / А.Ю. Земченко, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2004. – № 6. – С. 204–220.

2. Клинико-патогенетические и патоморфологические параллели при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Д.А. Валишин, Р. Т. Мурзабаева, А.П. Мамон, А.М. Кутдусова // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сб. научных трудов. – Уфа, 2010. – С. 84–89.

3. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюнов, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 3–15.

4. Отдаленные последствия у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева, Л.А. Ибрагимова [и др.] // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения, и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики лечения и профилактики: материалы Всеросс. научно-практической конф. – Уфа, 2008. – С. 58–64.

5. Пименов Л.Т. Возможности формирования хронической болезни почек в исходе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Л.Т. Пименов, М.В. Дударев, М.Ю. Васильев // Клиническая нефрология. – 2009. – № 2. – С. 63–65.

6. Шутов А.А. Хроническая почечная недостаточность у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: миф или реальность? / А.А. Шутов, Л.В. Кузнецов // Нефрология и диализ. – 2004. – № 3. – С. 262–265.

7. Waikar S.S. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injure / S.S.Waikar, K.D. Liu, G.M. Cherton // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 844–861.

References

1. Zemchenko, A.U. «K/DOKI» obrashaetsja k istokam hronicheskoj pochechnoj nedostatochnosti (O novom razdele Rekomendacii «K/DOKI» po diagnostike, klassifikacii i ocenke tjagesti hronicheskih zabolevanij pochek) A.U. Zemchenko, N.A. Tomilina // Nefrologija i dializ, 2004. no. 6. pp. 204–220.

2. Valishin, D.A. Kliniko-patogeneticheskie i patomorfologicheskie paralleli pri gemorragicheskoj lihoradke s pochechnim sindromom / D.A. Valishin, R.T. Murzabaeva, A.P. Mamon, A.M. Kutdusova // Aktualnie voprosi infekcionnoj patologii, Sb. nauchnih trudov. Ufa 2010 pp. 84–89.

3. Smirnov A.V. Ostroe povregdenie pochek – novoe ponjatie v nefrologii / A.V. Smirnov, I.G. Kaunov, V.A. Dobronravov, A.G. Kucher // Klinicheskaja nefrologija, 2009. no. 1. pp. 3–15.

4. Fazlieva R.M. Otdalennie posledstvija u rekonvalescentov gemorragicheskoj lihoradki s pochechnim sindromom / R.M. Fazlieva, G.H. Mirsaeva, L.A. Ibragimova, D.H. Hunafina, A.R. Avzaletdinova, V.H. Mustafina // Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnim sindromom: istorija izuchenija, i sovremennoe sostojanie jepidemiologii, patogeneza, diagnostiki lechenija i profilaktiki. Mat. Vseross. Nauchno-prakticheskoj konf. Ufa. 2008. pp. 58–64.

5. Pimenov L.T. Vozmognosti formirovanija hronicheskoj bolezni pochek v ishode gemorragicheskoj lihoradki s pochechnim sindromom / L.T. Pimenov, M.V. Dudarev, M.U. Vasiljev // Klinicheskaja nefrologija, 2009. no. 2. pp. 63–65.

6. Shutov A.A. Hronicheskaja pochechnaja nedostatochnost u perenesshih gemorragicheskuju lohoradku s pochechnim sindromom: mif ili realnost? A.A. Shutov, L.V. Kuznecov // Nefrologija i dializ, 2004. no. 3 pp. 262–265.

7. Waikar S.S. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injure / S.S.Waikar, K.D. Liu, G.M. Cherton // Clin. J.Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 31. no. 3. pp. 844–861.

Рецензенты:

Валишин Д.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ГБОУ ВПО БГМУ Росздрава, г. Уфа;

Ахметова Р.А., д.м.н., профессор кафедры детских болезней, ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Росздрава, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 18.12.2012.

УДК 616.716.8

ВЛИЯНИЕ НА РЕПАРАТИВНУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТЕЙ ОСТЕОРЕГЕНЕРАТОРНЫХ МАТЕРИАЛОВ, СИНЕГО СВЕТА И ЭЛЕКТРОВИБРОМАССАЖА

Ешиев А.М., Ешиев Д.А.

Ошская межобластная объединенная клиническая больница, Ош, e-mail: osh_hospital@mail.ru

Проведен анализ сравнительных характеристик применения остеопластических материалов, синего света и электровибромассажа при оперативном лечении костных дефектов челюстей у 100 больных на базе челюстно-лицевой хирургии ОМОКБ с последующим контролем степени регенерации костной ткани с использованием общеклинических, рентгенологических, цитологических и реографических методов. Целью исследования является изучение влияния синего света, электровибромассажа и остеорегенераторных материалов на заживление послеоперационных дефектов альвеолярных отростков челюстей. По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы: применение синего света для лечения различных костных дефектов альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей оказывает положительное влияние на ускорение их заживления и при этом экономически более выгодно по сравнению со многими используемыми методами и препаратами. Биокомпозиционные материалы на основе гидроксиапатита – коллапана позволяют добиться более активного течения репаративной регенерации костной ткани. Электровибромассаж способствует усилению обменных процессов в области дефекта, что также влияет на ускорение регенерации костной ткани.

Ключевые слова: костная регенерация, синий свет, коллапан, электровибромассаж

THE INFLUENCE OF OSTEON REGENERATIVE MATERIALS, OF THE BLUE LIGHT AND OF ELECTROVIBROMASSAGE ON THE REPARATIVE REGENERATION OF JAW BONE TISSUE

Eshiev A.M., Eshiev D.A.

Osh Interregional Amalgamated Clinical Hospital, Osh, e-mail: osh_hospital@mail.ru

There has been analyzed the comparative characteristics of osteoplastic materials, blue light, and electrovibromassage during the surgical treatment of bone deffects in the jaws of 100 patients on a base of maxillafacial department in the Osh interstate clinical hospital. with the subsequent degree of the bone regeneration using clinical, radiological, cytological and reographic methods.The purpose of this research is to study the effect of blue light, and electrovibromassage of bone regeberative materials on healing postoperative defects of the alveolar processes of jaws.The results of the study, the following conclusions: the use of blue light in the treatment of various bone defects in the alveolar process of the upper and lower jaws have a positive effect of the acceleration of healing and thus more cost-effective than many of the methods used and the drugs.Biocomposite materials based on hydroxyapatite – CollapAn can achieve greater flow of reparative regeneration of bone tissue. Electrovibromassage enhances the metabolic processes of the defect, which also affects the acceleration of bone regeneration.

Keywords: bone regenaration, blue light, electrovibromassage, collapan

Проблема лечения костных дефектов челюстей находится под пристальным вниманием челюстно-лицевых хирургов и травматологов и, к сожалению, не теряет своей актуальности уже на протяжении многих лет. Среди гнойных заболеваний на долю остеомиелита приходится от 3 до 10% [2]. Костные дефекты, образовавшиеся после выдавливания корней и ретенированных зубов, после сложного удаления зубов мудрости, при резекциях верхушек корней, цитотомии, альвеотомии по поводу одонтом, экзостоз и других костных новообразований, по месту своего расположения являются открытыми и легко инфицируются (от 4,4–40%), и при этом довольно часто сопровождаются гнойно-воспалительными осложнениями.

Однако все вышеперечисленные костные дефекты, образующиеся в области альвеолярных отростков, создают не только и не столько проблему гнойно-воспалительных осложнений. Замедленная регенерация таких дефектов может в дальнейшем привести к деформации альвеолярных отростков, что, в свою очередь, скажется на вопросах качественного и своевременного протезирования.

Несмотря на широкий выбор современных средств и методов борьбы с хирургической инфекцией всё же результаты лечения остеомиелита пока нельзя признать удовлетворительными.

Одной из основных проблем лечения остеомиелита является выбор метода пластического замещения послеоперационного костного дефекта [3].

Сегодня в современной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии достаточно широко используются различные остеорепаративные средства. Область применения этих материалов различна – от заполнения костных дефектов после удаления зуба до остеозамещающих операций с целью ускорения регенерации костной ткани [6].

В настоящее время во всем мире интенсивно развивается относительно новая медицинская технология – фотодинамическая терапия (ФДТ). Суть метода состоит в том, что многие биологические объекты (раковые клетки, микробы, клетки крови) накапливают определенные красители – фотосенсибилизаторы, в результате чего они становятся чувствительными к воздействию энергии света, а также низкоинтенсивного лазерного излучения соответствующей длины волны. В сенсибилизированных тканях и клетках развивается фотохимическая реакция с выделением синглентного кислорода свободных радикалов и высокоактивных биологических объектов, губительно действующих, в частности, на опухолевые клетки, микроорганизмы и т.п.

Наибольший интерес представляют поиски методов стимуляции остеогенеза в костной полости, создания оптимальных условий для течения регенеративных процессов, в том числе применение синего света, электровибромассажа и заполнения костных дефектов различными остеорегенераторными материалами [1, 4, 5, 6].

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности данной проблемы и является основанием для поиска нового способа стимуляции костной регенерации с позиций современных инновационных технологий.

Целью исследования является изучение влияния синего света, электровибромассажа и остеорегенераторных материалов на заживление послеоперационных дефектов альвеолярных отростков челюстей.

Материалы и методы исследования

В челюстно-лицевой хирургии Ошской межобластной объединенной клинической больницы прооперировано 100 больных после удаления ретенированных зубов верхней и нижней челюсти. Больные разделены на две группы.

В основной группе – 50 больных, послеоперационный костный дефект заполняли гранулой коллапана и закрывали лоскутом, выкроенным из переходной складки. В течение 7–8 дней полость рта подвергалась облучению синим светом 2 раза в сутки, также в области костного дефекта с наружной поверхности кожи проводился электровибромассаж в течение 10 минут. (Для проведения этих манипуляций использовалась матрица виброэлектромассажера размером 5×4 см, частота вибрации – 150 Гц, потребляемая мощность от постоянного тока – от 3,7 W. Патент КР № 134 от.30.11.2011 г.).

Во второй группе больных – контрольной также состояло 50 больных, послеоперационный костный дефект заполнялся кровяным сгустком, синий свет и электровибромассаж не применялся.

Для сравнения этих методов лечения костных дефектов альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти нами были проведено комплексное обследование обеих групп больных как перед началом лечения, так и в его процессе. Были проведены следующие исследования: общеклинические, бактериологические, рентгенологические, цитологические и реографические. Статистическая обработка полученных данных проведена на основании общепринятых методов вариационной статистики по Стьюденту.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные перед началом лечения исследования показали, что исходные данные в группах друг от друга находились примерно на одном уровне. Проведенные в ближайшие сроки клинико-лабораторные исследования показали, что у 90% больных основной группы при применении светоизлучения в ране наблюдалось улучшение общего самочувствия, уменьшение болей в области костных дефектов уже к 2,5 ± 0,18 суткам. Это объясняется тем, что использование синего света на месте оперативного вмешательства оказывает противоотечное, бактерицидное и анальгезирующее действие. При этом у 60% больных контрольной группы, где возмещение костного дефекта альвеолярного отростка под кровяным сгустком происходило без применения светоизлучения, продолжительность болевого синдрома составила 3,2 ± 0,21 суток, что немного больше, чем в основной ($P > 0,05$).

Средние сроки купирования отека у больных контрольной группы составили 6,2 ± 0,27 суток. В основной группе этот показатель составил 4,8 ± 0,36 суток ($P < 0,05$). Приведенные данные показывают существенное уменьшение сроков локального отека слизистой оболочки полости в группе пациентов, которым был имплантирован гидрооксиаппатит «КоллапАн-Л», по сравнению с контрольной группой.

При сравнении качественного состава микрофлоры лунки удаленного зуба и костной раны выявлено, что из аэробной микрофлоры наиболее часто встречались микроорганизмы рода Staphylococcus, Staphylococcus aureus выявлялся в лунке удаленного зуба более чем в 2 раза чаще, чем в костной ране.

Изучение количественной характеристики микрофлоры костного дефекта и лунки удаленного зуба показало, что микробная обсемененность лунки зуба была больше (6–7·10000 КОЕ/мл) по сравнению с обсемененностью костного дефекта (8·10000 КОЕ/мл).

Таким образом, из вышепредставленного проведенного исследования видно, что у абсолютного большинства больных с дефектами на альвеолярных отростках верхней и нижней челюстей (95,7%) выяв-

ляется аэробная флора. Причем в основном в ассоциациях (95,8 %). Из аэробной микрофлоры наиболее часто встречались микроорганизмы Staphylococcus aureus, которые выявлялись в лунке удаленного зуба более чем в два раза чаще, чем в костной ране.

При цитологическом исследовании через 5 дней после операции в основной группе определяются лейкоциты: 5–6 в поле зрения, эпителий плоский в большом количестве, а в сравниваемой группе – лейкоцитов 30–35 в поле зрения, эпителиальных клеток 7–8 в поле зрения ($P > 0,05$).

С целью контроля отдаленных результатов лечения было проведено наблюдение больных в сроки от 1 до 3 месяцев после лечения. Результаты оценивались на основании клинического осмотра, рентгеноскопических и реографических данных.

При клиническом обследовании через 1 месяц после операции во всех группах больные жалоб не предъявляли. Общий статус без особенностей. Местно имеются малозаметные рубцы на слизистой оболочке, пальпация безболезненная. В контрольной группе при пальпации отмечается неуплотненная мягкая кортикальная пластинка в местах костного дефекта. В основной же группе при пальпации оперированного участка челюсти определяется плотная костная ткань.

При проведении рентгенологического исследования выявлено, что в основной группе через 3–4 недели у пациентов с применением светоизлучения определялась размытость контуров лунки удаленного зуба, завуалированность интенсивной тенью костной мозоли, в области ее дна прослеживаются единичные костные трабекулы – произошло восстановление костного дефекта. В сравниваемой группе, где светоизлучение не применялось, лунка удаленного зуба визуализировалась более отчетливо. Интенсивность тени костной мозоли оценивалась чаще как умеренная, реже интенсивная и слабая, отмечался остеопороз стенок ($P > 0,005$).

Используемый для заполнения костных дефектов остеопластический материал «КоллапАн» активно стимулирует репаративный остеогенез независимо от величины костного дефекта, о чем свидетельствует полное восстановление костной ткани через 1месяц в основной группе. Также в этой группе больных в 100 % случаев отмечено заживление раны первичным натяжением. В контрольной группе у двух больных было нагноение костного дефекта, использовались антибиотики и промывание антисептическими растворами, рана зажила вторичным натяжением через месяц ($P > 0,001$).

При воздействии электровибромассажа на кожу улучшается секреторная функция потовых и сальных желез, при этом очищаются их выводные отверстия от секрета. Активизируется лимфо- и кровообращение кожи, устраняется влияние венозного застоя, усиливается кровоснабжение кожи и, следовательно, улучшается ее питание. Отмечается активное воздействие массажа на периферическую нервную систему ослаблением или прекращением боли, улучшается проводимость нерва, ускоряется процесс регенерации костных дефектов. Воздействие электровибромассажа на кровеносную систему вызывает расширение функционирующих капилляров, раскрытие резервных капилляров, благодаря чему создается более активное орошение кровью не только массируемого участка, но рефлекторно и внутренних органов, в результате чего происходит усиленный газообмен между кровью и тканью. Все это благоприятным образом сказывается на заживлении костного дефекта. В результате чего в основной группе больных уже через месяц отмечено восстановление костного дефекта. Это подтверждается и реографическими исследованиями. При анализе количественных показателей реографии мы сравнивали данные по исследуемым двум группам больных: основная – Pr – 0,71 ± 0,07 %, ИПС – 64,07 ± 3,51 %, ПТС – 16,8 ± 1,29 %, Z – 218,6 ± 16,23 Ом; контрольная – Pr – 0,67 ± 0,72 %, ИПС – 57,06 ± 2,75 %, ПТС – 21,15 ± 0,15 %, Z – 168,6 ± 9,23 Ом ($P < 0,05$).

Таким образом, исходя из результатов проведенного исследования, можно сделать следующие выводы: даже в условиях современного развития медицины возможности применения синего света для лечения различных костных дефектов альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей способно оказывать положительное влияние на ускорение их регенерации, и при этом более экономически выгодно по сравнению с используемыми современными методами и препаратами.

Применение биокомпозиционных материалов на основе гидроксиапатита – коллапана способствует более активному течению репаративной регенерации костной ткани, использование электровибромассажа ускоряет кровоснабжение области дефекта, что также способствует усилению регенерации.

Список литературы

1. Аверьянов С.В., Костина Е.И., Решетникова Е.В. Изучение микроциркуляции в области ретенированных зубов при их перемещении под влиянием лазерного света // Стоматология 2004: материала. VI Российского научного форума. – М., 2004. – С. 3–4.

2. Богатов В.В., Неупокоев Н.Н. Метод прогнозирования травматического остеомиелита нижней челюсти // Проблемы нейростоматологии и стоматологии. – 1998. – № 1. – С. 32–34.

3. Емельянов А.С. Репаративные способности тканей при использовании костнопластических материалов в эксперименте // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – Вып. 2. – С. 239–240.

4. Ультразвуковая допплерография сосудов кровоснабжающих жевательные мышцы: методическая рекомендация / Н.К. Логинова, А.Г. Надточий, И.Е. Гусева и др. – М., 2008. – 18 с.

5. Немченко А. Вибромассаж в виде приборов для вибротерапии, косметики и спортивной медицины // Патенты Латвийской республики № 12937 и № 12714. 1983. Бюл. № 3.

6. Тажибаев А.Ю. Лечение кисты челюстей с применением препарата «Колапол» // Медицинские кадры XXI века. – Бишкек, 2006. – № 2. – С. 118–120.

References

1. Averjanov S.V. Izuchenie mikrocirku¬ljacii v oblasti retenirovannykh zubov pri ikh peremeshhenii pod vlijaniem lazernogo sveta / S.V. Aver'janov, E.I. Kostina, E.V. Reshetnikova // Mat. VI Rossijjskogo nauchnogo foruma «Stomatologija 2004». Moskva, 2004. pp. 3–4.

2. Bogatov V.V. Metod prognozirovanija travmaticheskogo osteomielita nizhnejj cheljusti / V.V. Bogatov, N.N. Neupokoev // Problemy nejjrostomatologii i stomatologii. 1998. no. 1. pp. 32–34.

3. Emeljanov A.S. Reparativnye sposobnosti tkanejj pri ispolzovanii kostnoplasticheskikh materialov v ehksperimente / A.S. Emeljanov // Nizhegorodskijj medicinskijj zhurnal. 2008. no. 2. Vyp. 2. pp. 239–240.

4. Loginova N.K. Ultrazvukovaja dopplerografija sosudov krovosnabzhajushhikh zhevatelnye myshcy / N.K. Loginova, A.G. Nadtochijj, I.E. Guseva i dr.: metodicheskaja rekomendacija. M.: 2008. 18 p.

5. Nemchenko A. Vibromassazh v vide priborov dlja vibroterapii, kosmetiki i sportivnojj mediciny (patenty № 12937 i № 12714 Latvijjskojj respubliki).1983.

6. Tazhibaev A.Ju. Lechenie kisty cheljustejj s primeneniem preparata «Kolapol» // Medicinskie kadry KhKh1 veka. Bishkek, 2006. no. 2. pp. 118–120.

Рецензенты:

Эсекеев Б.С., д.м.н., профессор, зав. отделением урологии Ошской межобластной объединенной клинической больницы, г. Ош;

Осумбеков Б.З., д.м.н., профессор, зав. отделением эндо-видеохирургии Ошской межобластной объединенной клинической больницы, г. Ош.

Работа поступила в редакцию 24.12.2012.

УДК 616.351-006.6-08-059:617-022-084

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Захарченко А.А., Штоппель А.Э., Кузнецов М.Н., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А., Назарьянц Ю.А., Василеня Е.С., Маркелова Н.М., Соловьева Н.С.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Росздрава», Красноярск, e-mail: PRA5555@mail.ru

В статье проанализированы непосредственные результаты хирургического и комбинированных методов (2) лечения 146 больных раком прямой кишки за период с 2002 по 2009 год. Больные были разделены на 3 группы: контрольная (52 человека), 1 исследуемая группа (42 человека), 2 исследуемая группа (48 человек). Изучены непосредственные результаты комбинированного лечения больных раком прямой кишки при различных режимах предоперационной лучевой терапии. Комбинированное лечение больных вызывает незначительные сдвиги в аутомикрофлоре больных, не приводит к увеличению транслокации эндогенной микрофлоры из просвета прямой кишки, не увеличивает частоты эндогенного инфицирования брюшной полости и полости таза, не вызывает значительного роста показателей послеоперационной гнойной хирургической инфекции. Использование разработанного комплекса профилактических мероприятий при комбинированном лечении больных позволяет контролировать риск развития послеоперационных гнойных осложнений.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лечение

PREVENTION OF POSTOPERATIVE PURULENT COMPLICATIONS IN THE COMBINED CANCER THERAPY OF THE RECTUM

Zakharchenko A.A., Shtoppel A.E., Kuznetsov M.N., Kochetova L.V., Pakhomova R.A., Nazaryants Y.A., Vasilenya E.S., Markelova N.M., Soloveva N.S.

GBOU VPO «Krasnoyarsk state medical university of prof. V.F. Voyno-Yasenetskogo Roszdrava», Krasnoyarsk, e-mail: PRA5555@mail.ru

In article direct results surgical and the combined methods (2) treatments of 146 patients with cancer of a rectum from 2002 for 2009 are analysed. Patients were divided into 3 groups: control (52 cheloveka), 1 study group (42 people), 2 study group (48 people). Direct results of the combined treatment of patients with cancer of a rectum are studied at various modes of preoperative beam therapy. The combined treatment of patients causes insignificant shifts in an automikroflor of patients, doesn't lead to increase in a translocation of endogenous microflora from a rectum gleam, doesn't increase the frequency of enogenous infection of an abdominal cavity and a basin cavity, doesn't cause significant growth in indicators of a postoperative purulent surgical infection. Use of the developed complex of preventive actions at the combined treatment of patients allows to supervise risk of development of postoperative purulent complications.

Keywords: cancer of a rectum, treatment

Несмотря на современные достижения онкопроктологии, суммарное количество послеоперационных гнойных осложнений в плановой хирургии рака прямой кишки (РПК) остается довольно высоким и варьируется от 13 до 57% [1, 2, 5, 9, 12].

Установлено, что толстая кишка – орган наиболее заселенный микроорганизмами, в том числе и анаэробами. Поэтому при операциях на ПК всегда существует реальная опасность развития как внутри-, так и внебрюшных послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при обязательном микробном загрязнении операционных зон крайне агрессивной микробной флорой [3, 6, 7, 11].

Риск развития этих осложнений возрастает при комбинированном лечении больных РПК, так как лучевой компонент предполагает ухудшение непосредственных результатов хирургических вмешательств [8, 13]. По данным С.Н. Наврузова и соавт. [10], частота этих осложнений колеблется от 15,4 до 18,2% и зависит от методики предоперационной лучевой терапии (ЛТ). Такое же мнение высказывает и Кохнюк В.Т. с соавт. [9]. В условиях предоперационной крупнофракционной ЛТ (в режиме 5 Гр×5, до СОД 25 Гр в сочетании с внутрипросветной ЛТ до СОД 68 Гр) авторами в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы гнойные осложнения в 32,7% случаев. Даже использование самой распространенной методики неоадъювантного крупнофракционного дистанционного облучения (в режиме 5 Гр×5 до СОД 25 Гр) приводит к местным лучевым реакциям почти у каждого второго пациента и к длительному, вялому заживлению промежностной раны в 86,5% случаев, увеличивает сроки послеоперационного периода до 43 дней [4].

Послеоперационные гнойные осложнения значительно отягощают и удлиняют послеоперационный период, ухудшают функциональные результаты, приводят

к ощутимым экономическим издержкам, порой ставят под сомнение возможность медицинской и социально-трудовой реабилитации пациентов. Поэтому одним из центральных (окончательно нерешенных) вопросов в онкопроктологии остается проблема борьбы с послеоперационной гнойной хирургической инфекцией, от развития которой зависят непосредственные результаты любого оперативного вмешательства на прямой кишке.

Цель исследования – изучить непосредственные результаты комбинированного лечения больных раком прямой кишки при различных режимах предоперационной лучевой терапии.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в университетском центре колопроктологии и основано на сравнительном анализе непосредственных результатов хирургического и комбинированных методов (2) лечения 146 больных раком прямой кишки II (T3-4N0M0) и III (T3-4N1-3M0) стадии (UICC, 2002) за период с 2002 по 2009 год.

Больные были разделены на три группы (рандомизация): в контрольную группу включено 52 пациента с РПК II–III стадии, которым проведено только хирургическое лечение. В 1 исследуемую группу (комбинированное лечение) – 42 больных с РПК II–III стадии, у которых до операции проведена крупнофракционная ЛТ по схеме РОД 5 Гр (×5 дней) до СОД 25 Гр. Во 2 исследуемую группу – 48 пациентов с РПК II-III стадии, у которых комбинированное лечение заключалось в применении эндоваскулярной радиомодификации метронидазолом (РМ МЗ) и предоперационной высокодозной лучевой терапии разовой очаговой дозой (ВЛТ РОД 13 Гр) с последующей радикальной операцией (Патент № 2269361 RU, 2006).

Предоперационную ЛТ в исследуемых группах проводили на линейном ускорителе «СЛ-75» с энергией тормозного фотонного излучения в диапазоне от 6 до 18 МЭВ с величиной качания головки 360 градусов. РЭВ РМ во 2 исследуемой группе выполняли доступом через правую бедренную артерию по Сельдингеру. В качестве радиомодификатора перед проведением ЛТ использовали электронно-акцепторное соединение – 0,5 % раствор МЗ.

Учитывая высокий риск развития послеоперационной гнойной хирургической инфекции на фоне ЛТ, особенно при «пороговой» РОД 13 Гр, использовали комплекс профилактических мероприятий при операциях на толстой кишке, разработанный в клинике: интраоперационное инфузионное (на начальном этапе операции) применение антибактериального препарата с антиаэробно-анаэробным действием в сочетании с фракционным орошением им критических операционных зон; интраоперационная санация брюшной полости и полости таза на заключительном этапе операции антисептиком; аспирационное дренирование брюшной полости и полости таза через единый доступ – боковые стенки живота без восстановления целостности тазовой брюшины; использование механического или однорядного, ручного шва при формировании толстокишечных анастомозов или резервуаров; применение «закрытого» метода формирования колостомы; послеоперационная антибактериальная профилактика; использование современных абсорбирующихся шовных материалов; применение современных средств ухода за колостомами (герметичные калоприемники); активное ведение послеоперационного периода.

Для оценки непосредственных результатов оперативных вмешательств учитывали частоту и характер послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, показатели летальности. Клиническая оценка течения послеоперационного периода основывалась на общих и местных признаках. Развитие и течение воспалительных процессов в критических операционных зонах контролировали стандартными клиническими, биохимическими, бактериологическими методами, показателями ЛИИ и МСМ.

Результаты исследования и их обсуждение

На морфологическом материале установлено отсутствие выраженного отрицательного влияния на ткани передней брюшной стенки как предоперационной ЛТ СОД 25 Гр, так и ВЛТ РОД 13 Гр в сочетании с РЭВ РМ МЗ. Отмечался незначительный (до умеренного) отек тканей с элементами очагового склероза и гиалиноза, слабая (до умеренной) очаговая лимфоцитарная инфильтрация. Изменения были более выраженными при крупнофракционном облучении РОД 5 Гр (×5 дней) до СОД 25 Гр.

При использовании предоперационной ЛТ в представленных режимах в исследуемых группах (ИГ 1, 2) на этапах операции отмечено хоть и незначительное, но снижение содержания энтеробактерий (соответственно 60,8 и 61,5 %, против 62,1 % в контрольной группе). В тоже время произошло увеличение высевания кокковой флоры с 31,0 % в группе хирургического лечения до 34,8 и 34,6 % в исследуемых группах 1 и 2 соответственно ($p > 0,05$). В видовом «пейзаже» энтеробактериальной флоры в группах сравнения доминировала кишечная палочка (группа ХЛ – 55,5 %, ИГ 1 – 57,2 %, ИГ 2 – 56,3 %). Значительно реже высевались: бактероиды (соответственно – 22,2 %, 21,4 %, 25,0 %), протей (16,7; 14,3; 18,7 %), клебсиела (5,6; 7,1; 0 %) ($p > 0,05$).

Анализ результатов частоты эндогенного инфицирования полости таза и нижнего этажа брюшной полости показал, что уже после лапаротомии высевание флоры отмечено в 15,4 % случаев в группе ХЛ, в 14,3 и 14,6 % – соответственно в группах комбинированного лечения 1 и 2 ($p > 0,05$), что является подтверждением факта транслокации эндогенной микрофлоры из просвета ПК в брюшную полость. При этом увеличения частоты транслокации не зарегистрировано, что говорит об отсутствии отрицательного влияния предоперационной ЛТ как при использовании методики РОД 5 Гр (×5 дней) до СОД 25 Гр, так и РОД 13 Гр с программой РЭВ РМ МЗ.

Самая большая частота эндогенного инфицирования брюшной полости и полости таза выявлена на этапе мобилизации ПК. Соответственно в группе ХЛ и комбиниро-

ванного лечения (1, 2) она составила 55,8; 54,8; и 56,3% ($p > 0,05$). Следовательно, предоперационная ЛТ, особенно с использованием «пороговой» РОД 13 Гр на фоне радиомодификации МЗ на этапе максимальной хирургической агрессии при идентичных профилактических мероприятиях в группах сравнения, не приводит к увеличению частоты эндогенного инфицирования брюшной полости и полости таза. Проводимые интраоперационные профилактические мероприятия позволяют снизить частоту эндогенного инфицирования в группах сравнения одинаково (в 3 раза).

Послеоперационные гнойные осложнения в группе ХЛ отмечены в 13,5% случаев. При использовании методики ВЛТ РОД 13 Гр на фоне РЭВ РМ МЗ послеоперационная гнойная хирургическая инфекция зарегистрирована в 14,6% случаев ($p > 0,05$). Наибольшее количество осложнений имело место при использовании методики ЛТ РОД 5 Гр (×5 дней) до СОД 25 Гр – 19,0% ($p < 0,05$). Наиболее частыми были нагноения раны промежности и полости таза (соответственно в группе ХЛ – 6,7 и 3,8%; ИГ 1 – 18,2 и 7,1%; ИГ – 12,5 и 6,3%) ($p < 0,05$). Летальный исход (1) зарегистрирован в группе ХЛ от перитонита на фоне несостоятельности швов колоректального анастомоза. В группах комбинированного лечения летальности не было.

Заключение

Таким образом, комбинированное лечение больных РПК с эндоваскулярной РМ МЗ и предоперационной ВЛТ РОД 13 Гр вызывает незначительные сдвиги в аутомикрофлоре больных, не приводит к увеличению транслокации эндогенной микрофлоры из просвета ПК, не увеличивает частоты эндогенного инфицирования брюшной полости и полости таза, не вызывает значительного роста показателей послеоперационной гнойной хирургической инфекции. Использование разработанного комплекса профилактических мероприятий при комбинированном лечении больных РПК в режиме высокодозной ЛТ с программой эндоваскулярной радиомодификации позволяет контролировать риск развития послеоперационных гнойных осложнений.

Список литературы

1. Абдрашитов Р.Р., Файнштейн А.В., Шолин Н.В. Гнойные осложнения после экстирпации и резекции прямой кишки по поводу рака // Актуальные проблемы колопроктологии: тез. докл. III Всероссийской конф. колопроктологов. – Волгоград, 1997. – С. 1–3.

2. Акопян А.С., Багдасарян Т.Г. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений после брюшно-анальной резекции при осложненных формах рака прямой кишки // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. – Уфа, 2007. – С. 202.

3. Броновец И.Н., Сакович М.Н., Уласевич Т.Л. Биоценоз кишечника при заболеваниях органов пищеварения // Тез. докл. III международной конференции колопроктологов. – Витебск, 1998. – С. 144–145.

4. Ванцинова Е.В., Абелевич А.И. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением дооперационной лучевой терапии крупными и дробными фракциями // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. – Уфа, 2007. – С. 227–229.

5. Осложнения радикальных и паллиативных операций у больных раком прямой кишки / С.В. Васильев, Д.Е. Попов, В.В. Григорян и др. // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. – Уфа, 2007. – С. 230–231.

6. Возможности лучевой терапии в онкопроктологии / Г.И. Воробьев, К.Н. Костромина, Т.С. Одарюк и др. // Проблемы современной онкологии: Тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов. – Ростов-н/Д., 1995. – С. 113–115.

7. Даценко Б.М., Куликовский В.Ф., Дружинин Е.Б. Местная профилактика и лечение гнойных осложнений в колопроктологии // Тез. докл. III международной конференции колопроктологов. – Витебск, 1998. – С. 152–153.

8. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки / В.И. Кныш, Г.В. Бондарь, Б.М. Алиев, Ю.А. Барсуков. – М.: Медицина, 1990. – С. 159.

9. Кохнюк В.Т., Колядич Г.И. Применение предоперационной высокодозной лучевой терапии у больных раком прямой кишки // Актуальные проблемы колопроктологии: тез. докл. конф. колопроктологов с междунар. участ. посвящ. 40-летию ГНЦ колопроктологии. – М., 2005. – С. 243–245.

10. Перспективы снижения послеоперационных осложнений при комбинированной терапии рака прямой кишки / С.Н. Наврузов, С.С. Худаеров, С.Б. Абдужаппаров и др. // Колопроктология. – 2009. – № 1 (27). – С. 32–34.

References

1. Abdrashitov R.R., Feinstein A.V., Sholin N.V. Suppurative complications after hysterectomy and resection of the rectum for cancer // Actual problems of Coloproctology. Abstracts. Reports. III All-Russian conference. Coloproctology. Volgograd, 1997. pp. 1–3.

2. Akopyan A.S., Bagdasaryan T.G. Prevention of inflammatory complications after abdominalanal resection in complicated forms of colon cancer. Topical issues of Coloproctology. Materials II Congress Coloproctologists Russia with international participation. Ufa, 2007. pp. 202.

3. Bronovets I.N., Sakovich M.N., Ulasevich T.L. Biocenosis bowel diseases of the digestive system // Proc. Reports. III International Conference Coloproctologists. Vitebsk, 1998. pp. 144–145.

4. Vantsinova E.V., Abelevich A.I. The results of the combined treatment of rectal cancer with the use of preoperative radiation therapy and large fractional factions. Topical issues of Coloproctology. Materials II Congress Coloproctologists Russia with international participation. Ufa, 2007. pp. 227–229.

5. Vasiliev S.V., Popov D.E., Grigoryan V.V. Complications of radical and palliative surgery in patients with rectal cancer. Topical issues of Coloproctology. Materials II Congress Coloproctologists Russia with international participation. Ufa, 2007. pp. 230–231.

6. Vorobev G.I., Kostromina K.N., Odaryuk T.S. and other. Features radiotherapy onkoproktologii // Proc. Reports. IV All-Russia. congress of oncologists «Problems of oncology». Rostov-N / A, 1995. pp. 113–115.

7. Datsenko B.M., Kulikovskii V.F., Druzhinin E.B. Local prevention and treatment of septic complications in Coloproctology // Proc. Reports. III International Conference Coloproctologists. Vitebsk, 1998. pp. 152–153.

8. Knish V.I., Bondar G.V., Aliev B.M., Barsukov Y.A. Combined and complex treatment of rectal cancer. M.: Medicine, 1990. pp. 159.

9. Kohnyuk V.T., Kolyadich G.I. The use of high preoperative radiotherapy in patients with colorectal cancer // Actual problems of Coloproctology. Abstracts. Reports. Conf. Coloproctologists with int. participation. Dedicated. 40th anniversary of the SSC Coloproctology. Moscow, 2005. pp. 243–245.

10. Navruzov S.N., Hudaerov S.S., Abduzhapparov S.B. and other. Prospects for reducing postoperative complications of combined therapy of colorectal cancer // Proctology, 2009. no. 1 (27). pp. 32–34.

Рецензенты:

Дамбаев Г.Ц., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом онкологии Сибирского государственного медицинского университета;

Чернов В.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Ростовского государственного медицинского университета.

Работа поступила в редакцию 23.01.2012.

УДК 577.152.121: 612.111.

ОЦЕНКА КИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ФЕРМЕНТОВ В ГЕТЕРОГЕННОЙ НАДМОЛЕКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЕ

Зимин Ю.В., Соловьева А.Г., Уланова А.А.

ФГБУ «ННИИТО Минздравсоцразвития России», Нижний Новгород, e-mail: yuzimin@mail.ru

Энзимология на современном этапе развития биохимии и молекулярной биологии требует разработки новых подходов к оценке кинетических характеристик ферментов, входящих в состав сложных мультиэнзимных комплексов клетки. Для расчета кинетических параметров использовали результаты изменения оптической плотности при длине волны 340 нм. Из первичных экспериментальных данных полной кинетической кривой зависимости продукта реакции от времени предлагается рассчитывать следующие показатели: Kt – интегративный показатель сродства фермента к субстратам, Vmax – максимальная скорость реакции фермента, Ka – коэффициент каталитической эффективности, Kn – коэффициент кооперативности, Kd – коэффициент структурных изменений. Важное преимущество данного анализа заключается в том, что с его помощью можно корректно сравнивать между собой кинетические свойства ферментов различных классов. Это позволит провести интегративную кинетическую оценку различных ферментативных реакций в гетерогенной системе субклеточных органелл, что важно для понимания молекулярных механизмов регуляции метаболизма.

Ключевые слова: ферменты, кинетика, надмолекулярная система

THE ESTIMATE OF KINETIC PARAMETERS OF ENZYMES IN HETEROGENEOUS SUPERMOLECULAR SYSTEM

Zimin Y.V., Soloveva A.G., Ulanova A.A.

Research Institute of Traumatology and Orthopedic, Nizhny Novgorod, e-mail: yuzimin@mail.ru

At the modern stage of the development of biochemistry and molecular biology the development of enzymology demands elaboration of new approaches to the estimation of kinetic characteristics of enzymes being comprised of multienzyme complex sets of a cell. For the calculation of kinetic parameters used the results of the change of optical density in wave length of 340 nm. From primary experimental data of total kinetic curve of product reaction dependence on the time it is suggested to estimate the following indexes: Kt – integral index of enzyme affinity with substrates, Vmax – maximum enzyme reaction rate; Ka – catalytic effectiveness coefficient; Kn – cooperation coefficient; Kd – coefficient of structural changes. An important advantage of this analysis is that it can help you properly compare the kinetic properties of the enzymes of various classes. This will allow to give the kinetic estimation of different enzyme reactions in heterogeneous system of subcellular organelles, and that is important for understanding of molecular mechanisms of metabolism regulation.

Keywords: enzymes, kinetic, supermolecular system

Хорошо известно, что основу всех метаболических процессов составляют ферменты. При этом основы ферментативной кинетики разработаны сегодня преимущественно для очищенных препаратов энзимов. Такой классический подход не позволяет в полной мере оценить каталитические свойства ферментов в реальных условиях их нахождения в клетке. Поэтому одним из важных направлений современной энзимологии является изучение механизмов регуляции ферментативных реакций в условиях гетерогенной системы клетки, где ферменты входят в состав сложных мультиэнзимных комплексов.

Накопленный экспериментальный материал практически мало что дает для понимания молекулярных механизмов регуляции активности ферментов в надмолекулярных структурах субклеточных органелл [5]. Все это указывает на то, что изучение кинетических свойств ферментов в сложноорганизованной гетерогенной системе требует применения новых методических подходов [1]. В первую очередь это определение интегративных кинетических показателей, позволяющих оценить каталитические свойства конкретного фермента, входящего в состав мультиферментного комплекса (гликолиз, цикл трикарбоновых кислот и т.д.).

Целью данной работы явилась разработка нового методического подхода к определению кинетических параметров ферментов в сложноорганизованной системе клетки.

Материал и методы исследования

Для расчета кинетических показателей использовали данные изменения оптической плотности при длине волны 340 нм. В качестве примера вычисления кинетических параметров по предлагаемому методу исследовали активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в гомогенате печени интактных животных. Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах массой 180–250 г. Активность фермента определяли по Г.А. Кочетову [3] в прямой реакции (ЛДГпр) с использованием в качестве субстрата молочной кислоты и в обратной реакции (ЛДГобр) с использованием в качестве субстрата пировиноградной кислоты. Статистический анализ результатов исследований выполнен с использованием программы Statistica 6.

Результаты исследования и их обсуждение

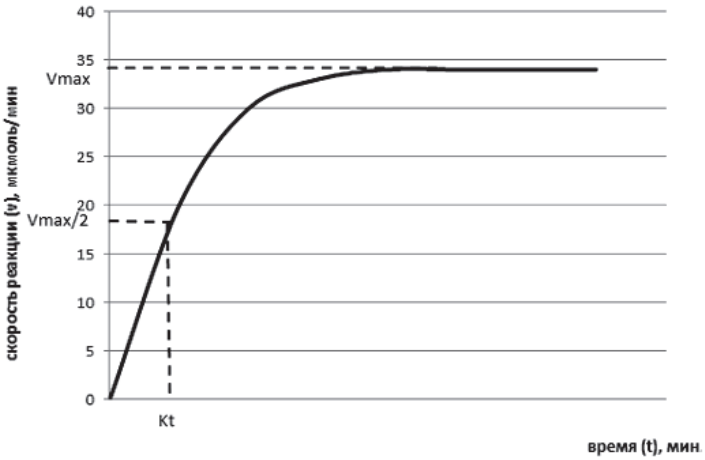
Кинетическое уравнение можно записать двумя разными способами: либо в виде зависимости концентрации субстрата от времени, либо в виде зависимости скорости реакции от концентрации субстратов. Так сложилось, что в энзимологии чаще используют второй вариант, в химии, наоборот, – первый. Химики отдают предпочтение интегральным уравнениям скорости, имеющим преимущество в том, что в них входят величины, непосредственно измеряемые экспериментально. Каким бы классическим методом ни определяли или ни рассчитывали значение константы Михаэлиса (Км) и максимальную скорость реакции (V_{max}), существует фундаментальная ошибка, вытекающая из самого характера этих методов. Чем меньше концентрация субстрата, тем труднее определить начальную скорость ферментативной реакции. Помимо этого нежелательным последствием широкого применения классического кинетического подхода является то, что биохимики практически избегают применять интегральные уравнения скорости даже в тех случаях, когда это вполне оправданно.

На начальном этапе исследования кинетических свойств фермента (очищенный препарат), когда основная задача сводится к тому, чтобы установить, какому уравнению подчиняются кинетические данные, измерения начальных скоростей вполне оправданны. Однако по завершении этого этапа необходимо переходить к изучению реакции во времени, поскольку в полной кинетической кривой содержится гораздо больше информации, чем просто в значении скорости, полученном экстраполяцией к нулевому моменту времени. Точные значения кинетических параметров можно получить из относительно небольшого количества экспериментов. Важно, что анализ полных кинетических кривых позволяет избежать субъективных ошибок, неизбежных при определении начальных скоростей из нелинейных графиков [2].

Поэтому для гетерогенной ферментативной системы целесообразнее использовать насыщающие концентрации субстрата, тем более что применение различных концентраций субстрата вызывает в сложных системах клетки разнообразные конформационные изменения, что отражается на значительной вариабельности кинетических свойств конкретного фермента в составе мультиферментного комплекса. Для определения кинетических констант ферментативной реакции целесообразно использовать полную кривую накопления продукта (зависимость концентрации продукта от времени – от начала до полного расходования субстрата).

Нам представляется возможным использовать данную закономерность для определения интегративных кинетических показателей конкретных ферментов, входящих в состав сложноорганизованных надмолекулярных структур клетки (гетерогенная надмолекулярная система).

Используя кривую расходования субстрата (или накопления продукта), можно рассчитать время полупревращения ферментативной реакции, кинетический показатель, который также можно определить как интегративный показатель сродства фермента к субстратам в гетерогенной надмолекулярной системе (рисунок).



Полная кинетическая кривая зависимости V от t

$$V = V_{max} Ч(t/(K_t + t)),$$

где V – скорость накопления определенной концентрации продукта реакции за конкретный промежуток времени (мкмоль /мин); V_{max} – максимальная скорость реакции фермента в гетерогенной системе (максимально возможное накопление продукта реак-

ции при полном расходовании субстрата) (мкмоль /мин); t – время, соответствующее накоплению конкретной концентрации продукта реакции (мин); K_t – интегративный показатель сродства фермента к субстратам в гетерогенной системе (время полупревращения субстрата ферментативной реакции) (мин).

Из первичных экспериментальных данных полной кинетической кривой зависимости продукта реакции от времени (V от t), используя математический метод, можно рассчитать следующие кинетические параметры: K_t, V_{max} [6], а также коэффициент каталитической эффективности ферментативной реакции K_a ($K_a = V_{max}/K_t$).

Учитывая, что с течением времени кинетическая характеристика фермента в надмолекулярной структуре может изменяться, целесообразно выбрать определенный диапазон времени на кинетической кривой, при котором имеет место преимущественно пропорциональное изменение скорости реакции от времени, а концентрации исходных субстратов остаются насыщающими. Данный промежуток времени равен 60 секундам.

Несомненно, что в гетерогенных системах кинетика ферментативной реакции носит сложный характер, связанный с конформационными и кооперативными взаимодействиями ферментов в надмолекулярных структурах, а также их различной компартметализацией [4]. Поэтому возникает необходимость определения новых коэффициентов K_f и K_n, где K_f – коэффициент конформационных изменений фермента в гетерогенной надмолекулярной системе ($K_f = (V_2/V_1)$ и т.д.), а K_n – коэффициент кооперативности ферментативной реакции в гетерогенной системе ($K_n = (K_f/t_2/t_1)$. Помимо данных показателей можно рассчитать коэффициент структурных изменений фермента в гетерогенной системе K_d ($K_d = (K_n/K_f)$) и K_{sf} – коэффициент структурно-функциональных изменений фермента в гетерогенной системе ($K_{sf} = (K_d/K_a)$). Данные коэффициенты раскрывают взаимосвязь структурно-функциональных изменений конкретного фермента в сложной гетерогенной надмолекулярной системе клетки с кинетической точки зрения, что очень важно для понимания регуляции метаболических процессов как в условиях физиологической нормы, так и патологии. Важно отметить, что все интегративные кинетические коэффициенты рассчитываются с использованием экспериментально полученных данных из полной кинетической кривой.

В качестве примера представлены кинетические параметры лактатдегидрогеназной реакции (прямой и обратной) в гомогенате печени крыс (таблица).

Интегративные кинетические показатели лактатдегидрогеназной реакции в гомогенате печени интактных животных (n = 10)

Кинетические показатели	ЛДГпр	ЛДГобр
K_t (мин)	2,21 ± 0,12	0,16 ± 0,01
V_{max} (мкмоль /мин)	14,14 ± 0,75	5,73 ± 0,30
K_a	6,39 ± 0,34	35,81 ± 1,84
K_n	0,84 ± 0,04	0,57 ± 0,03
K_d	1,69 ± 0,09	1,14 ± 0,06
K_{sf}	0,26	0,033

Видно, что интегративные кинетические параметры лактатдегидрогеназы (в прямой и обратной реакциях) отличаются друг от друга. Сродство фермента к субстратам реакции (K_t) у $ЛДГ_{обр}$ существенно выше, чем K_t для $ЛДГ_{пр}$, что отражается в увеличении коэффициента каталитической эффективности для обратной ферментативной реакции в 5,6 раза по сравнению с прямой. Обращает на себя внимание то, что в гетерогенной системе гомогената печени лактатдегидрогеназная реакция проявляет отрицательную кооперативность, которая для очищенного препарата фермента практически не характерна. Полученные данные подтверждают, что каталитическая эффективность $ЛДГ_{обр}$ в гомогенате печени интактных крыс выше, чем $ЛДГ_{пр}$.

Из полученных данных следует, что метаболически в надмолекулярной гетероген-

ной системе гомогената печени процесс образования молочной кислоты преобладает, над процессом ее использования.

Таким образом, предлагаемый новый методологический подход, который носит универсальный характер, позволяет проводить интегративную кинетическую оценку различных ферментативных реакций в гетерогенной надмолекулярной системе клетки. Важное преимущество данного анализа заключается в том, что с его помощью можно корректно сравнивать между собой кинетические свойства ферментов различных классов, что открывает перспективу для комплексного исследования энзимов в сложноорганизованных структурах клетки.

Уместно отметить, что энзимолог XXI века будет изучать молекулярные аспекты сложных биологических явлений не с позиций описания очередного нового фермента, а с целью понимания сущности реакций, в которых конкретный фермент участвует, и с возможностью воздействия на него в нужном направлении. Кинетические исследования могут приблизить то время, когда можно будет говорить об управляемой, регуляторной энзимологии метаболизма клеток, что так важно для практической медицины.

Список литературы

1. Келети Т. Основы ферментативной кинетики. – М.: Мир, 1990. – 350 с.

2. Корниш-Боуден Э. Основы ферментативной кинетики. – М.: Мир, 1979. – 280 с.

3. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии. – М.: ВШ, 1980. – 272 с.

4. Курганов Б.И. Роль мультиферментных комплексов в интеграции клеточного метаболизма // Молекулярная биология. – 1986. – Т.20, № 6. – С. 1530–1538.

5. Фридрих П. Ферменты: четвертичная структура и надмолекулярные комплексы. – М.: Мир, 1986. – 374 с.

6. Kostir J. Prime stanoveni michaelisovy konstanty // Chemicke Listy. – 1985. Vol. 79, № 9. – P. 989–991.

References

1. Keleti T. Osnovy fermentativnoy kinetiki [Foundations of enzyme kinetics]. Moscow: Peace, 1990, 350 p.

2. Kornish-Bouden E. Osnovy fermentativnoy kinetiki [Foundations of enzyme kinetics]. Moscow: Peace, 1979, 280 p.

3. Kochetov G.A. Prakticheskoe rukovodstvo po enzimologii [Practical handbook in enzimologiya]. Moscow: Higher school, 1980, 272 p.

4. Kurganov B.I. Molecular biology, 1986, T. 20, no. 6, pp. 1530–1538.

5. Fridrikh P. Fermenty: chetvertichnaya struktura i nadmolekulyarnye kompleksy [Enzymes: quaternary structure and supramolecular complexes]. Moscow: Peace, 1986, 374 p.

6. Kostir J. Chemicke Listy, 1985, Vol. 79, no. 9, pp. 989–991.

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;

Веселов А.П., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии и физиологии растений, декан биологического факультета, ГОУ ВПО «ННГУ им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 09.11.2012.

УДК 159. 923.2:618.175

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ОТНОШЕНИЙ У ДЕВУШЕК С ДИСМЕНОРЕЕЙ

Кацнельсон Ю.В., Нотова С.В., Болдырева Т.А.

ГОУ ВПО «Оренбургский государственный университет», Оренбург, e-mail: elf@megalog.ru

В данной работе произведён обзор проблемы психологической составляющей дисменореи, рассмотрен феномен «боль» с позиции системы отношений личности. Произведено эмпирическое исследование, касающееся особенностей самоотношения, семантического пространства и субъективного восприятия понятий в системе отношений девушек с периодическими болями. В работе показаны особенности самоотношения девушек с дисменореей, установлено, что в структуре самоотношения у девушек с дисменореей отмечены особенности: сниженное самоуважение и аутосимпатия с тенденцией к самоуничижению. Корреляционный анализ показал, что для девушек с дисменореей такое понятие семантического пространства, как «Боль», имеет актуальное значение и тесно взаимосвязано с самоотношением. Проведённый анализ субъективного самовосприятия и понятий, косвенно связанных с заболеванием женской репродуктивной системы (дисменорея) посредством методики семантический дифференциал, показал конотативно-значимые понятия, а также понятия, способствующие развитию и усугублению данной патологии.

Ключевые слова: дисменорея, система отношений, самоотношение

RELATIONSHIP SISTEM PACULARITIES IN YANG WOMEN WITH DISMENORREA

Katsnelson Y.V., Notova S.V., Boldyreva T.A.

Orenburg State Unerversity, Orenburg, e-mail: elf@megalog.ru

This work studies special women, s phenomenon in the age from 20 to 23 with different peculiar conditions of reproductive health adaptive reactions in the situation of being university students. In this study was made a review of psychological component of dismenorea, examined the phenomena of concept «pain» from the point of personal attention system. Perfomed empirical study, dealing with selfattitude peculiarities, semantic space and subjective perception of concept in the system of girls with periodical pains relations is represented. In the seifattitude structuce of girls whe dismenorea the underestimated level of self-esteem is marked. The correlate analysis showed that for the girls with dismenorea, such concept accoding semantic differencial as «Pain» has an actual meaning and clousely connected with self-esteem. The performed analysis of subjective seifattitude and concepts indirectly connected with the women, s reproductive disfunction (dismenorea) according semantic differensial methoud has showed some pecular differences according to such factors as strong-willed orientation, the attitude towards the concepts «woman» and «me past» between healthy and sick. The resuits of this work are put into practice in the Orenburg State University (OSU) student, s hospital, and psycological preventive maintance, psycological correction and diagnosis OSU laboratories and in the educational prosess of the preventive medicine chair of the OSU.

Keywords: dysmenorrea, relationship system, auto relationship

В современных экономических условиях в России при относительном повышении рождаемости и активной социальной позиции женщин особого внимания заслуживает сохранение репродуктивного потенциала населения [4]. Многочисленные публикации свидетельствуют об ухудшении репродуктивного здоровья российских женщин [3, 5, 6]. Известно, что здоровье человека находится во взаимосвязи с психическими процессами, однако функция репродуктивной системы имеет более тесные и специфические взаимоотношения с психоэмоциональным состоянием [1, 7].

«Дисменорея» – болезненные менструации – одно из самых распространенных заболеваний в гинекологической практике. Частота ее колеблется в широких пределах от 8 до 92% среди менструирующих женщин. Согласно ряду исследований дисменорея возникает благодаря провоцирующему влиянию психотравмирующих факторов на определённом преморбидном фоне [7].

Рядом исследований, которые были посвящены психологической составляющей дисменореи, было показано, что периодический болевой синдром является причиной нарушений социальной адаптации [1, 2, 7, 10]. Ежемесячное ожидание боли, её переживание в качестве стрессогенного фактора, снижение впоследствии порога болевой чувствительности, что усугубляет течение дисменореи, отражается на общем самочувствии, эмоциональной и психической деятельности человека. Дисменорея является причиной большого числа случаев временной нетрудоспособности, ошибок на работе вплоть до профессионального травматизма.

Таким образом, часто встречающаяся гинекологическая патология, которая приводит к росту социальной дезадаптации женщин, и недостаточное число работ, посвящённых изучению особенностей отношения пациентки, имеющей периодические тазовые боли, к окружающей действитель-

ности и самой себе, определили выбор данной темы исследования. В настоящее время представлено относительно мало работ, касающихся соматопсихических нарушений, формирующихся в результате хронической патологии, в частности, при периодическом болевом синдроме (дисменорее) у женщин.

Целью нашей работы было определить особенности системы отношений у девушек с дисменореей.

Задачами исследования было:

1. Сравнить особенности самоотношения у девушек с периодическими тазовыми болями и у девушек без периодических тазовых болей;

2. Сравнить особенности субъективного пространства у девушек с периодическим болевым синдромом и без периодического болевого синдрома.

3. Выявить характерные особенности системы отношений девушек с периодическим болевым синдромом.

Для достижения цели и решения поставленных задач нами были обследованы студентки двух вузов различных факультетов ГОУ ВПО «Оренбургский государственный университет» и ГОУ ВПО «Оренбургская медицинская академия» ($n = 86$). Все девушки обучались на 3–5 курсах дневной формы обучения. Возраст студенток варьировался от 20 до 23 лет (средний возраст 21,5 лет). Работа проводилась в два этапа. На первом этапе проводилась скрининг-диагностика состояния репродуктивного здоровья, который включал анкетирование, осмотр гинеколога, анализ амбулаторных карт. Для оценки состояния овариально-менструальной функции была составлена расширенная анкета, анализирующая состояние менструальной функции. Из исследования были исключены студентки, имеющие хронический воспалительный процесс или доброкачественные образования органов малого таза, беременные, имеющие хронические соматические заболевания. На втором этапе исследования были сформированы две группы – 1 (основная, $n = 20$), в которую вошли девушки с дисменореей и 2 (контрольная, $n = 19$), представленная здоровыми студентками.

Для достижения результатов исследования были использованы методы: сравнительный, экспериментальный. Последний был реализован посредством частных психодиагностических методик: семантический дифференциал, методика исследования самоотношения Р.И. Пантелеева. Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением общепринятых методик при использовании программных пакетов «Excel 2000», «Statistica 6.0», включая определение средней арифметической величины (M), средней ошибки средней (m) и относительных величин (P). Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах использовали параметрический критерий Стьюдента–Фишера и непараметрический критерий Манна–Уитни [9].

Методика проведённого исследования обеспечила выполнение поставленных задач по изучению особенностей системы отношений девушек-студенток вузов с периодическими тазовыми болями (дисменореей).

В настоящее время существуют различные взгляды на феномен «самоотношение», описываемый учеными как самоуважение, симпатия, самопринятие, любовь к себе, чувство расположения, самооценка, самоуверенность, самоунижение, самообвинение. Для изучения аспектов самоотношения использовалась методика исследования самоотношения (МИС), разработанная С.Р. Пантелеевым (1993), которая представляет собой личностный опросник-самоотчет, самоописание Я-концепции, содержащее свойственные человеку способы самовосприятия и самооценивания. Это фиксированный набор структурных элементов, согласующийся с различными точками зрения на данный вопрос. Аспекты отношения личности к себе, которые составляют шкалы опросника, обозначаются как 1 – «закрытость», 2 – «самоуверенность», 3 – «саморуководство», 4 – «отражённое самоотношение», 5 – «самоценность», 6 – «самопринятие», 7 – «самопривязанность», 8 – «внутренняя конфликтность», 9 – «самообвинение». Шкалы самоотношения согласно проведённым исследованиям имеют внутренние связи, преобразованные в три дополнительных фактора: *самоуважение* (саморуководство, самоуверенность, отражённое самоотношение, социальная желательность «Я»), *аутосимпатия* (самопривязанность, самоценность, самопринятие) и *самоуничижение* (внутренняя конфликтность, самообвинение). Оценка результатов проводилась на основании стандартизированных значений (стенов), которые трактуются как низкие при значениях 0–3 стена, средние – при значениях 4–7 стенов и высокие – при значениях 8–10 стенов. Интерпретация проводилась путём анализа профиля 9 показателей (шкал), которые совместно дают целую картину самоотношения испытуемого. Индивидуальные значения стенов по каждой шкале в контрольной и основной группах девушек суммировались с выведением среднего показателя стена по каждой

шкале и фиксировались графически в виде профиля структуры самоотношения в группе. В каждой изучаемой группе подсчитывался средний показатель стенов по каждой шкале с дальнейшим построением профиля самоотношения группы (рис. 1).

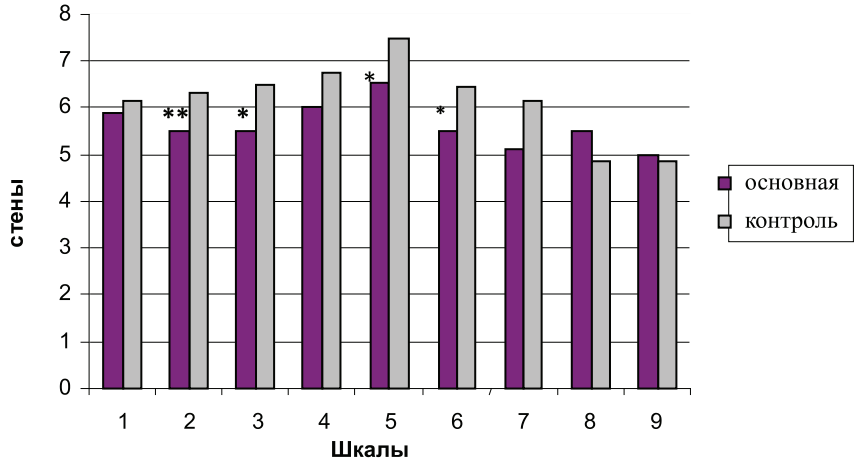


Рис. 1. Усреднённые профили структуры самоотношения в группах.
*Примечания: ** – достоверные различия (P < 0,01) по отношению к контрольной группе;*
** – достоверные различия (P < 0,05) по отношению к контрольной группе*

Так, например, средняя стандартная оценка по шкале 1 – «закрытость» – в основной группе составила 5,9 ± 1,3, в контрольной – 6,13 ± 1,2, что может интерпретироваться как избирательное отношение к себе в обеих группах и способность раскрываться в тех ситуациях, к которым имеется адаптация. По ряду остальных шкал были выявлены следующие особенности в системе самоотношений. По шкале 2 – «самоуверенность» среднее значение стенов в основной группе было достоверно ($P < 0,01$) ниже, чем в контрольной и равнялось 5,5 ± 1,1 и 6,33 ± 1,0 соответственно. Наличие различий по данной шкале, называемой автором методики «Я», может означать, что в группе девушек с дисменореей чаще встречаются студентки, недовольные собой, воспринимающие себя как слабую, неуверенную в себе личность. По 3 шкале – «саморуководство» – среднее значение (5,5 ± 1,6) в основной группе также достоверно отличалось от значения контрольной – 6,5 ± 1,72. Автор методики обозначил эту шкалу как «внутренний стержень». Низкий средний балл в первой группе может означать, что девушки с периодическими болями неотчетливо переживают собственное «Я», то есть не видят в себе источник активности и результатов, касающихся деятельности и личности, верят в подвластность своего «Я» внешним обстоятельствам. Кроме того, девушки с дисменореей согласны с мнением, что не всегда способны справляться с эмоциями и переживаниями по поводу самих себя. Чувство социальной приемлемости, раскрываемое шкалой 4 – «отражённое самоотношение» – было несколько выше у здоровых девушек, чем у студенток с дисменореей (6,8 ± 1,42 и 6,0 ± 1,93 соответственно), но эти различия были недостоверны. Чувство ценности собственного внутреннего мира в социуме, которое оценивалось 5 шкалой – «самоценность» – по среднему значению стена было достоверно ниже в основной группе – 6,5 ± 2,06 по сравнению с контролем – 7,5 ± 1,69. Это может означать, что девушки с дисменореей чаще, чем здоровые недооценивают собственное «Я», усиливая значимость других людей, сомневаются в ценности своего внутреннего мира и собственной личности. По шкале 6 – «самопринятие» – среднее значение стена в основной группе также достоверно отличалось от значения группы контроля (5,5 ± 1,89 и 6,42 ± 1,35 соответственно). Данный факт указывает на то, что у девушек с дисменореей чаще, чем у других отсутствует симпатия к себе, неадекватно низкая самооценка, возможно внутренняя дезадаптация. По шкале 7 – «самопривязанность» или ригидность «Я»-концепции достоверных различий в группах не было, но имелась тенденция к меньшим средним значениям стенов в основной группе (5,1 ± 2,22) наряду с контролем (6,13 ± 1,87). Низкие значения по этой шкале означают выраженную неудовлетворённость собой и желание измениться. Средние значения стенов по шкале 8 – «внутренняя конфликтность» – в первой группе составила 5,5 ± 1,14, во второй – 4,88 ± 1,65. Достоверной разницы между показателями не обнаружено, однако в основной груп-

пе прослеживалась тенденция к большим средним значениям по данному критерию. Высокие показатели стена по данной шкале говорят о тенденции к чрезмерной рефлексии, протекающей на негативном эмоциональном фоне отношения к себе. Высокий уровень невротичности на фоне низкой самооценки вызывает фрустрированность ведущих потребностей и является возможной причиной психосоматических заболеваний. По шкале 9 – «самообвинение» – средние значения стенов в группах были следующие: основная – 5,0 ± 1,68, контрольная – 4,88 ± 1,7, достоверной разницы между ними не обнаружено.

Для оценки психологической структуры самоотношения необходим анализ личностных смыслов, в этой связи представляют интерес внутренние связи и отношения, которые имеют место между выделенными нами измерениями. Шкалы самоотношения согласно проведённым исследованиям имеют внутренние связи, преобразованные в три дополнительных фактора: *самоуважение* (саморуководство, самоуверенность, отражённое самоотношение, социальная желательность «Я»), *аутосимпатия* (самопривязанность, самоценность, самопринятие) и *самоуничижение* (внутренняя конфликтность, самообвинение). Так, по первому дополнительному фактору «*самоуважение*» в нашем исследовании были обнаружены достоверные различия между группами по двум шкалам – 2 – «самоуверенность» и 3 – «саморуководство». Девушки с дисменореей чаще недовольны собой, воспринимают себя как слабую, неуверенную в себе личность, в тоже время не отчетливо переживают собственное «Я», то есть не видят в себе источник активности и результатов, касающихся деятельности и личности, верят в подвластность своего «Я» внешним обстоятельствам. Кроме того, девушки с дисменореей не всегда способны справляться с эмоциями и переживаниями по поводу самих себя. По второму дополнительному фактору, обозначенному как «*аутосимпатия*», также были выявлены достоверные различия в изучаемых группах по шкалам «самоценность» и «самопринятие». Так, для девушек с дисменореей более свойственно недооценивать собственное «Я», усиливая значимость других людей, сомневаться в ценности своего внутреннего мира и собственной личности. Чаще, чем у здоровых отсутствует симпатия к себе, неадекватно низкая самооценка и возможна внутренняя дезадаптация. По третьему обобщенному фактору «*самоуничижение*» достоверных отличий не было обнаружено, однако у студенток с дисменореей прослеживалась тенденция к более высоким значениям стенов по данным шкалам. Кроме того, несмотря на то, что эти шкалы тесно связаны между собой, они обладают определённой спецификой. Так, «самообвинение» больше связано с общим фактором «*аутосимпатии*», а «внутренняя конфликтность» тесно связана с недостатком «*самоуважения*», что и было в большей степени выражено у девушек основной группы.

Изучение самоотношения в основной группе и группе контроля посредством методики С.Р. Пантелеева показало, что девушки с дисменореей достоверно отличались более низкими оценками по фактору самоуважение (шкалы самоуверенность, саморуководство), по фактору аутосимпатии (шкалы самоценность и самопринятие) и была отмечена тенденция к более высоким значениям по фактору самоуничижение (внутренняя конфликтность). Таким образом, девушеки с дисменореей действительно имеют особенности в системе отношений. В структуре самоотношения у девушек с дисменореей отмечено сниженное самоуважение и аутосимпатия с тенденцией к самоуничижению.

Для выявления различий в интерпретациях понятий в группах испытуемых с дальнейшим измерением эмоционального отношения девушек к ним, анализе субъективно-личностного смысла и различий аспектов самооценки нами применялась методика «Семантический дифференциал», разработанная В.Ф. Петренко и А.Г. Шмелёвым [8]. Теоретические и методические основы методики были заложены в работах американских ученых Ч. Осгуда (1952) и Дж. Келли (1955). В психосемантическом исследовании испытуемым предлагалось оценить ряд понятий по набору специально разработанных биполярных шкал. Использование трёхфакторной модели «оценка», «сила» и «активность» позволило построить семантическое пространство для конотативных значений понятий − стимулов, предъявляемых девушкам двух сравниваемых групп. Список, предъявляемый респонденткам, включал в себя следующие понятия: «Я», «Женщина», «Любовь», «Моё прошлое», «Радость», «Болезнь», «Моё будущее», «Горе», «Друзья», «Любимый человек», «Печаль», «Боль».

Семантическое пространство личности позволяет расширить описательные и объяснительные возможности психодиагностики. Личность становится не точкой или графиком в многомерном пространстве объективных признаков, а окружающее пространство выпукло определяется с помощью факторов восприятия данной

личностью окружающего мира, где видна структура и специфика системы отношений к нему. Реконструируя модель семантического пространства личности, исследователь получает возможность взглянуть на мир глазами испытуемого. Кроме того, имеется ряд возможностей для исследования «скрытой» структуры индивидуальных значений, оценок, отношений.

Построение семантического пространства для понятий «Я», «Женщина», «Любовь», «Моё прошлое», «Радость», «Болезнь», «Моё будущее», «Горе», «Друзья», «Любимый человек», «Печаль», «Боль» в сравниваемых группах проводилось на основе первичной обработки индивидуальных данных, где определялось значение факторов оценки, силы и активности понятия.

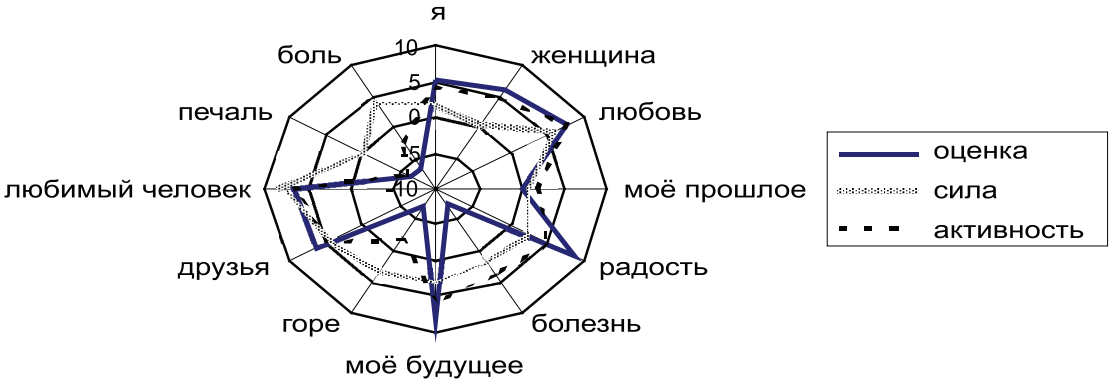


Рис. 2. Семантическое пространство понятий основной группы

В каждой группе значения суммировались, выводился средний показатель и стандартное отклонение. Далее выстраивалась диаграмма, на которой средние значения факторов оценки, силы и активности откладывались в виде векторов (рис. 3).

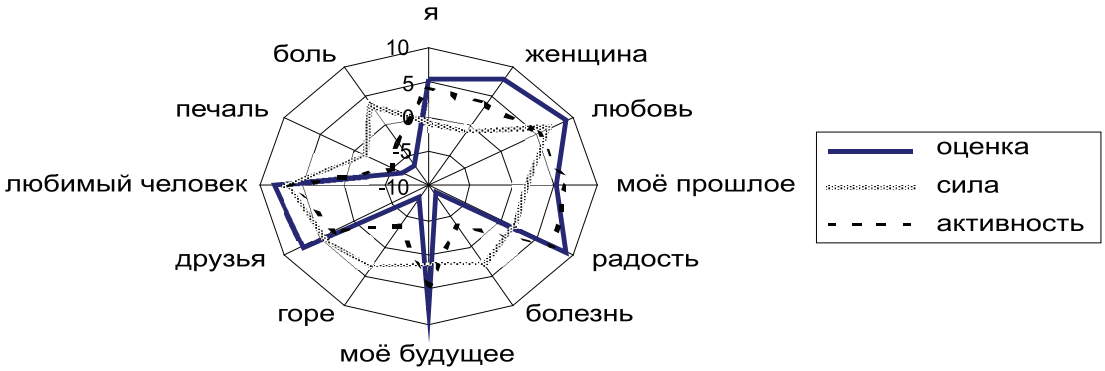


Рис. 3. Семантическое пространство понятий контрольной группы

Сравнение семантических пространств основной и контрольной групп позволило выявить, что девушки с периодическим болевым синдромом (основная группа) достоверно меньше выражали свою симпатию к понятиям «Женщина», «Моё прошлое», «Любимый человек» (фактор оценки понятия).

Представляют интерес достоверные различия между группами в понятии «Моё прошлое» по 2 факторам. Понятие «Женщина» по фактору оценки в основной группе было достоверно меньше (6,1 ± 3,4), чем в контрольной группе (8,09 ± 2,4), что предполагает меньшую симпатию к этому понятию у девушек с периодическими болями.

Проведённый анализ субъективного самовосприятия и понятий, косвенно связанных с заболеванием женской репродуктивной системы (дисменорея) посредством методики «семантический дифференциал», показал следующие особенности системы отношений девушек с периодическими тазовыми болями: во-первых, у девушек с дисменореей конотативное значение «Я» отличается большей волевой направленностью в сравнении со здоровыми девушками; во-вторых, девушки с периодическими болями выражают меньшую симпатию к понятию «Женщина», а понятие «Моё прошлое» имеет негативную субъективную окраску по факторам «оценка» и «активность».

Средние значения (M ± m) конотативных понятий в группах

Понятие	Группа	Оценка			Сила			Активность		
		M	*m*	*t*	*M*	*m*	*t*	*M*	*m*	*t*
Я	Основная	5,2	3,67	0,2	2*	3,97	2,01	4,2	3,3	0,1
	Контроль	5,4	3,14		–0,7	3		4,36	4,3	
Женщина	Основная	6,1*	3,4	1,9	0,2	3,1	0,98	4,67	2,2	0,85
	Контроль	8,09	2,4		–0,8	2,2		3,73	3,2	
Любовь	Основная	7,73	3,5	0,7	5,67	2,9	0,97	7,8*	2,9	2,24
	Контроль	8,73	3,9		6,73	2,7		5,36	2,7	
Моё прошлое	Основная	0**	5,2	2,5	0,73	3,9	0,67	1,67***	3,6	3,43
	Контроль	5,36	5,7		1,64	3,1		6,27	3,3	
Радость	Основная	8,47	2,3	0,6	2,6	3,2	0,73	5	3,2	1,6
	Контроль	9,1	2,7		1,64	3,4		7,18	2,8	
Болезнь	Основная	–7,67	2,8	0,9	1,73	3,8	0,71	–3,67	3,2	0,21
	Контроль	–8,64	2,6		3,1	5,6		–3,36	4,1	
Моё будущее	Основная	8,33	4,2	0,3	3*	1,85	1,9	5,67	2,2	0,88
	Контроль	7,9	3,6		1,18	3		4,55	3,8	

Примечания:
*** – достоверные различия ($P < 0,001$) по отношению к контрольной группе;
** – достоверные различия ($P < 0,01$) по отношению к контрольной группе;
* – достоверные различия ($P < 0,05$) по отношению к контрольной группе.

Таким образом, наше исследование подтверждает факт разнонаправленности изменений в системе отношений девушек с дисменореей:

1. В структуре самоотношения у девушек с дисменореей отмечены особенности: сниженное самоуважение и аутосимпатия с тенденцией к самоуничижению.

2. Корреляционный анализ показал, что для девушек с дисменореей такое понятие семантического пространства, как «Боль», имеет актуальное значение и тесно взаимосвязано с самоотношением.

3. У девушек с дисменореей конотативное значение «Я» отличается большей волевой направленностью в сравнении со здоровыми девушками.

4. Девушки с периодическими болями выражают меньшую симпатию к понятию «Женщина», а понятие «Моё прошлое» имеет негативную субъективную окраску по факторам «оценка» и «активность».

5. Для девушек с дисменореей по субъективному и эмоциональному восприятию понятия «Моё прошлое» – «Болезнь», «Моё прошлое» – «Горе», «Моё прошлое» – «Печаль», «Моё прошлое» – «Боль», относительно «близки», что может говорить о возможной психотравмирующей ситуации у студенток данной группы в прошлом.

6. На основании полученных результатов составлены рекомендации для врачей-гинекологов, психологов, родителей и педагогов для своевременной и эффективной коррекции дисменореи у девушек.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РГНФ № 11-16-56-00-2 а/У.

Список литературы

1. Вассерман Л.И. О психологической диагностике типов отношения к болезни // Психологическая диагностика отношения к болезни. – Л., 1990. – С. 8–16.

2. Кон И.С. Подростковая сексуальность на пороге XXI века. Социально-педагогический анализ. – Дубна: Феникс + , 2001. – 208 с.

3. Круглякова И.П. Состояние здоровья студенческой молодёжи // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. – 2006. – № 3. – С. 46–50.

4. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 4–7.

5. Кулаков В.И. Основные тенденции изменения репродуктивного здоровья девочек в современных условиях / В.И. Кулаков, И.С. Долженко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – № 1. – С. 22–26.

6. Кучма В.Р. Гендерное поведение подростков и роль социальных факторов в формировании репродуктивного здоровья / В.Р. Кучма, Е.И. Шубочкина, С.С. Молчанова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – № 5. – С. 9–17.

7. Микиртумов Б.Е. Нервно-психические нарушения при функциональных расстройствах менструального цикла в пубертатном возрасте: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Л., 1988. – 39 с.

8. Петренко В.Ф. Психосемантика сознания. – М.: Изд-во МГУ. – 1988. – 180 с.

9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.

10. Юрьев В.К. Некоторые методологические проблемы медико-социальной оценки репродуктивного здоровья девочек // Актуальные вопросы детской и подростковой гинекологии: материалы и тез. докл. III Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 1998. – С. 22–24.

References

1. Wasserman L.I. On the Issue of Psychological Diagnosis of Types of Relationships to Disease // Psychological Diagnostics Related to Disease. Leningrad, 1990. pp. 8–16.

2. Kon I.S. Adolescent Sexuality on the Threshold of XXI Century. Socio-Pedagogical Analysis. Dubna.: Phoenix + , 2001. 208 p.

3. Kruglyakova I.P. Students' Health Status // Public Health and Disease Prevention. 2006. no. 3. pp. 46–50.

4. Kulakov V.I. Reproductive Health of Russian Population // Obstetrics and Gynecology. 2002. no. 2. pp. 4–7.

5. Kulakov V.I. Main Trends in Girls' Reproductive Health under Present-Day Conditions/ V.I. Kulakov, I.S. Dolzhenko // Reproductive Health of Children and Adolescents. 2005. no. 1. pp. 22–26.

6. Kuchma V.R. Adolescents' Gender Behavior and Social Factors in Reproductive Health Formation / V.R. Kuchma, E.I. Shubochkina, S.S. Molchanov // Reproductive Health of Children and Adolescents. 2005. no. 5. pp. 9–17.

7. Mikirtumov V.B. Neuropsychic Disorders of Menstrual Cycle Functional Disturbance in Adolescence: Thesis Abstract ... Doctor of Medicine, M.D. Leningrad, 1988. 39 p.

8. Petrenko V.F. Psychosemantics of Consciousness. Moscow: Moscow State University Publishing House. 1988. 180 p.

9. Rebrova O.Yu. Statistical Analysis of Medical Data: STATISTICA Application Software Package. Moscow: Media Circle, 2006. 305 p.

10. Yuriev V.K. Some Methodological Problems of Medical and Social Assessment of Girls' Reproductive Health // Live Issues of Pediatric and Adolescent Gynecology: III All-Russia Scientific and Practical Conference Materials and Theses. St., 1998. pp. 22–24.

Рецензенты:

Бабин С.М., д.м.н., ГУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница № 2», заведующий областным психотерапевтическим центром, г. Оренбург;

Дереча В.А., д.м.н., заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, ГОУ «Оренбургская медицинская академия», г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 18.12.2012.

УДК 617-89.844

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РУБЦОВЫХ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА ПОСЛЕ ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ

Климашевич А.В., Никольский В.И., Богонина О.В., Акимов А.А., Шабров А.В.
ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: Klimashevich78@mail.ru

Ожоги пищевода коррозийными веществами приводят к развитию послеожоговых рубцовых стриктур данного органа у 40–75% больных. При своевременном проведении профилактических дилатационных мероприятий исход в рубцовый стеноз пищевода наблюдается менее чем в 10% случаев. За период 2005 по 2008 года в отделении токсикологии Клинической больницы скорой медицинской помощи им. Г.А. Захарьина г. Пензы находились на лечении 433 пациента с химическими ожогами пищевода. Проведен анализ историй болезни данных пациентов, выявлены факторы, способствующие формированию послеожоговых рубцовых стриктур пищевода. На основании полученных данных построена нейронная сеть прогнозирования рубцовой стриктуры пищевода после химического ожога. У 5 пациентов (4,5%) по результатам нейросетевой модели спрогнозирован высокий риск формирования послеожоговой рубцовой стриктуры пищевода в раннем и отдаленном периоде. В условиях хирургического стационара им выполнены лечебно-профилактические внутрипросветные дилатационные манипуляции на 30–40 сутки с момента получения ожога. Максимальный период наблюдений составил 12 месяцев – стенозирования пищевода у 5 больных не выявлено.

Ключевые слова: пищевод, стриктура, стент

A METHOD OF PREDICTING CICATRICIAL ESOPHAGEAL STRICTURES AFTER CHEMICAL BURNS

Klimashevich A.V., Nikolskiy V.I., Bogonina O.V., Akimov A.A., Shabrov A.V.
Penza State University, Penza, e-mail: Klimashevich78@mail.ru

Burns of the esophagus by corrosive substances lead to the progress of post-burn scar strictures of this organ in 40–75% patients. The results in cicatricial stenosis of the esophagus occurs in less than 10% cases with timely taking of preventive measures. 433 patients with chemical burns of the esophagus were treated at the Department of Clinical Toxicology in the Penza's Emergency Hospital Care of a name G.A. Zakharyina for the period 2005 to 2008. We have done the analysis of the cases history of these patients and have identified factors that conducive to the formation of post-burn cicatricial strictures of the esophagus. Based on these data, we have created the neural network of prediction scars stricture of the esophagus after chemical burn. Based on neural network model, it was predicted a high risk of developing post-burn scar stricture of the esophagus in 5 patients (4.5%) in the early and late period. Medical and preventive intraluminal dilatations manipulations were carried out to these patients for 30–40 days after the burn in the surgical hospital. The maximum period of survey was 12 months – esophageal stenosis in 5 patients were not found.

Keywords: esophagus, stricture, the stent

Рубцовые сужения пищевода в результате химических ожогов относятся к числу тяжелых осложнений и приводят к значительным нарушениям гомеостаза больных: расстройствам водно-электролитного, жирового, белкового, витаминного и других балансов и нередко заканчиваются алиментарной дистрофией [2].

Летальность больных с послеожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода достигает 14%, инвалидизация – 32%. Прогнозирование послеожоговых рубцовых стриктур пищевода позволяет приступать к раннему профилактическому лечению у 18,5% больных с химическими ожогами пищевода [5].

По данным А.М. Фара (1997) для прогнозирования образования рубцовых стриктур необходимо определять антитела сыворотки больного к измененным тканям пищевода методом иммунофлюоресцентного анализа [11].

T.Y. Chen, S.K. Ko et al (2003) изучали показатели количества лейкоцитов крови и уровень С-реактивного белка у детей с химическими ожогами пищевода как возможных маркеров формирования стриктуры [1].

В 2005 году И.А. Баландиной был разработан алгоритм прогнозирования рубцовой стриктуры, основанный на клинических, рентгенологических, эндоскопических и биохимических признаках ожоговой болезни пищевода, позволяющий выделить «группу риска формирования рубцовых стриктур» на 10-е сутки химического ожога пищевода. Отмечено, что увеличение уровня пептидосвязанного оксипролина крови на 10-е сутки после химического ожога в 7 раз и выше является прогностическим фактором развития рубцовых стриктур пищевода [5].

Многолетний опыт работ, посвященных поиску способов прогнозирования послеожоговых рубцовых стриктур пищевода, является большим достижением целого ряда различных медицинских наук: токсикологии, реаниматологии, хирургии, эндоскопии и других. Однако, несмотря на успехи, рано говорить о том, что это направление изучено досконально.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, получивших химический ожог пищевода и прошедших курс лечения в отделении токсикологии Клинической больницы скорой медицинской помощи им. Г.А. Захарьина г. Пензы (за период с 2005 по 2008 гг. находились на лечении 433 пациента). Большую часть больных составили мужчины – 316 (71%) трудоспособного возраста.

Лидером среди причин химического ожога пищевода оказалась уксусная кислота (49% случаев), в 12% – аккумуляторная жидкость, в 10% – ацетон и другие агрессивные жидкости. Количество выпитого вещества составило от 10 до 500 мл.

В зависимости от причинного фактора приема едких веществ всех пациентов разделили на три группы. В первую группу включили пациентов, принявших агрессивную жидкость с суицидальной целью, во вторую – в состоянии алкогольного опьянения, в третью – в результате случайного приема.

Количество пациентов, принявших едкие вещества с суицидальной целью, составило 156 (35%) человек: 87 (56%) мужчин и 69 (44%) женщин. Арсенал отравляющих жидкостей, используемых сильным полом, оказался следующим: уксусная кислота – 55%, щелочь – 5,8%, ацетон – 4,6%, одиночные наблюдения: бензин, стеклоочиститель, антифриз, бромосепт и другие. У женщин наиболее часто (в 82% случаях) зафиксирован прием уксусной кислоты и, как эксклюзивные варианты, щелочь, ацетон, «белизна».

Наибольшее количество стриктур в этой группе формировалось у женщин в возрасте 22–50 лет (11%). Чаще стриктуры локализовалась в нижней трети пищевода или имели тотальный характер. У мужчин стриктуры возникали в 2% случаев, но имели более протяженный или комбинированный характер. Общее количество стенозов (мужчин и женщин) в группе с суицидальными попытками составило 5,1%.

В состояние алкогольного опьянения принимали прижигающие жидкости 130 (29%) человек. Чаще всего это были мужчины – 107 (82%) человек, «излюбленными» напитками явились аккумуляторная жидкость и ацетон. Частота формирования стриктур составила 6,2% с локализацией стриктур в нижней трети пищевода, причем процент комбинированного поражения составил 2,3%.

Случайный прием жидкостей наблюдали у 157 (35%) пациентов. Преобладали лица мужского пола – 122 пациента (78%). Наиболее часто употребляемой жидкостью явилась уксусная кислота в 68 случаях (43%). Частота формирования стриктур в данной группе составила 4,5%, локализация в нижней трети, комбинированные поражения в 2 наблюдениях.

Наиболее часто больные получали медицинскую помощь на догоспитальном этапе (до 6 часов с момента получения травмы) – 266 человек (60%) в виде промывания желудка, проведения инфузионной, дезинтоксикационной терапии. Большая часть больных – 333 (75%) – поступили в стационар до 12 часов с момента получения травмы.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен статистический анализ изученных клинико-лабораторных данных.

Выявлены факторы, способствующие формированию рубцовых стриктур пищевода после химического ожога: клинические признаки (боль за грудиной, перемежающаяся дисфагия, гиперсаливация); характер агрессивной жидкости; наличие синдрома системной воспалительной реакции в разных проявлениях (повышение температуры, лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево); наличие изменений в общем анализе мочи, свидетельствующие о гемолизе эритроцитов и почечной недостаточности (изменение цвета, прозрачности мочи, появление эритроцитов, большого количества лейкоцитов, свободного гемоглобина в моче); язвенно-некротический эзофагит по данным фиброгастродуоденоскопии; нарушение моторики стенки пищевода по данным рентгеноскопии.

На основании полученных данных построена нейронная сеть прогнозирования рубцовой стриктуры пищевода после химического ожога. С точки зрения архитектуры разработанная нейронная сеть представляет собой многослойный персептрон, в качестве функции активации использовали гиперболический тангенс. Согласно исследованию, проведённому B. Karlik, A.V. Olgac (2010), такая сеть обеспечивает наибольшую точность [12]. Для минимизации ошибки прогноза, выдаваемого сетью, проводилось обучение сети при помощи расширенной версии алгоритма обратного распространения ошибки (enhanced backprop or backprop momentum).

Апробацию построенной нейронной сети выполняли на 112 пациентах с химическими ожогами пищевода, находившихся на стационарном лечении в отделении токсикологии. У 5 пациентов (4,5%) по результатам нейросетевой модели спрогнозирован высокий риск формирования рубцовой стриктуры пищевода в раннем и отдаленном периоде после химического ожога. Данные пациенты были переведены в хирургический стационар, где им выполнены лечебно-профилактические внутрипросветные дилатационные манипуляции на 30–40 сутки с момента получения ожога. Максимальный период наблюдений составил 12 месяцев – стенозирования пищевода у 5 больных не выявлено.

Послеожоговые рубцовые стриктуры пищевода формируются при вовлечении в патологический ожоговый процесс мышечной оболочки. На протяжении многих лет клиницистами ведется настойчивый поиск способов диагностики глубины поражения пищевода как основной характеристики химического ожога [3].

Я.В. Гавриленко (1983) использовал в клинической практике способ диагностики степени воспалительных изменений слизистой оболочки с применением витальных красителей. Однако данный метод приемлем для исследования функционального состояния слизистой оболочки, при II и III степени визуальная картина идентична вследствие развития некроза [1].

А.В. Соколинский (1991) сообщает о высокой диагностической ценности эндоскопической биопотенциалометрии в определении степени повреждения пищевода [10]. Однако применение данного метода не дает уточнения степени поражения глубоких слоев пищевода. Несмотря на хорошие результаты использования, из-за малочисленности наблюдений данный метод не нашел широкого применения в клинической практике [4].

В 2002 году Р.В. Садчиковой были разработаны эндоскопические признаки II и III степеней химического ожога пищевода, позволяющие усовершенствовать их дифференциальную диагностику в остром периоде. Эндоскопическими критериями ожога пищевода III степени в отличие от II степени в первые недели являются: наличие циркулярных фибринозных наложений; ригидность стенок при инсуфляции воздухом; грубые фибринозные налеты на ожоговой поверхности, при снятии которых подлежащие ткани длительно кровоточат, а само снятие затруднительно [8].

Наиболее достоверно диагностировать степень химического ожога пищевода позволяет способ люминесцентной эзофагогастродуоденоскопии, согласно которому пациенту внутривенно вводят 20%-й раствор флюоресцина натрия, зону деструкции органа облучают ультрафиолетовым светом. При эрозивном эзофагите отмечается свечение красителя над всей поверхностью зоны деструкции, а при язвенном – свечение по периметру [4]. К недостаткам данного метода следует отнести субъективную визуальную оценку характера свечения красителя над зоной поражения, частые аллергические реакции на флюоресцин натрия, трудоемкость выполнения.

По данным С.И. Алексеенко (2006), одним из важных критериев прогноза течения химического ожога пищевода является знание характера принятого агента. В зависимости от способности вещества вызывать вторую – третью степень ожога, она разделила все агрессивные вещества на три группы: с «низкой», «средней» и «высокой» степенью агрессивности. К «низкой» степени агрессивности были отнесены окислители и нарывные вещества, приводящие к второй-третьей степени ожога в 17,4–36,8% случаев; к «средней» – солеобразующие в 45,5% и к «высокой» – коррозивы и обезвоживатели от 53,2 до 59,1% [1].

Несмотря на определенную информативность, большинство исследований не дают возможности достоверно прогнозировать вероятность развития послеожоговой рубцовой стриктуры пищевода. Это приводит к ошибочной тактике ведения пациентов на ранних этапах лечения. Гипердиагностика III степени химического ожога пищевода наблюдается у 20,5–41,6% пациентов, которым выполняются необоснованные лечебные манипуляции [8].

Г.Л. Ратнер и В.И. Белоконев (1982) выделили раннюю (до 3–4 недель) и позднюю (более 1 месяца) непроходимость пищевода [7]. Несмотря на расширение арсенала лечебных мероприятий, в острой стадии химического ожога исход в рубцовую стриктуру пищевода составляет 25% [5]. По данным R.W. Postlethwait (1983), послеожоговая рубцовая стриктура формируется к концу 1 месяца у 58% больных, через 2 месяца у 80% [13]. Исследование морфологических изменений оболочек пищевода после химического ожога кислотой и щелочью показало, что на 30-е сутки участок послеожогового дефекта замещается грануляционной тканью, на 60-е сутки – зрелой волокнистой соединительной тканью [9]. Таким образом, лечебные внутрипросветные манипуляции в поздние сроки выполняются при прочно сформированной рубцовой ткани, растягивая и разрывая рубец. Образующиеся глубокие одномоментные надрывы в области стриктуры впоследствии заживают с образованием грубого рубца. У 30–40% больных возникает рецидив заболевания, что является одной из основных причин изменения тактики лечения в пользу эзофагопластики [15]. В то же время после хирургического лечения послеожоговых рубцовых стриктур пищевода в 9–19,6% случаев развивается рубцовый стеноз пищеводно-кишечного анастомоза, что снижает качество жизни оперированных пациентов [14].

При своевременном проведении профилактических дилатационных мероприятий исход в рубцовый стеноз пищевода наблюдается менее чем в 10%, а без этого – в 73% [6].

Прогнозирование рубцовых стриктур и дилатация ранней послеожоговой непроходимости пищевода увеличивает хорошие непосредственные результаты с 39,58 до 96,15%, уменьшают время трудовой реабилитации на 25%, повышают хорошие отдаленные результаты с 30,21 до 69,23% и позволяют избежать летальности и инвалидизации [5].

На основании этого считаем, что совершенствование помощи и улучшение качества жизни пациентов с послеожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода требует применения методов прогнозирования стриктур после химического ожога и преемственности между отделениями токсикологии и хирургии. Всем пациентам с химическими ожогами пищевода в отделении токсикологии необходимо прогнозировать вероятность развития рубцовой стриктуры. Пациентов с высоким риском формирования послеожоговой рубцовой стриктуры пищевода в раннем и отдаленном периоде необходимо направлять в хирургический стационар для выполнения профилактических дилатационных мероприятий, а пациентов с благоприятным прогнозом избавить от напрасных страданий.

Выводы

1. Применение нейронной сети позволяет прогнозировать вероятность развития рубцовой стриктуры пищевода после химического ожога и выбрать оптимальную тактику лечения для каждого конкретного пациента.

2. Внутрипросветные дилатационные манипуляции при послеожоговых рубцовых стриктурах пищевода с целью профилактики и раннего лечения считаем целесообразным осуществлять в стадии хронического эзофагита.

Список литературы

1. Алексеенко С.И. Химические ожоги пищевода у детей: особенности диагностики, лечения и профилактики осложнений: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 136 с.

2. Алиев М.А. Лечение сочетанных рубцовых поражений пищевода и желудка // Хирургия. – 1992. – № 4. – С. 13–5.

3. Ванцян Э.Н., Тощаков Р.А. Лечение ожогов и рубцовых сужений пищевода. – М.: Медицина, 1971. – 260 с.

4. Волков С.В., Ермолов А.С., Лужников Е.А. Химические ожоги пищевода и желудка. – М.: Медпрактика, 2005. – 119 с.

5. Перепелицын В.Н., Баландина И.А. Послеожоговая непроходимость пищевода. – Пермь, 2004. – 142 с.

6. Петровский Б.В., Ванцян Э.Н., Николаев Н.О. Заболевания оперированного пищевода // Хирургия. – 1971. – № 3. – С. 4–10.

7. Ратнер Г.Л., Белоконев В.И. Ожоги пищевода и их последствия. – М.: Медицина, 1982. – 160 с.

8. Садчикова Р.В., Разумовский А.Ю. Химические ожоги пищевода у детей // Анналы хирургии. – 2001. – № 3. – С. 20–24.

9. Сапегина Ф.З. Оптимальные сроки баллонной дилатации при химическом ожоге пищевода (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 80 с.

10. Соколинский А.В. Эндоскопическая биопотенциалометрия при химических ожогах верхних отделов желудочно-кишечного тракта: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991. – 106 с.

11. Фара А.М. Комплексное лечение постожоговых эзофагитов с использованием пиластина и амниона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 1997. – 22 с.

12. Karlik B., Olgac A.V. Performance analysis of various activation functions in generalized mlp architectures of neural networks // International Journal of Artificial Intelligence and Expert Systems. – 2010. – Vol. 1. – № 4. – P. 111–122.

13. Postlethwait R.W. Chemical burns of the esophgus // Surg. Clin. N. Amer. – 1983. – Vol. 63. – № 4. – P. 915–924.

14. Schubert D. Stents for Postoperative Upper Gastrointestinal Leaks // Intervent. and Therap. Gastrointestinal Endoscopy. – 2010. – Vol. 27. – P. 185–197.

15. Siersema P.D., de Wijkerslooth L.R.H. Dilation of refractory benign esophageal strictures // Gastrointestinal Endoscopy. – 2009. –Vol. 70. – № 5. – P. 1000–1012.

References

1. Alekseenko S.I. *Khimicheskie ozhogi pischevoda u detey: osobennosti diagnostiki, lecheniya i profilaktiki oslozhneniy* [Chemical burns of the esophagus in children: a particular diagnosis, treatment and prevention of complications]. Sankt-Peterburg, 2006. 136 p.

2. Aliev M.A. *Khirurgiya* – Surgery. 1992, no. 4, pp. 13–15.

3. Vantsyan E.N., Toschakov R.A. *Lechenie ozhogov i rubcovyh suzhenij pischevoda* [Treatment of burns and scar narrowing of the esophagus]. Moscow, 1971. 260 p.

4. Volkov S.V., Ermolov A.S., Luzhnikov E.A. *Khimicheskie ozhogi pischevoda i zheludka* [Chemical burns of the esophagus and stomach]. Moscow, Medpraktika, 2005. 119 p.

5. Perepelitsin V.N., Balandina I.A. *Posleozhogovaya neprohodimost' pischevoda. Uchebnoe posobie* [Postburns obstruction of the esophagus. Textbook]. Perm, 2004. 142 p.

6. Petrovskiy B.V., Vantsyan E.N., Nikolaev N.O. Surgery, 1971. no. 3, pp. 4–10.

7. Ratner G.L., Belokonev V.I. *Ozhogi pischevoda i ih posledstvija.*[Burns of the esophagus and their consequences]. Moscow, Medicine, 1982. 160 p.

8. Sadchikova R.V., Razumovskiy A.Ju. *Annaly khirurgii* – Annals of Surgery. 2001, no. 3, pp. 20–24.

9. Sapegina F.Z. *Optimal'nye sroki ballonnoy dilatatsii pri khinicheskom ozhoge pischevoda* [Optimal time of use of Balloon dilatation with chemical burn of the esophagus]. Moscow, 2005, 80 p.

10. Sokolinskiy A.V. *Endoskopicheskaya biopotentsialometriya pri khimicheskih ozhogah verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta* [Endoscopic biopotentsialmetry with chemical burns of the upper gastrointestinal tract]. Moscow, 1991. 106 p.

11. Fara A.M. *Kompleksnoe lechenie postozhogovyh ezofagitov s ispol'zovaniem pilastina i amniona* [Comprehensive treatment postburns esophagitis using pilastin and amnion]. Volgograd, 1997. 22 p.

12. Karlik B., Olgac A.V. Performance analysis of various activation functions in generalized mlp architectures of neural networks // International Journal of Artificial Intelligence and Expert Systems. 2010. Vol. 1. no. 4. P. 111–122.

13. Postlethwait R.W. Chemical burns of the esophgus // Surg. Clin. N. Amer. 1983. Vol. 63. no. 4. pp. 915 – 924.

14. Schubert D. Stents for Postoperative Upper Gastrointestinal Leaks // Intervent. and Therap. Gastrointestinal Endoscopy. 2010. Vol. 27. pp. 185–197.

15. Siersema P.D., de Wijkerslooth L.R.H. Dilation of refractory benign esophageal strictures // Gastrointestinal Endoscopy. 2009. Vol. 70. no. 5. pp. 1000–1012.

Рецензенты:

Сиваконь С.В., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой «Травматология, ортопедия и военно-экстремальная медицина», ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт, г. Пенза;

Митрошин А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Хирургия», ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 28.12.2012.

УДК 617-89.844

СТЕНТИРОВАНИЕ ПИЩЕВОДА ПРИ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ РУБЦОВЫХ СТРИКТУРАХ

Климашевич А.В., Никольский В.И., Богонина О.В., Шабров А.В.

ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: Klimashevich78@mail.ru

Наиболее частой патологией пищевода остаются рубцовые стриктуры. Внедрение в клиническую практику стентирования пищевода с применением саморасширяющихся нитиноловых и биодеградируемых коллагеновых протезов позволило совершенно по-новому подойти к лечению послеожоговых рубцовых стриктур пищевода. За период 2005–2010 года в Пензенской областной клинической больнице находился на лечении 261 человек. Использовали методику максимально консервативного лечения. 16 пациентам с постоянно рецидивирующей стриктурой пищевода проведено временное стентирование нитиноловыми протезами. После стентирования у 75% больных достигнута стойкая ремиссия. Разработана нейросетевая модель прогнозирования исхода ожоговой болезни пищевода. С целью профилактики и раннего лечения у 5 пациентов выполнено стентирование пищевода биодеградируемыми коллагеновыми стентами на 30–40 сутки с момента получения ожога. За период 6–8 месяцев у 5 больных (100%) рестенозирования не наблюдали.

Ключевые слова: пищевод, стриктура, стент

STENTING OF THE ESOPHAGUS AT POSTBURN CICATRICIAL STRICTURES

Klimashevich A.V., Nikolskiy V.I., Bogonina O.V., Shabrov A.V.

Penza State University, Penza, e-mail: Klimashevich78@mail.ru

The most frequent pathology of the esophagus is postburn cicatricial stricture. Introduction in clinical practice of stenting of the esophagus by nitinol stents and biodegradable collagen stents allowed on the new to approach to treatment of cicatricial strictures postburn of the esophagus. During the period from 2005 to 2010 in Penza Regional Hospital was treated 261 patients. The tactic of the most conservative treatment was used. The method of temporary stenting of the esophagus by nitinol stents was performed in 16 patients with constantly recurrent stricture. Sustained remission was achieved in 75% patients after stenting. We created a neural network of prediction the outcome of burn disease of the esophagus. The method of stenting of the esophagus by biodegradable collagen stents was performed in 5 patients on the 30–40 day after the burn of the esophagus for prevention and early treatment. During the period from 6–8 months restenosis was not observed in 5 patients (100%).

Keywords: esophagus, stricture, the stent

О химических ожогах пищевода в печати первые сообщения появились в начале XIX в. Во второй половине XIX в. немецкие хирурги сообщают уже не об отдельных наблюдениях, а о многочисленных случаях химических ожогов пищевода и желудка. В 1887 году Billroth описал 524 случая, Hacker (1898) – 477, Bocay (1924) и Balasz (1934) наблюдали более 2000 человек [1].

В настоящее время химические ожоги по частоте занимают второе место среди заболеваний пищевода у взрослых, первое – у детей, и в 15–70% случаев приводят к формированию рубцовых стриктур пищевода. Профилактика и лечение послеожоговых рубцовых стриктур на протяжении многих лет остается сложной и актуальной проблемой в хирургии [9].

Традиционно эту проблему решают в двух направлениях: консервативными мероприятиями и путем пластики пищевода с использованием собственных или синтетических материалов. Основными методами консервативного лечения являются бужирование и баллонная дилатация. Несмотря на большое количество предложенных методик бужирования и баллонной дилатации, данные манипуляции остаются высокотравматичными, у 30–40% больных возникает рецидив стриктуры [10].

Несмотря на успехи в хирургии пищевода, летальность при его пластике остается высокой. Травматичность операций, их многоэтапность, несостоятельность швов пищеводно-кишечных анастомозов (12–54,6% случаев) [8], развитие рубцовых сужений анастомозов (9–19,6%) являются отрицательными моментами данного вида лечения [2].

Поиск новых методов нехирургического лечения послеожоговых рубцовых стриктур пищевода, различных методик интубации пищевода продолжается до сих пор.

Первое сообщение об успешном протезировании пищевода датировано 1885 годом, когда C. Simmonds ввел каучуковую трубку в просвет пищевода пациенту с дисфагией, вызванной опухолью. Для фиксации этой трубки он использовал шелковую нить, фиксированную к концу трубки. Эту нить он провел через носовой ход и далее привязал к ушной раковине пациента. Gersuny в 1887 году после ожога вводил в пищевод резиновый зонд на длительное время, вплоть до 6 недель. Однако у первого же больного в результате некроза стенки

пищевода от трубки развился отек гортани, и больной умер. C. Roux в 1913 году оставлял зонд в пищеводе до 5 недель, получая хорошие результаты. E.H. Lugard в 1945 году использовал резиновую трубку в первые дни после ожога на срок 8 недель [1].

Г.К. Ткаченко и соавт. (1984) устанавливали силиконовую трубку диаметром 8–14 мм по струне таким образом, чтобы верхний конец ее располагался выше стриктуры, а нижний – в желудке. Трубка была снабжена лентодержателем, который выводился через нос больного. Срок нахождения трубки в пищеводе составлял до 2,5 месяцев. Данную методику авторы применяли при ригидных стриктурах, когда многократное форсированное бужирование оказывалось безуспешным [5].

Однако методики интубации пищевода жесткими протезами не получили широкого практического применения. Протезы имели малый внутренний диаметр, эффективность их оказалась низкой вследствие их закупорки, смещений. Кроме того, эти процедуры сопровождались высокой частотой осложнений (до 36%), в основном за счет перфораций пищевода, и значительной летальностью (2–16%) [11].

Около 15 лет назад в литературе появилось большое количество сообщений об использовании самораспрявляющихся металлических пищеводных стентов, более безопасных и простых в применении. Преимущества данных протезов несомненны: постоянное дозируемое дилатирующее воздействие на стриктуру пищевода; установка с помощью систем доставки малого калибра, что дает возможность обойтись без предварительной дилатации пищевода; достаточный диаметр, что снижает возможность их закупорки пищевыми массами; покрытие стентов полиуретаном, тефлоном, полиэтиленом и другими материалами уменьшает вероятность пролежней пищевода и других различных тканевых реакций [7].

Использование стентов у больных с послеожоговыми рубцовыми стриктурами сейчас остается дискутабельным. H.Y. Song и соавторы (2000) расценивают установку стентов в зону стриктуры как длительную дилатацию и указывают на уменьшение дисфагии в 48% случаев с отсутствием необходимости в дальнейшем лечении. По данным других авторов данная манипуляция сопровождается тяжелыми осложнениями, общая доля которых доходит до 30% [9].

В последнее время появились саморасширяющиеся биодеградируемые пищеводные стенты, изготовленные из монофиламентной нити полидиоксанона, широко используемой в хирургии в качестве рассасывающегося шовного материала. Несомненно, это направление является перспективным и актуальным в профилактике формирования и лечении послеожоговых рубцовых стриктур пищевода.

Хотим поделиться клиническим опытом стентирования пищевода у больных с послеожоговыми рубцовыми сужениями.

Материалы и методы исследования

За период с 2005 по 2010 года в хирургическом отделении Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко находился на лечении 261 человек с послеожоговой рубцовой стриктурой пищевода. 21 пациенту выполнено временное стентирование пищевода. Возраст пациентов составил от 25 до 79 лет. Высокие стриктуры наблюдались у 3 человек (14%), срединные – у 4 пациентов (19%), низкие – у 9 (43%), комбинированные – 5 (24%).

У 16 пациентов использовали методику временного стентирования пищевода саморасширяющимися нитиноловыми стентами. Данные больные имели длительную (более 6 месяцев), непрерывно рецидивирующую послеожоговую рубцовую стриктуру и находились на поддерживающем бужировании с частотой 12–15 раз в год. Лечение таких больных поддерживающим бужированием нельзя признать удовлетворительным. Всего за анализируемый период времени в нашей клинике зарегистрировано 23 (8,8%) таких пациента, 7 из которых от предложенного стентирования отказались.

У 8 пациентов использовали методику внешней фиксации стента для предупреждения его дислокации в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта. Стент фиксировали к ушной раковине пациента за нить, выведенную через носовую хоану. Обязательным условием стентирования являлось применение саморасширяющихся нитиноловых конструкций, полностью покрытых, с целью предотвращения врастания их в окружающие ткани.

5 пациентам было выполнено стентирование пищевода биодеградируемыми коллагеновыми стентами на 30–40 сутки с момента получения ожога с целью раннего лечения (3) и профилактики (2) формирования послеожоговой рубцовой стриктуры. Отбор пациентов для профилактического стентирования проводили с помощью компьютерной нейросетевой модели прогнозирования рубцовых стриктур. Последняя создана на основе клинико-диагностических критериев неблагоприятного течения послеожоговых рубцовых стриктур, выявленных при ретроспективном анализе историй болезни 536 пациентов, пролеченных в отделении токсикологии с ожогами пищевода.

Результаты исследования и их обсуждение

Процедуру стентирования большинство пациентов переносили удовлетворительно, хотя она была сопряжена с известным дискомфортом. У всех больных с дисфагией на следующие сутки, у многих уже после стентирования появилась возможность приема пищи. Спустя 3–5 суток явления дисфагии полностью исчезали.

На этапе освоения методики наблюдали миграцию покрытых нитиноловых стентов

в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта у 4 пациентов (19%). У 3 из них эндопротез дислоцировался в желудок. В 2 случаях последствия миграции ликвидированы с помощью гибкой эндоскопии. Возникли сложности при извлечении стента, имеющего сегментарное строение – при потягивании за петлю для извлечения, так как уменьшались в диаметре только проксимальная и дистальная часть конструкции, а сам стент на всем протяжении оставался в раскрытом состоянии, что создавало сложности для манипуляции в ограниченном пространстве. Как утверждает Ф.А. Черноусов и соавторы (2011), стенты с сегментарным строением имеют особенность разрушаться в местах соединения сегментов и мигрировать частями, что невозможно контролировать [6]. У 1 пациента на фоне мнимого благополучия стент мигрировал в дистальные отделы подвздошной кишки и вызвал пролежень кишки в проекции проксимального и дистального концов протеза. Выполнено оперативное вмешательство – резекция участка подвздошной кишки со стентом.

Следует отметить, что миграции покрытых нитиноловых стентов имели место в период накопления технического опыта по стентированию, когда методику визуальной фиксации стента еще не применяли. Анализируя сроки миграции, выявили, что стенты дислоцировались на 40–60 сутки с момента установки. За этот промежуток времени стриктура полностью реканализировалась.

Экспозиция протезов в просвете пищевода в среднем составила 1,5–2 месяца. У пациентов с внешней фиксацией стента сигналом к удалению последнего являлся симптом натяжения фиксирующей нити.

В процессе дальнейшего наблюдения у всех пациентов, подвергшихся стентированию покрытыми нитиноловыми саморасширяющимися эндопротезами, наступило улучшение проходимости пищевода. После извлечения нитиноловых конструкций у 12 (75%) больных достигнута стойкая ремиссия. Срок наблюдения составил 3 года. Явления дисфагии не отмечается. У 4 человек развился рецидив стриктуры, что явилось показанием к выполнению реконструктивной восстановительной операции.

Установленные рассасывающиеся коллагеновые стенты как с лечебной, так с профилактической целью позволили избежать стенозирования пищевода и добиться хороших результатов лечения. За период наблюдения 6–8 месяцев у всех больных рестенозирования не отмечено. Эффект каркасного действия стентов продолжался на протяжении 45–60 суток. Полная их биодеградация наступала в среднем в течение 3–4 месяцев.

Внедрение в клиническую практику щадящих методов внутрипросветного лечения послеожоговых рубцовых стриктур пищевода, безусловно, позволяет улучшить качество жизни пациентов с данной патологией. Профилактика и лечение послеожоговых рубцовых сужений методом стентирования имеет свои неоспоримые преимущества перед традиционными способами. Позволяет равномерно, дозированно и надежно дилатировать стриктуру. Однократная установка стента – более легко переносимая манипуляция для пациента, чем этапное бужирование или баллонная дилатация.

При своевременном проведении комплекса профилактических мер, основой которых является дилатационная терапия, исход в рубцовый стеноз пищевода наблюдается менее чем в 10%, а без этого – в 73% [3]. На основании этого считаем необходимым выявлять пациентов с прогностически неблагоприятным течением послеожоговой рубцовой стриктуры: позднее стенозирование, непрерывно рецидивирующее течение, полная облитерация пищевода. Отбор пациентов следует проводить на основании прогноза, созданного нейросетевой моделью. С целью предотвращения неблагоприятного исхода заболевания следует проводить как ранние лечебные манипуляции, так и профилактические.

Поскольку исход заболевания зависит от своевременно начатого лечения, необходимо остановиться на вопросе о сроке начала применения внутрипросветных методов лечения. Многие специалисты, занимающиеся этой проблемой, являются сторонниками раннего применения внутрипросветных методов реканализации стриктур. П.М. Рассудов (1945) предлагал начинать профилактические мероприятия на 3–5-й день после ожога, С.Д. Терновский (1963) – 3–8-й день, А.П. Биезинь (1966), Э.П. Ванцян, Р.А. Тощаков (1971) – 7–15-й день, Erdely (1926) – 1–2-й день, Salser (1934) – 2–6-й день [1]. Действие раннего использования внутрипросветных методов объяснялось раздражением стенки пищевода, увеличением притока крови, что способствовало размягчению, рассасыванию и перестройке рубцовой ткани. Однако в клинико-экспериментальной работе Ф.З. Сапегиной (2005) доказано, что дилатация, проведенная на 30–40 сутки с момента травмы, является оптимальным сроком для начала инвазивных манипуляций, препятствует формированию рубцовой ткани в просвете пищевода. Вмешательство

в ранние сроки (в первые 2 недели) увеличивает вероятность возникновения осложнений в виде кровотечения и перфорации пищевода, нарушает процессы заживления в поврежденной стенке органа, приводит к формированию грубой рубцовой деформации. В то же время инвазивные манипуляции в поздние сроки (40–60 сутки) применяются при прочно сформированной рубцовой стриктуре, что часто приводит к непрерывным рецидивам ее образования [4].

С целью профилактики неблагоприятного течения заболевания и раннего лечения считаем целесообразным использование биодеградируемых стентов. Преимущества их несомненны – эффект каркасного действия протеза сохраняется до 2 месяцев, более длительный период времени дилатации в сравнении с традиционными методами, способность их к врастанию в слизистую пищевода исключает возможность миграции в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта, нет необходимости их извлечения.

У пациентов с длительной (более 6 месяцев существования) непрерывно рецидивирующей стриктурой (рестенозирование более 3 раз в год), считаем оправданной методику временного стентирования пищевода нитиноловыми саморасширяющимися эндопротезами, осуществляемую под контролем эзофагоскопии, рентгеноскопии. Применение саморасщиряющихся нитиноловых конструкций цельноплетеного строения, полностью покрытых, позволяет создать равномерную оптимальную нагрузку по всей площади воздействия и предотвратить врастание стента в окружающие ткани.

Одним из дискуссионных остается вопрос о времени необходимой экспозиции протеза в просвете пищевода. На основании клинического опыта полагаем, что экспозиция стента до 2 месяцев надежно дилатирует стриктуру, позволяет получить выраженный и стабильный клинический эффект, предупреждает развитие поздних стриктур. На фоне длительного нахождения (более 2 месяцев) стента в просвете пищевода возникает грануляционный стеноз. По данным Ф.А. Черноусова и соавт. (2011), стентирование самораспрявляющимися металлическими эндопротезами на срок от 6 до 16 месяцев сопровождается сужением просвета пищевода до 2–5 мм выше и ниже стента или его полной облитерацией, отслойкой внутреннего покрытия стента с частичным нарушением его просвета, разрастанием грануляционной ткани по краям протеза, протяженной рубцовой стриктурой нижней трети пищевода [6].

Заключение

Внедрение в клиническую практику стентирования пищевода с применением саморасширяющихся нитиноловых и биодеградируемых коллагеновых протезов позволило совершенно по-новому подойти к лечению послеожоговых рубцовых стриктур пищевода. Для профилактики и раннего лечения послеожоговых рубцовых стриктур считаем необходимым осуществлять дилатацию пищевода биодеградируемыми коллагеновыми стентами на 30–40 сутки с момента получения ожога. При сформированной длительной непрерывно рецидивирующей рубцовой стриктуре целесообразно применение временного стентирования покрытыми цельноплетеными нитиноловыми конструкциями продолжительностью не более 2 месяцев, что позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания.

Список литературы

1. Белый И.С., Чухриенко Д.П., Сердюк Д.В. Бытовые химические ожоги пищевода. – Киев, 1980. – 152 с.

2. Мирошников Б.И., Королев М.П. Эндоскопическое рассечение рубцовых стриктур пищеводного анастомоза // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1989. – Т. 143, № 9. – С. 116.

3. Петровский Б.В., Ванцян Э.Н., Николаев Н.О. Заболевания оперированного пищевода // Хирургия. – 1971. – № 3. – С. 4–10.

4. Сапегина Ф.З. Оптимальные сроки баллонной дилатации при химическом ожоге пищевода (экспериментальное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2005. – 80 с.

5. Лечение послеожоговых рубцовых сужений пищевода бужированием и длительной интубацией: методич. рекомендации / Г.К. Ткаченко, М.А. Алиев, К.А. Кашкин, В.А. Потапов, Е.С. Кулубеков. – Алма-Ата, 1984. – 65 с.

6. Осложнения стентирования у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями пищевода / Ф.А. Черноусов, Э.А. Годжелло, М.В. Хрусталева, А.Л. Шестаков // XI съезд хирургов Российской Федерации. 25–27 мая 2011: материалы съезда. – Волгоград, 2011. – С. 388–389.

7. Bethge N., Sommer A., von-Kleist D., Vakil N. A prospective trial of self-expanding metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction after failure of primary curative therapy // Gastrointest. Endosc. – 1996. – Vol. 44, № 3. – P. 283–286.

8. Guelrud M.L., Villiasmil R. Late results in patients with Schatzki ring treated by endoscopic incision of the ring // Gastrointest.Endosc. – 1987. – Vol. 33. – P. 96.

9. Repici A., Rondo G. Expandable Stents for Malignant Dysphagia // Tech. Gastrointest. Endosc. – 2008. – Vol. 10. – P. 175–183.

10. Spechler S.J. American gastroenterology association medical position statement on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 117. – P. 229–232.

11. Tan D.S., Mason R.C., Adam A. Minimally invasive therapy for advanced oesophageal malignancy // Clin Radiol. – 1996. – № 51. – P. 828–836.

References

1. Belyy I.S., Chukhrienko D.P., Serdyuk D.V. Bytovye khimicheskie ozhogi pischevoda [Household chemical burns of the esophagus]. Kiev, 1980, 152 p.

2. Miroshnikov B.I., Korolev M.P. Messenger of surgery of a name I.I. Grekova, 1989, vol. 143, no. 9, pp. 116.

3. Petrovskiy B.V., Vantsyan E.N., Nikolaev N.O. Surgery, 1971. no. 3, pp. 4–10.

4. Sapegina F.Z. Optimal'nye sroki ballonnoy dilatatsii pri khimicheskom ozhoge pischevoda [Optimal time of use of Balloon dilatation with chemical burn of the esophagus]. Moscow, 2005, 80 p.

5. Tkachenko G.K., Aliev M.A., Kashkin K.A., Potapov V.A., Kulubekov E.S. Lechenie posleozhogovykh rubtsovykh ctriktur pischevoda buzhirovanien I dlitel'noy intubatsiey. [Treatment of postburn cicatricial strictures of the esophagus through reconstricton and prolonged intubation]. Alma-Ata, 1984, 65 p.

6. Chernousov F.A., Godzhello E.A., Khrustaleva M.V., Shestakov A.L. 11 congress of surgeons of the Russian Federation, Volgograd, 2011, pp. 388–389.

7. Bethge N., Sommer A., von-Kleist D., Vakil N. A prospective trial of self-expanding metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction after failure of primary curative therapy // Gastrointest. Endosc. 1996. Vol. 44, no. 3. pp. 283–286.

8. Guelrud M.L., Villiasmil R. Late results in patients with Schatzki ring treated by endoscopic incision of the ring // Gastrointest.Endosc. 1987. Vol 33. pp. 96.

9. Repici A., Rondo G. Expandable Stents for Malignant Dysphagia // Tech. Gastrointest. Endosc. 2008. Vol. 10. pp. 175–183.

10. Spechler S.J. American gastroenterology association medical position statement on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus // Gastroenterology. 1999. Vol. 117. pp. 229–232.

11. Tan D.S., Mason R.C., Adam A. Minimally invasive therapy for advanced oesophageal malignancy // Clin Radiol. 1996. no. 51. pp. 828–836.

Рецензенты:

Сиваконь С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Травматология, ортопедия и военно-экстремальная медицина», ФБГОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт, г. Пенза;

Митрошин А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Хирургия», ФБГОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 10.01.2013.

УДК 616.72-002.77-085

ВЛИЯНИЕ ИНФЛИКСИМАБА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА, ЛЕПТИНЕМИЮ И РИГИДНОСТЬ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Князева Л.А., Мещерина Н.С.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», Курск, e-mail: n.mescherina@yandex.ru

В данной статье представлены результаты исследования сывороточного содержания ФНО-α, ИЛ-6, вч-СРБ, лептина и структурно-функциональных свойств сосудистого русла у 54 больных серонегативным по JgM РФ ревматоидным артритом (РА). Установлено повышение концентрации ФНО-α, ИЛ-6, вч-СРБ, лептина 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 (РТТ), увеличением индексов ригидности, аугментации и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Определены достоверные корреляционные связи между показателями активности иммунного воспаления, уровнем лептина и параметрами ремоделирования сосудистого русла у больных РА. Терапия инфликсимабом наряду с противовоспалительной эффективностью (снижение сывороточной концентрации вч-СРБ, ФНО-α, ИЛ-6) уменьшает гиперлептинемию, что сопровождается достоверным улучшением структурно-функциональных свойств сосудистого русла (снижением скорости пульсовой волны, индексов аугментации и ригидности, КИМ и диаметра ОСА).

Ключевые слова: иммунологические маркеры кардиоваскулярного риска, инфликсимаб, лептин, ревматоидный артрит, ремоделирование сосудистого русла

THE IMPACT OF INFLIXIMAB ON IMMUNOLOGICAL MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK, LEPTINEMIA AND VASCULATURE RIGIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Knyazeva L.A., Mescherina N.S.

GBOU VPO «Kursk State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia», Kursk, e-mail: n.mescherina@yandex.ru

This article presents the results of research of serum concentrations of TNF-α, IL-6, highly sensitive C-reactive protein, leptin and structural-functional vasculature properties in 54 patients with JgM RF-seronegative rheumatoid arthritis (RA). Increase in concentrations of TNF-α, IL-6, hs-C-reactive protein, leptin in the blood serum of examined patients was found out in comparison with control. Disturbances of structural-functional arterial vasculature properties were determined, characterized by significant reduction of pulse wave transmission time (PTT), increase of rigidity, augmentation indices and pulse wave transmission velocity in all examined patients with RA. Significant correlation relationships were determined between immune inflammation activity parameters, leptin level and vasculature remodeling parameters in patients with RA. Infliximab treatment, along with anti-inflammatory efficacy (reduction of serum concentrations of hs-C-reactive protein, TNF-α, IL-6), reduces hyperleptinemia, which is accompanied by significant improvement of structural-functional vasculature properties (decrease of pulse wave velocity, augmentation and rigidity indices, IMC and CCA diameter).

Keywords: immunological markers of cardiovascular risk, infliximab, leptin, rheumatoid arthritis, vasculature remodeling

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. Кроме того, в настоящее время признанным фактом является повышение заболеваемости и смертности от преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА. До 50% избыточной смертности обусловлено ишемической болезнью сердца (ИБС), за которой тесно следуют цереброваскулярные заболевания. По данным мировой литературы у больных РА стандартизированный коэффициент смертности от ССЗ повышен в 1,5 раза по сравнению с общей популяцией. Однако традиционные факторы риска ССЗ не позволяют полностью объяснить наблюдаемое при РА повышение частоты заболеваемости и смертности [7].

В развитии этих осложнений наряду с хорошо известными традиционными факторами сердечно-сосудистого риска важное значение отводится так называемым «новым» факторам, среди которых особенное место отводится провоспалительным медиаторам, таким как цитокины, молекулы межклеточной адгезии SVCAM-1, С-реактивный белок, которые позиционируются в качестве маркеров атеросклеротического риска. Важное значение в этом процессе отводится лептину – адипоцитокину, который не только участвует в регулировании обмена липидов и углеводов, но и,

как предполагается, оказывает влияние на функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки, процессы воспаления, тромбообразования [6, 13].

Поэтому внимание исследователей в последние годы привлекает изучение активности иммунного воспаления, ее роли в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, что особенно актуально с позиций потенциальной обратимости данных изменений под влиянием терапии. Активно исследуемым направлением патогенеза сердечно-сосудистой патологии является изучение упруго-эластических свойств сосудистого русла, повышение жесткости которого рассматривается в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска [3]. Эти положения определяют актуальность и научно-практическую значимость изучения иммунных и неиммунных механизмов патологической ригидности артериального русла при РА, что особенно важно не только с позиций определения индивидуального прогноза, но и в качестве мишени для терапевтической коррекции.

Принимая во внимание роль воспаления в развитии атеросклероза, важным аспектом исследований является изучение влияния препаратов базисной противовоспалительной терапии РА на риск ССЗ. С этих позиций особый интерес представляет новая группа противовоспалительных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и прежде всего антагонистов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), доказавших высокую эффективность в снижении активности заболевания и рентгенологических признаков поражения суставов при РА [9]. Известно, что ФНО-α вовлечен во все стадии атеросклероза, включая дисфункцию эндотелия, образование и разрыв бляшек и усиление протромботического состояния [15]. При хронических заболеваниях ФНО-α также способен индуцировать инсулинрезистентность и дислипидемию [10, 14]. На основании вышеизложенного можно полагать, что блокирование ФНО-α способно замедлить процесс атеросклеротических поражений и тем самым снизить нагрузку на сердечно-сосудистую систему у пациентов с РА.

Тем не менее имеющиеся к настоящему времени данные весьма противоречивы, в ряде работ указывается на наличие отрицательного влияния антагонистов ФНО на течение сердечной недостаточности и липидный профиль у больных РА [8]. В то же время в исследованиях Jacobsson L.T. et. al., 2005, показано снижение кардиоваскулярных осложнений у больных РА под влиянием терапии ГИБП [11]. Это обусловливает актуальность проведения исследований не только по изучению роли активности субклинического воспаления, лептинемии в прогрессировании жесткости сосудистого русла при РА, но и по оценке кардиоваскулярных эффектов ГИБП.

Поэтому **целью исследования** явилось изучение влияния терапии инфликсимабом на иммунологические маркеры кардиоваскулярного риска (ФНО-α, ИЛ-6, вч-СРБ), лептинемию и ремоделирование артериального русла при ревматоидном артрите.

Материалы и методы исследования

В одномоментное поперечное исследование было включено 54 больных с достоверным по классификационным критериям ACR/EULAR (1987/2010) диагнозом РА с серонегативными по JgM ревматоидного фактора (РФ) вариантом заболевания.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 (DiseaseActivityScore), рекомендованного EULAR [5]. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28.

Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте 42,5 ± 5,3 года. Критериями включения пациентов в исследование явились: серонегативный по JgM РФ РА 2-3 степени активности; наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению инфликсимаба; информированное согласие пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: серопозитивный по JgM РФ и 1 степень активности РА; инфекционные процессы любой локализации; сахарный диабет, нарушение функции печени и почек, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Уровень РФ оценивали иммуноферментным методом (Orgentect, Германия). Содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Протеиновый контур» (Россия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Концентрацию С-реактивного белка оценивали высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием наборов «F. Hoffman-LaRoche» (Австрия). Уровень лептина исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью диагностических наборов «Diagnostic Biochem Canada Jnc» (Канада).

Исследование параметров ригидности сосудистой стенки проводили с помощью суточного монитора артериального давления компании «Петр Телегин» (г. Нижний Новгород) и программного комплекса BPLab. Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием ультразвукового комплекса Acuson X /10, оснащенного линейным датчиком 7 МГц в β-режиме.

Определение иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска, уровня лептина в сыворотке крови и параметров ремоделирования артериального

русла у больных РА проводилось до лечения и после 12 месяцев терапии инфликсимабом. Инфликсимаб вводили в/венно капельно по 200 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: 0, 2, 4, 6 недели, затем каждые 8 недель в течении 12 месяцев. 95,6% больных получали ИФ в комбинации с метотрексатом в дозе 11,8 ± 8,2 мг/неделю.

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 арифмитических 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 сравнения исследуемого показателя до лечения с группой контроля использовали критерий Ньюмена–Кейлса. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента и Уилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных РА содержание в сыворотке крови ФНО-α и ИЛ-6 превышало их уровни в группе контроля в 3,1 ± 0,6 раза ($p < 0,05$) и в 9,6 ± 0,9 раза ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1). Установлена достоверно более высокая концентрация вч-СРБ в сыворотке крови больных РА (9,9 ± 1,7 мг/л) в сравнении с контролем (1,6 ± 0,6 мг/л). Проведенные исследования показали, что у больных РА сывороточная концентрация лептина составила 16,2 ± 4,3 нг/мл и была выше контроля в 4,9 ± 0,6 раза ($p < 0,05$). Известно, что лептин оказывает и плейотропные эффекты, действуя через семейство I класса цитокиновых рецепторов, включающих рецептор для ИЛ-6, и по структуре гомологичен с ФНО-α и ИЛ-6 и другими семействами цитокинов, вследствие чего считается цитокиноподобной субстанцией [12].

Таблица 1

Влияние терапии инфликсимабом на провоспалительную цитокинемию, лептинемию и вч-СРБ у больных РА (M ± m)

Показатель	Контроль (n = 20)	Больные РА до лечения (n = 54)	Больные РА через 12 месяцев терапии инфликсимабом (n = 54)
	1	2	3
ФНО-α, пкг/мл	32,4 ± 3,6	158,4 ± 9,1*[1]	49,8 ± 5,7*[1,2]
ИЛ-6, пкг/мл	15,8 ± 3,9	149,5 ± 9,1*[1]	19,6 ± 4,4*[1,2]
Вч-СРБ, мг/л	1,6 ± 0,6	9,9 ± 1,7	2,8 ± 0,3*[1,2]
Лептин, нг/мл	3,7 ± 0,5	16,2 ± 4,3*1	6,1 ± 0,8*[1,2]

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

Изучение упруго-эластических свойств сосудистой стенки показало достоверное снижение у всех обследованных больных РА в сравнении с контролем времени распространения пульсовой волны (PTT) – на 28,1 ± 1,6%; увеличение индекса ригидности (ASI) – на 24,3 ± 2,8% ($p < 0,05$), индекса аугментации (AIx) – на 64,8 ± 5,8% ($p < 0,05$), SAI – на 21,4 ± 1,1% ($p < 0,05$), что свидетельствует об уменьшении эластичности сосудистой стенки (табл. 2). Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), характеризующей жесткость сосудистого русла и рассматриваемой в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска, показало её увеличение на 14,2 ± 1,2% ($p < 0,05$) у больных РА в сравнении с контролем.

Таблица 2

Динамика показателей жесткости сосудистой стенки у больных РА на фоне лечения инфликсимабом (M ± m)

Параметры	Контроль (n = 20)	Больные РА	
		До лечения (n = 54)	После терапии инфликсимабом (n = 54)
	1	2	3
СРПВ (см/с)	117,8 ± 14,5	148,4 ± 6,8*[1]	132,3 ± 6,4*[1,2]
PTT (мс)	164,5 ± 2,4	122,4 ± 11,4*[1]	136,1 ± 9,1*[1,2]
ASI	37,3 ± 5,1	49,6 ± 3,1*[1]	42,5 ± 4,8*[1,2]
AIx (%)	-30,9 ± 4,2	-16,6 ± 1,1*[1]	-21,8 ± 1,6*[1,2]
SAI (%)	54,8 ± 2,3	66,3 ± 2,4*[1]	58,4 ± 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.

В настоящее время в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска рассматривают субклиническое поражение сонных артерий [2]. В связи с чем было проведено определение структурно-функциональных показателей общей сонной артерии (ОСА), показавшее увеличение диаметра ОСА у больных РА на 5,8 ± 0,6 % ($p > 0,05$) в сравнении с контролем (6,0 ± 0,2 мм) (табл. 3). Толщина КИМ при РА на 17,5 ± 0,4 % ($p < 0,05$) превышала значение контроля. Индекс жесткости, характеризующий процессы ремоделирования сосудистого русла, у больных РА в 1,4 ± 0,2 раза ($p < 0,05$) превосходил контрольный уровень.

Таблица 3

Эффективность влияния инфликсимаба на структурно-функциональные показатели общих сонных артерий у больных РА (M ± m)

№ п/п	Группы обследованных	Показатели		
		Диаметр ОСА, мм	Комплекс интима медиа, мм	Индекс жесткости, усл. ед.
1.	Контроль (n = 20)	6,0 ± 0,2	0,75 ± 0,1	4,8 ± 0,4
2.	Больные РА до лечения (n = 54)	6,4 ± 0,2*[1]	0,91 ± 0,2*[1]	6,2 ± 0,2*[1]
3.	Больные РА после 12 месяцев терапии (n = 54)	6,1 ± 0,1*[2]	0,80 ± 0,2*[2]	5,3 ± 0,3*[2]

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

Проведение многофакторного корреляционного анализа показало наличие прямых связей между индексом DAS28, отражающим активность системного воспаления при РА, и уровнем провоспалительных цитокинов: ФНО-α и ИЛ-6 ($r = 0,59$, $p < 0,05$; $r = 0,66$, $p < 0,05$ соответственно); DAS28 и КИМ ОСА (r = 0,45, p < 0,05). Определены прямые корреляционные связи между уровнем вч-СРБ и ФНО-α, ИЛ-6 ($r = 0,53$, $p < 0,05$; $r = 0,68$, $p < 0,05$ соответственно). Установлены положительные достоверные связи между СРПВ и индексом DAS28, характеризующим активность РА ($r = 0,41$, $p < 0,05$); индексами DAS28 и AIx ($r = 0,49$, $p < 0,05$); индексами DAS28 и ASI ($r = 0,39$, $p < 0,05$). Обратная корреляционная связь установлена между индексом DAS28 и PTT ($r = –0,37$, $p < 0,05$). Выявлены прямые корреляционные зависимости между концентрацией ИЛ-6 и индексом AIx ($r = 0,48$, $p < 0,05$); ФНО-α и индексом AIx ($r = 0,51$, $p < 0,05$), ИЛ-6 и СРПВ ($r = –0,61$, $p < 0,05$), обратные корреляционные зависимости определены между уровнем в сыворотке крови ФНО-α и PTT ($r = –0,57$, $p < 0,05$). Кроме того, определены прямые корреляционные связи между СРПВ и уровнем лептина ($r = 0,56$, $p < 0,05$); обратная зависимость определена между PTT и уровнем лептина ($r = –0,48$, $p < 0,05$). Достоверные положительные взаимосвязи выявлены между уровнем лептина и индексом AIx и ASI ($r = 0,43$, $p < 0,05$; $r = 0,52$, $p < 0,05$). Таким образом, результаты многофакторного корреляционного анализа свидетельствуют о патогенетической роли активности воспаления и гиперлептинемии в развитии структурно-функциональных нарушений сосудистого русла при РА.

Оценка клинической эффективности терапии инфликсимабом у обследованных больных показала, что ремиссия (DAS28 < 2,6) была диагностирована у 43 (79,6 %) больных ($p < 0,05$); у 11 (20,4 %) больных ($p < 0,05$) определена минимальная активность заболевания (DAS28 < 3,2). Проведенный мониторинг лабораторных показателей после 12 месяцев терапии инфликсимабом установил достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов: концентрация ФНО-α уменьшилась в 3,3 ± 1,1 раза, ИЛ-6 – в 7,4 ± 1,6 раза. Уровень вч СРБ снизился до 2,8 ± 0,3 мг/л ($p < 0,05$). Также наблюдалось достоверное уменьшение в 1,3 ± 0,2 раза ($p < 0,05$) сывороточной концентрации лептина.

Изучение параметров жесткости сосудистой стенки после терапии инфликсимабом выявило достоверное увеличение времени распространения пульсовой волны на 14,5 ± 2,1 % ($p < 0,05$). Также достигнуто значимое увеличение индексов аугментации (AIx) и ригидности (ASI), определяющих эластичность сосудистой стенки, в 1,2 ± 0,4 раза и на 9,7 ± 1,4 % ($p < 0,05$) соответственно. У больных РА после терапии инфликсимабом установлено достоверное снижение СРПВ на 17,4 ± 1,4 % ($p < 0,05$). СРПВ напрямую зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее

растяжимость, тем больше СРПВ и соответственно меньше РТТ. Следует отметить, что СРПВ является мощным предиктором сердечно-сосудистой смертности, её снижение у больных РА после проведенного лечения является прогностически благоприятным фактором, указывающим на снижение риска кардиоваскулярной патологии.

При изучении влияния длительной терапии инфликсимабом на структурно-функциональные параметры ОСА выявлено уменьшение признаков ремоделирования, так, диаметр ОСА уменьшился до 6,1 ± 0,1 мм, КИМ – до 0,8 мм и индекс жесткости до 5,3 ± 0,3 ($p < 0,05$), что потенциально связано со снижением риска кардиоваскулярных осложнений.

Анализ полученных данных установил высокую клиническую эффективность терапии инфликсимабом при серонегативном по JgM РФ варианте РА, что согласуется с результатами исследований других авторов [1, 4, 9]. Выявлено, что наряду с провоспалительной цитокинемией, гиперлептинемия вносит существенный вклад в прогрессирование патологического ремоделирования сосудистого русла при РА. Кроме того, проведенные исследования показали, что терапия инфликсимабом у больных РА наряду с противовоспалительной эффективностью (снижение сывороточной концентрации вч-СРБ, ФНО-α, ИЛ-6), уменьшает гиперлептинемию, что сопровождается достоверным улучшением структурно-функциональных свойств сосудистого русла (снижением скорости пульсовой волны, индексов аугментации и ригидности, КИМ и диаметра ОСА), что является положительным прогностическим признаком, поскольку связано со снижением риска кардиоваскулярной патологии при серонегативном по JgM РФ варианте РА.

Список литературы

1. Безгин А.В. Динамика содержания цитокинов провоспалительного действия в синовиальной жидкости у больных с ревматоидным артритом на фоне лечения / А.В. Безгин, Л.И. Князева, А.М. Тиманова // Человек и его здоровье. – 2010. – № 4. – С. 31–37.

2. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. ВНОК // Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2011. – № 10(6). – С. 46–47.

3. Лукьянов М.М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце. – 2010. – Т. 9. – № 3 (53). – С. 156–160.

4. Насонов Е.Л. Современные стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита: место инфликсимаба // Consiliummedicum. – 2006. – Т. 08/№ 8. – С. 4–10.

5. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 852 с.

6. Чубенко Е.А. Значение лептина в формировании метаболического синдрома / Е.А. Чубенко, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, Е.И. Баранова // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 45–60.

7. Bartoloni E., Alunno A., Luccioli F. et al. Atherosclerotic vascular damage and rheumatoid arthritis: a complex but intriguing link. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2010. – № 108. – P. 295–763.

8. Chung E.S., Packer M, Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Randomized, double blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure [AT TACH] trial. Circulation. – 2003. – № 107. – P. 3133–40.

9. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha [cA2] versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet. – 1994. – № 344. – P. 1105–10.

10. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazguez-Rodriguez T.R. et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010. – № 1193. – P. 153–9.

11. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maratid-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola et al. // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, № 2. –P. 402–411.

12. Interaction between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction / A.M. Jhogersen, S. Soderberg, J.H. Jansson et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Reabil. – 2004. – № 1. – P. 33–40.

13. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) / A.M. Wailace, A.D. Mc Mahon, C.J. Packard et al. // Circulation. – 2011. – № 104. – P. 3052–3060.

14. Tam L.S., Tomlinson B, Chu N.N. et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol. – 2007. – № 26. – P. 1495–1499.

15. Van Leuven S.I., Franssen R, Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. Rheumatol. – 2008. – № 47. – P. 3–7.

References

1. Bezgin A.V. Dinamika soderzhanija citokinov provospalitel'nogo dejstvija v sinovial'noj zhidkosti u bol'nyh s revmatoidnym artritom na fone lechenija / A.V. Bezgin, L.I. Knjazeva, A.M. Timanova // Kurskij nauch.-praktich. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e». 2010. no. 4. pp. 31–37.

2. Kardiovaskuljarnaja profilaktika: nacional'nye rekomendacii. VNOK // Prilozhenie 2 k zhurnalu «Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika». 2011. no. 10(6). pp. 46–47.

3. Luk'janov M.M. Zhestkost' arterial'noj stenki kak faktor serdechno-sosudistogo riska / M.M. Luk'janov, S.A. Bojcov // Serdce. t. 9. no. 3 (53). 2010. pp. 156–160.

4. Nasonov E.L. Sovremennye strategii farmakoterapii revmatoidnogo artrita: mesto infliksimaba // Consiliummedicum. 2006. T. 08/no. 8. pp. 4–10.

5. Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 852 p.

6. Chubenko E.A. Znachenie leptina v formirovanii metabolicheskogo sindroma / E.A. Chubenko, O.D. Beljaeva, O.A. Berkovich, E.I. Baranova // Problemy zhenskogo zdorov'ja. 2010. T. 5, no. 1. pp. 45–60.

7. Bartoloni E., Alunno A., Luccioli F. et al. Atherosclerotic vascular damage and rheumatoid arthritis: a complex but intriguing link. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2010. no. 108. pp. 295–763.

8. Chung E.S., Packer M, Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Randomized, double blind, placebo-controlled,

pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure [AT TACH] trial. Circulation. 2003. no. 107. pp. 3133–40.

9. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha [cA2] versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet. 1994. no. 344. pp. 1105–10.

10. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazguez-Rodriguez T.R. et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010. no. 1193. pp. 153–9.

11. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maratid-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola et al. // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52, no. 2. pp. 402–411.

12. Interaction between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction / A.M. Jhogersen, S. Soderberg, J.H. Jansson et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Reabil. 2004. no. 1. pp. 33–40.

13. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) / A.M. Wailace, A.D. Mc Mahon, C.J. Packard et al. // Circulation. 2011. no. 104. pp. 3052–3060.

14. Tam L.S., Tomlinson B., Chu N.N. et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol. 2007. no. 26. pp. 1495–1499.

15. Van Leuven S.I., Franssen R., Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. Rheumatol. 2008. no. 47. pp. 3–7.

Рецензенты:

Никитин А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Минздравсоцразвития России, г. Воронеж;

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

Работа поступила в редакцию 10.01.2013.

УДК 616.12-008.34-085:616.61-06:616.379-008.64

ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ, РИГИДНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА И ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Князева Л.И., Бондырева А.В., Степченко М.А., Горяйнов И.И.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», Курск, e-mail: n.mescherina@yandex.ru

В данной статье представлены результаты исследования показателей ригидности артериального русла и активности субклинического воспаления у 92 больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией. Установлено, что жесткость сосудистого русла у больных СД 2 типа увеличивается с прогрессированием диабетической нефропатии, наибольшая ее величина определена у больных с протеинурической стадией диабетической нефропатии. Выявлено достоверно более высокое содержание в сыворотке крови больных с протеинурической стадией диабетической нефропатии моноцитарного хемоаттрактантного протеина (МСР-1), трансформирующего фактора роста (ТФР-β_1), высокочувствительного С-реактивного белка (вч СРБ) в сравнении с их уровнем при альбуминурической стадии заболевания. Установлены достоверные корреляционные связи между параметрами жесткости сосудистой стенки и концентрацией МСР-1, ТФРβ_1, вч СРБ в сыворотке крови у больных с диабетической нефропатией. Выявлено корригирующее влияние фиксированной комбинации лизиноприла (20 мг) и амлодипина (10 мг) на структурно-функциональные параметры сосудистого русла, показатели иммунного статуса при диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, жесткость сосудистой стенки, индексы аугментации и ригидности, скорость распространения пульсовой волны, высокочувствительный С-реактивный белок, моноцитарный хемоаттрактантный протеин, трансформирующий фактор роста β_1, лизиноприл, амлодипин

PARAMETERS OF SUBCLINICAL INFLAMMATION ACTIVITY, VASCULATURE RIGIDITY AND THEIR CHANGES IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

Knyazeva L.I., Bondyreva A.V., Stepchenko M.A., Goryainov I.I.

GBOU VPO «Kursk State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia», Kursk, e-mail: n.mescherina@yandex.ru

This article contains the results of research of vasculature rigidity parameters and subclinical inflammation parameters in 92 patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. Vasculature rigidity increase and elasticity decrease was determined in patients with type 2 DM; more prominent structural-functional changes of arterial vasculature were determined in patients with the proteinutric stage of diabetic nephropathy. Patients with the proteinuric stage of diabetic nephropathy had significantly higher serum levels of monocyte chemoattractant protein (MCP-1), transforming growth factor (TGF-β_1), highly sensitive C-reactive protein (hs CRP) compared to their levels in the albuminuric stage of the disease. Significant correlation relationships were determined between vasculature rigidity parameters and serum levels of MCP-1, TGF-β_1, hs CRP in patients with diabetic nephropathy. It was found out that the fixed combination of lisinopril (20 mg) and amlodipine (10 mg) had a corrective impact on structural-functional vasculature parameters, immune status parameters in diabetic nephropathy.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, vasculature rigidity, augmentation and rigidity indices, pulse wave transmission velocity, highly sensitive C-reactive protein, monocyte chemoattractant protein, transforming growth factor β_1, lisinopril, amlodipine

Сахарный диабет (СД) во всем мире признан одним из наиболее тяжелых и распространенных неинфекционных заболеваний. Характерным осложнением СД, определяющим прогноз и продолжительность жизни больных, является диабетическая нефропатия (ДН). Следует отметить, что ДН занимает лидирующие позиции в общей структуре заболеваний почек, при которых проводится экстракорпоральная заместительная почечная терапия. По мере роста числа больных СД можно ожидать и пропорционального возрастания роли ДН в структуре больных терминальной почечной недостаточностью [5]. Клиническими признаками структурных изменений почечной ткани при ДН служат выявление микроальбуминурии (МАУ), а в последующем и протеинурии. Следует подчеркнуть, что наличие МАУ удваивает риск сердечно-сосудистых катастроф, а также увеличивает общую смертность больных СД 2 типа в 2,8 раза [4]. При этом даже при медикаментозной коррекции пациенты с МАУ характеризуются высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [3].

В последние годы артериальная жесткость признана независимым фактором сердечно-сосудистого риска [9], при этом механизмы, ее определяющие, окончательно не выявлены. Важно отметить потенциальную обратимость сосудистой жесткости. Полагают, что, влияя на механизмы патологической ригидности артериального русла, можно уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений, замедлить прогрессирование хронической почечной недостаточности [9]. К настоящему времени установлено,

что активация иммунного воспаления является ключевым звеном атеросклероза [16]. Поэтому изучение структурно-функциональных свойств артерий и механизмов, их определяющих у больных ДН, является актуальной задачей не только с позиций оценки прогноза заболевания, но и определения эффективности медикаментозной терапии.

В этой связи представляет интерес изучение влияния фиксированной комбинированной терапии (лизиноприл 20 мг + амлодипин 10 мг) на показатели активности субклинического воспаления, ригидности артериального русла и больных ДН, что направлено на оптимизацию терапии и уменьшение риска кардиоваскулярных осложнений. Основанием для применения комбинации амлодипина и лизиноприла при ДН явились доказанная высокая эффективность лизиноприла при поражении органов-мишеней у больных СД, включая восстановление функции поврежденного гломерулярного эндотелия, уменьшение альбуминурии [12] и установленное антисклеротическое действие амлодипина при сердечно-сосудистой патологии [6].

Поэтому целью работы явилось изучение влияния фиксированной комбинации антагониста кальция амлодипина (10 мг) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (20 мг) на показатели субклинического воспаления и ригидности артериального русла у больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией.

Материалы и методы исследования

Обследовано 92 больных СД 2 типа, среди них 47 женщин и 45 мужчин. Средний возраст составил 41 ± 6,5 лет. Длительность СД 2 типа у обследованного контингента колебалась от 1 года до 15 лет. Степень тяжести течения и фазы компенсации сахарного диабета определялись согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [2] с учетом клинико-лабораторных признаков (контроль базальной и суточной гликемии и глюкозурии, уровня гликозилированного гемоглобина), данных осмотров окулиста и невролога. Распределение больных проводилось в зависимости от выраженности ДН на основании классификации И.И. Дедова и М.В. Шестаковой (2000 г.). Все обследованные больные были рандомизированы на 2 группы: 1-я включала 60 пациентов с альбуминурией (средний уровень микроальбуминурии у больных этой группы составил 149,8 ± 5,2 мг/сут); 2-я – 32 больных с протеинурией (суточная протеинурия не превышала 1,1 ± 0,3 г/сут).

Критериями включения в исследование являлись следующие: СД 2 типа с альбуминурической и протеинурической стадиями диабетической нефропатии, удовлетворительный контроль СД (гликемия натощак < 7,0 ммоль/л; гликемия постпрандиальная < 19,0 ммоль/л; HbA1 < 7 %); скорость клубочковой фильтрации – не менее 60 мл/мин, АГ не выше 1 степени; информированное согласие пациента о включении в исследование. Критериями исключения являлись: нестабильная компенсация СД (HbA1 > 10 %); хроническая сердечная недостаточность более II ФК по NYHA; диабетическая нефропатия I–II, V стадии.

Группу контроля составили 24 здоровых донора: 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст составил 40,2 ± 6,3 лет.

Исследования параметров жесткости артериального русла проводилось дважды: до начала лечения и после 6 месяцев терапии. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» (г. Нижний Новгород) и программного комплекса BPLab.

Содержание в сыворотке крови ТФРβ_1 определяли иммунным методом (Amercham Pharmacia Boitech). Концентрацию С-реактивного белка оценивали высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием наборов «F. Hoffman-LaRoche» (Австрия). Количественное содержание MCP-1 изучали с использованием тест-систем (ОМБ, г. Москва).

Лечение больных включало: диету – диетотерапию; гликлазид – (58 человек), комбинированную терапию – манинил 5,0 + сиофор 850 (34 больных). После определения исходных параметров терапия больных ДН была дополнена фиксированной комбинацией антагониста кальция амлодипина (10 мг) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (20 мг) в течение 6 месяцев.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона с применением программного комплекса Statistica 8.0 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что наличие у всех обследованных больных ДН показателей, характеризующих ригидность сосудистого русла, достоверно отличались от значений контрольной группы, при этом наибольшие изменения определены при протеинурической стадии ДН (табл.). Что проявлялось достоверным снижением в сравнении с контролем и показателем при альбуминурической стадии ДН времени распространения пульсовой волны (PTT, мс) соответственно в 1,3 ± 0,2 и в 1,15 ± 0,2 раза ($p < 0,05$). Индекс ригидности (ASI) у пациентов с протеинурической стадией составил 55,2 ± 2,6 усл.ед., у больных с альбуминурией – 45,4 ± 2,8 усл. ед., что превышало контрольные значения соответственно в 1,5 ± 0,4 и 1,2 ± 0,2 раза ($p < 0,05$). Известно, что индекс аугментации (AIx) коррелирует со степенью ремоделирования крупных артерий и рассматривается в качестве маркера сердечно-сосудистой и общей смертности у здоровых лиц и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 15].

У больных с протеинурической стадией ДН минимальная скорость нарастания артериального давления ((dPdt)max), косвенно отражающая нагрузку на стенку сосудов во время прохождения пульсовой волны, была в 1,37 ± 0,4 раза ($p < 0,05$) меньше контроля и 1,1 ± 0,3 раза ($p < 0,05$) – показателя при альбуминурической стадии ДН. У больных с протеинурической стадией ДН выявлено повышение систолического индекса площади Ssys в 1,3 ± 0,3 раза ($p<0,05$) в сравнении с контролем и в 1,1 ± 0,4 раза ($p < 0,05$) – с показателем при альбуминурической стадии ДН.

Показатели ригидности артериального русла у больных с диабетической нефропатией (M ± m)

Параметры	Контроль (n = 24)	Больные ДН	
		альбуминурическая стадия (n = 60)	протеинурическая стадия (n = 32)
	1	2	3
PTT (мс)	163,2 ± 3,4	142,6 ± 2,9*1	123,9 ± 4,9*1,2
(dPdt)max	1206,2 ± 11,2	962,3 ± 6,6*1	904,2 ± 4,6*1,2
ASI	36,9 ± 1,5	45,4 ± 2,8*1	55,2 ± 2,6*1,2
AIx (%)	–32,1 ± 1,2	–14,1 ± 2,1*1	–16,9 ± 0,8*1,2
Ssys (%)	54,1 ± 1,2	71,8 ± 2,1*1	70,5 ± 2,8*1,2

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

СРПВ является показателем жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска [7]. Выявилено ее повышение у больных с протеинурической стадией ДН на 22,2 ± 1,8 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. У больных ДН с альбуминурией СРПВ была выше, чем в группе контроля на 13,3 ± 0,8 % ($p < 0,05$). СРПВ позиционируется как интегральный показатель общего периферического сопротивления артериального русла [8]. Увеличение жесткости артериальной стенки у больных сахарным диабетом связывают с процессом гликирования эластиновых волокон, входящих в ее состав. При увеличении жесткости как крупных артерий эластического типа, так и артерий мышечного типа, включая почечные артерии, снижается их способность сглаживать пульсации давления в системе микроциркуляции почек, что приводит к нарушению функционирования капилляров почек, способствует структурным изменениям почечных клубочков и играет важнейшую роль в инициации и прогрессировании почечной патологии у пациентов с СД [7]. Установлена прямая корреляционная связь между СРПВ, индексом A|x и микроальбуминурией ($r = 0,48$, $p < 0,05$; $r = 0,47$, $p < 0,05$, соответственно); между СРПВ, индексом AIx и протеинурией ($r = 0,49$, $p < 0,05$; $r = 0,44$, $p < 0,05$ соответственно).

Оценка активности субклинического воспаления показала увеличение содержания вч СРБ в сыворотке крови больных с ДН. При этом более высокая концентрация вч СРБ была определена при протеинурической стадии ДН (16,2 ± 0,4 мг/л, $p < 0,05$) в сравнении с контролем (1,9 ± 0,8 мг/л) и показателем у больных ДН с альбуминурической стадией заболевания (11,2 ± 0,8 мг/л). Известно, что МСР-1 является одним из цитокинов, ответственных за миграцию моноцитов в интиму в местах формирования атеросклеротических бляшек. Уровень МСР-1 в сыворотке крови рассматривается в качестве маркера субклинического атеросклеротического поражения сосудистого русла [17], что явилось основанием для исследования содержания МСР-1 у больных ДН с целью уточнения его роли в формировании патологической ригидности артериального русла. Изучение содержания МСР-1 у больных с протеинурической стадией ДН показало его увеличение в 1,7 ± 0,2 раза ($p < 0,05$) и в 1,3 ± 0,3 раза ($p < 0,05$) соответственно в сравнении с контролем (109,2 ± 4,1 пг/мл) и с показателем при альбуминурической стадии заболевания. В последние годы внимание исследователей привлекает изучение роли ростовых факторов и, в частности, ТФРβ_1 в формировании сердечно-сосудистой патологии. Оценка содержания ТФРβ_1 в сыворотке крови у больных с ДН показала ее увеличение по мере прогрессирования нефропатии. Если у больных с альбуминурической стадией ДН уровень ТФРβ_1 составлял 112,4 ± 3,6, то при протеинурической стадии ДН концентрация ТФРβ_1 была достоверно выше – 124,5 ± 2,7 пг/мл. Гиперпродукция ТФРβ_1 у больных СД способствует активации пролиферации

Т- и В-лимфоцитов, экспрессии адгезивных молекул, стимулирует хемоаттракцию макрофагов и трансформацию интерстициальных фибробластов в миофибробласты. Надо отметить, что уровень ТФРβ_1 рассматривается в качестве независимого предиктора смертности в группе пациентов с хронической почечной недостаточностью [14].

Установлено наличие достоверных прямых корреляционных связей между уровнем вч СРБ и показателями ригидности сосудистого русла (СРПВ, ASI, AIx), коэффициенты корреляции соответственно составили: $r = 0,58$; $p < 0,05$; $r = 0,53$; $p < 0,05$; $r = 0,49$; $p < 0,05$. Обратная зависимость определена между уровнем вч СРБ и РТТ ($r = –0,56$; $p < 0,05$). Корреляционный анализ установил наличие прямых связей между сывороточным уровнем МСР-1 и индексами AIx, ASI, СРПВ ($r = 0,47$; $p < 0,05$; $r = 0,39$; $p < 0,05$; $r = 0,51$, $p < 0,05$ соответственно); обратная зависимость определена между уровнем МСР-1 и РТТ (r = –0,44; $p < 0,05$). Также выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем ТФРβ_1 и СРПВ ($r = 0,54$; $p < 0,05$), ТФРβ_1 и ASI ($r = 0,49$; $p < 0,05$;), ТФРβ_1 и индексами AIx, ASI ($r = 0,51$; $p < 0,05$), обратная зависимость определена между РТТ и ТФРβ_1 ($r = –0,53$; $p < 0,05$). Выявленные корреляционные взаимосвязи свидетельствуют о патогенетической роли МСР-1, вч СРБ, ТФРβ1 в прогрессировании жесткости артериального русла при ДН. На начальных этапах атеросклероза вч СРБ играет наиболее значимую роль в преобразовании макрофагов в пенистые клетки с последующим формированием липидного пятна. Существенный вклад в этот процесс вносит МСР-1, являющийся одним из цитокинов, ответственных за миграцию моноцитов в места формирования атеросклеротических бляшек. Эти процессы сопровождаются гиперпродукцией факторов роста, которые в свою очередь синтезируют и секретируют белки межклеточного матрикса (коллаген, эластин), приводя к изменению структурно-функциональных свойств сосудистого русла [11]. Определена обратная корреляционная зависимость между СРПВ, индексами ASI, AIx и СКФ ($r = –0,64$, $p < 0,05$; $r = –0,51$, $p < 0,05$; $r = –0,61$, $p < 0,05$); прямые корреляции выявлены между СРПВ, МАУ и протеинурией ($r = 0,63$, $p < 0,05$, $r = 0,52$, $p < 0,05$), что отражает существенный вклад патологической ригидности артериального русла в прогрессирование ДН.

У всех обследованных больных на фоне применения фиксированной комбинации амлодипина (10 мг) и лизиноприла (20 мг) средний уровень систолического АД не превышал 134,8 ± 4,2 мм рт. ст., диастолического – 81,4 ± 3,2 мм рт. ст. Изучение уровня МАУ и протеинурии после 6 месяцев применения комбинированной терапии показало уменьшение данных показателей на 35,1 ± 2,3 и 12,4 ± 1,2 % ($p < 0,05$) соответственно в сравнении с исходными значениями. После проведенного лечения отмечено достоверное увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с альбуминурической стадией нефропатии с 77,0 ± 5,3 до 88,9 ± 5,1 мл/мин. При протеинурической стадии ДН после терапии лизиноприлом СКФ составила 74,8 ± 4,9 мл/мин, однако достоверно не отличалась от исходной величины (71,5 ± 4,2 мл/мин); установлено также снижение суточной протеинурии до 0,8 ± 0,1 г/сут, уровень МАУ уменьшился до 109,2 ± 6,3 мг/сут ($p < 0,05$).

Определение показателей жесткости сосудистого русла на фоне лечения амлодипином и лизиноприлом показало достоверное увеличение РТТ на 9,3 ± 0,2 % у больных ДН с протеинурией и на 14,6 ± 0,4 % – у пациентов ДН с альбуминурией. Также отмечено повышение максимальной скорости нарастания артериального давления на 23,2 ± 0,2 % ($p < 0,05$) и 28,4 ± 0,4 ($p < 0,05$) соответственно у больных ДН с протеинурией и альбуминурией. Индекс ригидности при протеинурической стадии ДН после лечения снизился на 9,9 ± 0,2 % ($p < 0,05$) и на 14,5 ± 0,2 % ($p < 0,05$) – при альбуминурии, индекс аугментации у больных этих групп уменьшился соответственно в 1,7 ± 0,3 раза ($p < 0,05$) и 1,9 ± 0,2 раза ($p < 0,05$). После проведенного лечения у больных с альбуминурической стадией ДН СРПВ снизилась на 16,8 ± 0,4 % ($p < 0,05$) и на 9,1 ± 0,2 % ($p < 0,05$) – при протеинурической стадии.

Оценка уровня МСР-1 после 6 месяцев терапии у больных ДН с альбуминурической стадией показала достоверное его снижение на 48,6 ± 0,6 % ($p < 0,05$). При протеинурической стадии уменьшение содержания МСР-1составило 26,2 ± 1,8 % ($p < 0,05$); концентрация ТФРβ_1 снизилась в 1,4 ± 0,2 раза ($p < 0,05$) при альбуминурической стадии и в 1,2 ± 0,2 раза ($p < 0,05$) – при протеинурической стадии ДН. Получено достоверное снижение содержания вч СРБ в сыворотке крови у больных ДН, в большей степени при альбуминурической стадии ДН (на 58,4 ± 4,8 %, $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у исследуемых антигипертензивных препаратов плейотропных противовоспалительного и органопротективного действий, которые во многом обусловлены свойствами лизиноприла снижать продукцию ангиотензина II, обладающего цитокин-

индуцирующей активностью, приводящей к гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, ростовых факторов и т.д., определяющих активность процессов воспаления в сосудистой стенке, прогрессирование эндотелиальной дисфункции и жесткости артериального русла [10]. Механизмы противовоспалительного действия амлодипина заключаются в увеличении продукции оксида азота, обладающего мощным эндотелиопротективным и противовоспалительным влиянием, приводящим к подавлению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и макрофагов, торможению окисления ЛПНП, снижению экспрессии молекул адгезии – ICAM-1, VCAM-1 и Е селектина [13]. Что определяет эффективность корригирующего действия фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла на показатели иммунного статуса, ремоделирование сосудистого русла при ДН.

Выводы

1. У больных диабетической нефропатией имеет место повышение жесткости сосудистой стенки, прогрессирует с тяжестью заболевания.

2. Повышение содержания в сыворотке крови больных с диабетической нефропатией вч СРБ, ТФРβ_1, MCP-1 коррелирует с показателями ригидности артериального русла (скоростью распространения пульсовой волны, индексами аугментации и ригидности).

3. Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла обладает корригирующим влиянием на показатели иммунного статуса, жесткости сосудистой стенки у больных с диабетической нефропатией, большая эффективность терапии определена при альбуминурической стадии диабетической нефропатии.

Список литературы

1. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний / Э.Н. Оттева, Е.В. Клинкова, О.Г. Гарбузова и соавт. // Клин. медицина. – 2012. – № 1. – С. 4–4–12.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; под. ред. И.И. Дедова., М.В. Шестаковой. – М., 2009. – Вып. 4. – 103 с.

3. Арутюнов Г.П. Проблема гиперфильтрации в клинической практике / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Клин. нефрология. – 2009. – № 1. – С. 29–40.

4. Бондарь И.А. Ранние маркеры диабетической нефропатии / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // Клиническая нефрология. – 2010. – № 2. – С. 60–65.

5. Ведение больных сахарным диабетом и терминальной почечной недостаточностью на диализе: методические указания / под ред. И.И. Дедова и Н.А. Томилиной. – 2004. – 62 с.

6. Карпов Ю.А. Оптимальное лечение артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца: аргументы в пользу комбинации периндоприла, аргинина и амлодипина // Consilium medicum. – Т 10. – № 5. – С. 51–54.

7. Кисляк О.А. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией. / О.А. Кисляк, А.В. Стародубова. // Consilium medium. – 2009. – Т. 11., № 10. – С. 42–47.

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

9. Лукьянов М.М. Жесткость артериальной стенки, как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце. – 2010. – Т.9. – № 3(53). – С. 156–158.

10. Максимов М.Л. Возможности лабораторной диагностики в оценке активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Тер. архив. – 2010. – № 6. – С. 77–80.

11. Орлова Н.В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: автореф. дис. ... мед. наук. – М., 2008. – 49 с.

12. Ткачий Н.В. Возможные решения проблемы полиморбидности при артериальной гипертензии путем применения ингибиторов АПФ // Кардиология. – 2010. – № 22 (18). – С. 1372–1377.

13. Фомин В.В. Антагонисты кальция: на пути к расширению показаний // Терап. архив. – 2010. – № 6. – С. 72–77.

14. Шамхалова М.Ш. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете / М.Ш. Шамхалова, К.О. Курумова, М.В. Шестакова // Сах. диабет. – 2009. – № 4. – С. 61–65.

15. Aortic pressure augmentation established coronary predicts adverse cardiovascular artery disease / J.A. Chirnos, J.P. Zambrano, S. Chakko et al // Hypertension. – 2005. – № 45. – P. 980–985.

16. Libib P., Ridker P.M. Inflamation and atherosclerosis role of C-reactive protein in risk assessment / P. Libib, P.M. Ridker // Am. J. Med. – 2004. – 116. – P. 9–16.

17. Viedt C. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does in more tham simply attract monocytes? / C. Viedt, S.R. Orth // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – № 17. – P. 2043–2047.

References

1. Arterial'naya rigidnost' – marker razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij / N. Otteva, E.V. Klinkova, O.G. Garbuzova i soavt. // Klin. medicina. 2012. no. 1. pp. 4–4–12.

2. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoschi bol'nym saharnym diabetom. Pod. red. I.I. Dedova., M.V. Shestakovoj. M., 2009. Vol. 4. 103 p.

3. Arutyunov G.P. Problema giperfil'tracii v klinicheskoj praktike / G.P. Arutyunov, L.G. Oganezova // Klin. nefrologiya. 2009. no. 1. pp. 29–40.

4. Bondar I.A. Rannie markery diabeticheskoj nefropatii / I.A. Bondar, V.V. Klimontov // Klinicheskaya nefrologiya. 2010. no. 2. pp. 60–65.

5. Vedenie bol'nyh saharnym diabetom i terminal'noj pochechnoj nedostatochnost'yu na dialize. Metodicheskie ukazaniya pod red. I. I. Dedova i N. A. Tomilinoj. 2004. 62 p.

6. Karpov Y.A. Optimal'noe lechenie arterial'noj gipertonii i ishemicheskoj bolezni serdca: argumenty v pol'zu kombinacii perindoprila, arginina i amlodipina / Yu. A. Karpov // Consilium medicum. T 10. no. 5. pp. 51–54.

7. Kislyak O.A. Znachenie opredeleniya arterial'noj zhestkosti i central'nogo davleniya dlya ocenki serdechno-sosudistogo riska i rezul'tatov lecheniya pacientov s arterial'noj gipertenziej / O.A. Kislyak, A.V. Starodubova. // Consilium medium. 2009. T 11, no. 10. pp. 42–47.

8. Kobalava Z.D. Vysokoe sistolicheskoe davlenie: akcent na]lasticheskie svojstva arterij / Z.D. Kobalava, Y.V. Kotovskaya, B.A. Barkova, S.V. Villevayace // Kardiovask. terapiya i profilakt. 2006. no. 5. pp. 10–16.

9. Luk'yanov M.M. Zhestkost' arterial'noj stenki, kak faktor serdechno-sosudistogo riska i prognoza v klinicheskoj praktike / M.M. Luk'yanov, S.A. Bojcov // Serdce. 2010. T.9 no. 3(53). pp. 156–158.

10. Maksimov M.L. Vozmozhnosti laboratornoj diagnostiki v ocenke aktivnosti renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy // Ter. arhiv. 2010. no. 6. pp. 77–80.

11. Orlova N.V. Vospalenie i faktory riska serdechno-sosudistyh zabolevanij. Avtoref. d.m.n., Moskva, 2008, 49 p.

12. Tkachij N.V. Vozmozhnye resheniya problemy polimorbidnosti pri arterial'noj gipertenzii putem primeneniya ingibitorov APF // Kardiologiya. 2010. no. 22 (18). pp. 1372–1377.

13. Fomin V.V. Antagonisty kal'ciya: na puti k rasshireniyu pokazanij / V. V. Fomin // Terap. arhiv. 2010. no. 6. pp. 72–77.

14. Shamhalova M.Sh. Faktory tubulointersticial'nogo porazheniya pochek pri saharnom diabete / M.Sh. Shamhalova, K.O. Kurumova, M.V. Shestakova // Sah. diabet. 2009. no. 4. pp. 61–65.

15. Aortic pressure augmentation established coronary predicts adverse cardiovascular artery disease / Chirnos J.A., Zambrano J.P., Chakko S. et.al. // Hypertension. 2005. no. 45. pp. 980–985.

16. Libib P., Ridker P.M. Inflamation and atherosclerosis role of C-reactive protein in risk assessment / P. Libib, P.M. Ridker // Am. J. Med. 2004. no. 116. pp. 9–16.

17. Viedt S. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does in more tham simply attract monocytes? / S. Viedt, S.R. Orth // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. no. 17. pp. 2043–2047.

Рецензенты:

Никитин А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Минздравсоцразвития России, г. Воронеж;

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

Работа поступила в редакцию 10.01.2013.

УДК 616.6

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО БЕСПЛОДИЯ ПРИ ВАРИКОЗНОМ РАСШИРЕНИИ ВЕН СЕМЕННОГО КАНАТИКА

Куринов А.Н., Клюшкин И.В.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития России, Казань, e-mail: artem8383@list.ru

Негативная динамика бесплодных браков зачастую связана с патологией в мужской андрогенной системе – нарушенный антропогенез тестикул и его сосудистого звена, как итог – патологические изменения спермограммы. Однако фактор влияния вариативно измененного кровообращения в органах мошонки как прямой причине развития первичного бесплодия не имеет единого знаменателя в медицинской научной сфере. Выявление указанной связи позволит на ранних стадиях развития заболевания судить о прогнозе патологии. Выполнен многоцентровой анализ показателей кровотока в органах мошонки при различных степенях варикозного расширения вен органов мошонки методом ультразвуковой допплерографии с последующим исследованием у данных пациентов показателей спермограммы. С учетом полученного результата пациентам было рекомендовано лечение и оценен прогноз заболевания. У пациентов с варикозным нарушением кровообращения органов мошонки выявлена прямая связь вариативного изменения спермограммы. Для наглядности указанного отношения пациентам при 2, 3 степени варикозного расширения вен органов мошонки мы рекомендовали хирургическое пособие с последующим исследованием показателей спермы. В результатах определялось восстановление показателей спермограммы к норме, принятой ВОЗ. Обнаруженная взаимосвязь позволяет на ранних стадиях заболевания косвенно судить о причине развития первичного бесплодия у мужчин.

Ключевые слова: варикозное расширение вен органов мошонки, допплерография, исследование эякулята

MODERN WAYS OF DIAGNOSTICS OF PRIMARY STERILITY AT THE VARICOSE VARICOCELE

Kurinov A.N., Klyushkin I.V.

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Healthcare and Social Development, Kazan, e-mail: artem8383@list.ru

Negative dynamics of fruitless marriages is often bound to pathology in man's androgenic system – the broken anthropogeny of testicles and its vascular link, as a result pathological changes spermograms. However the influence factor variation the changed circulation in scrotum organs as to the direct reason of development of primary sterility has no uniform denominator in the medical scientific sphere. Identification of the specified communication will allow to judge at early stages of development of a disease a pathology forecast. The multicenter analysis of indicators of a blood flow in scrotum organs is made at various degrees of a varicose phlebectasia of organs of a scrotum by a method of an ultrasonic dopplerografiya, with the subsequent research at these patients of indicators spermograms. Taking into account the received result treatment was recommended to patients and the disease forecast is estimated. At patients with varicose disturbance of a circulation of organs of a scrotum direct link of variation change spermograms is taped. For descriptive reasons specified relation at 2, 3 degrees of a varicose phlebectasia of organs of a scrotum we recommended to patients a surgical grant, with the subsequent research of indicators of a semen. In results restoration of indicators spermograms to norm of accepted WHO was defined. The found interrelation allows to judge indirectly at early stages of a disease the reason of development of primary sterility at men.

Keywords: varicose phlebectasia of organs of a scrotum, dopplerografiya, ejaculate research

Отрицательная демографическая ситуация в большинстве развитых странах и прогрессирующая роль мужского фактора в бесплодных браках являются объектом пристального изучения современной андрологии. Одним из провоцирующих факторов развития первичного мужского бесплодия является проблема варикозного расширения вен органов мошонки у пациентов с патоспермией [4, 6].

Отношение рождаемости к смертности населения в Российской Федерации оценивается как критическое, причем данную тенденцию за последние два – три десятилетия можно оценить как демографический кризис [1, 3]. В этой связи Указом Президента Российской Федерации от 21.10.2005 года № 1226 «О совете при Президенте Российской Федерации по реализации приоритетных национальных проектов и демографической политике» была утверждена важнейшая национальная программа, цель которой состоит в улучшении демографической ситуации в стране.

Доказано, что более 15% всех браков являются бесплодными, доля мужского бесплодия составляет около 40% патологии репродуктивной системы [2, 12]. Данное обстоятельство показывает, что развитие репродуктивной андрологии, составной части репродуктивной медицины, необходимо рассматривать в качестве национальной стратегии комплекса мер в области организации медицинской науки и здравоохране-

ния, репродукции человека и планирования семьи в целях эффективного преодоления демографического кризиса в Российской Федерации.

Данное положение обязывает разработать и внедрить новые патогенически обоснованные технологии позволяющие диагностировать патологию на ранней стадии заболевания, желательно с раннего детского возраста, проводить четкий контроль за проводимой терапией и судить о последующем прогнозе заболевания [5, 10].

Одной из частых патологий, встречающихся при обследовании по поводу первичного бесплодия, является варикозное расширение вен органов мошонки – аномалия в сосудистой системе органов мошонки [3, 7]. Хотя ряд авторов утверждают об отсутствии связи варикозного расширения вен органов мошонки и развитием первичного бесплодия, но четких критериев, доказывающих или опровергающих данное обстоятельство, нет. В результате врач-андролог руководствуется своими личными убеждениями, а не клинически доказанными данными [8, 11].

Ультразвуковые методы обследования внесли новый вклад в изучение этиопатогенеза варикозного расширения вен органов мошонки: расширены возможности определения причины прогрессирования заболевания, выражающегося в венозном сбросе в венозное гроздьевидное сплетение [9, 12].

Но, несмотря на указанное обстоятельство, ультразвуковые методы исследования в диагностике варикозного расширения вен органов мошонки применяется недавно, многие проблемы диагностики требуют доработки. Также возникает вопрос об эффективности и «пригодности» данных, получаемых при ультразвуковом обследовании. Окончательно не выявлены количественные показатели скорости венозного кровотока при норме и патологии в органах мошонки, а также их связь с мужским бесплодием.

Цель исследования: применяя современные способы медицинской визуализации, выявить взаимосвязь степени нарушения кровотока в органах мошонки в развитии мужского бесплодия.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели, наряду с общеклиническими – сбор анамнеза, визуальный и пальпаторный осмотр – и общепризнанным инструментальным методом исследования – ультразвуковое исследование в режиме «серой шкалы» – было проведено допплерографическое исследование органов мошонки и анализ эякулята у 45 пациентов с признаками варикозного расширения вен органов мошонки на фоне первичного бесплодия. Последний анализ собирался согласно руководству ВОЗ «Исследование эякулята и спермоцервикального взаимодействия» (1999) после 3–5-дневного полового воздержания. После клинического выставленного диагноза в виде первичного бесплодия и варикозного расширения вен органов мошонки пациент заносился в одну из трех групп, признаком распределения по группам была степень изменения сосудистой стенки.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате MINDRAY DC-6, работающего в режиме реального времени и оснащенного линейным датчиком с частотой колебания 5–10 MHz. В процессе работы использовались: серошкальная визуализация, цветовое и энергетическое допплеровское картирование.

Для интерпретации полученного изображения проводили сравнение органов мошонки справа и слева.

Результаты исследования и их обсуждение

Всем пациентам в качестве алгоритма обследования было выполнено ультразвуковое исследование органов мошонки.

В режиме «серой шкалы» определяли следующую картину: толщина кожного покрова обычно составляет от 3 до 8 мм (92,12 ± 1,5 %). Органы мошонки выстилают 2 листка влагалищной оболочки, между которыми в норме визуализируется около 1–3 мл жидкости (88,7 ± 4,1 %). Неизмененные яички имеют гладкую, ровную, округлую поверхность, структура однородная, мелкозернистая, средней степени эхогенности. Придаток яичка располагается по заднему краю яичка и имеет булавовидную форму. Анатомически определяемые образования – головка, тело и хвост при ультразвуковом исследовании четкой дифференциации не имеют. Семенной канатик при ультразвуковом исследовании представлял образование в виде «шнура» толщиной от 2 до 6 мм (89,23 ± 1,1 %), средней степени эхогенности, неравномерно окрашиваемое при допплерографии.

Артериальные сосуды среди подкожно-жировой клетчатки определялись в виде структур округлой формы в поперечной плоскости и трубчатой – в продольной плоскостях. В проекции проксимального отдела семенного канатика при продольном ультразвуковом сканировании определялись трубчатые структуры толщиной от 1,0 до 3,5–4 мм (89,3 ± 0,89 %). Данные анатомические структуры – семенная вена и артерия, более детальное их различие определяли при допплерографии.

В процессе допплерографического исследования органов мошонки мы регистрировали гемодинамику в следующих сосудах: яичковая артерия, артерии семявыносящего протока и собственная внутрияичковая артерия, вены гроздевидного сплетения, где регистрировали следующие параметры: линейная скорость кровотока,

индекс пульсативности и резистивности – для артериальных сосудов, диаметр – для венозных сосудов.

В таблице мы приводим определенные нами гемодинамические параметры степени кровотока в органах мошонки в норме.

Ультрасонографические гемодинамические показатели кровотока в органах мошонки в норме ($p \leq 0,05$)

Сосуд	Линейная скорость кровотока	Индекс пульсативности	Индекс резистивности
Артерии семявыносящего протока справа	0,114 ± 0,042	0,52 ± 0,020	0,59 ± 0,022
Артерии семявыносящего протока слева	0,108 ± 0,036	0,5 ± 0,018	0,63 ± 0,013
Правой яичковой артерии	0,118 ± 0,052	0,57 + 0,02	0,61 ± 0,017
Левой яичковой артерии	0,126 ± 0,027	0,45 ± 0,12	0,56 ± 0,017
Правой паренхиматозной яичковой артерии	0,077 ± 0,012	0,67 ± 0,023	0,72 ± 0,011
Левой паренхиматозной артерии	0,071 ± 0,031	0,45 ± 0,018	0,66 ± 0,024

При ультразвуковом исследовании в режиме серой шкалы вены гроздьевидного сплетения представлены в виде эхогенативных структур, визуализирующихся в прямой проекции прямоугольной, а в поперечной проекции – округлой или овальной формах. Четкой локализации их не определяется, чаще вены «окутывают» яичко со всех сторон. В норме диаметр левой яичковой вены составляет до 3 мм.

Исследование спермограммы проводилось согласно руководству ВОЗ «Исследование эякулята и спермоцервикального взаимодействия», где четко определены критерии и стандарты качественного анализа спермы.

После клинического осмотра пациента с признаками первичного бесплодия проводили обследование на наличие варикозного расширения вен органов мошонки. В случае выявления изменения сосудистой стенки данные пациента заносились в одну из трех групп, соответствующих клинической форме заболевания.

Для первой группы пациентов, где течение патологии характеризовалось 1 стадией варикозного расширения вен органов мошонки, сонографическая картина органов мошонки в режиме серой шкалы характеризовалась признаками, идентичными для интактных органов мошонки. А при допплерографии регистрировалось 2 варианта кровотока:

1) вены семенного канатика и гроздьевидного сплетения в горизонтальном и вертикальном положении не определяются, не расширены, диаметр менее 2,78 ± 0,21 мм (87,15 ± 2,66 %). При выполнении пробы Вальсальвы ретроградного сброса не определяется;

2) вены семенного канатика и гроздьевидного сплетения в горизонтальном положении расширены 3,47 ± 0,77 мм (89,07 ± 1,27 %). При выполнении пробы Вальсальвы регистрируется ретроградный сброс крови до верхнего полюса яичка в течение 2,7 ± 0,56 с с линейной скоростью кровотока до 4,23 ± 0,48 см/с (88,28 ± 3,02 %).

Данные артериального кровотока характеризовались следующими критериями: линейная скорость кровотока и индекс резистивности в собственных яичковых артериях снижается на фоне нормальных параметров индекса пульсативности.

Показатели спермограммы были следующими: количество активноподвижных, слабоподвижных, неподвижных и патологических сперматозоидов соответствует принятому стандарту.

Вторая группа пациентов, где патологию визуально оценивали как 2 стадию варикозного расширения вен органов мошонки, сонографическая картина характеризовалась следующими признаками: в режиме серой шкалы патологических выпотов и образований не визуализировалось. Но при допплерографическом исследовании определялась следующая картина: вены семенного канатика и гроздьевидного сплетения в горизонтальном и вертикальном положении определяются, диаметр в пределах 4,13 ± 0,83 мм (92,05 ± 1,03 %). При выполнении пробы Вальсальвы определяется ретроградный сброс до середины левого яичка в течении 3,1 ± 0,33 с с линейной скоростью кровотока до 4,55 ± 0,82 см/с (84,21 ± 2,66 %).

Показатели артериального кровотока при данной форме варикозного расширения вен семенного канатика характеризовались следующими параметрами: линейная скорость кровотока и индекс резистивности в паренхиматозных яичковых артериях снижается на фоне нормальных параметров индекса пульсативности. Идентичная картина характерна и для варикозного расширения вен семенного канатика 1 степени, однако гемодинамические показатели при вари-

коцеле 2 степени более наглядны, чем при 1 степени.

Показатели спермограммы были следующими: количество активноподвижных (37,13 ± 1,52 %) и патологических (40,05 ± 0,24 %) сперматозоидов соответствует нижней границе нормы, при повышенных показателях неподвижных форм (17,24 ± 0,18 %) и нормальных показателях слабоподвижных (28,22 ± 0,32 %) сперматозоидов.

Третья группа пациентов, где течение заболевания визуально оценивалось как 3 стадия варикозного расширения вен органов мошонки, сонографическая картина в режиме серой шкалы характеризовалась следующими признаками: толщина стенки мошонки уменьшается в пределах 3,12 ± 2,86 мм. Определяются «змеевидно» деформированные вены.

Допплерографическая картина сосудов органов мошонки имела следующий вид: вены семенного канатика и гроздьевидного сплетения в горизонтальном и вертикальном положении четко визуализируются, расширены, диаметр в пределах 6,38 ± 1,24. Артериальный кровоток характеризуются следующими параметрами: линейная скорость кровотока в артерии левого семявыносящего протока, яичковой и паренхиматозной артериях снижена, на фоне нормальных параметров индекса пульсативности, но повышенного параметра индекса резистивности.

В показателях спермограммы определялся диссонанс показателей сперматозоидов, выражающийся в низком процентном содержании активноподвижных (25,71 ± 0,58 %) и высоком отношении неподвижных (23,41 ± 0,69 %) при малой численности общего количества сперматозоидов (47,23 ± 1,41 %).

Из представленных параметров отмечалось, что при варикозном расширении вен органов мошонки слева 2 и 3 степени определялись качественные изменения в спермограмме. Данным пациентам для лечения первичного бесплодия мы рекомендовали оперативное лечение с последующим повторным обследованием через 6 месяцев. Следует отметить, что показатели спермограммы улучшаются, достигая стандартов, принятых регламентом ВОЗ.

Ультразвуковое исследование при варикозном расширении вен органов мошонки в режиме серой шкалы и допплерографии позволяет получить объемную информацию о состоянии мягких тканей, кровотока яичка и придатка яичка.

В результате проведенных нами наблюдений в зависимости от показателей вариации кровотока были разграничены степени варикозного расширения вен органов мошонки. Мы выявили, что при 1 степени видимых нарушений в анализе эякулята нет, но в показателях допплерографии отмечается изменение параметров кровотока. А при 2, 3 степени, выраженной в большей дилятации проксимально расположенных венозных сосудов, при ультразвуковом исследовании в режиме серой шкалы появляются анэхогенные и/или гипоэхогенные структуры трубчатой формы, в которых при допплерографическом исследовании определяется ретроградный кровоток, свидетельствующий о несостоятельности клапанного аппарата венозной системы.

При обзоре данных спермограммы отмечается прямая закономерность изменения кровотока и степени нарушения сперматогенеза. Изменение количества активноподвижных сперматозоидов по отношению к слабоподвижным и не подвижным при 1 степени варикоцеле не отмечается, что свидетельствует, что причиной развития первичного бесплодия является иная причина. Однако при 2 степени происходит изменение качественного состава спермы, выражающееся в виде нормальных показателях активноподвижных и патологических сперматозоидов при повышенных данных неподвижных форм. Идентичная картина складывается и при 3 степени, но параметры нагляднее, т.е. происходит нарушение всего состава спермы.

Заключение

1. Исследование кровотока в органах мошонки с оценкой степени нарушения кровообращения при варикозном расширении вен семенного канатика имеет высокое прогностическое значение (чувствительность 89,2 %, специфичность 86,8 %), определяющее последующую терапию и прогноз развития осложнений.

2. Оценено изменение в спермограмме при различных степенях варикозного расширения вен органов мошонки, выражающееся в изменении качественного состава эякулята в виде снижения оплодотворяющей способности сперматозоидов (87,16 + 3,77 %) и приводящее к развитию первичного бесплодия

3. При использовании современных методов диагностики, выявлена прямая причинная зависимость развития первичного бесплодия на фоне измененного кровотока в органах мошонки.

Список литературы

1. Бавильский В.Ф., Суворов А.В., Иванов А.В. и др. // Урология, 2003. – № 6. – С. 40–42.

2. Бавильский В.Ф. Нарушения сперматогенеза у больных с варикоцеле до и после операции / В.Ф. Бавильский, А.В. Суворов, А.В. Иванов и др. // Андрол. и генит. хир. 2000. – № 1. – С. 42.

3. Божедомов В.А. Мужское иммунологическое бесплодие (этиология, патогенез, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2001.

4. Евдокимов В.В. Социальная значимость варикоцеле / В.В. Евдокимов, А.Г. Пугачев, С.В. Захариков, В.И. Ерасова // Андрология и генитальная хирургия. – 2001. – № 2. – С. 24–25.

5. Коган М.И. Варикоцеле: противоречия проблемы / М.И. Коган, А. Афоко, Д. Тампуори, А. Асанти – Асамани, О.И. Пипченко // Урология, 2009. – № 6. – С. 67–72.

6. Кузьменко В.В. Использование модифицированных алгоритмов диагностики и лечения варикоцеле / В.В. Кузьменко, К.В. Алферов // Мужское здоровье: материалы Всероссийской конф. – М., 2003. – С. 10–11.

7. Перельман В.М. Ультразвуковые исследования при варикоцеле / В.М. Перельман, В.Н. Степанов, З.А. Кадыров, М.В. Денискова // Вестник рентгенологии и радиологии, 1999. – № 1. – С. 35–40.

8. Харченко И.В. Варикоцеле: современное состояние проблемы диагностики и лечения / И.В. Харченко, В.М. Чекмарев, А.Е. Машков // Детская хирургия. – 2005. – № 3. – С. 50–53.

9. Шиошвили Т. И. Сравнительная оценка современных методов лечения варикоцеле / Т.И. Шиошвили, А.Ш. Шиошвили // Урология. – 2003. – № 3. – С. 31–36.

10. Cozzolino D.J. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair / D.J. Cozzolino, L.I. Lipshultz // Hum. Reprod. Update. – 2001. – Vol. 7, № 1. – P. 55–58.

11. Ficarra V. Antegrade scrotal sclerotherapy in the treatment of varicocrle: a prospective study / V. Ficarra, A.B. Porcaro, R. Rirhetti // Br. J. Urol. – 2002. – Vol. 89, № 3. – P. 264–268.

12. Tanrikut C. Varicocele is a risk factor for androgen deficiency / C. Tanrikut, J.M. Choy, R.K. Lee et al. // Fertil. and Steril. – 2007. – Vol. 88, № 1. – P. 386.

References

1. Bavil'skij B.F., Suvorov A.V., Ivanov A.V. i dr. Urologija, 2003. no. 6. pp. 40–42.

2. Bavil'skij V.F., Suvorov A.V., Ivanov A.V. i dr. Narushenija spermatogeneza u bol'nyh s varikocele do i posle operacii. Androl. i genit. hir. 2000. no. 1. 42p.

3. Bozhedomov V.A. Muzhskoe immunologicheskoe besplodie (jetiologija, patogenez, diagnostika, lechenie): avtoref. dis. ... d-ra. med. Nauk. Moskva, 2001.

4. Evdokimov V.V., Pugachev A.G., Zaharikov S.V., Erasova V.I. Social'naja znachimost' varikocele. Andrologija i genital'naja hirurgija. 2001. no. 2. pp. 24–25.

5. Kogan M.I., Afoko A., Tampuori D., Asanti Asamani A., Pipchenko O.I. Varikocele: protivorechija problemy. Urologija, 2009. no. 6. pp. 67–72.

6. Kuz'menko V.V., Alferov K.V. Ispol'zovanie modificirovannyh algoritmov diagnostiki i lechenija varikocele . Materialy Vserossijskoj konf. «Muzhskoe zdorov'e». Moskva. 2003. pp. 10–11.

7. Perel'man V.M., Stepanov V.N., Kadyrov 3.A., Deniskova M.V. Ul'trazvukovye issledovanija pri varikocele. Vestnik rentgenologii i radiologii. 1999. no. 1. pp. 35–40.

8. Harchenko I.V., Chekmarev V.M., Mashkov A.E. Varikocele: sovremennoe sostojanie problemy diagnostiki i lechenija. Detskaja hirurgija, 2005. no. 3. pp. 50–53.

9. Shioshvili T.I., Shioshvili A.Sh. Sravnitel'naja ocenka sovremennyh metodov lechenija varikocele. Urologija, 2003. no. 3. pp. 31–36.

10. Cozzolino D.J., Lipshultz L.I. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. Hum. Reprod. Update, 2001. Vol. 7, no. 1. pp. 55–58.

11. Ficarra V., Porcaro A.B., Rirhetti R. Antegrade scrotal sclerotherapy in the treatment of varicocrle: a prospective study. Br. J. Urol. 2002. Vol. 89, no. 3. pp. 264–268.

12. Tanrikut C., Choy J.M., Lee R.K. Varicocele is a risk factor for androgen deficiency. Fertil. and Steril., 2007. Vol. 88, no. 1. pp. 386.

Рецензенты:

Насруллаев М.Н., д.м.н., профессор, доцент кафедры клинической анатомии и амбулаторно-поликлинической хирургии, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Казань;

Ахунзянов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии с курсом факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 13.11.2012.

УДК 615.831.4 : 612.111] : 615.015.4

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Левин Г.Я., Соснина Л.Н.

ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, e-mail: larsos@mail.ru

Цель настоящего исследования – изучить реологические свойства эритроцитов, «заполненных» гепарином с помощью ультрафиолетового облучения (УФО). Исследования проведены на 20 пробах крови здоровых доноров. Гепарин добавляли к отмытым эритроцитам, которые затем подвергали воздействию УФО. Способность эритроцитов депонировать гепарин под действием УФО определяли по изменению тромбинового времени аутоплазмы. Изучали агрегацию, деформируемость и морфологию интактных эритроцитов после воздействия УФО и эритроцитов, инкубированных в растворе гепарина и обработанных УФО в течение часа (длина волны 360 нм). Выявлено, что УФО способствует депонированию гепарина внутри клеток. Исследование реологических свойств эритроцитов показало, что деформируемость эритроцитов в пробах, которые обрабатывались УФО, незначительно снижалась. Депонирование гепарина в клетках способствовало дальнейшему увеличению ригидности эритроцитов. Установлено, что степень агрегации эритроцитов под действием УФО не изменялась. Депонирование гепарина клетками приводило к повышению степени агрегации. Скорость агрегации и дезагрегации практически не отличались от исходных показателей. УФО приводило к незначительному увеличению содержания эхиноцитов. «Захват» гепарина эритроцитами не оказывал влияния на диск-сферическую трансформацию клеток. Можно заключить, что УФО эритроцитов способствует депонированию гепарина внутри клеток и в незначительной степени ухудшает их реологические свойства.

Ключевые слова: гепарин, направленный транспорт лекарств, ультрафиолетовое облучение крови, агрегация, деформируемость, морфология эритроцитов

ANALYSIS OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES MODIFIED FOR DRUG DELIVERY

Levin G.Y., Sosnina L.N.

FBGU «Nizhne-Novgorodskiy Research Institution of Traumatology and Orthopedii» Ministry of Health Russian Federation, Nizhniy Novgorod, e-mail: larsos@mail.ru

The purpose of this analysis is to study the rheological properties of erythrocytes «filled up» with heparin with the use of ultraviolet radiation (UV). The analysis have been conducted on 20 samples of healthy donors. Heparin was added to washed erythrocytes, which later on were UV subjected. The ability of erythrocytes to deposit heparin under UV was determined through the change of thrombin time of autoplasma. There have been studied aggregation, deformability and morphology of intact erythrocytes after UV process and of erythrocytes incubated in heparin solution and subjected to UV for one hour (wave length – 360 nm). It turned out that UV favours the deposition of heparin inside the cells. The study of rheological properties of erythrocytes has proved that the deformability of erythrocytes in samples subjected to UV has reduced insignificantly. The deposition of heparin within the cells promotes further increase of erythrocytes rigidity. It was determined that the aggregation degree of erythrocytes subjected to UV has not changed. The deposition of heparin by cells has increased the degree of aggregation. Practically, the velocity of aggregation and disaggregation has not differed from the initial data. UV leads to a slight increase in echinocytes. «The capture» of heparin by erythrocytes has not influenced the disk-spherical transformation of cells. It could be concluded that UV of erythrocytes promotes the deposition of heparin inside the cells and slightly deteriorates their rheologycal properties.

Keywords: heparin, drug delivery, UV of blood, aggregation, deformability and morphology of erythrocytes

Одной из важнейших проблем современной фармакологии является создание новых лекарственных форм существующих препаратов, позволяющих значительно пролонгировать их действие. Для создания новых лекарственных форм используются самые разнообразные подходы – от химической модификации препарата до заключения его в капсулы и оболочки. Среди возможных контейнеров для лекарственных препаратов особое место занимают естественные контейнеры – клетки крови человека, в которые при определенных условиях может быть введена большая доза препарата без заметного ущерба для жизни клетки. Для этих целей наиболее часто применяются эритроциты [10].

Основная особенность и преимущество аутоэритроцитов в качестве транспортной формы лекарства – абсолютная биосовместимость с организмом человека. Не вызывающие побочных эффектов и отсроченных аллергических реакций эритроциты достаточно долго циркулируют в организме. Так как их объем относительно велик, а побочные эффекты практически отсутствуют, то доза депонированного в нем лекарства может быть доведена до уровня, во много раз

превышающего его переносимость при непосредственном, например, внутривенном или внутримышечном введении [8].

Включение лекарственных средств в эритроциты может осуществляться путем обратимого гипоосмотического лизиса клеток с образованием пор в клеточной мембране, при индукции эндоцитоза за счет повышения проницаемости клеточной мембраны, при помещении клеток в электрическое поле высокого напряжения [10, 13]. Широкому применению данных методов в клинике препятствуют технические трудности воспроизведения. Кроме того, их недостатком является заметное повреждение эритроцитов в ходе длительных и травматичных для клеток процедур [3, 10, 11].

Мы предложили новый метод модификации мембран эритроцитов для направленного транспорта лекарственных веществ с помощью ультрафиолетового облучения (УФО). Показано, что ультрафиолетовое облучение крови (УФО) повышает проницаемость мембран эритроцитов [4, 12]. Поэтому можно полагать, что при этом повышается их способность депонировать лекарственные препараты. Большое значение имеет то, что УФО широко используется в клинической практике. Для «заполнения» эритроцитов лекарственными веществами УФО до сих пор не использовалось. Изменяются ли при этом функциональные свойства эритроцитов – также остается невыясненным.

Цель настоящего исследования – изучить реологические свойства (деформируемость, агрегацию) и морфологию эритроцитов, «заполненных» лекарственным веществом (гепарином) с помощью УФО.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 20 пробах крови здоровых доноров. В качестве лекарственного вещества, которым «заполняли» эритроциты, использовали гепарин производства ОАО «Синтез» (г. Курган).

Способ повышения проницаемости мембраны эритроцитов для депонирования клетками лекарственных средств осуществляли следующим образом. Кровь для исследований забирали из кубитальной вены с помощью вакутайнеров (Standardplus & Medical Co., Ltd) в 3,8 % цитрат натрия. Для выделения эритроцитарной массы центрифугировали кровь в течение 20 минут при 3000 об/мин. Удаляли тромбоцитарно-лейкоцитарную пленку. Плазму в дальнейшем использовали для определения наличия гепарина в эритроцитах. Отмывали эритроциты один раз в физиологическом растворе. Удаляли супернатант и разливали оставшуюся суспензию эритроцитов по 0,5 мл в четыре пробирки. Затем в первую и третью пробирку добавляли 1 мл физиологического раствора, во вторую и четвертую – 1 мл раствора гепарина, разведенного в физиологическом растворе (4000 МЕ гепарина и 1,5 мл физиологического раствора). Суспензию эритроцитов (с физиологическим раствором) из третьей пробирки и суспензию эритроцитов (с гепарином) из четвертой пробирки подвергали воздействию ультрафиолетового облучения (УФО) с длиной волны 360 нм в течение часа с помощью аппарата ОВК-03-07 («Кварцприбор», Санкт-Петербург). После этого суспензию эритроцитов во всех пробирках отмывали физиологическим раствором 3 раза для удаления гепарина, оставшегося вне клеток. Далее часть отмытых эритроцитов из всех проб гемолизировали 0,5 мл дистиллированной воды. Затем 0,1 мл полученного гемолизата из каждой пробирки смешивали с 0,1 мл аутоплазмы. Измерение тромбинового времени свертывания плазмы производили на 1-канальном коагулометре BC-1 «Sticker Elektronik» (Германия). Для этого 0,1 мл полученной смеси плазмы крови и гемолизата эритроцитов помещали в кювету коагулометра, инкубировали 1 минуту при 37 °С, после чего добавляли 0,1 мл тромбина (производство НПО РЕНАМ).

Проводили исследования реологических свойств оставшихся негемолизированных эритроцитов во всех пробах.

Агрегацию и дезагрегацию эритроцитов исследовали на приборе собственной конструкции [9], в котором использован принцип, предложенный H. Schmid-Schonbain et. al. [14]. В данном приборе клетки крови помещают в камеру между двумя плоскопараллельными пластинами, вращающимися навстречу друг другу. Процесс агрегации и дезагрегации эритроцитов регистрировали на самописце (по изменению оптической плотности) после гидродинамического перемешивания суспензии клеток и остановки вращения. По полученной агрегатограмме рассчитывали следующие параметры агрегации: максимальную амплитуду M_A (показатель степени агрегации), амплитуду через 40 с после начала агрегации – A_{40} и время, за которое достигается половина максимальной амплитуды $T_{1/2}$ (показатели скорости), степень дезагрегации – при скоростях сдвига 10 c^{-1}(D_{10}), 15 c^{-1} (D_{15}), 20 c^{-1} (D_{20}). Деформируемость эритроцитов определяли в ригидометре собственной конструкции [1]. Принцип метода заключается в том, что в сдвиговом потоке, создаваемом между двумя коаксиальными цилиндрами, создается такое напряжение сдвига, при котором деформации (вытяжению) подвергаются наиболее деформабельные эритроциты [2]. Оценка деформируемости эритроцитов осуществлялась по соотношению деформируемых (вытянутых) и недеформируемых эритроцитов в микроскопе Primo Star Carl Zeiss (Германия) при увеличении х/000. Кроме оценки общей деформируемости эритроцитов определяли ее степень по количеству максимальной и средней деформации (вытяжению) эритроцитов.

Метод исследования морфологии эритроцитов заключался в фиксации эритроцитов 0,3 % глутаральдегидом (Scharlau Chemie S.A., Испания) и дальнейшем изучении их формы в микроскопе Primo Star Carl Zeiss (Германия) при увеличении х/000. Определялось количество дискоцитов, эхиноцитов и стоматоцитов.

Полученные данные обрабатывали с помощью метода непараметрической статистики с применением критерия парных сравнений Вилкоксона при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. За уровень статистической значимости принято $p = 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали проведенные исследования, тромбиновое время свертывания плазмы, в которую добавляли гемолизат отмытых эритроцитов, инкубированных с физиологическим раствором, или гемолизат эритроцитов, инкубированных с гепарином, практически одинаково. Это свидетельствует как о том, что гепарин не проникает внутрь интактных эритроцитов, так и о том, что трехкратное отмывание красных клеток крови полностью его удаляет с поверхности мембран. В пробе, где к плазме добавляли гемолизат эритроцитов, полученный после воздействия УФО на их суспензию с гепарином, время свертывания плазмы увеличивалось в среднем на 30 % ($p < 0,05$). Этот эффект сохранялся, несмотря на то, что после ультрафиолетового облучения эритроциты трижды отмывали от гепарина физиологическим раствором. Полученные данные свидетельствуют о том, что УФО эритроцитов, находящихся в физиологическом растворе, содержащем гепарин, приводит к депонированию последнего внутри клеток.

Далее проводили исследования реологических свойств негемолизированных эритроцитов.

Одним из важных реологических свойств эритроцитов является степень их деформируемости, которая связана с вязко-эластичностью мембранного цитоскелета, вязкостью цитоплазмы клетки и соотношением объема и площади поверхности [7]. Благодаря этому свойству эритроциты могут проникать в кровеносные сосуды меньшего, чем они сами, диаметра и таким образом обеспечивать эффективность их транспорта и оксигенацию тканей. Как показали проведенные нами исследования, деформируемость эритроцитов в пробах, которые в течение 1 часа обрабатывались УФО, снижалась хотя и статистически достоверно, но незначительно (табл. 1). При этом наблюдаемое повышение регидности эритроцитов, «заполненных» гепарином, было обусловлено в основном уменьшением количества наиболее деформируемых клеток. Следует отметить, что деформируемость эритроцитов, «заполненных» гепарином, была на 4 % ниже, чем у клеток, которые подвергались обработке только УФО. Это могло быть связано с тем, что гепарин, поступая в клетку, увеличивает объем внутриклеточной жидкости. Как следствие, усиливается механическое напряжение мембраны, которое приводит к снижению деформируемости эритроцитов [5].

Таблица 1

Изменение деформируемости и морфологии эритроцитов при депонировании клетками гепарина

	Деформируемость эритроцитов (%)			Морфология эритроцитов (%)		
	общая	сильно	средне	дискоциты	эхиноциты	стоматоциты
1-я проба (контроль): эритроциты + физиологический раствор	83,00 ± 4,74	51,35 ± 12,76	31,64 ± 10,63	88,15 ± 5,56	11,15 ± 5,09	0,76 ± 0,83
2-я проба: эритроциты + гепарин	81,6 ± 4,89	47,47 ± 8,73	34,13 ± 8,35	87,90 ± 4,93	10,36 ± 5,26	0,82 ± 0,87
3-я проба: эритроциты + физиологический раствор + УФО	79,92 ± 4,05 *	43,38 ± 7,46*	35,62 ± 6,00*	84,77 ± 5,23*	13,54 ± 5,08*	0,92 ± 0,95
4-я проба: эритроциты + гепарин + УФО	76,67 ± 5,31*•	37,83 ± 8,78*•	36,83 ± 7,49	84,33 ± 4,87*	14,83 ± 4,76*•	0,83 ± 1,03

Примечания:
* – $p < 0,05$, сравнение с контролем, критерий Вилкоксона;
• – $p < 0,05$, сравнение 3-ей и 4-ой пробы, критерий Вилкоксона.

Было установлено, что морфологические свойства эритроцитов изменялись также незначительно. При этом наблюдалось небольшое увеличение количества эхиноцитов (табл. 1). Важно, что количество дискоидных форм эритроцитов в пробах, обработанных УФО с гепарином и без него, оставалось одинаковым. Известно, что биологическое действие УФО обусловлено способностью молекул веществ, входящих в состав клеток живых организмов, поглощать кванты излучения и вследствие этого вовлекаться в различные фотохимические реакции, изменяющие их строение и функ-

ции [12]. В то же время нами показано, что более 80% эритроцитов, обработанных УФО, имели форму дискоцитов, и лишь около 14% клеток – эхиноцитов, которые, как известно, являются обратимой формой и могут при определенных условиях свободно трансформироваться обратно в дискоциты [5, 6].

Установлено, что степень агрегации эритроцитов, «загруженных» гепарином, увеличивалась, хотя скорость агрегации и дезагрегации практически не отличались от исходных показателей (табл. 2).

Таблица 2

Изменение агрегации эритроцитов при депонировании клетками гепарина

	Агрегация эритроцитов			Дезагрегация эритроцитов		
	Степень агрегации (мм)	Скорость агрегации		Скорость сдвига D_{10} (%)	Скорость сдвига D_{15} (%)	Скорость сдвига D_{20} (%)
		A_{40} (мм)	$T_{1/2}$(с)			
1-я проба (контроль): эритроциты + физиологический раствор	103,90 ± 6,82	67,50 ± 11,58	22,60 ± 11,39	32,90 ± 14,78	62,10 ± 15,74	75,10 ± 13,22
2-я проба: эритроциты + гепарин	103,80 ± 10,59	65,50 ± 14,01	24,80 ± 12,15	35,20 ± 19,42	59,30 ± 14,74	70,20 ± 12,42
3-я проба: эритроциты + физиологический раствор + УФО	104,40 ± 10,89	62,30 ± 12,04*	27,40 ± 9,98*	41,90 ± 18,68	55,70 ± 20,19	69,70 ± 13,89
4-я проба: эритроциты + гепарин + УФО	111,00 ± 5,06*	67,60 ± 12,52	22,80 ± 10,38˙	40,00 ± 17,47	58,50 ± 16,35	68,20 ± 13,69

Примечание:
* – $p < 0,05$, сравнение с контролем, критерий Вилкоксона;
˙ – $p < 0,05$, сравнение 3-ей и 4-й пробы, критерий Вилкоксона.

В методах направленного транспорта имеет большое значение не только депонирование эритроцитами лекарственных веществ, но и возможность их дальнейшего высвобождения. Это часто представляет серьезную проблему и связано с чрезвычайной устойчивостью эритроцитов in vivo [15]. Исходя из полученных нами результатов можно заключить, что использование УФО для депонирования эритроцитами гепарина приводит к незначительному изменению их гемореологических свойств, которое может даже способствовать его высвобождению в зонах микроциркуляции.

Выводы

1. УФО эритроцитов, находящихся в физиологическом растворе, содержащем гепарин, приводит к депонированию последнего внутри клеток.

2. Применение УФО для депонирования эритроцитами гепарина приводит к незначительному изменению их гемореологических свойств – увеличению степени их агрегации, повышению ригидности и дисксферической трансформации.

Список литературы

1. А.с. № 1363065 Россия, МКИ J01N 33/14. Устройство для деформации эритроцитов в сдвиговом потоке / Левин Г.Я., Яхно В.Г., Царевский Н.Н., Котяева Н.П.; опубл. 30.12.1987. бюл. № 48 (заявка № 3954988/28-14 от 16.09.1085).

1. А.с. № 1377111 Россия, МКИ А61 К35/14. Способ определения деформируемости эритроцитов / Левин Г.Я., Царевский Н.Н., Котяева Н.П.; опубл. 29.02.1988. бюл. № 8 (заявка № 3938707/28-14 от 30.07.1985).

3. Жумадилов Ж.Ш., Макаренкова Р.В. Особенности включения некоторых антибиотиков в эритроцитарные тени – систему целенаправленной доставки химиотерапевтических препаратов // Антибиотики и химиотерапия. – 1990. – № 11. – С. 54–56.

4. Изменение активности ферментов антиоксидантной системы в эритроцитах при УФ-облучении крови больных с септическими осложнениями / А.В. Климович, О.Б. Олексюк, О.А. Сенькович, А.Г. Кутько, Г.И. Левашенко, В.В. Кирковский, Слобожанина Е.И. // Тез. IV фотобиологов России – Саратов, 2005. – С. 65–67.

5. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.: ил. + 8 с. цв. вкл.

6. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрина Н.Х. Реология крови. – М.: Медицина. 1982. – 272 с., ил.

7. Муравьев А.В., Чепоров С.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови):

монография / А.В. Муравьев, С.В. Чепоров. – Ярославль: Изд-во ЯГПУ, 2009. – 178 с.

8. Николаев А. Л., Чичерин Д. С., Мелихов И. В. Соносенсибилизация материалов для направленного транспорта лекарственных веществ // Рос. хим. ж. – 2002. – 46, № 3. – С. 75–79.

9. Пат. 2278381 РФ. Устройство для исследования агрегации тромбоцитов [Текст] / Левин Г.Я., Модин А.П., Кудрицкий С.Ю., Соснина Л.Н. (РФ). – № 2005100408/14; заявл. 11.01.05; опубл.20.06.06, Бюл. № 17.

10. Сарбаш В.И., Тихонова А.Г., Вуймо Т.А., Дербов А.Л., Александрович Ю.Г., Бутылин А.А., Витвицкий В.М., Аттауллаханов Ф.И. Эритроциты – носители лекарственных препаратов // Рос. хим. ж. – 2007. – т. LI, № 1. – С. 143–149.

11. Тайгулов Е.А. Направленный транспорт антибиотиков в аутологичных эритроцитарных тенях в комплексном лечении больных острым холециститом пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Алма-Ата, 1991. – 16 с.

12. Черний В.И., Шраменко Е.К., Степанюк В.А. Ультрафиолетовое облучение крови: современные представления // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2003. – № 3.

13. Colowick S.P., Kaplan N.O. Erythrocyte Engineering for Drug Delivery and Targeting Section III Cellular Carrier. In: Methods in Enzymology. Eds. R. Green, K.J. Widder. – San Diego: Academic Press, 1987. – P. 217–325.

14. Schmid-Schönbein H., Gosen J.V., Heinrich L. et al. Counter-rotating «rheoscope chamber» for the study of the microrheology of blood cell aggregation by microscopic observation and microphotometry / H.Schmid-Schönbein et al. – Microvasc Res. – 1973. – Vol. 6. – P. 366–376.

15. William G. Pitt, Dr., Ghaleb A. Husseini, Dr., and Bryant J. Staples Ultrasonic Drug Delivery – A General Review // Expert Opin Drug Deliv. – 2004. – Vol. 1 № 1. – P.37–56.

References

1. A.s. № 1363065 Rossija, MKI J01N 33/14. Ustrojstvo dlja deformacii jeritrocitov v sdvigovom potoke / Levin G.Ja., Jahno V.G., Carevskij N.N., Kotjaeva N.P.; opubl. 30.12.1987. bjul. № 48 (zajavka № 3954988/28-14 ot 16.09.1085).

2. A.s. № 1377111 Rossija, MKI A61 K35/14. Sposob opredelenija deformiruemosti jeritrocitov / Levin G.Ja., Carevskij N.N., Kotjaeva N.P.; opubl. 29.02.1988. bjul. № 8 (zajavka № 3938707/28-14 ot 30.07.1985).

3. Zhumadilov Z.S., Makarenkova R.V. Osobennosti vkljuchenija nekotoryh antibioti-kov v jeritrocitarnye teni – sistemu celenapravlennoj dostavki himioterapevtiche-skih preparatov // Antibiotiki i himioterapija. 1990. no. 11. pp. 54–56.

4. Klimovich A.V., Oleksjuk O.B., Sen'kovich O.A., Kut'ko A.G., Levashenko G.I., Kir-kovskij V.V., Slobozhanina E.I. Izmenenie aktivnosti fermentov antioksidantnoj sistemy v jeritrocitah pri UF-obluchenii krovi bol'nyh s septicheskimi oslozhne-nijami // Tez. IV fotobiologov Rossii Saratov, 2005. pp. 65–67.

5. Kuznik B.I. Kletochnye i molekuljarnye mehanizmy reguljacii sistemy gemostaza v norme i patologii: monografija / B.I. Kuznik. Chita: Jekspress-izdatel'stvo, 2010. 832 p.: il. + 8s. cv. vkl.

6. Levtov V.A., Regirer S.A., Shadrina N.H. Reologija krovi. M.: Medicina. 1982. 272 p., il.

7. Murav'ev A.V., Cheporov S.V. Gemoreologija (jeksperemental'nye i klinicheskie as-pekty reologii krovi) [Tekst]: monografija / A.V. Murav'ev, S.V. Cheporov. Jaroslavl': Izd-vo JaGPU, 2009. 178 p.

8. Nikolaev A.L., Chicherin D.S., Melihov I.V. Sonosensibilizacija materialov dlja napravlennogo transporta lekarstvennyh veshhestv // Ros. him. zh. 2002. 46, no. 3. pp. 75–79.

9. Pat. 2278381 RF, Ustrojstvo dlja issledovanija agregacii trombocitov [Tekst] / Le-vin G.Ja., Modin A.P., Kudrickij S.Ju., Sosnina L.N. (RF). no. 2005100408/14; zajavl. 11.01.05; opubl.20.06.06, Bjul. no. 17.

10. Sarbash V.I., Tihonova A.G., Vujmo T.A., Derbov A.L., Aleksandrovich Ju.G., Butylin A.A., Vitvickij V.M., Attaullahanov F.I. Jeritrocity – nositeli lekarstvennyh preparatov // Ros. him. zh. 2007. t. LI, no. 1. pp. 143–149.

11. Tajgulov E.A. Napravlennyj transport antibiotikov v autologichnyh jeritrocitar-nyh tenjah v kompleksnom lechenii bol'nyh ostrym holecistitom pozhilogo i starche-skogo vozrasta: Avtoref. Diss.: kand.med. nauk. Alma-Ata 1991. 16 p.

12. Chernij V.I., Shramenko E.K., Stepanjuk V.A. Ul'trafioletovoe obluchenie krovi: sovremennye predstavlenija // Bil', zneboljuvannja i intensivna terapija. 2003. no. 3.

13. Colowick S.P., Kaplan N.O. Erythrocyte Engineering for Drug Delivery and Targeting Section III Cellular Carrier.In: Methods in Enzymology. Eds. R.Green, K.J. Widder.San Diego: Academic Press, 1987, pp. 217–325.

14. Schmid-Schönbein H., Gosen J.V., Heinrich L. et al. Counter-rotating «rheoscope chamber» for the study of the microrheology of blood cell aggregation by microscopic observation and microphotometry / H. Schmid-Schönbein et al. Microvasc Res. 1973. Vol. 6. pp. 366–376.

15. William G., Pitt Dr., Ghaleb A., Husseini Dr., Bryant J. Staples Ultrasonic Drug Delivery – A General Review // Expert Opin Drug Deliv. 2004. Vol.1 no. 1. pp. 37–56.

Рецензенты:

Кузник Б.И., д.м.н., профессор, почетный заведующий кафедрой нормальной физиологии, ГБОУ ВПО ЧГМА, г. Чита;

Малышев Е.С., д.м.н., профессор кафедры хирургии ФПКВ, ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.

УДК 616.2- 053.4:313.14

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ 14 ЛЕТ В УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Малых Д.А., Малых А.Л.

ФГБОУ «Ульяновский государственный университет» Ульяновск, e-mail: malykh_d@mail.ru;
ГУЗ «Детская городская поликлиника № 1», Ульяновск, e-mail: lpu019@mail.ri

Представлены собственные данные по изучению состояния здоровья 440 подростков 14 лет, прошедших ежегодную диспансеризацию в рамках региональной целевой программы «Модернизация здравоохранения Ульяновской области 2011–2012». Установлена высокая распространенность болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (74,2%), болезней эндокринной системы, расстройств питания и обмена веществ(51,8%),болезней глаз и его придаточного аппарата (31,8%). Все подростки с первичной выявленной заболеваемостью были направлены на дообследование и реабилитацию. Выявленные изменения были учтены при формировании мероприятий программы модернизации на 2013–2014 гг.

Ключевые слова: диспансеризация, подростки, модернизация здравоохранения, состояние здоровья

HEALTH-CONDITION OF YOUNG PEOPLE FOR 14 YEARS IN THE ULYANOVSK REGION

Malykh D.A., Malykh A.L.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: malykh_d@mail.ru;
Children's Polyclinic № 1, Ulyanovsk, e-mail: lpu019@mail.ri

Presented data on the health status of 440 adolescents 14 years since the annual check-up in the regional target program «Modernization of the health of the Ulyanovsk region 2011–2012». The high prevalence of diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (74,2%), endocrine, nutritional and metabolic disorders (51.8%), diseases of the eye and adnexa (31,8%). All adolescents with primary detection of disease have focused on further examination and rehabilitation. The detected changes were taken into account in the formation of the modernization program of activities for 2013–2014.

Keywords: clinical examination, adolescents, modernization of health, health

В последние годы в Российской Федерации отмечаются позитивные изменения в состоянии здоровья детского населения. К этому следует отнести стабилизацию уровня заболеваемости первого года жизни, снижение младенческой смерти до уровня 7,9 на 1000 новорожденных детей, понижение уровня детской смертности. Кроме того, отмечается определенное улучшение качества медицинской помощи подросткам после принятия приказа МЗРФ № 154 от 05.05.1999 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста», когда подростки стали получать первичную медико-санитарную помощь в детских лечебных учреждениях [5, 6].

Однако полностью негативные тенденции состояния здоровья детей в стране не преодолены: остается низким уровень рождаемости, в первую очередь, коэффициент суммарной рождаемости составляет 1,6 при простом воспроизводстве населения, а должен составлять не менее 2,16 [6].

Кроме того, сохраняется высокий уровень хронической патологии в старшем подростковом возрасте (60%), увеличилась распространенность социально значимых заболеваний в детской популяции, что сопровождается недостоверным снижением регистрации в подростковом возрасте психических расстройств, новообразований болезней органов пищеварения [4, 6]. В связи с этим была принята федеральная целевая программа «Сохранение и укрепления здоровья детей старшего подросткового возраста», в рамках которой с 2011 г. в регионах должна проводиться ежегодная диспансеризация подростков 14 лет. Порядок проведения данного профилактического мероприятия регламентирован информационным письмом МЗСР РФ№ 15-2/10/2-6334 от 30.06.2011. Финансирование диспансеризации подростков в регионе осуществляется в рамках реализации областной целевой программы «Модернизации здравоохранения Ульяновской области 2011-2012», утвержденной постановлением Правительства Ульяновской области от 30.03.2011№ 12/133П.

Цель исследования – изучить результаты диспансеризации подростков 14 лет, определить структуру первичной заболеваемости наиболее распространенными болезнями и разработать предложения по изменениям в региональной программе модернизации здравоохранения по результатам исследования.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования и источником информации явились данные государственной статистики Ульяновской области за 2008–2011 г., опубликован-

ные в сборниках годовых отчетов. В состав медицинской комиссии на проведение диспансеризации подростков были включены 9 узких врачей-специалистов в том числе детский хирург, уролог-андролог, невролог, детский эндокринолог, офтальмолог, гинеколог, стоматолог. Всем подросткам был проведен комплексный осмотр, в который были включены клинические и биохимические анализы крови и мочи, проводилось определение уровня половых гормонов и гормонов щитовидной железы (по показаниям). В алгоритм обследования были включены электрокардиография, ультразвуковое исследование мошонки (для мальчиков) и органов малого таза (для девочек), допплерография почечных сосудов (по показаниям). Всем подросткам проводилось анкетированию по качеству жизни и состоянию здоровья. В объем обследования вошли 440 подростков, достигших 14 лет, посещающих школьные образовательные учреждения. Из них число мальчиков составило 228 (51,8 % ± 3,2 %), девочек – 212 (48,2 % ± 3,2 %)

При выявлении случаев первичной заболеваемости подросткам проводилось дообследование на амбулаторно-поликлиническом этапе. По итогам диспансеризации все подростки были разделены на 5 групп здоровья на основании данных опроса, анамнеза клинического и лабораторного обследования. Электрокардиография проводилась на трехканальном электрокардиографе «Shiller» (Германия), ультразвуковое исследование осуществлялось на сканере «SonoScape-5500» (Корея) с использование конвексного датчика C344 с частотой 3–5,4 Мгц и линейного датчика L741 с частотой 7–13 Мгц для исследования у мальчиков. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программы «Statictica 6.0», были применены методы непараметрической статистики и факториального анализа, адекватные поставленным задачам. Разность показателей считалась достоверной при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка состояния здоровья подростков оценивалась на основании жалоб по степени выявляемости морфофункциональной патологии, данных лабораторных и инструментальных методов диагностики. По результатам выявляемости первичной заболеваемости на 1-м месте были заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани (74,2 %), на 2-м месте – болезни эндокринной системы, расстройств питания и обмена веществ (51,8 %), на 3-м месте – болезни глаз и его придаточного аппарата (31,8 %) (табл. 1).

Таблица 1

Частота распространенности патологии у подростков 14 лет в исследовании

Выявленная патология	Установленная заболеваемость во время диспансеризации				Установленная первичная во время диспансеризации			
	Всего, абс.	%	В т.ч. мальчики		Всего, абс.	%	В т.ч. мальчики	
			Абс.	%			Абс.	%
Болезни эндокринной системы	226	52	114	50,4	216	49	110	50,9
Болезни глаз и его придаточного аппарата	140	31,8	95	26,8	53	12,1	38	9,8
Болезни уха и сосцевидного отростка	87	19,7	28	7,6	59	13,4	21	5,9
Болезни нервной системы	67	15,2	43	10,1	20	4,5	15	3,8
Болезни мочеполовой системы	31	7,6	16	3,8	9	1,7	8	1,4
Болезни костно-мышечной системы	326	74,2	187	41,4	25	5,7	23	5,2
Болезни полости рта и зубов	208	43,7	129	31,2	77	17,5	60	12,8
Болезни органов дыхания	27	6,8	19	4,8	3	0,6	-	-

Анализ представленных данных в табл. 1 показал, что всего было зарегистрировано 1198 случаев заболеваний синдромов различных морфофункциональных изменений, в том числе впервые 511 случаев, что составило 42,6 %, и у одного подростка регистрировалось в среднем 2,7 заболевания. Различий в распространенности патологии в зависимости от пола подростков установлено не было. В структуре общей заболеваемости у мальчиков преобладали нарушения костно-мышечной системы, патологии полости рта, болезни глаз, а у девочек – патологии уха и его сосцевидного отростка.

Проведенное ультразвуковое исследование показало высокую выявляемость изменений щитовидной железы (34,4 %), в том числе впервые эти изменения были выявлены у 26,4 % обследованных детей. Уровень гормона щитовидной железы – тироксина общего – составил 106,4 ± 38, нмоль/л. При этом у 19 подростков отмечалось достоверное увеличение данного гормона ($P < 0,05$) по сравнению с возрастной нормой.

При УЗИ органов малого таза морфофункциональные изменения репродуктивной сферы были установлены лишь у 3 % девочек, а уровень половых гормонов не превышал норму у 93 % обследованных.

Подростковый возраст – один из критических этапов жизни ребенка, когда формируется соматическое и репродуктивное здоровье. В этот период появляются первые изменения в деятельности нервной систе-

мы и сердечно-сосудистой системы, что усугубляется появлением неадекватных поведенческих реакций, изменением питания и образа жизни [1, 3]. Все это приводит к нарушениям метаболических процессов в сократительной и проводящей системе сердца, что было выявлено по результатам электрокардиологического скрининга (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ЭКГ	Всего		В т.ч. мальчики		Первичная выявляемость		В т.ч. мальчики	
	Абс.	%	Абс.	%	Всего Абс.	%	Всего	Абс.
Суммарное количество	149	34,0	53	12,0	46	12,1	9	1,8
Нарушение ритма	58	13,2	16	3,0	15	3,9	2	0,4
Синусовая тахикардия	27	6,1	6	1,3	4	1,0	2	0,4
Нарушение проводимости импульсов	18	4,1	13	2,8	9	2,2		
Снижение восстановительных процессов	24	5,4	6	1,3	9	2,2	3	0,6
Синусовая аритмия	10	2,5	7	1,5	5	1,2		
Неполная блокада правой ножки пучка Гисса	8	2,0	3	0,6	3	0,6	1	0,2
Синдром ранней реполяризации	4	1	2	0,4	1	0,3	1	0,2

Анализ частоты выявления изменений ЭКГ показал высокую распространенность нарушений ритма сердца (13,2%) и 6,1% – синусовую тахикардию. Вся выявленная патология проводящей системы сердца потребовала дальнейшего динамического наблюдения у детского кардиолога.

Анализ состояния здоровья подростков 14 лет показал необходимость внесения изменений в региональную программу модернизации здравоохранения в разделе мероприятия «Охрана материнства и детства», что потребовало открытия кабинетов здоровья в школах для профилактики и оздоровления детей с патологией костно-мышечной системы, нервной и сердечно-сосудистой систем. Кроме того, потребовалось приобретение медицинского оборудования для диагностики патологии внутренних органов и дополнительной подготовки врачей – эндокринологов, ортопедов, кардиологов.

Заключение

Результаты диспансеризации подростков 14 лет в рамках проведенной региональной «Программы модернизации здравоохранения» показало неудовлетворительное состояние здоровья обследованных. В исследованной популяции не оказалось здоровых детей, 69,6% подростков имеют разнообразные функциональные отклонения в соматическом и физическом развитии. Почти у каждого третьего подростка (29%) сформировалось хроническое заболевание, что требует диспансеризации и оздоровления по месту жительства или учебы. При этом один процент подростков требуют госпитализации в условиях круглосуточного стационара. В структуре первичной заболеваемости преобладают подростки с ожирением (13,4%), высокорослостью (11,8%) белково-энергетической недостаточностью (4,7%), а также подростки (4,5%) с патологией сердечно-сосудистой системы. Выявленные особенности состояния здоровья детей были учтены при внесении изменений в программу модернизации здравоохранения Ульяновской области на 2013–2014 гг.

Список литературы

1. Альбицкий В.Ю., Макеев Н.И., Антонов Е.В. Теоретические подходы к составлению программы (анкеты) исследования здоровьесберегающего поведения подростков 15–17 лет // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 23–25.

2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии // Избранные очерки. – М., 2005. – С. 192.

3. Малых А.Л., Малых Д.А. Нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с хроническим запором и энкопрезом // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 108–111.

4. Хидиатуллина Р.К., Малиевский В.А. Современные тенденции состояния здоровья юношей допризывного возраста Республики Башкортостан // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 3. – С. 225–226.

5. Юрьев В.К., Голованов А.В., Рубин А.Д. Некоторые проблемы организации стационарной помощи подросткам // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 8–10.

6. Яковлева Т.В., Баранов А.А. Проблемы и задачи по охране здоровья детей России // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 7–10.

References

1. AlbickijV.J., MakeevN.I., Antonov E.V. Teoriticheskie podhody k sostavleniju programmy (ankety) issledovanija zdorov'e sberegajuwegopo vedenija podrostkov 15–17 le t// Voprosy sovremennoj pediatrii. 2009. T.8, no. 4. pp. 23–25.

2. Baranov A.A., Albickij V.J. Social'nyei organizacionnye problemy pediatrii. Izbrannye ocherki. M., 2005. pp. 192.

3. Malykh A.L., Malykh D.A. Narushenija funkcionalnogo sostojanija serdechno-sosudistoj sistemy u deteji podrostkov s hronicheskim zaporom i jenkoprezom // Fundamental'nye issledovanija. 2011. no. 6. pp. 108–111.

4. Hidiatullina R.K., Malievskij V.A. Sovremennye tendencii sostojanija zdorov'ja junoshej doprizyvnogo vozrasta respubliki Bashkortostan // Voprosysovremennoj pediatrii. 2010. no. 3. pp. 225–226.

5. Juriev V.K., Golovanov A.V., Rubin A.D. Nekotorye problemy organizacii stacionarnoj pomowi podrostkam // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2006. T.5, no. 4. pp. 8–10.

6. Jakovleva T.V., Baranov A.A. Problemy i zadachi po ohrane zdorov'ja detej Rossii // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2011. no. 2. pp. 7–10.

Рецензенты:

Кан Н.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой постдипломного образования и семейной медицины ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Потатуркина-Нестерова Н.И., д.м.н., профессор, заведующая курсом микробиологии кафедры клинической фармакологии, ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 21.11.2012.

УДК 616.728.4-007.248:612.821

СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНОЙ СФЕРЫ У БОЛЬНЫХ ДЕФОРМИРУЮЩИМ АРТРОЗОМ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА

Момбеков А.О., Лемещенко А.В., Войцицкий А.Н., Парфенов Ю.А.

ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: vmeda.spb@mail.ru

В статье изложены результаты исследования, направленного на выявление наиболее часто встречающихся при деформирующем артрозе голеностопного сустава когнитивных нарушений, а именно: нарушений памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции. Исследования проведены у пациентов в отдаленном периоде заболевания различной степени тяжести с катамнезом до трех и 10 лет. Установлено, что частота вегето-сосудистых расстройств, гемодинамических нарушений и астенических проявлений достоверно отличалась во всех группах и зависела от степени тяжести деформирующего артроза голеностопного сустава (ДАГС). Так, синдром вегето-сосудистой дистонии и астенический достоверно чаще встречались у больных с последствиями легкой формы ДАГС. Гемодинамические нарушения достоверно чаще выявлялись в группе больных средней степени тяжести ДАГС. Приведенные данные имеют значение для прогнозирования развития осложнений и планирования лечебных и реабилитационных мероприятий в отдаленном периоде деформирующего артроза голеностопного сустава.

Ключевые слова: деформирующий артроз голеностопного сустава, когнитивные расстройства (нарушения памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции), вегето-сосудистый и астенический синдромы), лечение, реабилитация

COGNITIVE STATUS IN PATIENTS WITH DEFORMING ARTHROSIS ANKLE

Mombekov A.O., Lemeshenko A.V., Voytsitky A.N., Parfenov Y.A.

Federal State Institution Military – medical academy of S.M. Kirov, St.-Petersburg, e-mail: vmeda.spb@mail.ru

The paper presents results of a study aimed at identifying the most common in deforming arthrosis ankle cognitive impairment, such as: memory disorders, attention, concentration, mental performance and psychomotor function. The studies were conducted in patients in the late period of the disease of varying severity with Catamnesis to three and 10 years. The frequency of vegetative-vascular disorders, hemodynamic and asthenic symptoms differed significantly in all groups and was dependent on the severity of the deforming osteoarthritis ankle (DAGS). Thus, the syndrome of vascular dystonia and asthenia were significantly more frequent in patients with mild consequences DAGS. Hemodynamic significantly more prevalent in patients of moderate DAGS. The above findings have implications for predicting the development of complications and the planning of treatment and rehabilitation in the late period of the deforming osteoarthritis ankle.

Keywords: deforming arthrosis of the ankle joint, cognitive disorders (disorders of memory, attention, concentration, mental performance and psychomotor function), vascular and asthenic syndrome), treatment, rehabilitation

На долю болезней суставов приходится около трети из всех костно-суставных нарушений (Зазирний И.М., 2002), 55% которых составляет деформирующий артроз голеностопного сустава (ДАГС) (Родионова С.С., 2003; Цурко В.В., 2002). По мнению В.В. Цурко (2004), ДАГС клинически определяется более чем у 10–20% населения мира. В России остеоартрозом различной локализации страдают 1–2% населения до 45 лет и 15–85% людей старшего возраста (Burr D.B., 2004; Дрейер А.Л.,1997; Миронов С.П. с соавт., 2002).

ДАГС (крузартроз) из всех вариантов остеоартроза составляет 9–25%, уступая лишь тазобедренному (30–40%) и коленному (33,3%) (Калашников А.К., 2000; Закревский Л.К. с соавт., 1996; Creamer P. 1997, 1999; Pullig O. et al., 1999), при этом является одной из наиболее сложных и наименее решенных медико-социальных проблем, в большинстве случаев развиваясь вследствие перенесённой тяжёлой травмы одной или нескольких его анатомических составляющих – наружной и внутренней лодыжки, большеберцовой кости, таранной кости (Закревский Л.К., 1996; Загородний Н.В., 2005).

В современной неврологии, психологии и психиатрии применение психометрических методик является не только неотъемлемой частью научных исследований (эпидемиологических, катамнестических, психологических), но и одним из эффективных подходов к решению ряда практических проблем клинической медицины.

Материалы и методы исследования

Предметом изучения явились две группы больных. Первая из них состояла из 624 человек в возрасте от 18 до 65 лет, в отдаленном периоде ДАГС различной степени тяжести с катамнезом до трех лет. На момент возникновения заболевания средний возраст пациентов в этой группе составил 39,6 ± 4,44 лет. Среди обследованных было 424 (67,9%) мужчины и 200 (32,1%) женщин, что объяснялось большей подверженности травматизму, преимущественно производственному и транспортному, лиц мужского пола (табл. 1).

Следующей категорией больных, включенных в дизайн исследования и представляющих интерес в связи с поставленными целями, явилась группа больных из 188 человек в возрасте от 29 до 65 лет – в отдаленном периоде ДАГС различной степени тяжести с катамнезом более десяти лет. Среди обследованных также преобладали лица мужского пола: 104 (55,3%) мужчины и 84 (44,7%) женщины. Контроль – 116 человек, здоровые лица, распределение мужчин и женщин равномерное.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Пол и возраст пациентов	Количество и возраст пациентов	
	1-я группа: катамнез до 3 лет (n = 312)	2-я группа: катамнез более 10 лет (n = 94)
Мужчины	424 (67,9%)	104 (55,3%)
Женщины	200 (32,1%)	84 (44,7%)

Дизайн исследования: нерандомизированное, когортное, контролируемое, проспективное, сравнительное исследование методом продольного среза с элементами ретроспективного анализа.

Все пациенты прошли комплексное клинико-соматическое, клинико-неврологическое, клинико-нейропсихологическое, лабораторное, функциональное и инструментальное обследование.

Осмотр травматологом проводился по общепринятой схеме с использованием традиционных методов, оценкой функций ГС, двигательной и чувствительной сфер.

Для исследования высшей нервной деятельности использовались наиболее распространенные и удобные в применении психометрические шкалы.

Психометрические методики. На современном этапе применение психометрических методик является не только неотъемлемой частью научных исследований (эпидемиологических, катамнестических, психологических), но и одним из эффективных подходов к решению ряда практических проблем клинической травматологии.

Для изучения состояния когнитивной сферы больным предъявлялся набор психометрических тестов:

1) тест Mini – Mental State Examination, который широко используется во всем мире для диагностики заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций;

2) краткий опросник для определения психического статуса Short portable mental status questionnaire, который отличается от экспресс-метода исследования психического статуса тем, что в нем учитывается образовательный уровень больного, при этом его чувствительность выше, но специфичность ниже;

3) для выявления депрессивных расстройств (HDRS) использована шкала Гамильтона;

4) проба Шульте;

5) проба Бурдона;

6) проба Крепелина;

7) проба на речевую активность;

8) кинетическая проба; тест рисования часов;

Симптомы психоэмоциональных расстройств разнообразны и многочисленны. Они имеют большое диагностическое значение при определении патологии собственно эмоциональной сферы, а также для остроты и выраженности нейропсихологических синдромов. Эмоционально-волевые нарушения затрудняют лечение и возможности социальной адаптации пациентов в отдаленном периоде травмы. Оценка этих нарушений важна как для их раннего выявления и адекватной коррекции этих расстройств, так и для определения эффективности реабилитационных мероприятий.

Для оценки эмоционального состояния использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (A.S. Zigmond, R.P. Snaith, 1983), экспертные оценки врачей-психиатров.

Применение шкал позволило стандартизировать анализ клинических данных, степень социальной дезадаптации, количественно оценить состояние пациентов как на начальном, так и на последующих этапах клинико-катамнестического наблюдения.

Выполнению задания по каждой методике предшествовала инструкция, от которой во многом зависело, как пациент понимает и выполняет задание. Пробы, направленные на исследование конструктивного праксиса и пространственного гнозиса, выполнялись пациентом прямо на бланке.

Результаты исследования и их обсуждение

Для изучения состояния когнитивной сферы, включающей в себя речь, гнозис, праксис, память, внимание, мышление, больным предъявлялась батарея психометрических тестов.

По результатам теста Mini-Mental State Examination, включающего в себя 12 заданий, которые отражают основные показатели когнитивных функций, средний суммарный балл отличался в группах с различной степенью тяжести ДАГС и составил 24,1 ± 1,6 (при максимальном общем балле 30) у больных ДАГС легкой степени, что указывало на легкие когнитивные нарушения. В группе больных с последствиями ДАГС средней степени тяжести суммарный балл составил 23,2 ± 1,7, что также соответствует легким когнитивным нарушениям, тяжелой степени – 20,6 ± 1,8, что свидетельствует об умеренных когнитивных нарушениях. Достоверные различия ($p < 0,05$) были выявлены только между первой и третьей группой. Больные с последствиями ДАГС средней степени тяжести заняли промежуточное положение между ними и достоверно не отличались ни от одной из групп ($p > 0,05$), хотя тенденция нарастания когнитивных расстройств в отдаленном периоде по мере утяжеления степени тяжести травмы в остром периоде очевидна.

Среднее количество ошибок при применении краткого опросника для определения психического статуса Short portable mental status questionnaire составило в группе больных с последствиями легкой степени ДАГС 3,9 ± 0,21, среднетяжелой степени ДАГС – 4,6 ± 0,21, что соответствовало легким когнитивным нарушениям. В группе больных с тяжелой формой ДАГС среднее количество ошибок составило 5,3 ± 0,23, что соответствует умеренным когнитивным нарушениям. Как и при применении теста Mini-Mental State Examination, достоверные различия ($p < 0,05$) выявлялись только между первой и третьей группой.

Для выявления депрессивных расстройств использовалась шкала Гамильтона. Применялась оригинальная версия, содержащая 23 пункта, два из которых состоят их двух частей, заполняемых альтернативно. В пользу легкой депрессии свидетельствовала сумма баллов от 7 до 16, средней степени тяжести – от 17 до 27, тяжелой – более 27 баллов.

Результаты оценки депрессивных расстройств по шкале Гамильтона у пациентов в отдаленном периоде в зависимости от степени тяжести ДАГС приведены в табл. 2.

Таблица 2

Данные психометрических исследований у больных в отдаленном периоде в зависимости от степени тяжести ДАГС

Степень выраженности депрессивных расстройств	Степень тяжести ДАГС		
	Легкая (n = 182)	Среднетяжелая (n = 92)	Тяжелая (n = 38)
Легкая	78 (42,9 %)	46 (50,0 %)	14 (36,9 %)
Средняя	74 (40,6 %)	34 (37,0 %)	20 (52,6 %)
Тяжелая	30 (16,5 %)	12 (13,0 %)	4 (10,5 %)

Включенные в протокол тесты были нацелены на выявление наиболее часто встречающихся при различных поражениях нервной системы когнитивных расстройств, а именно: нарушений памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции. В протокол исследования были включены следующие тесты: пробы Шульте, Бурдона, Крепелина, проба на речевую активность и кинетическая проба, исследование памяти и серийный счет (табл. 3).

Таблица 3

Результаты выполнения нейропсихологических тестов больными в отдаленном периоде ДАГС

Тест	Степень тяжести ДАГС		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Тест Шульте, с	55,1 ± 3,23	52,7 ± 3,21	49,2 ± 3,57
Проба Бурдона:			
количество строк	12,8 ± 0,32	13,2 ± 2,62	15,8 ± 2,54
количество ошибок	3,8 ± 0,42	4,1 ± 0,95	5,1 ± 1,02
Тест Крепелина:			
количество сумм	44,3 ± 2,13	46,7 ± 3,14	48,9 ± 3,43
количество ошибок	3,3 ± 0,17	3,8 ± 0,87	4,2 ± 0,21
Свободные ассоциации:			
число слов за 1 мин	32,9 ± 3,36	30,1 ± 2,86	27,2 ± 2,21
количество ошибок	3,6 ± 0,37	3,8 ± 0,69	4,1 ± 0,76
Называние глаголов:			
число слов за 1 мин	18,4 ± 2,44	17,1 ± 2,14	15,1 ± 2,21
количество ошибок	5,9 ± 0,31	6,3 ± 0,71	7,1 ± 0,95
Называние растений:			
число слов за 1 мин	18,9 ± 2,36	16,4 ± 2,72	15,7 ± 2,39
количество ошибок	4,1 ± 0,44	4,7 ± 0,93	5,3 ± 0,81
Тест запоминания 10 слов:			
первое воспроизведение	5,3 ± 0,32	4,2 ± 0,39	3,4 ± 0,27
последнее воспроизведение	6,3 ± 0,53	5,9 ± 0,47	5,1 ± 0,43
отсроченное воспроизведение	5,2 ± 0,34	4,8 ± 0,35	4,2 ± 0,39
Проба на сжатие кисти	12,2 ± 1,89	13,1 ± 2,17	14,1 ± 2,86
Проба на перебор пальцев	11,9 ± 1,79	10,3 ± 1,36	9,1 ± 1,27
Проба на реципрокную координацию	11,7 ± 2,49	10,3 ± 2,19	9,1 ± 1,66

Результатами тестов было показано, что у больных в отдаленном периоде ДАГС страдают все этапы переработки информации, а именно восприятие, мышление, внимание, память. Выявленные отклонения носят устойчивый характер и проявляются дефицитом или выпадением той или иной функции. Наиболее убедительна частота мнестических расстройств (стандартное отклонение – 5,21, дисперсия выборки – 32,29), верифицированных при психодиагностическом тестировании, проявляющихся преимущественно нарушением запечатления, репродукции полученной информации и истощаемостью внимания по мере выполнения тестов. Отмечено, что результаты исследования во многом зависели от мотивированности больного в процессе их выполнения, преморбидного образовательного уровня.

Таким образом, у больных в отдаленном периоде ДАГС наблюдалось отчетливое преобладание субъективной неврологической симптоматики, усугубляющейся при обстоятельствах, требующих повышенной активности мозга. Объективные неврологические симптомы не всегда точно отражали очаговый характер поражения, не имели отчетливой прогредиентности.

Наряду с оценкой основных функциональных систем ЦНС и выявлением основных клинических синдромов у больных в отдаленном периоде ДАГС были диагностированы дополнительные симптомокомплексы (табл. 4).

Таблица 4

Частота дополнительных клинических синдромов в отдаленном периоде ДАГС разной степени тяжести

Дополнительный клинический синдром	Степень тяжести ДАГС		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Вегето-сосудистой дистонии	256 (70,3 %)	88 (47,8 %)	28 (36,8 %)
Гемодинамических нарушений	164 (45,1 %)	116 (63,1 %)	8 (21,1 %)
Астенический	168 (46,2 %)	60 (32,6 %)	16 (21,1 %)

При анализе таблицы становится очевидным, что частота вегето-сосудистых расстройств, гемодинамических нарушений и астенических проявлений достоверно отличалась во всех группах и зависела от степени тяжести ДАГС. Так, синдром вегето-сосудистой дистонии и астенический достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались у больных с последствиями легкой ДАГС. Гемодинамические нарушения достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялись в группе больных средней степени тяжести ДАГС.

Приведенные данные имеют значение для прогнозирования развития осложнений и планирования реабилитационных мероприятий в отдаленном периоде ДАГС.

Список литературы

1. Дрейер А.Л Деформирующий артроз. Современные взгляды и теории // Артрозы крупных суставов. – Д., 1977. – С. 3–36.

2. Закревский Л.К. О патогенезе, классификации и ранней диагностике артроза суставов конечностей и остеохондроза позвоночника / Л.К. Закревский, Н.В. Корнилов // Травматол. и ортопед. России. – 1996. – № 4. – С. 37–39.

3. Зазрний І.М. Лшувальна тактика при остеоартроз коліитого суглоба Лечебная тактика при остеоартрозе коленного сустава. / І.М. Зазрний // Лжар. справа (Врач. дело). – 2002. – № 1. – Р. 77–80.

4. Калашников А.К. Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии // тез. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2000. – С. 122.

5. Миронов С.П. Современный остеосинтез в травматологии / С.П. Миронов, А.И. Городниченко // Кремлёвская медицина. Клинический вестник. – 2002. – № 4. – С. 7–9.

6. Сравнительная оценка частоты остеопороза у женщин и мужчин старше 20 лет. / С.С. Родионова и др. // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: материалы II конф. с междунар. участием. – М., 2003. – С. 19–20.

7. Burr D.B. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: rolin the pathogenesis of osteoarthrosis // Osteoarthritis Cartilage. – 2004. – Vol. 12 (Suppl. A). – P. 20–30.

8. Chissov V.I., Starinskij V.V., Kovalev B.N. et al., Oncology in Russia: statistics, scientific achievements, problems. – Kazan. med. zhurn, 2004. – № 4(81). – P. 241–248.

9. Creamer P. Intraarticular corticosteroid treatment in osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. – 1999. – Vol. 11. – P. 417–421.

10. Pullig O. Osteocalcin in human osteoarthritic cartilage and bone a marker of further chondrocyte differentiation? / O. Pullig, G. Weseloh, S.M. Kakonen // J. Bone Jt. Surgery. – 1999. – Vol. 81-B, Suppl. I. – P. 59.

References

1. Dreyer A.L Deforming arthrosis. Modern views and theories // Arthrosis large joints. D., 1977. pp. 3–36.

2. Zakrevsky L.K. On the pathogenesis, classification, and the early diagnosis of osteoarthritis of the joints of the limbs and spinal osteochondrosis / L.K. Zakrevsky, H.B. Kornilov // trauma. and orthopedics. Russia. 1996. no. 4. pp. 37–39.

3. Zaz1rny I.M. Lshuvalna tactics for osteoarthritis? koliitogo Suglobov Medical Management of Osteoarthritis of the knee // Lzhar. right (Vrach. case). 2002. no. 1. pp. 77–80.

4. Kalashnikov A.K. Problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics: Proc. Scientific-practical conference. Conf. with int. participation. M., 2000. pp. 122.

5. Mironov S.P. Modern osteosynthesis in trauma / S.P. Mironov, A.I. Gorodnichenko // Kremlin medicine. Clinical Journal. 2002. no. 4. pp. 7–9.

6. Rodionov S. Comparative evaluation of the frequency of osteoporosis in women and men over 20 years / S.S. Rodionova, etc. // The problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics: Mater. II conference. with int. participation. Moscow, 2003. pp. 19–20.

7. Burr D.B. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: rolin the pathogenesis of osteoarthrosis // Osteoarthritis Cartilage. 2004. Vol. 12 (Suppl. A). pp. 20–30.

8. Chissov V.I., Starinskij V.V., Kovalev B.N. et al., 2004, Oncology in Russia: statistics, scientific achievements, problems, Kazan. med. zhurn. 4 (81): 241–248.

9. Creamer P. Intraarticular corticosteroid treatment in osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. 1999. Vol. 11. pp. 417–421.

10. Pullig O. Osteocalcin in human osteoarthritic cartilage and bone a marker of further chondrocyte differentiation? / O. Pullig, G. Weseloh, S.M. Kakonen // J. Bone Jt. Surgery. 1999. Vol. 81-B, Suppl. I. pp. 59.

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 10.01.2013.

УДК 616.13-004.6-089:616.31-018.73

СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Мельников М.В., Сабодаш В.Б., Апресян А.Ю.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, e-mail: sabodashvadim@mail.ru

Исследовано состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у 105 больных периферическим атеросклерозом в дооперационном периоде. Во время фиброгастродуоденоскопии у 46 пациентов (43,8%) была выявлена эндоскопическая картина хронического гастродуоденита, характеризующаяся отечностью и гиперемией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. У 59 больных (56,2%) были выявлены эрозивно-язвенные изменения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (множественные эрозии слизистой – в 49 наблюдениях, язва желудка – в 4, язва двенадцатиперстной кишки – в 6). Выявленные нарушения представляли потенциальную опасность развития гастродуоденальных кровотечений в раннем послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу окклюзионно-стенотических поражений аорты и артерий нижних конечностей. В связи с чем в ходе предоперационной подготовки больных с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны проводился комплекс лечебных мероприятий, составленный в соответствии с рекомендациями 3-го Маастрихтского соглашения (2005) и адаптированный к конкретной клинической ситуации (выраженность ишемии конечности, состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки). Основным результатом проведенного исследования явилось снижение числа гастродуоденальных кровотечений в раннем послеоперационном периоде у больных периферическим атеросклерозом с 4,1% в 2005–2008 гг. до 1,9% в 2009–2011 гг. ($p < 0,05$).

Ключевые слова: эрозивно-язвенные поражения слизистой гастродуоденальной зоны, облитерирующий атеросклероз, оперативное лечение, гастродуоденальные осложнения

THE STATE OF MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH AND THE DUODENUM PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS

Melnikov M.V., Sabodash V.B., Apresyan A.Y.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, e-mail: sabodashvadim@mail.ru

The state of mucous membrane of the stomach and the duodenum in 105 patients with obliterating atherosclerosis has been examined at pre-operative stage. In 46 patients (43.8%) fibrogastroduodenoscopy (FGDS) showed endoscopic signs of chronic gastroduodenitis which appeared as edematous mucous membrane of the stomach and the duodenum, hyperemia, and moderate circulation disorders. In 59 patients (56,2%) FGDS demonstrated erosive-ulcerative abnormalities of mucous membrane of the stomach and the duodenum (multiple erosion of the mucus – 49 cases, gastric ulcer – 4, duodenal ulcer – 6 cases). The revealed states presented danger of gastroduodenal bleeding development at earlier post-surgery stages in patients operated for occlusive-stenotic affections of aorta and arteries of lower extremities. Conformably, the pre-surgery preparation of the patients with erosive-ulcerative affections of the gastroduodenal region involved therapy procedures in accordance with recommendations of the 3rd Maastricht Agreement (2005) and adapted for specific clinical situation (signs of extremities ischemia, the state of mucous membrane of the stomach and the duodenum). The main result of the intervention was decrease in number of gastroduodenal bleeding in peripheral atherosclerosis patients in post-surgery period, from 4,1% in 2005–2008 to 1,9% in 2009–2011 ($p < 0,05$).

Keywords: erosive-ulcerative affections of the gastroduodenal region, obliterating atherosclerosis, operative treatment, gastroduodenal complications

Исследование состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с последующей коррекцией выявленных нарушений является важным аспектом в подготовке больных периферическим атеросклерозом с хронической ишемией нижних конечностей к реконструктивно-пластическим операциям на аорте и артериях [3]. Актуальность проблемы определяется прежде всего тем, что гастродуоденальные кровотечения нередко осложняют течение послеоперационного периода [4, 6], а по тяжести проявлений и вероятности неблагоприятного исхода их последствия вполне сопоставимы с другими системными осложнениями [1].

Цель работы: изучить состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных периферическим атеросклерозом в период подготовки к реконструктивно-пластической операции на аорте и артериях.

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы были положены наблюдения за 105 пациентами с периферическим атеросклерозом, оперированных в ангиохирургическом отделении клиники общей хирургии Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова в период с 2009 по 2011 год. Преобладали лица мужского пола – 84 пациента (80%), а средний возраст больных составил 61 ± 6,3 года (от 46 до 84 лет). У 21 пациента (20,0%) окклюзионно-стенотическим процессом был поражен терминальный отдел абдоминальной аорты; у 62 пациентов (59,0%) выявлено диффузное поражений артерий подвздошно-бедрен-

ного сегмента, а у 22 пациентов (21,0%) имели место окклюзии артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента. Показаниями для госпитализации в клинику у 59 больных (56,2%) была хроническая критическая ишемия нижних конечностей (III–IV стадия по Фонтейну–Покровскому), проявляющаяся у 31 пациента болью в конечности в состоянии покоя, а у 28 – наличием локальных трофических изменений на стопе (некрозы, язвы). Критическая ишемия конечностей у большинства пациентов развивалась по быстро прогрессирующему варианту, давность проявлений облитерирующего процесса в артериях у них не превышала одного года; для купирования болевого синдрома все они принимали нестероидные противоспалительные средства (НПВС), зачастую в больших дозах и бесконтрольно. У 46 больных в клинической картине преобладали явления выраженной дизбазии с дистанцией безболевой ходьбы менее 100 метров, что соответствовало хронической артериальной недостаточности IIб стадии. Свыше 60% больных в качестве дезагрегантов принимали препараты ацетилсалициловой кислоты в дозе от 75 до 150 мг в сутки.

Системность поражения сердечно-сосудистой системы, характерная для генерализованного атеросклероза, была подтверждена и в нашем исследовании: у всех больных была выявлена ИБС, а 34 (32,4%) из них в прошлом перенесли острый инфаркт миокарда. Более чем у трети больных имелись явления цереброваскулярной недостаточности; 13 больных (12,4%) в прошлом перенесли ишемический инсульт. Большинство наших пациентов страдало гипертонической болезнью (98,1%). Среди других сопутствующих заболеваний в анамнезе наиболее часто встречались язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (26,6%), сахарный диабет 2-го типа (16,2%), ожирение (9,5%).

Все больные подвергались полному клиническому обследованию. Помимо тщательного объективного исследования в программу диагностических мероприятий входили общепринятые лабораторные и инструментальные тесты, позволяющие оценить общесоматический статус больного, состояние центральной гемодинамики и регионального кровообращения. Учитывая высокий риск эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта в обязательный алгоритм предоперационного обследования была включена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с биопсией для гистологического и бактериологического изучения состояния слизистой оболочки.

После соответствующей подготовки все пациенты были оперированы. Объем и вид реконструктивно-пластических вмешательств на аорте и магистральных артериях нижних конечностей определялся уровнем окклюзии и характером поражения сосудов с обязательным учетом общего состояния больного.

Статистическая обработка материала производилась при помощи пакета компьютерных программ SPSS Statistics 17.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Частое сочетание облитерирующих заболеваний аорты и артерий конечностей с поражением проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта нашло подтверждение при обследовании нашей группы больных. На момент первичного осмотра в клинике при детальном расспросе у 60 пациентов (57,1%) выявлены жалобы на периодически возникающие диспепсические явления и боль в эпигастральной области живота, у 28 больных (26,6%) в анамнезе имелись сведения о язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. Трое из них ранее перенесли операции по поводу осложнений язвенной болезни: двое в связи с кровотечением из язвы гастродуоденальной зоны, а один – по поводу перфорации язвы желудка.

Во время ФГДС у 46 пациентов (43,8%) была выявлена эндоскопическая картина хронического гастродуоденита, характеризующаяся отечностью и гиперемией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, умеренными расстройствами кровообращения, но без каких-либо эрозивно-язвенных изменений. У 15 пациентов на фоне хронического гастродуоденита определялась постязвенная деформация, локализованная в основном в области луковицы двенадцатиперстной кишки, что свидетельствовало о наличии в анамнезе язвенной болезни. Тест на Helicobacter Pylori (HP) оказался положительным лишь у 2 пациентов группы.

В 59 наблюдениях (56,2%) при ФГДС были выявлены эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, характер и частота этих изменений представлены в таблице.

Частота и характер эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных периферическим атеросклерозом

Изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки	Количество больных	
	абс. число	в%
Эрозивный гастрит, в том числе: – в сочетании с катаральным эзофагитом – с субэпителиальными геморрагиями	27 11 8	45,8 18,6 13,6
Эрозивный бульбит	10	16,9
Эрозивный гастродуоденит	12	20,3
Язва желудка	4	6,8
Язва двенадцатиперстной кишки	6	10,2
Всего	59	100

У 49 больных дефекты слизистой носили характер плоских эрозий, в 27 случаях (45,8%) они локализовались только в желудке, чаще всего располагаясь в антральном отделе, а у 8 из них сочетались с субэпителиальными геморрагиями. В 11 случаях выявлены явления гастроэзофагального рефлюкса и катарального эзофагита, который сочетался с эрозивным гастритом. В 22 наблюдениях эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка сочетались с участками ее атрофии и характеризовались сглаженностью крипт и бледностью слизистой. У 10 пациентов на фоне множественных поверхностных эрозий гастродуоденальной зоны была выявлена язва: у 4 больных в желудке, а у 6 – в двенадцатиперстной кишке. Причем у одного больного при ФГДС, выполненной в первые сутки от момента поступления в клинику, выявлено продолжающееся кровотечение из язвы желудка, потребовавшее оказания неотложной помощи. Высокая степень инфицированности слизистой оболочки желудка HP определена у 45 больных с эрозивно-язвенными изменениями. Постязвенная деформация слизистой на фоне эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны встретилась почти у половины больных (28 наблюдений).

Проведенное исследование показало высокую частоту (56,2%) эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хронической ишемией нижних конечностей. Рассматривая причины частого сочетания двух вышеописанных состояний, следует отметить, что в настоящее время общепризнанной является концепция о ведущей роли инфекции HP в патогенезе гастродуоденальных расстройств (имп). Вместе с тем известно, что инфицированность HP выявляется приблизительно у 50–60% населения в мире, однако не у всех инфицированных имеются клинические проявления заболевания. Вполне вероятно, что патогенность HP зависит не только от молекулярно-генетических характеристик микроорганизма, но и от уже существующей преморбидной морфологической перестройки слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленной сосудистой и/или диабетической, НПВП-зависимой гастропатией, что приводит к циркуляторно-гипоксическим расстройствам, сопряженным с патоморфологическими изменениями слизистой в виде атрофических и субатрофических изменений (имп).

Развитие острых язв проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта многими авторами связывается со стрессом, вызываемым острыми или хроническими повреждающими факторами. Несомненно, критическая ишемия конечностей является одним из факторов длительного стрессового воздействия, адаптивным ответом которому является активация симпатико-адреналовой системы и в конечном итоге перестройка деятельности сердечно-сосудистой системы. В нашем исследовании значительная часть больных (почти 60%) была госпитализирована в стадии критической ишемии конечности, которая сопровождалась болью в покое и трофическими нарушениями на стопе. Подобная ситуация заболеваний неизбежно приводила к постоянному и длительному, зачастую бесконтрольному приему НПВС, которые обладают выраженным ульцерогенным воздействием и являются одним из главных факторов риска симптоматических (НПВС-индуцированных) гастропатий (5). Патогенетической сущностью их негативного воздействия на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки является ослабление факторов защиты (слизеобразования и синтеза бикарбонатов), нарушениями микроциркуляции в стенке желудка вследствие блокады синтеза простагландинов и угнетении продукции оксида азота. Среди других факторов риска развития эрозивно-язвенных изменений слизистой следует выделить ухудшение кровоснабжения желудочно-кишечного тракта, которое в большей степени страдает при атеросклерозе брюшной аорты с вовлечением в процесс непарных висцеральных ветвей различной степени выраженности, наблюдаемых более чем у половины больных [8]. Частое сочетание периферического атеросклероза и сахарного диабета 2 типа (16,2% по нашим наблюдениям) в свою очередь может сопровождаться гастроинтестинальными нарушениями, проявляющейся диабетической автономной нейропатией в виде гастропареза и дальнейших соответствующих изменений (2).

Эрозивно-язвенные дефекты слизистой проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта представляют большую опасность в плане развития кровотечения во время реконструктивно-пластического оперативного вмешательства на аорте и артериях или в ранние сроки после нее, чему способствуют особенности самой операции на сосудах (выраженная кровопотеря, гиповолемия, гипотензия, нарушения свертывающей системы крови, травматизация органов брюшной полости при абдоминальном или ретроперитонеальном доступе к аорте). Применение прямых антикоагулянтов и гемодилюция обусловливают выраженность кровопотери и создают существенные труд-

ности в лечении при развившемся гастродуоденальном кровотечении.

С учетом указанных обстоятельств выявление и лечение эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны являются обязательными мероприятиями перед оперативным вмешательством на сосудах, выполняемых в плановом порядке. В основу комплекса терапевтических мероприятий были положены рекомендации 3-го Маастрихтского соглашения (2005), адаптированные к конкретной клинической ситуации (состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, выраженность ишемии конечности, оптимальные сроки операции). Снижение числа гастродуоденальных кровотечений в послеоперационном периоде у больных периферическим атеросклерозом с 4,1% в 2005–2008 гг. до 1,9% в 2009–2011 гг. ($p < 0,05$), считаем основным клиническим результатом проведенного исследования.

Выводы

Эрозивно-язвенные поражения проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных с облитерирующим атеросклерозом встречаются достаточно часто (56,2%), особенно при критической ишемии конечности.

В развитии эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с критической ишемией конечностей большую роль играет выраженная боль в конечности и прием НПВС.

Своевременное выявление и превентивное лечение эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки позволяет существенно снизить риск желудочно-кишечных кровотечений в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших реконструктивно-пластические оперативные вмешательства на аорте и артериях нижних конечностей.

Список литературы

1. Тактика лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей при эрозивно-язвенных гастродуоденитах / Ю.А. Бельков, Э.В. Шинкевич, А.Г. Макеев и соавт. // Хирургия. – 2004. – № 3. – С. 38–41.

2. Лазебник Л.Б., Звенигородский Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.

3. Лисин С.В. Особенности предоперационной подготовки больных с IV стадией хронической артериальной недостаточности нижних конечностей атеросклеротической этиологии // Хирургия. – 2007. – № 1. – С. 10–13.

4. Сочетание заболеваний гастродуоденальной зоны с критической ишемией нижних конечностей / А.В. Смолькина, А.А. Максин, Р.М. Шабаев, Ю.Ю. Рогова // Ангиол. и сосуд, хир. – 2012. – № 2 (Прилож.). – С. 363–364.

5. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям / С.И. Пиманов, Е.В. Семенова, Е.В. Макаренко, Е.А. Руселик // Consilium medicum. – 2009. – Т.11. – № 8. – С. 13–20.

6. Заболевания проксимального отдела желудочно-кишечного тракта у больных с окклюзионно-стенотическими изменениями брюшной аорты и артерий нижних конечностей / А.А. Фокин, Е.Р. Олевская, Л.А. Орехова и соавт. // Ангиол. и сосуд, хир. – 1999. – № 2. – С. 114–118.

7. Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection – 13 United European Gastroenterology Week. – Copenhagen, 2005.

8. Plonka A.J., Tolloczko T., Lipski M. et al. Atherosclerotic narrowings of the mesenteric circulation // Vasc. Surg. – 1989 – Vol. 92 – P. 202–205

References

1. Bel'kov Ju.A, Shinkevich Je.V., Makeev A.G. i soavt. Taktika lechenija bol'nyh s hronicheskoj ishemiej nizhnih konechnostej pri jerozivno-jazvennyh gastroduodenitah // Hirurgija. 2004. no. 3. pp. 38–41.

2. Lazebnik L.B., Zvenigorodskij L.A. Metabolicheskij sindrom i organy pishhevarenija. M.: Anaharsis, 2009. 184 p.

3. Lisin S.V. Osobennosti predoperacionnoj podgotovki bol'nyh s IV stadiej hronicheskoj arterial'noj nedostatochnosti nizhnih konechnostej aterosklerotichesko jetiologii // Hirurgija. 2007. no. 1. pp. 10–13.

4. Smol'kina A.V., Maksin A.A., Shabaev R.M., Rogova Y.Y. Sochetanie zabolevanij gastroduodenal'noj zony s kriticheskoj ishemiej nizhnih konechnostej // Angiol. i sosud, hir. 2012. no. 2 (Prilozh.). pp. 363–364.

5. Pimanov S.I., Semenova E.V., Makarenko E.V., Ruselik E.A. Gastroduodenal'nye jazvy, vyzyvaemye antiagregantami i nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami: profilaktika po novym rekomendacijam // Consilium medicum. 2009. T.11. no. 8. pp. 13–20.

6. Fokin A.A., Olevskaja E.R., Orehova L.A. i soavt. Zabolevanija proksimal'nogo otdela zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nyh s okkljuzionno-stenoticheskimi izmenenijami brjushnoj aorty i arterij nizhnih konechnostej // Angiol. i sosud, hir. 1999. no. 2. pp. 114–118.

7. Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection – 13 United European Gastroenterology Week. Copenhagen, 2005.

8. Plonka A.J., Tolloczko T., Lipski M. et al. Atherosclerotic narrowings of the mesenteric circulation // Vasc. Surg. 1989 Vol. 92 pp. 202–205.

Рецензенты:

Слобожанкин А.Д., д.м.н., профессор кафедры Военно-морской и госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург;

Сокуренко Г.Ю., д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБУВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ ГБ № 26, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.

УДК 615.015.1

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА РАЗВИТИЕ ШТАММОВ KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Мирошниченко А.Г., Брюханов В.М., Бутакова Л.Ю., Госсен И.Е., Перфильев В.Ю., Смирнов П.В.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, e-mail: ag@asmu.ru

Проведено исследование влияния антиоксидантов (восстановленный глутатион, аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин, метилэтилпиридинол) в концентрациях 0,5, 1, 2 и 4 мМ на развитие трех штаммов Klebsiella pneumoniae при инкубации в условиях минеральной питательной среды М9 в течение 24 часов. Установлено, что в присутствии восстановленного глутатиона происходит усиление развития штаммов микроорганизма, при этом сила указанного эффекта не имеет явной зависимости от концентрации антиоксиданта. N-ацетилцистеин оказывает аналогичное, но менее выраженное действие. Указанные эффекты антиоксидантов проявляются в лог-фазу развития микроорганизмов и ускоряют достижение предела биомассы, обусловленного ограниченностью питательных веществ инкубационной смеси. Аскорбиновая кислота и метилэтилпиридинол в изученных концентрациях проявляют бактериостатические свойства, степень выраженность которых прямопропорциональна концентрации антиоксидантов.

Ключевые слова: антиоксиданты, глутатион, аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин, метилэтилпиридинол, бактерия, Klebsiella pneumoniae

EFFECT OF ANTIOXIDANTS ON THE GROWTH OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Miroshnichenko A.G., Bryukhanov V.M., Butakova L.Y., Gossen I.E., Perfilev V.Y., Smirnov P.V.

Altai state medical university, Barnaul, e-mail: ag@asmu.ru

Studied the effect of antioxidants (reduced glutathione, ascorbic acid, N-acetylcysteine, methylethylpyridinol) at concentrations of 0.5, 1, 2, and 4 mM on the growth of strains of Klebsiella pneumoniae by incubation in mineral M9 medium for 24 hours. Found that reduced glutathione promotes growth of strains of microorganisms, and the effect is not dependent on the concentration of the antioxidant. N-acetylcysteine has a similar but less pronounced effect. The above effects of antioxidants appear in the log phase of microbial growth and accelerate the attainment of the limit biomass, due to the limits of nutrients incubation mixture. Ascorbic acid and methylethylpyridinol in the studied concentrations exhibit bacteriostatic properties, is directly proportional to the concentration of antioxidants.

Keywords: antioxidants, glutathione, ascorbic acid, N-acetylcysteine, methylethylpyridinol, bacterium, Klebsiella pneumoniae

Широкое распространение инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями, обусловило необходимость создания высокоэффективных антибактериальных средств. Вместе с тем следует отметить, что фармакотерапия инфекционного больного, как правило, не ограничивается применением антимикробных средств. В схемы лечения таких больных включаются различные препараты, способствующие ускорению элиминации возбудителя, нормализующие метаболические процессы в организме больного.

Попадая в организм человека, бактериальные клетки сталкиваются с естественными механизмами защиты, в том числе имеющими прооксидантный компонент, направленный на деструкцию бактерий. Скорость гибели возбудителей в организме человека прямо пропорциональна скорости продукции активных форм кислорода макрофагами [3, 6]. Нарушение образования клетками супероксиданион-радикала может привести к повышению восприимчивости организма к инфекционным заболеваниям [2].

С другой стороны, оксидативный стресс, сопровождающий инфекционный процесс, оказывает негативное влияние как на состояние иммунной системы, так и на весь организм в целом. В связи с признанием универсальной роли усиления процессов свободнорадикального окисления в патогенезе различных заболеваний, в т.ч. инфекционных, в качестве вспомогательной терапии больным с бактериальными инфекциями могут назначаться антиоксиданты. Таким образом, в традиционную химиотерапевтическую схему «макроорганизм – антимикробное средство – микроорганизм» включается дополнительное лекарственное вещество, влияние которого на микроорганизм-возбудитель в подавляющем большинстве случаев не учитывается. Имеющиеся данные относительно влияния антиоксидантов на патогенные бактерии зачастую противоречат друг другу. Так, например, в середине XX века лечебный эффект аскорбиновой кислоты в дозах 500–1000 мг в сутки сопоставлялся с действием сульфаниламидных препаратов и антибиотиков [5]. В начале XXI века исследования

M. Goswami et al. показали, что аскорбиновая кислота снижает чувствительность Escherichia coli к антибиотику стрептомицину [4].

Цель исследования – оценка влияния некоторых антиоксидантов на развитие штаммов Klebsiella pneumoniae.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на трех штаммах Klebsiella pneumoniae, депонированных на кафедре микробиологии с вирусологией Алтайского государственного медицинского университета:

1) контрольный штамм ATCC 13883 (далее – штамм № 1);

2) штамм, полученный из мокроты больного 55 лет, страдающего хронической обструктивной болезнью легких (далее – штамм № 2);

3) штамм, полученный из цервикального канала пациентки 26 лет, обратившейся в клинику для обследования (далее – штамм № 3).

Из указанных штаммов готовили суточные культуры инкубацией на скошенном агаре при 35 °С, которые использовали для приготовления инокулятов – бактериальных суспензий в 0,9 % растворе хлорида натрия с оптической плотностью 1,0 по Мак-Фарланду.

В эксперименте изучались эффекты четырех антиоксидантов восстановленного глутатиона, аскорбиновой кислоты, N-ацетилцистеина и метилэтилпиридинола. Глутатион выбран в качестве эталонного антиоксиданта, обеспечивающего защиту компонентов клеток млекопитающих от активных форм кислорода (например, гидроксильных и липидных радикалов, пероксинитрита и пероксида водорода) напрямую и косвенно, через ферментативные реакции.

Указанные антиоксиданты добавлялись в минеральную питательную среду М9 в концентрациях 0,25, 0,5, 1, 2 и 4 ммоль/л. После инокуляции бактериальной взвеси пробирки помещали в воздушный термостат и инкубировали в аэробных условиях в течение 24 часов. Для оценки развития штаммов использовали аппарат для определения оптической плотности бактериальных взвесей Densi-la-meter (LaChema, Чехия), измерения проводили через каждые 2 часа в первые 12 часов эксперимента и через 24 часа. Полученные данные сравнивали с данными контрольных инкубационных смесей, не содержащих антиоксиданты. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметического критерия Манна–Уитни с помощью программы SigmaStat 3.5 (Systat Software, Inc., США), различия считали значимыми при $p < 0,05$ [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что глутатион увеличивает интенсивность развития всех изучаемых штаммов, что проявляется значимым приростом оптической плотности бактериальной биомассы уже через 4 часа после начала инкубации (табл. 2). При этом своего максимума показатель достигает уже через 6 часов (для сравнения: в контроле стационарная фаза в котором наступает лишь спустя 8 часов, табл. 1). Следует отметить, что влияние глутатиона на развитие всех изучаемых штаммов не имеет какой-либо зависимости от концентрации антиоксиданта.

Таблица 1

Развитие штаммов Klebsiella pneumoniae без добавления антиоксидантов

Часы инкубации	Оптическая плотность бактериальной биомассы, Me (25 %; 65 %) усл. ед.		
	Штамм № 1	Штамм № 2	Штамм № 3
2	0,2 (0,2; 0,2)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)
4	1,6 (1,5; 1,6)	1,9 (1,8; 1,9)	2,1 (2,0; 2,1)
6	4,8 (4,7; 4,9)	4,9 (4,9; 5,0)	5,1 (5,0; 5,1)
8	4,9 (4,8; 4,9)	5,3 (5,2; 5,3)	5,3 (5,3; 5,4)
10	4,8 (4,8; 4,9)	5,3 (5,2; 5,3)	5,3 (5,3; 5,4)
12	4,8 (4,8; 4,9)	5,2 (5,2; 5,3)	5,3 (5,2; 5,3)
24	4,7 (4,7; 4,8)	5,1 (5,0; 5,1)	5,1 (5,0; 5,1)

При анализе влияния аскорбиновой кислоты на развитие штаммов Klebsiella pneumoniae (табл. 3) видно, что указанный антиоксидант оказывает неоднозначные эффекты. Так, развитие штамма № 1 практически не претерпевает каких-либо закономерных изменений, в то время как для штамма № 2 отмечается антибактериальный эффект в высоких концентрациях аскорбиновый кислоты. Данный эффект более интенсивно проявляется в отношении штамма № 3 и имеет явную прямо пропорциональную зависимость от концентрации антиоксиданта. Учитывая вышеизложенное следует отметить, что чувствительность рассматриваемых штаммов к антибактериальному действию аскорбиновой кислоты индивидуальна.

Поскольку восстановленный глутатион и N-ацетилцистеин имеют некоторое структурное сходство, вполне ожидаемым стал профиль влияния последнего на развитие бактерий. Как и восстановленный глутатион, N-ацетилцистеин вызывает ускорение достижения максимума развития культуры, ограниченного возможностями питательной среды (табл. 4).

Из представленных в табл. 5 данных следует, что метилэтилпиридинол оказывает антибактериальное действие, сила которого прямо пропорциональна концентрации антиоксиданта.

Таблица 2

Влияние восстановленного глутатиона на развитие штаммов Klebsiella pneumoniae

Часы инкубации		Оптическая плотность бактериальной биомассы, Me(25 %;65 %) усл. ед.				
		0,25 мМ	0,5 мМ	1 мМ	2 мМ	4 мМ
Штамм № 1	2	0,3 (0,3; 0,3)*	0,3 (0,3; 0,3)*	0,3 (0,3; 0,3)*	0,3 (0,3; 0,3)*	0,3 (0,3; 0,3)*
	4	2,1 (2,1; 2,1)*	2,2 (2,2; 2,3)*	2,1 (2,1; 2,1)*	2,0 (2,0; 2,2)*	2,0 (1,9; 2,0)*
	6	5,1 (5,0; 5,1)*	5,1 (5,0; 5,1)*	4,9 (4,9; 5,1)*	5,0 (4,9; 5,0)*	5,0 (5,0; 5,0)*
	8	5,0 (4,9; 5,0)	5,1 (5,0; 5,1)*	5,0 (4,9; 5,0)	4,9 (4,9; 5,0)	4,9 (4,8; 4,9)
	10	4,9 (4,9; 4,9)	5,0 (4,9; 5,0)*	4,8 (4,8;4,9)	4,9 (4,8; 4,9)	4,7 (4,7; 4,7)*
	12	4,9(4,8; 4,9)	4,9 (4,9; 4,9)*	4,8 (4,8; 4,9)	4,9 (4,7; 4,9)	4,7 (4,6; 4,8)
	24	4,7 (4,7; 4,8)	4,7 (4,7; 4,8)*	4,7 (4,7; 4,7)	4,7 (4,7; 4,7)	4,5 (4,5; 4,7)*
Штамм № 2	2	0,5 (0,4; 0,5)	0,5 (0,4; 0,5)	0,5 (0,5; 0,5)*	0,5 (0,4; 0,5)	0,5 (0,5; 0,5)*
	4	2,3 (2,1; 2,4)*	2,1 (2,1; 2,2)*	2,4 (2,3; 2,5)*	2,1 (2,1; 2,2)*	2,5 (2,4; 2,5)*
	6	5,2 (5,2; 5,3)*	5,3 (5,2; 5,4)*	5,3 (5,3; 5,3)*	5,3 (5,3; 5,3)*	5,3 (5,2; 5,3)*
	8	5,4 (5,3;5,4)*	5,5 (5,4; 5,5)*	5,4 (5,3; 5,5)*	5,5 (5,4; 5,5)*	5,3(5,3; 5,4)
	10	5,4 (5,3; 5,5)*	5,4 (5,4; 5,5)*	5,3 (5,3; 5,5)	5,4 (5,3; 5,5)	5,3 (5,3; 5,4)
	12	5,3 (5,3; 5,4)*	5,3 (5,3; 5,4)*	5,3 (5,3; 5,4)*	5,3 (5,1; 5,3)	5,2 (5,1; 5,3)
	24	5,2 (5,1; 5,3)*	5,2 (5,1; 5,2)	5,1 (5,1; 5,2)	5,1 (5,0; 5,2)	5,1 (5,0; 5,1)
Штамм № 3	2	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,5 (0,5; 0,5)*
	4	2,6 (2,6; 2,6)*	2,6 (2,6; 2,6)*	2,7 (2,7; 2,7)*	2,7 (2,7; 2,7)*	2,7 (2,7; 2,8)*
	6	5,6 (5,6; 5,6)*	5,6 (5,6; 5,6)*	5,6 (5,6; 5,6)*	5,6 (5,6; 5,6)*	5,5(5,5; 5,6)*
	8	5,6 (5,6; 5,6)*	5,6 (5,5; 5,6)*	5,5 (5,5; 5,5)*	5,5 (5,5; 5,5)*	5,4 (5,4; 5,5)*
	10	5,5 (5,5; 5,5)*	5,5 (5,5; 5,5)*	5,5 (5,5; 5,5)*	5,5 (5,5; 5,5)*	5,4 (5,4; 5,5)
	12	5,5 (5,5; 5,5)*	5,5 (5,4; 5,5)*	5,5 (5,4; 5,5)*	5,4 (5,4; 5,5)*	5,4 (5,3; 5,5)*
	24	5,4 (5,4; 5,5)*	5,4 (5,3; 5,4)*	5,4 (5,4; 5,4)*	5,3 (5,2; 5,4)*	5,3 (5,2; 5,4)*

Примечание. * – значения, значимо отличающиеся от соответствующих данных контрольных групп, приведенных в табл. 1 ($p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние аскорбиновой кислоты на развитие штаммов Klebsiella pneumoniae

Часы инкубации		Оптическая плотность бактериальной биомассы, Me(25 %;65 %) усл. ед.				
		0,25 мМ	0,5 мМ	1 мМ	2 мМ	4 мМ
Штамм № 1	2	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,2; 0,3)	0,3 (0,3; 0,3)*
	4	1,5 (1,5;1,6)	1,6 (1,6; 1,6)	1,6 (1,6; 1,6)	1,6 (1,6; 1,7)	1,6 (1,5; 1,6)
	6	4,9 (4,8; 4,9)	4,8 (4,8; 4,9)	5,0 (5,0; 5,0)*	5,0 (4,9; 5,1)*	5,0 (4,9; 5,1)
	8	5,0 (4,9; 5,0)	4,9 (4,9; 5,0)	4,9 (4,9; 5,0)	4,9 (4,8; 5,0)	4,8 (4,8; 4,8)
	10	4,9 (4,8; 4,9)	4,8 (4,8; 4,9)	4,8 (4,8; 4,9)	4,7 (4,7; 4,8)	4,7 (4,6; 4,8)
	12	4,8 (4,8; 4,9)	4,9 (4,8; 4,9)	4,8 (4,8; 4,9)	4,7 (4,7; 4,8)	4,7 (4,7; 4,8)
	24	4,7 (4,7; 4,8)	4,8 (4,8; 4,9)	4,8 (4,7; 4,9)	4,6 (4,6; 4,7)	4,7 (4,6; 4,8)
Штамм № 2	2	0,4 (0,4;0,5)	0,4 (0,4; 0,5)	0,4 (0,4; 0,5)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)
	4	1,9 (1,9; 2,0)	1,9 (1,9; 1,9)	2,0 (1,9; 2,0)*	2,0 (1,9; 2,0)*	1,9 (1,9; 1,9)
	6	5,0 (4,9; 5,0)	4,9 (4,9; 5,0)	4,8 (4,8; 4,9)	4,5 (4,5; 4,6)*	4,6 (4,5; 4,6)*
	8	5,3 (5,2; 5,3)	5,3 (5,3; 5,4)	5,2 (5,2; 5,3)	5,3 (5,2; 5,3)	5,1 (5,1; 5,2)*
	10	5,2 (5,2; 5,3)	5,3 (5,3; 5,3)	5,2 (5,2; 5,3)	5,2 (5,2; 5,3)	5,1 (5,1; 5,2)*
	12	5,2 (5,2;5,2)	5,2 (5,2; 5,2)	5,2 (5,1; 5,2)	5,2 (5,1; 5,2)	5,1 (5,1; 5,1)*
	24	5,1 (5,1; 5,2)	5,0 (5,0; 5,1)	5,1 (5,1; 5,2)	5,1 (5,0; 5,1)	5,0 (5,0; 5,1)
Штамм № 3	2	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)
	4	2,0 (1,9; 2,0)	1,9 (1,9; 2,0)	1,9 (1,9; 1,9)*	1,9 (1,8; 1,9)*	1,8 (1,8; 1,9)*
	6	5,1 (5,0; 5,1)	5,0 (5,0; 5,0)	5,0 (4,9; 5,1)	4,7 (4,7; 4,7)*	4,6 (4,6; 4,6)*
	8	5,3 (5,3; 5,4)	5,3 (5,3; 5,4)	5,2 (5,2; 5,2)*	5,1 (5,1; 5,1)*	5,1 (5,1; 5,1)*
	10	5,3 (5,3; 5,3)*	5,2 (5,2; 5,3)	5,2 (5,2; 5,2)*	5,1 (5,1; 5,1)*	5,0 (5,0; 5,1)*
	12	5,2 (5,2; 5,2)	5,2 (5,2; 5,2)	5,2 (5,1; 5,2)	5,1 (5,1; 5,1)*	5,0 (5,0; 5,0)*
	24	5,1 (5,0; 5,1)	5,1 (5,1; 5,1)	5,0 (5,0; 5,1)	5,0 (5,0; 5,0)*	5,0 (4,9; 5,0)*

Примечание. * – значения, значимо отличающиеся от соответствующих данных контрольных групп, приведенных в табл. 1 ($p < 0,05$).

Таблица 4

Влияние N-ацетилцистеина на развитие штаммов Klebsiella pneumoniae

Часы инкубации		Оптическая плотность бактериальной биомассы, Me(25%;65%) усл. ед.				
		0,25 мМ	0,5 мМ	1 мМ	2 мМ	4 мМ
Штамм № 1	2	0,3 (0,3; 0,3)*	0,3 (0,3; 0,3)*	0,3 (0,3; 0,3)*	0,3 (0,3; 0,3)*	0,3 (0,3; 0,3)*
	4	1,7 (1,7; 1,7)*	1,8 (1,7; 1,8)*	1,7 (1,7; 1,7)*	2,0 (2,0; 2,0)*	2,1 (2,0; 2,1)*
	6	5,0 (4,9; 5,0)*	4,9 (4,9; 5,0)	5,0 (5,0; 5,1)*	4,9 (4,9; 5,0)	4,9 (4,9; 5,0)
	8	4,9 (4,9; 4,9)	4,8 (4,8; 4,9)	5,0 (4,8; 5,0)	4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,9)
	10	4,9 (4,8; 4,9)	4,9 (4,9; 5,0)	4,9 (4,9; 5,1)	4,9 (4,7; 4,9)	4,7 (4,7; 4,8)
	12	4,8 (4,8; 4,9)	4,9 (4,9; 4,9)	4,9 (4,9; 5,0)	4,8 (4,7; 4,8)	4,8 (4,7; 4,8)
	24	4,7 (4,7; 4,7)	4,7 (4,7; 4,8)	4,7 (4,7; 4,8)	4,7 (4,6; 4,7)	4,8 (4,7; 4,8)
Штамм № 2	2	0,5 (0,5; 0,5)*	0,5 (0,5; 0,5)*	0,5 (0,5; 0,5)*	0,5 (0,5; 0,5)*	0,5 (0,5; 0,5)
	4	2,1 (2,0; 2,1)*	2,3 (2,3; 2,4)*	2,2 (2,1; 2,2)*	2,2 (2,2; 2,3)*	2,2 (2,2; 2,3)
	6	5,1 (5,1; 5,1)*	5,1 (5,1; 5,1)*	5,2 (5,1; 5,2)*	5,0 (5,0; 5,1)*	5,1 (5,0; 5,1)
	8	5,3 (5,2; 5,3)	5,2 (5,2; 5,3)	5,3 (5,2; 5,3)	5,2 (5,2; 5,3)	5,3 (5,2; 5,3)
	10	5,2 (5,2; 5,3)	5,2 (5,2; 5,3)	5,2 (5,2; 5,3)	5,2 (5,2; 5,3)	5,3 (5,2; 5,3)
	12	5,1 (5,1; 5,2)	5,1 (5,0; 5,1)*	5,1 (5,1; 5,2)	5,1 (5,0; 5,1)*	5,1 (5,1; 5,2)
	24	5,1 (5,0; 5,1)	5,0 (5,0; 5,0)	5,0 (5,0; 5,1)	5,0 (5,0; 5,1)	5,0 (5,0; 5,1)
Штамм № 3	2	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,5)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,5 (0,4; 0,5)
	4	2,4 (2,3; 2,4)*	2,4 (2,4; 2,5)*	2,4 (2,4; 2,5)*	2,3 (2,3; 2,4)*	2,5 (2,4; 2,5)*
	6	5,3 (5,2; 5,3)*	5,3 (5,3; 5,3)*	5,2 (5,2; 5,3)*	5,4 (5,3; 5,4)*	5,3 (5,3; 5,4)*
	8	5,4 (5,4; 5,5)	5,3 (5,3; 5,3)	5,4 (5,3; 5,4)	5,4 (5,3; 5,4)	5,4 (5,3; 5,4)
	10	5,3 (5,3; 5,4)	5,3 (5,3; 5,3)	5,3 (5,3; 5,3)	5,3 (5,3; 5,3)	5,3 (5,3; 5,4)
	12	5,3 (5,2; 5,3)	5,3 (5,3; 5,3)	5,3 (5,2; 5,4)	5,3 (5,3; 5,3)	5,3 (5,3; 5,3)*
	24	5,2 (5,2; 5,2)*	5,0 (5,0; 5,1)	5,2 (5,1; 5,2)*	5,2 (5,2; 5,3)*	5,3 (5,3; 5,4)*

Примечание. * – значения, значимо отличающиеся от соответствующих данных контрольных групп, приведенных в табл. 1 ($p < 0,05$).

Таблица 5

Влияние метилэтилпиридинола на развитие штаммов Klebsiella pneumoniae

Часы инкубации		Оптическая плотность бактериальной биомассы, Me(25%;65%) усл. ед.*				
		0,25 мМ	0,5 мМ	1 мМ	2 мМ	4 мМ
Штамм № 1	2	0,3 (0,2; 0,3)	0,3 (0,3; 0,3)*	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,2; 0,2)	0,2 (0,2; 0,3)
	4	1,7 (1,7; 1,7)*	1,8 (1,8; 1,9)*	1,7 (1,7; 1,7)*	1,6 (1,6; 1,6)	1,5 (1,4; 1,5)*
	6	4,9 (4,8; 4,9)	4,8 (4,7; 4,8)	4,7 (4,6; 4,8)	4,5 (4,4; 4,6)*	4,3 (4,3; 4,4)*
	8	4,7 (4,7; 4,7)*	4,8 (4,7; 4,9)	4,7 (4,6; 4,7)*	4,6 (4,5; 4,6)*	4,4 (4,3; 4,4)*
	10	4,8 (4,7; 4,8)	4,7 (4,7; 4,7)*	4,7 (4,6; 4,7)*	4,5 (4,5; 4,5)*	4,4 (4,4; 4,4)*
	12	4,7 (4,7; 4,7)*	4,7 (4,6; 4,7)*	4,6 (4,5; 4,6)*	4,5 (4,5; 4,5)*	4,4 (4,3; 4,4)*
	24	4,6 (4,6; 4,7)	4,6 (4,6; 4,7)	4,5 (4,3; 4,5)*	4,5 (4,4; 4,5)*	4,4 (4,3; 4,4)*
Штамм № 2	2	0,4 (0,4; 0,5)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)
	4	1,8 (1,8; 1,9)	1,7 (1,6; 1,7)*	1,6 (1,6; 1,6)*	1,4 (1,4; 1,5)*	1,3 (1,2; 1,3)*
	6	4,7 (4,7; 4,9)*	4,6 (4,6; 4,6)*	4,6 (4,5; 4,6)*	4,2 (4,1; 4,2)*	3,9 (3,5; 3,9)*
	8	5,2 (5,1; 5,2)*	5,1 (5,0; 5,1)*	5,1 (5,0; 5,1)*	4,9 (4,9; 4,9)*	4,7 (4,7; 4,8)*
	10	5,1 (5,1; 5,2)*	5,1 (5,1; 5,2)*	5,0 (5,0; 5,1)*	4,9 (4,9; 4,9)*	4,7 (4,6; 4,8)*
	12	5,0 (5,0; 5,1)*	4,9 (4,8; 4,9)*	4,9 (4,8; 4,9)*	4,7 (4,6; 4,8)*	4,5 (4,4; 4,6)*
	24	5,0 (4,9; 5,0)*	4,8 (4,8; 5,0)*	4,8 (4,7; 4,8)*	4,6 (4,5; 4,7)*	4,3 (4,2; 4,4)*
Штамм № 3	2	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)
	4	2,3 (2,2; 2,3)*	2,0 (2,0; 2,2)	2,1 (2,1; 2,1)	1,7 (1,4; 1,8)*	1,6 (1,6; 1,6)*
	6	5,2 (5,2; 5,2)*	5,1 (5,0; 5,2)	5,1 (5,1; 5,1)	4,5 (4,3; 4,7)*	4,3 (4,3; 4,4)*
	8	5,3 (5,3; 5,4)	5,2 (5,2; 5,3)*	5,2 (5,2; 5,2)*	5,0 (5,0; 5,1)*	4,9 (4,9; 4,9)*
	10	5,3 (5,2; 5,3)	5,2 (5,2; 5,2)*	5,2 (5,2; 5,2)*	5,0 (4,9; 5,0)*	4,8 (4,8; 4,8)*
	12	5,3 (5,2; 5,3)	5,2 (5,2; 5,3)	5,1 (5,1; 5,2)*	5,0 (4,9; 5,0)*	4,8 (4,8; 4,8)*
	24	5,1 (5,1; 5,2)	5,1 (5,1; 5,2)	5,1 (5,0; 5,1)	4,8 (4,8; 4,9)*	4,7 (4,6; 4,7)*

Примечание. * – значения, значимо отличающиеся от соответствующих данных контрольных групп, приведенных в табл. 1 ($p < 0,05$).

Выводы

В результате исследования установлено, что аскорбиновая кислота и особенно метилэтилпиридинол проявляют антибактериальные свойства в отношении Klebsiella pneumoniae, степень выраженности которых находятся в прямой зависимости от концентрации антиоксидантов. В присутствии восстановленного глутатиона происходит усиление развития штаммов микроорганизма, при этом сила указанного эффекта не имеет явной зависимости от концентрации антиоксиданта. N-ацетилцистеин оказывает аналогичное, но менее выраженное действие. Приведенные данные свидетельствуют о том, что наличие антиоксидантных свойств у соединения не позволяет однозначно судить о его влиянии на развитие бактерий, в частности, на штаммы Klebsiella pneumoniae. Кроме того, следует отметить, что как анти-, так и пробактериальное действие изученных соединений зависят не только от их концентрации, но также от индивидуальной чувствительности конкретного штамма данного вида бактерии. Полученные данные следует учитывать при лечении больных с инфекционными заболеваниями.

Список литературы

1. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990 – 352 с.

2. Babior B.M. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes // New. Engl. J. Med. – 1978. – Vol. 298. – P. 656.

3. Fanton J.C. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte dependent inflammatory reactions / J.C. Fanton, P.A. Ward // Am. J. Pathol. – 1982. – Vol. 107. – P. 397–418.

4. Goswami M. Effects of glutathione and ascorbic acid on streptomycin sensitivity of Escherichia coli / M. Goswami, S.H. Mangoli, N. Jawali // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2007. – Vol. 51. – № 3. – P. 1119–1122.

5. McCormick W.J. Ascorbic acid as a chemotherapeutic agent // Arch. Pediatr. – 1952. – Vol. 69. – № 4. – P. 151.

6. Nathan, C.F. Secretory products of macrophages // J. Clin. Invest. – 1987. – Vol. 79. – P. 319–326.

References

1. Lakin G.F. Biometrija: Ucheb. posobie dlja biol. spec. vuzov / G.F. Lakin – 4-e izd., pererab. i dop. M.: Vyssh. shk., 1990 352 p.

2. Babior B.M. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes // New. Engl. J. Med. 1978. Vol. 298. pp. 656.

3. Fanton J.C. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte dependent inflammatory reactions / J.C. Fanton, P.A. Ward // Am. J. Pathol. 1982. Vol. 107. pp. 397–418.

4. Goswami M. Effects of glutathione and ascorbic acid on streptomycin sensitivity of Escherichia coli / M. Goswami, S.H. Mangoli, N. Jawali // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007. Vol. 51. no. 3. pp. 1119–1122.

5. McCormick W.J. Ascorbic acid as a chemotherapeutic agent // Arch. Pediatr. 1952. Vol. 69. no. 4. pp. 151.

6. Nathan C.F. Secretory products of macrophages // J. Clin. Invest. 1987. Vol. 79. pp. 319–326.

Рецензенты:

Карбышева Н.В., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, АГМУ, г. Барнаул;

Смирнов И.В., д.м.н., зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники, АГМУ, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.

УДК 612.146.1

ИЗМЕНЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕЛУДОЧКОВ И ДАВЛЕНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ У ЖИВОТНЫХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ВЕРАПАМИЛА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

Муратов Д.К., Дергунов А.В., Лавинская Н.Н., Ионцев В.И., Давыдов В.Г., Абдуллаев Э.И., Парфенов Ю.А.

Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, Санкт-Петербург, e-mail: my-internety@yandex.ru

Установлено, что верапамил в условиях высокогорья уменьшает диспропорцию между потребностью и снабжением сердца кислородом и в то же время отрицательно влияет на синоатриальную и атриовентрикулярную проводимость сердца. Это проявляется соответствующей динамикой показателей внутрижелудочкового давления в левых и правых отделах сердца, а также его сократительной активностью. Выявлено, что верапамил оказывает на работу левого желудочка нормализующее действие, особенно у неадаптированных животных. В условиях низкогорья верапамил снижает ЧСС сразу после его введения. В условиях высокогорья верапамил снижает ЧСС к 5 мин после введения и значительно снижает Pm в левом желудочке на 10 мин после введения у неадаптированных животных по сравнению с адаптированными. Снижение Psis в высокогорье более выражено у неадаптированных животных. Отмечается небольшой рост P dias в левом желудочке под влиянием верапамила в высокогорье как у неадаптированных, так и адаптированных животных.

Ключевые слова: высокогорье, верапамил, левый желудочек, правый желудочек, условия высокогорья, ЧСС, систолическое давление, диастолическое давление, среднее давление

THE CHANGING IN CONTRACTILE ACTIVITY OF THE VENTRICLES AND GREAT VESSELS PRESSURE OF ANIMALS UNDER THE INFLUENCE OF VERAPAMIL IN THE HIGH ALTITUDE

Muratov D.K., Dergunov A.V., Lavinskaya N.N., Iontsev V.I., Davydov V.G., Abdullaev E.I., Parfenov Y.A.

Saint-Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, St. Petersburg, e-mail: my-internety@yandex.ru

It's found, that verapamil reduces the imbalance between demand and supply of the heart for oxygen at the high altitude, but it affects the sinoatrial and atrioventricular cardiac conduction at the same time. It shows the corresponding parameters dynamic of intraventricle pressure in the left and the right heart and its contractile activity. It's found, that verapamil has a normalizing effect on the work of the left ventricle, especially for unadapted animals. Verapamil reduces the heart rate immediately after its injection in the lowlands. Verapamil reduces the heart rate to the fifth minute after injection in the high altitude and it significantly reduces Pm in the left ventricle for 10 minutes after its injection for unadapted animals, compared with the adapted animals. Decreasing of Psis is more pronounced for unadapted animals in the high altitude. A slight increasing of Pdias in the left ventricle under the influence of verapamil both for the unadapted and adapted animals in the high altitude is observed.

Keywords: the high altitude, verapamil, the left ventricle, the right ventricle, in the high altitude, the heart rate, systolic pressure (Psis), diastolic pressure (Pdias), medium pressure (Pm)

В условиях высокогорья на живой организм воздействует ряд факторов: недостаток кислорода, низкая температура, ветер и сухой воздух, интенсивное солнечное облучение (ультрафиолетовый спектр). Определяющим фактором является недостаток кислорода, который в первую очередь отражается на работе сердечно-сосудистой системы [1–4]. Основной спектр сердечно-сосудистых препаратов, механизм их действия и применения хорошо изучены в условиях равнины, но практически нет глубоких исследований, проведенных в условиях высокогорья [5–7, 9, 10].

В частности, представляет интерес верапамил, который обладает антиадренергической активностью, способен расширять коронарные сосуды сердца и увеличивать коронарный кровоток с одновременной способностью к понижению потребности миокарда в кислороде [8].

Важно, что при ишемических процессах в миокарде верапамил косвенно способствует уменьшению диспропорции между потребностью и снабжением сердца кислородом как путем увеличения кровоснабжения, так и лучшей утилизацией и более экономным расходованием доставляемого кислорода. В то же время он угнетает синоатриальную и атриовентрикулярную проводимость сердца, а также оказывает натрийуретическое и диуретическое действие за счет снижения канальцевой реабсорбции [8].

Цель работы – изучить влияние верапамила на сократительную активность левого и правого желудочков и давления в магистральных сосудах у животных при подъеме их в условия высокогорья.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 21 кроликах-самцах породы «Шиншилла» массой 2–2,5 кг.

Все животные были разделены на 3 разные группы:

1 группа – контрольная (находились в условиях низкогорья, 770 м над уровнем моря);

2 группа – опытная (неадаптированная к условиям высокогорья, 3200 м над уровнем моря, перевал Туя-Ашу);

3 группа – опытная (адаптированная в течение 1 мес. к условиям высокогорья, 3200 м над уровнем моря, перевал Туя-Ашу).

У животных анализировались состояние кардиогемодинамики путем катетеризации желудочков сердца с записью кривых давления на электрокардиографе «NEK-401» (Япония). Кровавым способом с помощью ртутного манометра определяли систолическое (Ps), среднее (Pm), максимальное (Pmax) и диастолическое (Pdias) давление в правом и левом желудочках. Параллельно регистрировались фонокардиограмма, дифференциальная кривая первой производной, электрокардиограмма, что позволило рассчитать показатель максимальной скорости повышения внутрижелудочкового давления (dp/dt) и индекс сократимости (ИС) правого и левого желудочков [10].

Верапамил вводился опытным животным в/в по 40 мг разведенного в изотоническом растворе натрия хлорида. Измерения показателей проводились сразу же после введения препарата и на 5, 10 минутах опыта.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel с расчетом критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота сердечных сокращений (ЧСС) у животных контрольной группы сразу после введения верапамила достоверно снижалась, а на 5 и 10 мин имел место возврат к исходному показателю. Подъем животных опытных групп на высоту 3200 м (условия высокогорья) сопровождался ростом ЧСС на 25,2 %. Введение верапамила в этих условиях приводило к урежению ЧСС, особенно на 5 мин – на 10,2 %. Аналогичные изменения, но более выраженные происходили и у адаптированных животных, урежение ЧСС на 5 мин составляло 16,5 %.

Таким образом, действие верапамила на частоту сердечных сокращений в большей степени проявляется у животных после их адаптации к условиям высокогорья.

Pm левого желудочка у животных контрольной группы при введении верапамила не изменилось. У животных опытных групп в условиях высокогорья введение верапамила вызывало значительное снижение Pm левого желудочка. Причем наибольшее снижение этого показателя отмечено во 2-й опытной группе – на 10 мин (на 24,8 %), а в 3-й опытной группе – на 10 мин (на 10,3 %). Следовательно, наибольшее снижение Pm левого желудочка наблюдалось у неадаптированных к высокогорью животных.

Таким образом, у неадаптированных к высокогорью животных имеет место более значительное снижение Pm в левом желудочке, чем у адаптированных животных ($p < 0,05$).

Psis левого желудочка в условиях низкогорья у животных контрольной группы при введении верапамила сразу же снижалось на 12,4 % на 5, 10 минутах в среднем на 11,6 %. У животных опытных групп в условиях высокогорья введение верапамила снизило этот показатель во 2-й опытной группе на 10 мин (на 23,9 %), а в 3-й опытной группе также на 10 мин (на 17,3 %).

Следовательно, наибольшее снижение Psis левого желудочка наблюдалось у неадаптированных к высокогорью животных ($p < 0,05$).

Таким образом, при адаптации животных к условиям высокогорья эффект действия верапамила в виде снижения Psis проявлялся в меньшей степени у адаптированных, чем у неадаптированных животных. Это в какой-то степени свидетельствует о нормализующем действии верапамила на работу левого желудочка.

Pdias левого желудочка в условиях низкогорья у животных контрольной группы при введении верапамила сопровождалось лишь небольшой тенденцией к росту ($p > 0,05$). В условиях высокогорья у животных опытных групп до введения верапамила увеличивалось Pdias левого желудочка на 137,5 %. При введении верапамила происходило постепенное снижение Pdias в левом желудочке, на 10 мин у неадаптированных животных оно снизилось на 22,5 %, а у адаптированных – только на 9,6 % ($P > 0,05$).

Таким образом, действие препарата верапамила было более выражено у неадаптированных животных, чем у адаптированных.

Сократительная активность миокарда левого желудочка, судя по dp/dtmax после введения препарата в условиях низкогорья, у обследуемых контрольной группы характеризовалась снижением показателя на 10 % сразу после его введения и возвращалась до первоначального уровня на 5 и 10 мин измерения.

Подъем животных опытных групп в условия высокогорья до введения верапамила приводил к увеличению показателя dp/dt_{max} левого желудочка на 48,9 %, который подтверждался динамикой роста систолического и максимального давления в левом желудочке.

Введение верапамила неадаптированным животным (2 опытная группа) вызывало сразу снижение dp/dt_{max} на 39,4 %, к 5 мин – на 42,1 %, а к 10 минуте – на 40,0 %.

После месячной адаптации животных 3 опытной группы к условиям высокогорья сократительная активность увеличивалась на 71,8 % по сравнению с неадаптирован-

ными животными ($p < 0,05$). При этом введение верапамила адаптированным к условиям высокогорья животным снижало сократительную активность в среднем на 20%.

Заключение

Таким образом, сократительная активность левого желудочка коррелировала с показателями гемодинамики и эффект препарата был более выражен у адаптированных животных.

Было установлено, что верапамил оказывал более выраженное действие на показатель dp/dt_{max} правого желудочка у неадаптированных животных к высокогорью, чем у адаптированных.

Подъем животных 2 группы в условия высокогорья проявлялся ростом ИС на 98,6%. Сразу же после введения верапамила ИС снижался на 18,0%, а через 5, 10 мин – на 29,7%.

Адаптация к условиям высокогорья у животных 3 группы сопровождалась небольшим снижением ИС, а введение препарата не изменяло ИС сразу и через 5 мин после его введения, и только на 10 мин отмечалось его снижение на 19,3% ($p < 0,05$).

Таким образом, введение верапамила приводило к более существенным изменениям показателя ИС у неадаптированных животных. Анализ сократительной активности левого и правого желудочков показал, что верапамил в условиях высокогорья уменьшает диспропорцию между потребностью и снабжением сердца кислородом и в то же время отрицательно влияет на синоатриальную и атриовентрикулярную проводимость сердца, что проявлялось соответствующей динамикой показателей внутрижелудочкого давления в левых и правых отделах сердца.

Список литературы

1. Миррахимов М.М. Горная медицина / М.М. Миррахимов, П.Н. Гольдберг. – Фрунзе: Кыргызстан, 1978. – 184 с.

2. Коваленко Е.А. Новые принципы адаптации организма к гипоксии / Е.А. Коваленко и др. // Экстремальная физиология, гигиена и средства индивидуальной защиты человека. – М.: МЗ. СССР Ин-т биофизики, 1990. – С. 275–277.

3. Взаимообусловленность морфофункционального профиля человека и эффективности насосной функции правого желудочка сердца / Я.В. Голуб и др. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – № 1 (25). – С. 131–140.

4. Гипоксия / под ред. Ю.Л. Шевченко – СПб., 2000. –235 с.

5. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в процессе профессиональной адаптации военнослужащих / А.В. Дергунов и др. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – № 2 (26). – С. 53–59.

6. Нанаева М.Т. Фармакодинамика некоторых сердечных, сосудорасширяющих и противоаритмических средств в условиях высокогорья Киргизии: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Фрунзе, 1975. – 27 с.

7. Нанаева М.Т. Особенности действия церебропротекторов при ишемии мозга у крыс в условиях низко- и высокогорья / М.Т. Нанаева, Ч.Т. Сейталиева, А.З. Зурдинов // Адаптация к социальным и природным высокогорным факторам среды: сб. трудов ЦНГИЛ КГМИ. – Бишкек, 1993. – С. 88–93.

8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Вильнюс, 1994. – С. 240.

9. Фармакогенетика сердечно-сосудистых болезней / В.Н. Цыган и др. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – № 3 (19). – С. 134–143.

10. Шарапов О.Ю. Количественные показатели содержания некоторых микроэлементов в костях висцерального черепа у крыс на фоне введения антиоксиданта / О.Ю. Шарапов, В.И. Ионцев, А.В. Лемещенко, Ю.А. Парфенов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10 (часть 2). – С. 356–358.

References

1. Mirrakhimov M.M. Mountain Medicine, Frunse: Kyrgyzstan, 1978, pp. 184.

2. Covalenko E.A. New principles of adaptation to hypoxia», «Extreme physiology, hygiene and personal protection rights, Moscow: Ministry of Health, USSR, Institute of Biophysics, 1990, pp. 275–277.

3. Golub Y.V. The interdependence of the morphofunctional person's profile and effectiveness of the pumping function of the right ventricle of the heart, Bulletin of the Russian Military medical academy, no. 1 (25), 2000, pp. 131–140.

4. Shevchenko Y.L. Hypoxia, St. Petersburg, 2000, pp. 235.

5. Dergunov A.V. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the process of adaptation of military professional, Bulletin of the Russian Military medical academy, 2009, no. 2 (26), pp. 53–59.

6. Nanayeva M.T. Pharmacodynamics of some cardiac, vasodilator and antiarrhythmic drugs in the high mountains of Kyrgyzstan, Frunze, 1975, pp. 27.

7. Nanayeva M.T. Features of the cerebroprotector cerebral ischemia in rats with low and high altitudes, «Adapting to the social and natural alpine environment conditions», Bishkek, 1993, pp. 88–93.

8. Mashkovskiy M.D. Drugs, Vilnius, 1994, pp. 240.

9. Tsygan V.N. Pharmacogenetics of cardiovascular disease, Bulletin of the Russian Military medical academy, no. 3 (19), 2007, pp. 134–143.

10. Sharapov O. Quantitative indicators of the content of some trace elements in the bones of the visceral cranium rats with administration of antioxidant / O. Sharapov, V.I. Iontsev, A.V. Lemeschenko, Y. Parfenov // Basic research. 2012. no. 10 (part 2). pp. 356–358.

Рецензенты:

Белов В.Г., 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 18.01.2013.

УДК 612.465:616.36-004-092.9:615.916:[547.539.211.2 + 547.562.33]

МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НЕКОТОРЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ СОВТОЛОМ-1

Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубилин Д.В., Галимов Д.М.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Уфа, e-mail: enikeyev@mail.ru

Экспериментальное моделирование токсической гепатопатии (Патент № 2188457) и цирроза печени (Патент № 2197018) с использованием совтола-1 (техническая смесь полихлорбифенилов и хлорбензола) вызывает в почках подопытных крыс развитие единого симптомокомплекса: снижение диуреза, скорости клубочковой фильтрации, интенсивности канальцевой реабсорбции. Универсальным механизмом развития нефропатии является окислительный стресс, что подтверждается подавлением ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы почек крыс: снижением активности каталазы, супероксиддисмутазы, падением уровня восстановленного глутатиона и аскорбата при возрастании концентрации продуктов пероксидации – диеновых конъюгатов и активных соединений тиобарбитуровой кислоты. Более тяжелые нарушения мочевыделительной функции и антиоксидантной системы развиваются в почках крыс с циррозом печени. Таким образом, токсическая гепатопатия и цирроз печени, моделируемые совтолом-1, сочетаются с нефротоксичностью, что требует дальнейшего изучения патогенеза сочетанных гепаторенальных повреждений и разработки на этой основе подходов к предупреждению и ограничению таких поражений.

Ключевые слова: антиоксидантная система, перекисное окисление липидов, токсическая гепатопатия, цирроз печени, совтол-1, клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция, почки, нефротоксичность

URINARY FUNCTION AND CONDITION OF THE RENAL ANTIOXIDANT SYSTEM OF RATS DURING MODELING SOME PATHOLOGICAL FORMS WITH SOVTOL-1

Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Galimov D.M.

Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: enikeyev@mail.ru

Experimental modeling of toxic hepathopathy (Patent № 2188457) and hepatocirrhosis (Patent № 2197018) using sovtol-1 (a technical mixture of polychlorbiphenils and chlorbenzene) in the rat kidneys leads to the development of a single symptomocomplex: a decrease in diuresis, glomerular filtration rate, canalicular reabsorption intensity. A universal mechanism of nephropathy development is oxidative stress. This is confirmed by suppression of enzymatic and nonenzymatic links of the antioxidant system of rat kidneys: a decrease in catalase and superoxidismutase activity, reduced levels of recovered glutamate and ascorbate with a simultaneous increase of concentrations of lipoperoxidation products – dien conjugates and active compounds of thiobarbiturate acid. More severe damages to the urinary functions and antioxidant system occur in rat kidneys with liver cirrhosis. Thus, toxic hepatopathy and hepatocirrhosis modulated with sovtol-1 combine with nephrotoxicity. This requires further studies on the pathogenesis of combined hepatorenal disorders. Based on it, the development of approaches to prevention and limitation of such disorders is imperative.

Keywords: antioxidant system, lipid peroxidation, toxic hepatopathy, liver cirrhosis, sovtol-1, glomerular filtration, canalicular reabsorption, kidneys, nephrotoxicity

Среди типичных экотоксикантов важное место занимают полихлорированные бифенилы (ПХБ) [6]. За долгие годы интенсивного использования ПХБ в промышленности огромное количество этих соединений было внесено в окружающую среду и включено в циркуляцию природных биоценозов. Высокая опасность ПХБ для здоровья человека неоспорима, однако прогнозирование индивидуальных и популяционных рисков формирования медицинских последствий требует углубленного изучения токсогенеза ПХБ. Один из подходов к ее решению может быть основан на разработке адекватных моделей токсического действия ПХБ в эксперименте на животных. Ранее нами [7] экспериментально было показано, что печень крыс обладает чрезвычайно высокой чувствительностью к повреждающему действию технической смеси ПХБ – совтола-1, имеющего высокое содержание хлора, что явилось основанием для создания двух новых ПХБ-индуцированных моделей патологии – токсической гепатопатии [10] и цирроза печени [11].

В ходе дальнейших исследований было установлено, что введение крысам совтола-1 в токсической дозе вызывает значительные повреждения гепаторенальной системы – нарушения функционально-метаболического состояния печени и почек, сопровождающихся активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8].

В развитии данного направления исследований целью нашей работы явилась экспериментальная оценка мочевыделительной функции и оксидантного статуса почек крыс при введении им совтола-1 в дозах,

приводящих к развитию токсической гепатопатии и цирроза печени.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 60 беспородных половозрелых белых крысах-самцах массой 180–230 г.

Интоксикацию вызывали воздействием технической смеси «Совтол-1», включающей хлорбифенилы и хлорбензол. Учитывая, что ведущим путем поступления полихлорбифенилов в организм человека и животных считается пероральный, экспериментальное моделирование осуществляли путем внутрижелудочного введения совтола-1 в составе оливкового масла с помощью металлического зонда.

Все крысы были разделены на 3 группы по 20 животных в каждой группе. Самцы 2-й группы подвергались однократному воздействию совтола в дозе 150 мг на 100 г массы тела [10]. Крысы 3-й группы получали токсикант в количестве 60 мг·сут·кг$^{-1}$ два раза в неделю на протяжении 30 дней, в качестве питья использовали 5% раствор этанола. Животным контрольной группы вводили оливковое масло [11].

С целью оценки функционального состояния почек у животных определяли диурез по общепринятому методу без нагрузки [1, 2]. Оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по клиренсу эндогенного креатинина, содержание которого в сыворотке крови и моче определяли методом Поппера с использованием набора реактивов Био-Ла-Тест «Лахема» (Чехия). Сбор мочи у крыс для определения минутного диуреза осуществляли в течение 4 часов в обменных клетках. СКФ и интенсивность канальцевой реабсорбции (КР) рассчитывали с использованием общепринятых формул [9]. Животных выводили из опыта под легким эфирным наркозом путем декапитации – группы 2 и 3 на 30 день. Собирали кровь, извлекали для исследования почки. В гомогенате ткани почек определяли содержание глутатиона восстановленного [4], аскорбата [13], каталазы [5] и супероксиддисмутазы [12].

Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли методом В.Г. Гаврилова и соавт. [3] с учетом рекомендаций И.А. Волчегорского и соавт. [2].

Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Примечания к Приказу МЗ № 755 от 12.08.77) и «Правилами Европейской конвенции по защите животных, используемых для экспериментальных и научных целей». Статистическую достоверность результатов исследования оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе ткани (гомогената) почек экспериментальных животных наблюдалось выраженное угнетение антиоксидантной активности и накоплении ТБК-РП (табл. 1). У крыс с токсической гепатопатией к 30 дню эксперимента активность КАТ составляла только 22% от уровня интактных животных, а активность СОД соответственно – 48,7%.

Наряду с этим в почках в 1,5 раза снижался уровень восстановленного глутатиона и в 1,39 раза уменьшалось содержание аскорбата.

Таким образом, токсическая гепатопатия, моделируемая совтолом-1, сопровождается нарушениями в ферментативном и неферментативном звене антиоксидантной системы почек.

На фоне оксидативного дисбаланса у крыс 2-й группы минутный диурез был в 1,36 раза ниже контрольных показателей. При этом существенно нарушались скорость клубочковой фильтрации и интенсивность канальцевой реабсорбции. У крыс 2-й группы СКФ не превысила 30,3%, а интенсивность КР была ниже на 12% по сравнению с показателями контроля. Аналогичная картина нарушений функционально-метаболического состояния почек развивалась у крыс 3 группы (табл. 1, 2).

Значительные и, вероятно, первичные нарушения в ферментативном и неферментативном звеньях антиоксидантной системы почек у крыс 2 и 3 групп сопровождались нарушением метаболических процессов в клетках [8] и снижением мочевыделительной функции органа – СКФ и КР.

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в почках крыс, подвергшихся интоксикации совтолом (M ± m)

Показатели	Контроль, n = 20	Группа 2, n = 20	Группа 3, n = 20
ДК, усл. ед. оптич. плотности/100 г ткани	2,0 ± 0,06	3,8 ± 0,12*	3,6 ± 0,08*
ТБК-РП, мкмоль/г	38,9 ± 1,35	57,8 ± 6,2*	6,27 ± 3,5*
КАТ, мкмоль/мин/мг белка	3,45 ± 1,50	1,76 ± 0,12*	1,71 ± 0,19*
СОД, ед./мг белка	2,79 ± 0,25	1,36 ± 0,10*	1,58 ± 0,06*
T-SH, мкг/мг белка	49,05 ± 1,42	32,42 ± 0,73*	26,45 ± 155*
Аскорбат, мкг/мг белка	2,58 ± 0,43	1,85 ± 0,14*	1,38 ± 0,12*

Примечание: * – достоверные различия (p < 0,05) по сравнению с контролем.

Таблица 2

Клубочковая фильтрация и интенсивность канальцевой реабсорбции у крыс, подвергшихся интоксикации совтолом (M ± m)

Показатели	Контроль, *n* = 20	Группа 2, *n* = 20	Группа 3, *n* = 20
Минутный диурез, мкл/мин	45 ± 0,23	3,3 ± 0,5*	2,6 ± 0,43*
Креатинин в крови, мкмоль/л	77,2 ± 3,48	83,5 ± 4,2*	107,3 ± 8,8*
Креатинин в моче, мкмоль/л	925,0 ± 73,5	645,0 ± 88,3*	678,8 ± 72,5*
СКФ, мкл/мин	54,0 ± 2,9	16,4 ± 3,4*	16,42 ± 5,4*
КР, %	91 %	79,8 %	84,1 %

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Полученные результаты подтверждают наличие у крыс с ПХБ-индуцированной патологией выраженных нефротоксических свойств, доказывают развитие окислительного стресса в почках и согласуются с ранее полученными данными, о нарушении водного обмена при воздействии совтола-1 [7, 10, 11]. Падение СКФ у животных с токсической гепатопатией и циррозом печени свидетельствуют о повреждении клубочкового аппарата почек и определяют возможные направления поиска способов патогенетической коррекции выявленных повреждений.

Список литературы

1. Берхин Е.Б. Роль почек в защите организма от ксенобиотиков // Фармакол. и токсикол. – 1986. – № 2. – С. 104–106.

2. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул. – 1972. – 156 с.

3. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.А. Долгушин, О.Л. Колесников, В.А. Цейликман. – Челябинск, 2000. – 165 с.

4. Гаврилов В.Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилов, Н.Ф. Хмара // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60–64.

5. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Н. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.

6. Майстренко В.Н. Эколого-аналитический мониторинг стойких органических загрязнителей / В.Н. Майстренко, Н.А. Клюев. – М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 323 с.

7. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Полихлорированные бифенилы и новые модели патологии печени // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 1 (65). – С. 255–259.

8. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Галимов Д.М. и др. Перекисное окисление липидов и гепаторенальные повреждения у крыс при воздействии стойких загрязнителей // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10. – С. 137–139.

9. Рябов С.Л., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. – СПб., 1997. – 220 с.

10. Способ моделирования токсической гепатопатии / В.А. Мышкин и др. // Патент РФ на изобретение № 2188457 по заявке № 2000103102 от 27.08.2002.

11. Способ моделирования цирроза печени / В.А. Мышкин и др. // Патент РФ на изобретение № 2197018 по заявке 2000103880 от 20.01.2003.

12. Терехина Н.А., Петрович Ю.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система. – Пермь, 1992. – 53 с.

13. Omage S.T. Selected methods for the determination of ascorbic acid in animal cells, tissues and fluids / S.T. Omage, J.W. Turuball, H.E. Sauberlide // Method in Enzymology. – 1971. – № 62. – P. 1–11.

References

1. Berkhin E.B. Rol pochek v zaschite organizma ot ksenobiotikov // Farmakol. i toksikol. 1986. no. 2. pp. 104–106.

2. Berkhin E.B., Ivanov Yu.I. Metody eksperimentalnogo issledovaniya pochek i vodno-solevogo obmena. Barnaul. 1972. 156 p.

3. Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.A., Kolesnikov O.L., Tseylikman V.A. Eksperimentalnoe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma. Chelyabinsk., 2000. 165 p.

4. Gavrilov V.B. Izmerenie dienovykh konyugatov v plazme krovi po UF-pogloscheniyu gepta-novykh i izopropanolnykh ekstraktov / V.B. Gavrilov, A.R. Gavrilov, N.F. Khmara // Laboratornoe delo. 1988. no. 2. pp. 60–64.

5. Korolyuk M.A. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy / M.A. Korolyuk, L.I. Ivanova, I.N. Mayorova // Laboratornoe delo. 1988. no. 1. pp. 16–18.

6. Maystrenko V.N. Ekologo-analiticheskiy monitoring stoykikh organicheskikh zagryazniteley / V.N. Maystrenko, N.A. Klyuev. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2004. 323 p.

7. Myshkin V.A., Bakirov A.B. Polikhlorirovannye bifenily i novye modeli patologii pecheni // Byulleten VSNTs SO RAMN. 2009. no. 1 (65). pp. 255–259.

8. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Galimov D.M. i dr. Perekisnoe okislenie lipidov i gepatorenalnye povrezhdeniya u krys pri vozdeystvii stoykikh zagryazniteley // Fundamentalnye issledovaniya. 2011. no. 10. pp. 137–139.

9. Ryabov S.L., Natochin Yu.V. Funktsionalnaya nefrologiya. SPb. 1997. 220 p.

10. Sposob modelirovaniya toksicheskoy gepatopatii / V.A. Myshkin [i dr.] // Patent RF na izobretenie no. 2188457 po zayavke № 2000103102 ot 27.08.2002.

11. Sposob modelirovaniya tsirroza pecheni / V.A. Myshkin [i dr.] // Patent RF na izobretenie no. 2197018 po zayavke 2000103880 ot 20.01.2003.

12. Terekhina N.A., Petrovich Yu.A. Svobodnoradikalnoe okislenie i antioksidantnaya sistema. Perm, 1992. 53 p.

13 Omage S.T. Selected methods for the determination of ascorbic acid in animal cells, tissues and fluids / S.T. Omage, J.W. Turuball, H.E. Sauberlide // Method in Enzymology. 1971. no. 62. pp. 1–11.

Рецензенты:

Миннебаев М.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии Казанского государственного медицинского университета, г. Казань;

Фролов Б.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии Оренбургской государственной медицинской академии, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.

УДК 617.5-089

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОРРОЯ И ПРОЛЯПСА ЗАДНЕГО СЕГМЕНТА ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН

Олейник Н.В., Куликовский В.Ф., Наумов А.В., Сторожилов Д.А.

Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; ГОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: okb@bel.ru

Широкая распространенность хронического геморроя, 130–145 случаев на 1000 взрослого населения, определяет его лидирующее место среди колопроктологических заболеваний и высокий интерес к проблеме лечения. Несмотря на постоянное совершенствование методик геморроидэктомии, сохраняется опасность развития осложнений: выраженного болевого синдрома, кровотечения, гнойно-воспалительных осложнений, дизурических явлений, формирование стриктур анального канала, недержания кишечного содержимого. Одним из этиологических факторов заболевания и причин неблагоприятного течения послеоперационного периода большинство авторов считают проктогенные запоры. Затрудненное опорожнение прямой кишки является одним из симптомов пролапса заднего сегмента тазового дна: ректоцеле, опущения промежности, слизистой прямой кишки. Геморрой может быть одним из проявлений тазового пролапса, так как развивается в результате слабости соединительной и мышечной тканей прямой кишки. При сочетанном характере пролапса заднего сегмента тазового дна необходимо комплексное хирургическое лечение. Использование наборов Gynecare Prolift System Posterior и PPH позволяет улучшить функциональные результаты и снизить интенсивность болевого синдрома по сравнению с традиционной геморроидэктомией.

Ключевые слова: тазовый пролапс, геморроидальная болезнь, ректоцеле

INTEGRATED APPROACH TO SURGICAL TREATMENT OF HEMORRHOIDS AND PROLYAPSA OF THE BACK SEGMENT OF THE PELVIC BOTTOM AT WOMEN

Oleynik N.V., Kulikovskiy V.F., Naumov A.V., Storozhilov D.A.

Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Ioasaaf, Belgorod; National Research University Belgorod State University, Belgorod, e-mail: okb@bel.ru

The prevalence of chronic hemorrhoids, 130–145 cases per 1000 adults, defines its leading position among koloproktologicheskih disease and high interest in the issue of treatment. Despite the constant improvement of methods hemorrhoidectomy, the danger of complications: an expression of pain, bleeding, chronic inflammatory complications dizuricheskih events, the formation of anal stricture, urinary intestinal contents. One of the causative factors of the disease and causes of adverse postoperative course, most authors believe proctogenic constipation. Difficulty emptying the rectum is one of the symptoms of prolyapsa posterior segment of the pelvic floor: rectocele, prolapse of the perineum, rectal mucosa. Hemorrhoids can be one of the manifestations of pelvic prolaps and develop as a result of connecting and muscular tissues weakness of the rectum. At the combined character of the back segment of pelvic floor prolapse complex surgical treatment is necessary. The usage of Gynecare Prolift System Posterior and PPH allows to improve functional results and to reduce pain syndrome intensity in comparison with traditional hemorrhoidektomy.

Keywords: pelvic prolaps, gemorroidalny illness, rectocele

Геморроидальная болезнь – часто встречающаяся патология человека [1, 2, 9]. У женщин с опущением тазового дна частота встречаемости геморроидальной болезни увеличивается до 60–70% [3, 6, 8]. Она может быть одним из проявлений тазового пролапса, так как развивается согласно механической теории в результате слабости соединительной и мышечной тканей прямой кишки. Сочетанный пролапс должен по возможности быть устранен одномоментно [6, 7, 8, 12]. Однако по вопросу выбора метода хирургического лечения данной патологии существуют различные мнения.

Цель исследования – улучшить анатомические и функциональные результаты хирургического лечения комбинированного заднего пролапса; оценить возможность одномоментного использования для его коррекции Gynecare Prolift System Posterior (GPS) и набора PPH (производство фирмы «Джонсон & Джонсон).

Материалы и методы исследования

Для диагностики пролапса использовались клинические методы исследования, ректоскопия с натуживанием по Парксу, дефекография, УЗИ и МРТ, аноректальные функциональные тесты с использованием многофункциональной компьютерной системы для изучения функционального состояния тазового дна Poligraf ID фирмы Medtroinic (США). 22 пациенткам, средний возраст 43,3 ± 4,1 лет, произведена коррекция опущения заднего сегмента тазового дна путем имплантации задней GPS и резекция слизистоподслизистого слоя нижнеампулярного отдела прямой кишки для одномоментного устранения симптомов геморроидальной болезни с использованием циркулярного степлера (набора PPH). Показаниями к операции считали наличие ректоцеле II–III ст., опущение слизистой пря-

мой кишки и геморроидальной болезни II–III степени. Контрольную группу составили 35 пациенток, средний возраст 46,4 ± 3,2 лет, которым выполнена передняя леваторопластика, иссечение избытка слизистой прямой кишки и геморроидэктомия по Миллигану-Моргану с ушиванием ран наглухо.

Таблица 1

Группы больных в зависимости от вида произведенного сочетанного оперативного вмешательства

Группы больных	Средний возраст (лет)	Вид оперативного вмешательства
Группа 1 (контрольная) (n = 35)	46,4 ± 3,2	Леваторопластика + ГЭ + трансанальная резекция слизистой прямой кишки
Группа 2 (основная) (n = 22)	43,3 ± 4,1	Имплантация GPS Posterior + PPH

Результаты исследования и их обсуждение

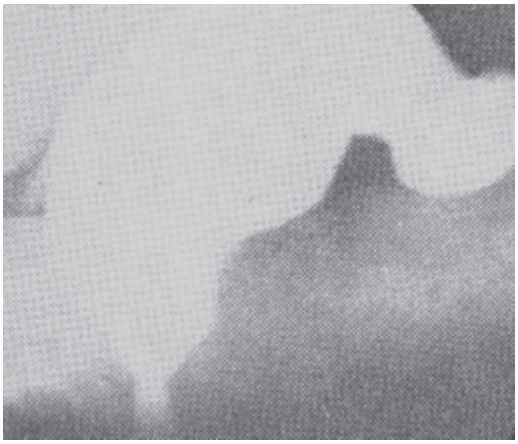
Болевой синдром со стороны ран анальной области был более выражен у больных контрольной группы и не зависел от способа коррекции ректовагинальной перегородки. Наибольшее количество гнойных осложнений 5 (14,2 %) отмечено в ранах перианальной области этой же группы больных. При использовании циркулярного степлера гнойных осложнений не отмечено. Нагноение влагалищной раны отмечено у одной больной (2,9 %), которой произведена леваторопластика.

Таблица 2

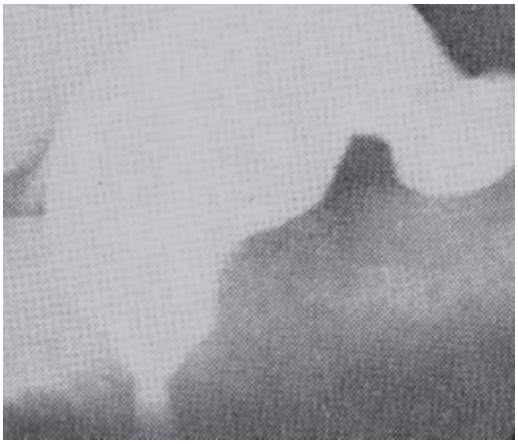
Клинические критерии оценки результатов использования различных способов оперативного лечения больных геморроем и задним сочетанным проляпсом тазового дна

Критерии оценки	Группы исследования	
	Леваторопластика + ГЭ + резекция слизистой (контрольная группа) n = 35	GPS + PPH (основная группа) n = 22
Гнойно-воспалительные осложнения	5 (14,2 %)	3(13,6 %)
Вагин. эрозии	–	1(4,5 %)
Вагин. гранулемы	–	1(4,5 %)
Развитие диспареунии	2(3,8 %)	–

Со стороны влагалищных ран большинство гнойных осложнений 3 (13,6 %) отмечено при использовании сетки. Эрозия диагностирована у одной больной (4,5 %), гранулема – также у 1 больной (4,5 %) основной группы. На диспареунию жаловались 2 (3,8 %) больные, перенесшие леваторопластику. Устранение симптомов геморроидальной болезни и рентгенологических признаков проляпса слизистой прямой кишки удалось достичь у всех больных независимо от способа оперативной коррекции.

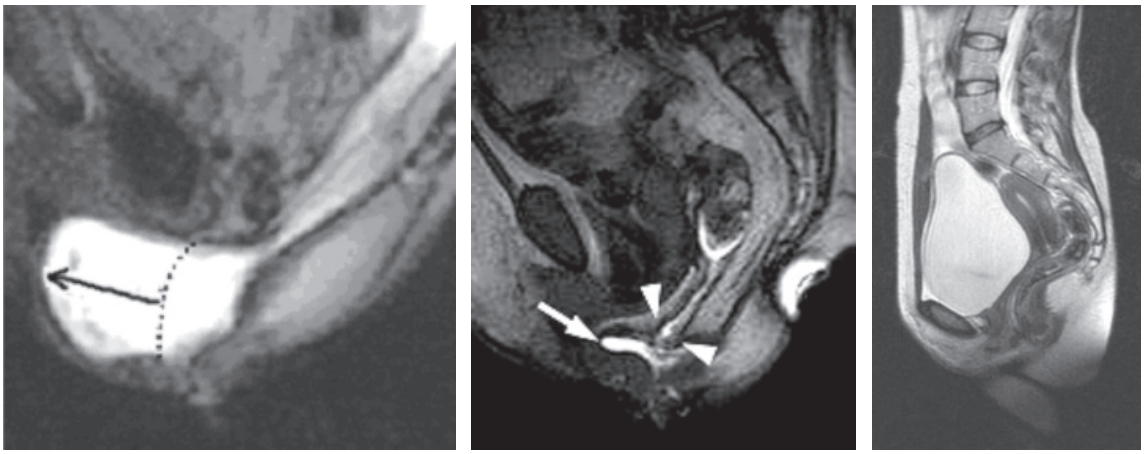


а



б

Рис. 1. Проктография с натуживанием в положении стоя после частичного опорожнения больной Б.: а – ректоцеле в сочетании с ПСПК до операции; б – полная коррекция патологии после операции



а б в

Рис. 2. Динамические МР-томограммы больной С., 43 лет, до операции: а – при заполнении кишки контрастом и максимальном натуживании определяется ректоцеле большего размера (показано черной стрелкой); б – при частичном опорожнении кишки от контраста видно неопорожнившееся от контраста ректоцеле (показано белой стрелкой) и ОСПК (показано белыми треугольными стрелками); в – коррекция ректоцеле и ОСПК через 6 мес. после операции (снимок при максимальном натуживании без контрастирования)

Однако функциональные результаты оказались лучше у больных основной группы.

Так, нормализацию функции опорожнения отметили 25 (71,4 %) пациенток контрольной группы и 21 (95,4 %) пациентка исследуемой группы, что подтверждено данными аноректальной манометрии.

Таблица 3

Количественные показатели дефекографии у больных по группам исследования до и после оперативного лечения

Критерии сравнения	Леваторопластика + ГЭ + резекция слизистой (контрольная группа) *n* = 35	GPS + PPH (основная группа) *n* = 22
Время эвакуации (с) До операции После операции	19,6 ± 1,3 10,9 ± 1,1 *P* < 0,01	19,4 ± 2,2 9,7 ± 1,1 *P* < 0,001
Количество оставшегося бария в % До операции После операции	29,6 ± 2,7 17,4 ± 1,9 *P* < 0,01	29,9 ± 2,5 14,1 ± 1,8 *P* < 0,01

Сами пациентки оценили результат лечения через 6 месяцев после операции как хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный. Большинство хороших и удовлетворительных результатов было в основной группе больных.

Таблица 4

Оценка пациентками отдаленных результатов лечения

Группы исследования	Результаты лечения		
	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные
Леваторопластика + ГЭ + резекция слизистой (контрольная группа) *n* = 35	7 (20 %)	17 (48,6 %)	11 (31,4 %)
GPS + PPH (основная группа) *n* = 22	7 (31,8 %)	13 (59,1 %)	2 (9,1 %)

Выводы

При сочетанном характере проляпса заднего сегмента тазового дна необходимо комплексное хирургическое лечение. Использование наборов GPS и PPH позволяет улучшить функциональные результаты и снизить интенсивность болевого синдрома по сравнению с традиционной геморроидэктомией. Однако достаточно высокий процент гнойно-воспалительных осложнений, связанных с имплантацией сетки, заставляет использовать этот метод с осторожностью и по показаниям.

Список литературы

1. Благодарный Л.А. Как улучшить результаты хирургического лечения геморроя / Л.А. Благодарный, Ю.А. Шелыгин // Consilium Medicum. Хирургия. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 49–52.

2. Воробьев Г.И. Геморрой: [практ. руководство] / Г.И. Воробьев, Ю.А. Шелыгин, Л.А. Благодарный. – М.: Митра-Пресс, 2002. – 191 с.

3. Выбор метода хирургического лечения ректоцеле / Ю.А. Шелыгин [и др.] // Актуальные проблемы колопроктологии: тез. докл. V всерос. конф., Ростов-на-Дону, 10–12 окт. 2001 г. – Ростов н/Д, 2001. – С. 84–85.

4. Зароднюк И.В. Рентгенологическая оценка анатомо-функционального состояния прямой кишки и тазового дна у больных с нарушениями дефекации : автореф. дис. … д-ра мед. наук : 14.00.19; Рос. НЦ рентгенорадиологии Росздрава. – М., 2006. – 40 с.

5. Комплекс с биологической обратной связью для лечения больных с недостаточностью анальных сфинктеров / Ю.И. Дегтярев [и др.] // Актуальные вопросы колопроктологии: тез. докл. 1 съезда колопроктологов России с междунар. участием, Самара, сент. 2003 г. / Рос. акад. мед. наук, Гос. науч. центр колопроктологии МЗ РФ, СамГМУ и др.; под ред. Г.И. Воробьева и др. – Самара, 2003. – С. 53–54.

6. Куликовский В.Ф. Выбор оптимального оперативного доступа при хирургической коррекции ректоцеле / В.Ф. Куликовский, Н.В. Олейник // Харківска хірургична школа. – 2005. – № 1. – С. 50–56.

7. Лечение ректоцеле методом трансанальной эндоректальной циркулярной резекции слизисто-подслизистого слоя нижнеампулярного отдела прямой кишки / Г.И. Воробьев [и др.] // Актуальные проблемы колопроктологии : науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 40-летию ГНЦ колопроктологии, Москва, 2–4 февр. 2005 г.: тез. докл. / М-во здравоохранения и социал. развития Рос. Федерации, ГУ Гос. науч. центр колопроктологии, Ассоц. колопроктологов России ; под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. – М., 2005. – С. 53–54.

8. Шелыгин Ю.А. Особенности клинической картины и характер функциональных нарушений у больных ректоцеле // Актуальные проблемы колопроктологии : науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 40-летию ГНЦ колопроктологии, 2–4 февр. 2005 г. : тез. докл. / М-во здравоохранения и социал. развития Рос. Федерации, ГУ Гос. науч. центр Колопроктологии, Ассоц. колопроктологов России ; под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. – М., 2005. – С. 143–145.

9. A double-blind, randomized trial comparing Ligasure and Harmonic Scalpel hemorrhoidectomy / S.Y. Kwok [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2005. – Vol. 48, № 2. – P. 344–348.

10. A randomized controlled trial of diathermy vs. stapled hemorrhoidectomy in an intended day-care setting with longer-term follow-up / M.J. Cheetham [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2003. – Vol. 46, № 4. – P. 491–497.

11. Abdominal sacrocolpopexy: a comprehensive review / I.E. Nygaard [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 104, № 4. – P. 805–823.

12. Wu M.P. The use of prostheses in pelvic reconstructive surgery: joy or toy? // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 151–156.

13. The role of biofeedback therapy in functional proctologic disorders / M. Kairaluoma [et al.] // Scand. J. Surg. – 2004. – Vol. 93, № 3. – P. 184–190.

14. The role of lasers in hemorrhoidectomy / J.Y. Wang [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 1991. – Vol. 34, № 1. – P. 78–82.

15. The surgical correction of anterior rectocele. Our experience / P. Boccasanta [et al.] // Minerva Chir. – 1997. – Vol. 52, № 5. – P. 549–556.

References

1. Blagodarnyj L.A. Kak uluchshit' rezul'taty hirurgicheskogo lechenija gemorroja / L.A. Blagodarnyj, J.A. Shelygin // Consilium Medicum. Hirurgija. 2006. T. 8, no. 1. pp. 49–52.

2. Vorob'ev, G.I. Gemorroj : [prakt. rukovodstvo] / G.I. Vorob'ev, J.A. Shelygin, L.A. Blagodarnyj. M.: Mitra-Press, 2002. 191 p.

3. Vybor metoda hirurgicheskogo lechenija rektocele / Ju.A. Shelygin [i dr.] // Aktual'nye problemy koloproktologii : tez. dokl. V vseros. konf., Rostov-na-Donu, 10–12 okt. 2001 g. Rostov n/D, 2001. pp. 84–85.

4. Zarodnjuk I.V. Rentgenologicheskaja ocenka anatomo-funkcional'nogo sostojanija prjamoj kishki i tazovogo dna u bol'nyh s narushenijami defekacii : avtoref. dis. … d-ra med. nauk : 14.00.19 / I.V. Zarodnjuk; Ros. NC rentgenoradiologii Roszdrava. M., 2006. 40 p.

5. Kompleks s biologicheskoj obratnoj svjaz'ju dlja lechenija bol'nyh s nedostatochnost'ju anal'nyh sfinkterov / Ju.I. Degtjarev [i dr.] // Aktual'nye voprosy koloproktologii : tez. dokl. 1 s#ezda koloproktologov Rossii s mezhdunar. uchastiem, Samara, sent. 2003 g. / Ros. akad. med. nauk, Gos. nauch. centr koloproktologii MZ RF, SamGMU i dr. ; pod red. G.I. Vorob'eva i dr. Samara, 2003. pp. 53–54.

6. Kulikovskij V.F. Vybor optimal'nogo operativnogo dostupa pri hirurgicheskoj korrekcii rektocele / V.F. Kulikovskij, N.V. Olejnik // Harkivska hirurgichna shkola. 2005. no. 1. pp. 50–56.

7. Lechenie rektocele metodom transanal'noj jendorektal'noj cirkuljarnoj rezekcii slizisto-podslizistogo sloja nizhneampuljarnogo otdela prjamoj kishki / G.I. Vorob'ev [i dr.] // Aktual'nye problemy koloproktologii: nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvjashh. 40-letiju GNC koloproktologii, Moskva, 2–4 fevr. 2005 g. : tez. dokl. / M-vo zdravoohranenija i social. razvitija Ros. Federacii, GU Gos. nauch. centr Koloproktologii, Assoc. koloproktologov Rossii ; pod red. G.I. Vorob'eva, I.L. Halifa. M., 2005. pp. 53–54.

8. Shelygin Ju.A. Osobennosti klinicheskoj kartiny i harakter funkcional'nyh narushenij u bol'nyh rektocele / Ju. A. Shelygin // Aktual'nye problemy koloproktologii : nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvjashh. 40-letiju GNC koloproktologii, 2-4 fevr. 2005 g.: tez. dokl. / M-vo zdravoohranenija i social. razvitija Ros. Federacii, GU Gos. nauch. centr Koloproktologii, Assoc. koloproktologov Rossii ; pod red. G.I. Vorob'eva, I.L. Halifa. M., 2005. pp. 143–145.

9. A double-blind, randomized trial comparing Ligasure and Harmonic Scalpel hemorrhoidectomy / S.Y. Kwok [et al.] // Dis. Colon Rectum. 2005. Vol. 48, no. 2. pp. 344–348.

10. A randomized controlled trial of diathermy vs. stapled hemorrhoidectomy in an intended day-care setting with longer-term follow-up / M.J. Cheetham [et al.] // Dis. Colon Rectum. 2003. Vol. 46, no. 4. pp. 491–497.

11. Abdominal sacrocolpopexy: a comprehensive review / I.E. Nygaard [et al.] // Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 104, no. 4. pp. 805–823.

12. Wu M.P. The use of prostheses in pelvic reconstructive surgery: joy or toy? / M.P. Wu // Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 47, no. 2. pp. 151–156.

13. The role of biofeedback therapy in functional proctologic disorders / M. Kairaluoma [et al.] // Scand. J. Surg. 2004. Vol. 93, no. 3. pp. 184–190.

14. The role of lasers in hemorrhoidectomy / J.Y. Wang [et al.] // Dis. Colon Rectum. 1991. Vol. 34, no. 1. pp. 78–82.

15. The surgical correction of anterior rectocele. Our experience / P. Boccasanta [et al.] // Minerva Chir. 1997. Vol. 52, no. 5. pp. 549–556.

Рецензенты:

Пахомов С.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ИПМО ГОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород;

Николаев С.Б., д.м.н., врач-хирург центра печени и поджелудочной железы Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 23.01.2013.

УДК 616.441:616.33-002.153]-053.6

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С HELICOBACTERPYLORI-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА В ПЕРИОД СТАНОВЛЕНИЯ ПУБЕРТАТА

Панова И.В.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Ростов-на-Дону, e-mail: okt@megalog.ru

Исследован уровень тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина у 77 детей в периоде становления пубертата с хроническим гастродуоденитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от фактора Helicobacterpylori-инфекции. Исследование уровня гормонов в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа. Диагностика Helicobacterpylori осуществлялась полимеразной цепной реакцией для детекции ДНК Helicobacterpylori в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка, уреазным методом с определением уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка и иммуноферментным анализом сыворотки крови на наличие суммарных иммуноглобулинов к Helicobacterpylori. Доказано, что уHelicobacterpylori-положительных детей уровень трийодтиронина был ниже, чем у Helicobacterpylori-отрицательных пациентов. Уровень тиреотропного гормона у Helicobacterpylori-положительных серопозитивных пациентов превышал контрольные значения и был выше, чем у Helicobacterpylori-положительных серонегативных больных. У детей с Helicobacterpylori-ассоциированным гастродуоденитом значительно чаще выявлялись эрозивные формы поражения слизистой оболочки желудка. Вероятно, более тяжелые формы заболевания обусловлены не только Helicobacterpylori-инфекцией, но и дисфункциональным состоянием щитовидной железы, приводящим к ухудшению метаболических и регенераторных процессов в слизистой оболочке желудка.

Ключевые слова: трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон, гастродуоденит, пубертат, Helicobacterpylori-инфекция

THE FUNCTIONAL STATE OF THYROID GLAND IN CHILDREN WITH HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED PATHOLOGY OF UPPER PARTS OF ALIMENTARY TRACT IN THE PERIOD OF PUBERTY

Panova I.V.

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

The level of thyroid-stimulating hormone triiodothyronine and thyroxine has been investigated with 77 children in the period of formation of puberty with chronic gastroduodenitisin and gastroesophageal reflux disease depending on the factor of Helicobacter pylori infection. The examination of hormones' level in the blood serum was carried out by means of immune-enzyme assay. Diagnosis of Helicobacter pylori was performed by polymerase chain reaction for the detection of Helicobacter pylori DNA in tissue samples antral mucosa of the stomach, urease method for the definition of urease activity in biopsy of the mucous membrane of the stomach and immuno-analysis of blood serum for the presence of total antibodies to Helicobacter pylori. It is proved that in Helicobacter pylori-positive children triiodothyronine level was lower than that of the Helicobacter pylori-negative patients. The level of thyroid-stimulating hormone in Helicobacter pylori-positive seropositive patients exceeded the control values and was higher than that of the Helicobacter pylori-positive seronegative patients. Children with Helicobacter pylori-associated gastroduodenitis are much more often identified as having erosive forms of defeat mucous membrane of the stomach. Probably, the more severe forms of the disease are determined not only by Helicobacter pylori infection, but also the dysfunctional state of the thyroid gland, leading to deterioration in the metabolic and regenerative processes in the mucosa of the stomach.

Keywords:triiodothyronine, thyroxine, thyroid stimulating hormone, gastroduodenitis, puberty, Helicobacter pylori infection

Известно, что течение кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) у детей в настоящее время характеризуется увеличением удельного веса эрозивных, субатрофических и атрофических форм гастродуоденальной патологии. Эти тенденции связывают с высокой частотой хеликобактериоза в детском возрасте как одного из этиологических факторов формирования хронических заболеваний эзофагогастродуоденальной области [7]. Также известно, что пик хронической патологии верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) приходится на период полового созревания, особенно на его начало, к которому следует отнести I–III стадии полового развития (СПР) [2; 3]. Период полового созревания, являясь критическим периодом онтогенеза, сопровождается несбалансированностью и напряженностью обменных процессов, нестабильность вегетативной и эндокринной регуляций, в том числе и определенными изменениями функционального состояния щитовидной железы [6]. В этой связи представляется важным комплексное исследование функции щитовидной железы с учетом фактора Helicobacterpylori (H.pylori)-инфицированности для уточне-

ния механизмов формирования патологии хронической воспалительной патологии ВОПТ у детей в I–III СПР.

Цель исследования – оценить динамику изменения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) у детей I–III стадии полового развития (СПР) с хроническим гастродуоденитом (ХГД) в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в зависимости от фактора H.pylori-инфицированности.

Материалы и методы исследования

В основную группу (ОГ) исследования вошло 77 детей, страдающих хронической эзофагогастродуоденальной патологией, в возрасте от 8 до 15 лет, находившихся в I-III СПР, определяемой по критериям Tanner J.M. [8].

Верификация диагноза проводилась с использованием эзофагогастродуоденоскопии (эндоскоп Olympus P-20) и выполнением биопсии слизистой оболочки (СО) желудка и пищевода. Диагностика Helicobacterpylori осуществлялась тремя методами:

1) полимеразной цепной реакцией для детекции ДНК Helicobacterpylori в биоптатах СО антрального отдела желудка тест-системами «Литех» (Россия);

2) уреазным методом с определением уреазной активности в биоптате СО желудка путем помещения его в жидкую среду, содержащую стандартный RU-Test Helicobacterpylori (Россия);

3) иммуноферментным анализом сыворотки крови на наличие суммарных иммуноглобулинов к Helicobacterpylori тест-системами «DRG» (Германия).

Все дети находились в стадии клинико-эндоскопического обострения заболевания. Исследование уровня гормонов в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «АлкорБио».

Группу контроля (ГК) составили 28 детей I–II групп здоровья, сопоставимых по возрасту, полу, СПР с ОГ. Родители пациентов были ознакомлены с целью и дизайном работы, дали информированное согласие на участие их детей в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов программы Statistica for Windows (версия 6.1) методами непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни, χ^2), принимая во внимание, что исследовались выборки, не подчиняющиеся закону нормального распределения. Данные представлены в виде абсолютных значений (N),%, медианы (Me), а также 25 и 75 квартиля [25–75%]. Достоверным считали уровень значимости $p \leq 0{,}05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что у 29 больных (37,7%) патология ВОПТ была ассоциирована с Helicobacterpylori. Инфицированность Helicobacterpylori чаще выявлялась у детей с эрозивным гастродуоденитом (ЭГД) по сравнению с поверхностным гастродуоденитом (ПГД) (48,57 и 28,57%) ($\chi^2 = 3{,}84$, $p = 0{,}050$). Доля ЭГД + ГЭРБ в группе H.pylori-позитивных больных составила 58,6%, что было достоверно ($p = 0{,}04$) выше доли ЭГД + ГЭРБ (37,5%) среди H. pylori-негативных больных. При определении методом ИФА в крови суммарных антител в группе H. pylori-положительных детей было выделено 2 подгруппы: H. pylori-серопозитивных (1 подгруппа) и H. pylori-серонегативных (2 подгруппа) больных. В 1 подгруппу вошло 13 детей, что составило 16,9% от всех больных и 45,8% от всех H. pylori-положительных больных.

В 1 подгруппе доля ЭГДС + ГЭРБ составила 76,9%, что достоверно ($p = 0{,}008$) превысило долю ПГД + ГЭРБ (23,1%). Во 2 подгруппе преобладали дети с ПГД + ГЭРБ (56,2%), в то время как на ЭГД + ГЭРБ приходилось 43,8%. Было установлено, что частота встречаемости эрозивной формы поражения эзофагогастродуоденальной области в 1 подгруппе была достоверно выше ($p = 0{,}05$) встречаемости ЭГД + ГЭРБ во 2 подгруппе.

Проведенное исследование гормонального статуса в группе у H. pylori-позитивных и H. pylori-негативных пациентов выявило статистически значимые различия со стороны тиреоидных гормонов в виде более низких значений общего трийодтиронина у H. pylori-позитивных больных ($p = 0{,}014$) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень гормонов у больных в зависимости от инфицированности Helicobacterpylori

Показатели	H.pylori-негативные (N = 48)		H.pylori-позитивные (N = 29)		Контроль (N = 28)	
	Me (медиана)	Квартиль [25–75%]	Me (медиана)	Квартиль [25–75%]	Me (медиана)	Квартиль [25–75%]
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,65	1,20–2,25	1,80	1,60–2,20	1,80	1,30–2,20
Т3 (нмоль/л)	2,10	1,90–2,30	*1,90	1,80–2,10	1,95	1,70–2,20
Т4 (нмоль/л)	113,50	103,00–126,00	114,00	103,00–125,00	113,50	99,50–126,00

Примечание: * – различия статистически значимы при сравнении H. pylori-негативных и H. pylori-позитивных пациентов, $p < 0{,}05$.

Снижение уровня Т3 у H.pylori-положительных детей может быть проявлением тиреоидной дисфункции на данном этапе онтогенеза. А так как гормоны щитовидной железы обладают гастроинтестинальными эффектами, то эти изменения могут приводить к нарушению секреторно-моторной функции органов пищеварения и, прежде всего, желудка, и могут играть огромную роль в формировании патологии ВОПТ [1]. Кроме того, тиреоидные гормоны, влияя на состояние СО желудка путем непосредственного воздействия на метаболические и регенераторные процессы и опосредованно – через взаимодействие с гастроинтестинальными гормонами и модулирование их эффектов, могут определять тяжесть течения КЗЗ [4]. Также есть данные об участии гормонов щитовидной железы в нейроэндокринной регуляции иммунных процессов в желудке и опосредованном влиянии на состояние СО ВОПТ [5].

Рассмотрены особенности изменений эндокринных факторов у H. pylori-положительных серопозитивных пациентов (1 подгруппа) и H.pylori-положительных серонегативных пациентов (2 подгруппа). Выявлено, что у больных 1 подгруппы уровень ТТГ был существенно выше, чем у детей 2 подгруппы ($p = 0,04$) и группы контроля ($p = 0,05$), что указывает на снижение протективного потенциала СО ВОПТ у H. pylori-положительных серопозитивных пациентов, так как известно, что повышенные концентрации ТТГ подавляют синтез мукополисахаридов и тем самым влияют на состояние мукозального барьера [4] (табл. 2).

Таблица 2

Уровень гормонов у Helicobacterpylori-положительных серопозитивных и Helicobacterpylori-положительных серонегативных больных

Показатели	H. pylori-положительные серонегативные (N = 16) (2 подгруппа)		H. pylori-положительные серопозитивные (N = 13) (1 подгруппа)		Контроль (N = 28)	
	Me	Квартиль [25–75 %]	Me	Квартиль [2–75 %]	Me	Квартиль [25–75 %]
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,75	1,55–2,10	*,** 1,90	1,70–2,30	1,80	1,30–2,20
Т3 (нмоль/л)	2,00	1,80–2,20	1,80	1,80–1,90	1,95	1,70–2,20
Т4 (нмоль/л)	114,00	102,50–130,00	112,00	103,00–118,00	113,50	99,50–126,00

Примечание: * – различия статистически значимы при сравнении 1 подгруппы и группы контроля, $p < 0,05$; ** – различия статистически значимы при сравнении 1 и 2 подгруппы, $p < 0,05$.

Заключение

Установлено, что H.pylori-ассоциированная хроническая воспалительная патологии ВОПТ у детей в периоде становления пубертата сопряжена с более тяжёлыми (эрозивными) формами поражения СО эзофагогастродуоденальной области и сопровождается дисфункциональным состояние щитовидной железы. Выявленный дисбаланс тиреоидных гормонов, а также повышенное содержание ТТГ потенцируют трофические нарушения СО ВОПТ, обеспечивая развитие эрозивных форм поражения эзофагогастродуоденальной области. Поэтому важным аспектом в лечении H.pylori-ассоциированной хронической патологии ВОПТ у детей в I–III СПР является эрадикационная терапия, которая не только нивелирует фактор инфекции, но и опосредованно уменьшает гормональную дисрегуляцию, тем самым способствуя повышению регенераторногопотенциала СО желудочно-кишечного тракта, что в конечном итоге уменьшает возможность формирования тяжелых форм заболевания.

Список литературы

1. Вахрушев Я.М., Никишина Е.В. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки // Российский гастроэнтерологический журнал. – 1998. – № 3. – С. 23–27.

2. Дудникова Э.В. Клиническое значение билиарных рефлюксов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и методы их коррекции // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2006. – № 5. – С. 28–31.

3. Дудникова Э.В., Панова И.В., Домбаян С.Х. Влияние стадий полового развития на активность кортизола у детей с хроническим гастродуоденитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Врач-аспирант. – 2011. –№ 5.3(48). – С. 484–492.

4. Нефёдова Л.В., Шашель В.А., Нефёдов П.В. О функциональной активности желез внутренней секреции у детей, больных хроническим гастродуоденитом, в связи с загряз-

нением окружающей среды // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 5 – С. 123–124.

5. Новикова В.П., Бубнова Е.А.. Хронический гастрит и заболевания щитовидной железы у детей // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т.3, № 1. – С. 75–84.

6. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 384 с.

7. Щербаков А.А, Корсунский А.А., Исаков В.А. Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 224 с.

8. Tanner J.M. Physical growth and development // In: J.O. Forfar, G.C. Arneil, eds. Text-book of Paediatrics. 3rd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingston. – 1984. – № 1. – P. 292.

References

1. Vahrushev Ja.M., Nikishina E.V. *Rossijskij gastrojenterologicheskij zhurnal – Russian journal of gastroenterology*, 1998, no. 3, pp. 23–27.

2. Dudnikova Je.V. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii i gepatologii – Clinical prospects of gastroenterology and Hepatology*, 2006, no. 5, pp. 28–31.

3. Dudnikova Je.V., Panova I.V., Dombajan S.H. *Vrach-aspirant – Doctor-post-graduate student*,2011, no. 5.3(48), pp. 484–492

4. Nefjodova L.V., Shashel› V.A., Nefjodov P.V. *Fundamental›nye issledovanija – Fundamental research*, 2004, no. 5, pp. 123–124.

5. Novikova V.P., Bubnova E.A. *Detskaja medicina Severo-Zapada – Baby medicine North-West*, 2012, no. 1, pp. 75–84.

6. Stroev Ju.I., Churilov L.P. *Jendokrinologija podrostkov* [Endocrinology teenagers]. Saint-Petersburg, JeLBI-SPbPubl, 2004. 384 p.

7. Shherbakov P.L, Korsunskij A.A., Isakov V.A. *Bolezni organov pishhevarenija u detej pri helikobakterioze* [Diseases of digestive system for children with Helicobacter pylori infection]. Moscow, Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011. 224 p.

8. Tanner J. M. Physical growth and development // In: Forfar J. O., Arneil G. C., eds. Text-book of Paediatrics. 3rd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingston; 1984; 1:292.

Рецензенты:

Афонин А.А., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Кравченко Л.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 10.01.2013.

УДК 616.61-07-053.2/.6

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМУЛ РАСЧЕТА СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОГЕННЫХ МАРКЕРОВ

Пашкова Ю.В., Ситникова В.П.

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, e-mail: pashkovayulia@mail.ru

В статье представлены результаты применения нового маркера для определения функционального состояния почек в педиатрической практике – цистатина С (Цис С). Цис С – негликозилированный основной белок, продуцирующийся большинством ядросодержащих клеток с постоянной скоростью, низкая молекулярная масса которого позволяет свободно фильтроваться через клубочковую мембрану. Его уровень стабилен в системной циркуляции и относительно легок для определения. Обследовано 83 пациента от 1 месяца до 17 лет (средний возраст 4,15 ± 5,08 лет) с различными нефропатиями. Определена сывороточная концентрация цистатина С [1,28 (0,2; 2,4)] мг/л и креатинина [0,5 (0,3; 6,5)] мг%, а также скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам на основании креатинина, цистатина С. Проведена сравнительная характеристика определения клубочковой фильтрации различными методами исследования.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, креатинин, цистатин С, дети

PRACTICAL IMPORTANCE OF THE VARIOUS FORMULAS FOR CALCULATING OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CHILDREN WITH ENDOGENOUS MARKERS

Pashkova Y.V., Sitnikova V.P.

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

This article discusses the possibility of using a new marker for the determination of renal function in pediatric patients – cystatin C (Cyst C). Cystatin C is a nonglycosylated 13 kDa basic protein that is a member of the cystatin super-family of cysteine proteinase inhibitors. Cyst C is produced by most nucleated cells. The combination of its low molecular weight, its ability to be filtered freely by the healthy glomerulus, and its stable production rate means that the serum concentration of cystatin C is dependent on the glomerular filtration rate (GFR). OBJECTIVE: to determine the glomerular filtration rate using different methods in children. PATIENTS AND METHODS: a total of 83 patients from 1 month to 17 years (mean age 4,15 ± 5,08 years) with various nephropathies. Results: were determined the serum concentration of cystatin C [1,28 (0,2, 2,4)] mg/L, creatinine [0,5 (0,3, 6,5)] mg% and GFR using formulas based on creatinine and cystatin C. We compared the GFR calculated in different ways. Conclusion: by regression analysis based glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C more legitimate figures were obtained using cystatin C.

Keywords: glomerular filtration rate, creatinine, cystatin C, children

Гломерулярная ультрафильтрация характеризует возможности почек по выполнению практически всех их многообразных функций [1]. Скорость клубочковой фильтрации является наиболее надежным показателем, который в виде одного конкретного числового значения позволяет оценить функциональное состояние почек. В настоящее время ведется активный поиск простого, надежного и необременительного для пациентов и медицинского персонала метода оценки СКФ. Особую актуальность это приобретает в педиатрической нефрологии, в частности, у детей раннего возраста, когда для оценки данного параметра возникает необходимость количественного сбора мочи.

Для определения значения СКФ необходимо выбрать такое вещество, которое бы соответствовало определенным условиям: оно должно выделяться из организма только почками и свободно фильтроваться в сосудистых клубочках, не подвергаясь канальцевой реабсорбции или секреции; оно не может метаболизироваться в организме, в том числе в почечной ткани и, наконец, не должно связываться с белками плазмы, но обязано свободно распределяться во внеклеточном пространстве [1].

Скорость клубочковой фильтрации можно установить с помощью измерения экзогенных и эндогенных маркеров. Определение концентрации экзогенных гломерулотропных маркеров (инулин, полифруктозан, ЭДТА, ДТПА, рентгеновские контрасты) считается «золотым стандартом», но данная процедура является дорогостоящей, трудоемкой, длительной и может выполняться только в специализированных лабораториях. Более удобным, но менее точным является определение концентрации эндогенных маркеров, преимущественно креатинина, с последующим вычислением СКФ по специальным формулам. Недостатки данного метода известны, поэтому претендовать на роль идеального маркера креатинин не может.

Альтернативой концентрации креатинина в сыворотке крови или клиренсу креати-

нина как эндогенному маркеру СКФ является сывороточный цистатин С.

Цистатин С – негликозилированный пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа. Это важный экстрацеллюлярный ингибитор цистеиновых протеиназ с постоянным биосинтезом. Синтезируется практически всеми ядросодержащими клетками. Уровень цистатина С стабилен в системной циркуляции и мало зависит от различных факторов. Неизменность продукции цис С предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза. Цистатин С свободно фильтруется в клубочках и не секретируется в канальцах [2, 7]. Многочисленные исследования подтверждают, что сывороточная концентрация цистатина С при определении СКФ в некоторых случаях превосходит по точности креатинин [3, 9].

В клинической практике сывороточная концентрация цис С как маркера скорости клубочковой фильтрации применяется редко, в том числе для оценки почечных функций у детей. Поэтому возникает необходимость периодического анализа накопленной информации о достоинствах и недостатках различных методов оценки СКФ и перспективах применения как старых, так и новых способов на практике.

Целью нашей работы стало сравнение клиренсов клубочковой фильтрации, рассчитанных различными методами, с использованием креатинина, а также нового предиктора поражения почек – цистатина С у детей.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 83 пациента от 1 месяца до 17 лет (средний возраст 4,15 ± 5,08 лет), находившихся в нефрологическом и педиатрическом отделении для детей раннего возраста БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» на стационарном лечении по поводу различной почечной патологии.

Концентрацию цистатина С в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов Biovendor (Чехия) для количественного определения цистатина С. Сыворотку крови получали путем центрифугирования образцов (1500 об/мин, 10–15 мин), замораживали и хранили при температуре – 20°С. Экстинцию опытных и контрольных образцов оценивали с помощью спектрофотометра MULTISCAN EX Termo Electron Corp. (Финляндия). Результаты выражали как концентрацию цистатина С, мг/л.

Концентрация креатинина в сыворотке крови определялась кинетическим колориметрическим тестом (компенсированный метод Яффе) на анализаторе OLYMPUS (Япония) при помощи наборов реактивов Beckman Coulter (США).

Статистический анализ результатов обследования пациентов производился с использованием пакета прикладных программ BIOSTAT, «Statistica 6.0». Критический уровень статистической значимости (p) был принят за 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Демографические, антропометрические и клинические параметры обследованных детей представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные клинические параметры пациентов

Показатели	Значение	
Пол (%) девочки мальчики	 56,6 43,4	
Возраст, года	M ± σ	Me (min; max)
	4,15 ± 5,08	1,75(0,02; 17)
Рост, м	0,97 ± 0,37	0,83 (0,53; 1,87)
Вес, кг	20,44 ± 19,4	12 (3,3; 90)
Площадь поверхности тела, м^2	0,72 ± 0,47	0,52 (0,22; 2,07)
Индекс массы тела, кг/м^2	17,67 ± 3,31	16,99 (11,75; 30,78)
Сывороточная концентрация креатинина, мг%	0,62 ± 0,72	0,5 (0,3; 6,5)
Сывороточная концентрация цистатина С, мг/л	1,3 ± 0,38	1,28 (0,2; 2,4)

У всех детей с патологией мочевыделительной системы проводилось исследование сывороточной концентрации цистатина С и креатинина. Медиана сывороточной концентрации креатинина и цистатина С составила 0,5 мг% и 1,28 мг/л соответственно.

Согласно рекомендациям National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) 2003 для расчета СКФ у детей рекомендуется использование формул по Schwartz G.J., 1976 [13] и Counahan R., 1976 [6]. В нашем исследовании скорость клубочковой филь-

трации определялась по формулам на основании креатинина (Schwartz G.J., 1976; Counahan R., 1976; Léger F., 2002 [12]); на основании цистатина С (Grubb A., 2005 [10]; Zappitelli M.$_1$, 2006 [15]; Filler G., 2003 [8]; Bokenkamp A., 1999 [4]; Larsson A., 2004 [11]), а также на основании концентрации креатинина и цистатина С в сыворотке крови (Bouvet Y., 2006 [5]; Schwartz G.J., 2009 [14]; Zappitelli M.$_2$, 2006 [15]) (табл. 2).

Таблица 2

Скорость клубочковой фильтрации с использованием различных формул

Формула для расчета СКФ	M ± σ, мл/мин/1,73 м^2	Me (min; max), мл/мин/1,73 м^2
Формулы на основании сывороточной концентрации креатинина		
Schwartz G.J. (1976)	98,83 ± 31,42	102,3 (5,12; 173,2)
Counahan R.	82,18 ± 22,21	83,1 (4,9; 135,4)
Léger F.	103,5 ± 21,83	104 (25,9; 150,6)
Формулы на основании сывороточной концентрации цистатина С		
Grubb A.	87,11 ± 62,76	73,52 (19,46; 382)
Zappitelli M.$_1$	106,1 ± 33,59	101,4 (33,35; 211,5)
Filler G.	74,12 ± 29,54	69,44 (34,28; 201,8)
Bokenkamp A.	92,33 ± 38,93	86,63 (36,68; 256,4)
Larsson A.$_1$	61,42 ± 28,43	56,56 (25,58; 187,6)
Larsson A.$_2$	76,7 ± 48,15	67,26 (24,85; 302,8)
Комбинированные формулы на основании сывороточной концентрации креатинина и цистатина С		
Bouvet Y.	75,97 ± 27,91	73,56 (8,96; 208,8)
Schwartz G.J. (2009)	82,99 ± 21,58	81,41 (11,01; 122,7)
Zappitelli M.$_2$	75,69 ± 20,91	73,36 (14,53; 147,7)

В детской практике из расчетных методов исследования наибольшее распространение получила формула, предложенная Schwartz G.J. в 1976 г., показатели которой мы использовали в нашем сравнительном анализе. Медиана СКФ, рассчитанной на основании сывороточной концентрации цистатина С и при помощи комбинированных формул, была ниже СКФ по Schwartz G.J. (1976), что может свидетельствовать о большей чувствительности нового маркера по сравнению с креатинином, способного выявить понижение СКФ в более ранние сроки. Поэтому особое внимание привлекли формулы расчета СКФ на основании сывороточной концентрации креатинина и цистатина С. Значения СКФ, рассчитанные по данным формулам, имели высокую и среднюю положительную корреляционную зависимость с данными СКФ по Schwartz G.J. (1976): по Bouvet Y. r = 056, по Schwartz G.J. (2009) $r = 0{,}81$, по Zappitelli M.$_2$ $r = 0{,}44$ ($p < 0{,}05$).

При изучении влияния сывороточной концентрации креатинина и цистатина С на СКФ по Bouvet Y. обнаружена отрицательная корреляционная зависимость: $r = -0{,}28$; $p = 0{,}008$ и $r = -0{,}68$; $p = 0{,}0001$ соответственно (рис. 1)

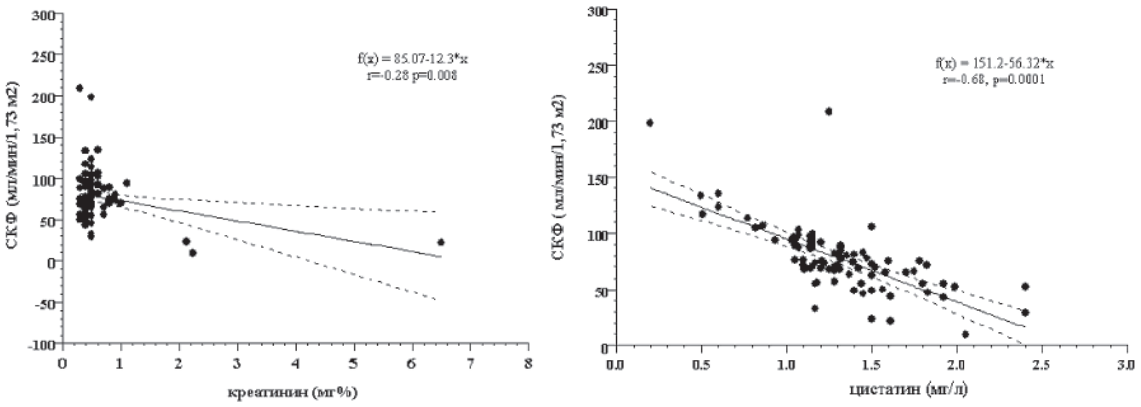


Рис. 1. Регрессионная прямая зависимости СКФ по Bouvet Y. от сывороточной концентрации креатинина и цистатина С

Значимая отрицательная линейная связь выявлена и при определении зависимости между показателями СКФ по Schwartz G.J. (2009) и концентрацией креатинина ($r = –0,47$; $p = 0,0001$), а также цистатина С ($r = –0,63$; $p = 0,0001$) в сыворотке крови (рис. 2).

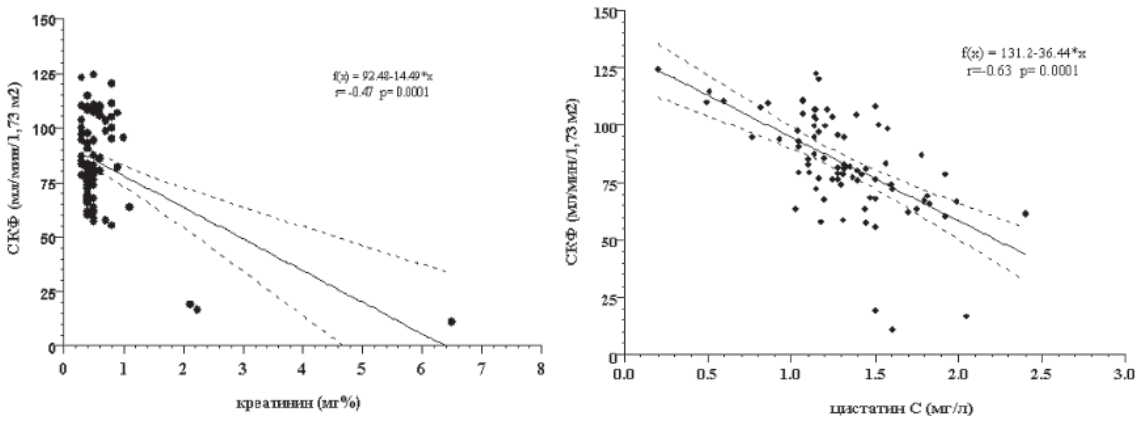


Рис. 2. Регрессионная прямая зависимости СКФ по Schwartz G.J. от сывороточной концентрации креатинина и цистатина С

При определении клиренса клубочковой фильтрации по Zappitelli M. также выявлена отрицательная корреляция между значениями СКФ и показателями креатинина ($r = –0,39$; $p = 0,0002$) и цистатина С ($r = –0,78$; $p = 0,0001$) в сыворотке крови (рис. 3).

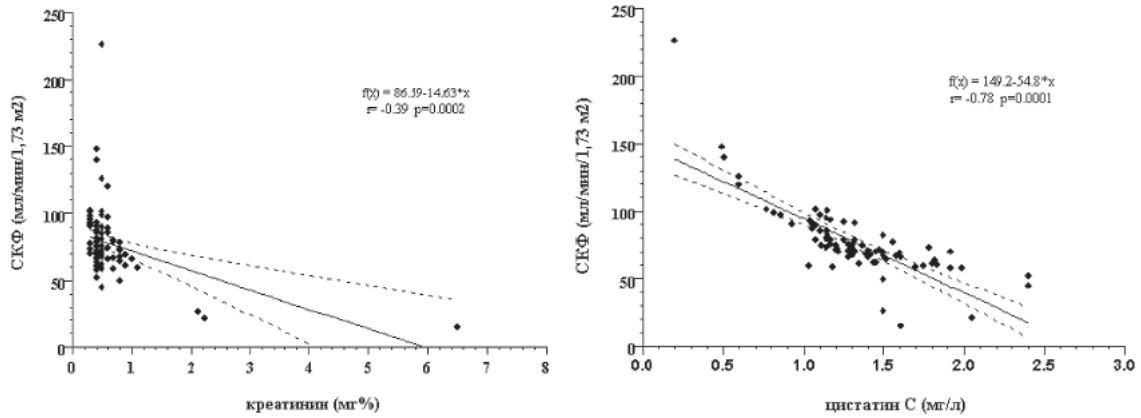


Рис. 3. Регрессионная прямая зависимости СКФ по Zappitelli M. от сывороточной концентрации креатинина и цистатина С

Все значения СКФ имели высокую и низкую корреляционную зависимость с цистатином С, то есть при увеличении концентрации отмечалось значимое снижение клиренса клубочковой фильтрации, в то время как у креатинина отмечалась достоверная низкая и средняя отрицательная корреляционная зависимость.

Заключение

Таким образом, при проведении регрессионного анализа зависимости скорости клубочковой фильтрации от концентрации креатинина и цистатина С более закономерные показатели были получены при использовании цистатина С, что позволяет более точно оценить почечные функции, а следовательно, своевременно диагностировать поражение почек в клинической практике, правильно дозировать потенциально нефротоксичные лекарственные препараты и оценивать потенциальную нефротоксичность рентгеноконтрастных препаратов. Необходимы дополнительные исследования для оценки перспектив использования данного маркера и более широкое внедрение данного диагностического теста в педиатрической практике.

Список литературы

1. Каюков И.Г. Цистатин в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. – 2012. – Т.16, № 1. – С. 22–39.

2. Смирнов А.В. Проблема оценки клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян и др. // Нефрология. – 2005. – Т.9, № 3. – С. 16–27.

3. Andersen T. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? / T. An-

dersen, A. Eskild-Jensen, J. Frøkiaer et al. // Pediatr. Nephrol. – 2009. – Vol. 24, № 5 – P. 929–941.

4. Bokenkamp A. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients / A. Bokenkamp, M. Domanetzki, R. Zinck, G. Schumann, D. Byrd, J. Brodehl // Clin. Chem. – 1999. – Vol. 45, № 10. – P. 1866–1868.

5. Bouvet Y. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels / Y. Bouvet, F. Bouissou, Y. Coulais, et al. // Pediatr. Nephrol. – 2006. – Vol. 21, № 9. – P. 1299–1306.

6. Counahan R. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children / R. Counahan, C. Chantler, S. Ghazali, B. Kirkwood, F. Rose, T.M. Barratt // Arch. Intern. Med. – 1976. – Vol. 51. – P. 875–878.

7. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research / G. Filler [et al.] // Clin. Biochem. – 2005. – Vol. 38, № 1. – P. 1–8.

8. Filler G. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? / G. Filler, N. Lepage // Pediatr. Nephrol. – 2003. – Vol. 18. – P. 981–985.

9. Finney H. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children / H. Finney, D.J. Newman, H. Thakkar et al. // Arch. Dis. Child. – 2000. – Vol. 82, № 1. – P. 71–75.

10. Grubb A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children / A. Grubb, U. Nyman, J. Björk, V. Lindström, B. Rippe, G. Sterner , A. Christensson // Clin. Chem. – 2005. – Vol. 51, № 8. – P. 1420–1431.

11. Larsson A. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L / A. Larsson, J. Malm, A. Grubb, L.O. Hansson // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2004. – Vol. 64. – P. 25–30.

12. Léger F. Estimation of glomerular filtration rate in children / F. Léger, F. Bouissou, Y. Coulais, M. Tafani and E. Chatelut // Pediatr. Nephrol. – 2002. – Vol. 17. – P. 903–907.

13. Schwartz G.J. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine / G.J. Schwartz, G.B. Haycock, C.M. Jr. Edelmann, A. Spitzer // Pediatrics. – 1976. – Vol. 58. – P. 259–263.

14. Schwartz G.J. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD / George J. Schwartz, Alvaro Munoz, Michael F. Schneider, Robert H. Mak, Frederick Kaskel, Bradley A. Warady and Susan L. Furth // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20. – P. 629–637.

15. Zappitelli M. Derivation and validation of cystatin C–based prediction equations for GFR in children / M. Zappitelli, P. Parvex, L. Joseph, G. Paradis, V. Grey, S. Lau, L. Bell // Am. J. Kidney Dis. – 2006. – Vol. 48. – P. 221–230.

References

1. Kajukov I.G., Smirnov A.V., Jemanujel' V.L. Nefrologija., 2012, T. 16, no. 1, pp. 22–39.

2. Smirnov A.V., Kajukov I.G., Esajan A.M., Kucher A.G., Degtereva O.A. Nefrologija., 2005, T. 9, no. 3, pp. 16–27.

3. Andersen T., Eskild-Jensen A., Frøkiaer J., Brochner-Mortensen J. Pediatr. Nephrol., 2009, Vol.24, no.5, pp. 929–941.

4. Bokenkamp A., Domanetzki M., Zinck R., Schumann G., Byrd D., Brodehl J. Clin. Chem., 1999, Vol.45, no. 10, pp. 1866–1868.

5. Bouvet Y., Bouissou F., Coulais Y., Séronie-Vivien S., Tafani M., Decramer S., Chatelut E. Pediatr. Nephrol., 2006, Vol. 21, no. 9, pp. 1299–1306.

6. Counahan R., Chantler C., Ghazali S., Kirkwood B., Rose F., Barratt T. Arch. Intern. Med., 1976, Vol. 51., pp. 875–878.

7. Filler G., Bokenkamp A., Hofmann W., Le Bricon T., Martınez-Bru C., Grubb A. Clin. Biochem., 2005, Vol. 38, no.1, pp. 1–8.

8. Filler G., Lepage N. Pediatr. Nephrol., 2003, Vol.18, pp. 981-985.

9. Finney H., Newman D., Thakkar H., Fell J., Price C. Arch. Dis. Child., 2000, Vol. 82, no 1, pp. 71–75.

10. Grubb A., Nyman U., Björk J., Lindström V., Rippe B., Sterner G., Christensson A. Clin. Chem., 2005, Vol. 51, no. 8, pp. 1420–1431.

11. Larsson A., Malm J., Grubb A., Hansson L. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2004, Vol. 64, pp. 25–30.

12. Léger F., Bouissou F., Coulais Y., Tafani M., Chatelut E. Pediatr. Nephrol., 2002, Vol. 17, pp. 903–907.

13. Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C., Spitzer A. Pediatrics., 1976, Vol. 58, pp. 259–263.

14. Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A., Furth S.L. J. Am. Soc. Nephrol., 2009, Vol. 20, pp. 629–637.

15. Zappitelli M., Parvex P., Joseph L., Paradis G., Grey V., Lau S., Bell L. Am. J. Kidney Dis., 2006, Vol. 48, pp. 221–230.

Рецензенты:

Логвинова И.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Воронеж;

Стахурлова Л.И., д.м.н., доцент кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 10.01.2013.

УДК 618.2:613.71:797.21(045)

АКВАГИМНАСТИКА В ДОРОДОВОЙ ПОДГОТОВКЕ БЕРЕМЕННЫХ

Садретдинова Т.Л., Василенко Л.В., Зрячкин Н.И.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: nizryach@yandex.ru

С 67 женщинами основной группы во время беременности проводили регулярные занятия аквагимнастикой. В сопоставимой группе сравнения (73 беременные) занятия аквагимнастикой не проводили, а применяли общепринятые медикаментозные методы. Контрольную группу составили 70 женщин с неосложненным течением беременности при взятии на учет. У женщин и детей основной группы по отношению к женщинам и детям группы сравнения достоверно снижены частота и тяжесть гестозов, предупреждены преждевременные роды, задержка развития плода, врожденные пневмонии, ранняя неонатальная смертность, снижена частота заболеваемости у детей раннего возраста. Аквагимнастика способствует нормализации показателей центральной гемодинамики, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. При морфологическом исследовании последа диагностировано снижение частоты воспалительных изменений в 9 раз и морфологически подтвержденной ФПН – в 4 раза. Дородовая подготовка с использованием аквагимнастики уменьшает медикаментозную нагрузку на мать и плод и предупреждает перинатальные осложнения у матери и ребенка.

Ключевые слова: аквагимнастика, беременность, новорожденные, дети, перинатальные осложнения

AQUA TRAINING IN PRENATAL PREGNANT

Sadretdinova T.L., Vasilenko L.V., Zryachkin N.I.

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

With 67 core group of women during pregnancy, regular classes aqua. In a comparable group (73 pregnant women) aqua classes are held, and used conventional medical methods. The control group consisted of 70 women with uncomplicated pregnancies in the registration of. The women and children of the main groups in relation to women and children of the comparison group significantly decreased the frequency and severity of gestosis warned premature birth, growth retardation, congenital pneumonia, early neonatal mortality, reduced incidence in young children. Aqua contributes to the normalization of central hemodynamics, lipid peroxidation and antioxidant protection. Morphologic study of the placenta diagnosed reduction in the incidence of inflammatory changes in 9 times and morphologically confirmed FPN – 4 times. Antenatal preparation using aqua medication reduces the load on the mother and the fetus and prevents perinatal complications for mother and baby.

Keywords: aqua, pregnancy, newborns, children, and perinatal complications

Главным девизом XXI века является демедикализация акушерской помощи. Для предупреждения перинатальных осложнений у матери и ребенка проводят доклиническую диагностику и превентивное медикаментозное лечение акушерских осложнений. Наиболее частыми перинатальными осложнениями являются гестозы, невынашивание беременности и внутриутробное инфицирование плода. Эти осложнения приводят к увеличению частоты заболеваний и перинатальной смертности у плодов и новорожденных. Медикаментозное превентивное лечение перинатальных осложнений увеличивает медикаментозную нагрузку на мать и плод. Часто проводят многокомпонентное лечение, так как патогенез перинатальных осложнений многолик. Несмотря на это, результаты лечения не всегда удовлетворительные. Необходимо снизить «акушерскую агрессию», что позволит улучшить перинатальные показатели.

В прошлом столетии для предупреждения перинатальных осложнений предложена психопрофилактическая подготовка беременных к родам И.З. Вельвовским, К.И. Платоновым, В.А. Плотичер и др. Этот метод был всесторонне изучен и проверен на практике в клиниках И.Ф. Жорданиа, А.П. Николаева, А.Ю. Лурье, П.А. Белошапко, А.М. Фоя и др. и при этом были получены положительные результаты [6].

Результативность психопрофилактической подготовки возрастает при ее сочетании с проведением регулярных физических упражнений. Результативность физических упражнений возрастает при их проведении в воде. Физические упражнения в воде названы аквагимнастикой или аквааэробикой. Регулярные занятия аквагимнастикой улучшают показатели центральной гемодинамики, процессы микроциркуляции, снижают оксидантный стресс, увеличивают жизненную емкость легких, улучшают газообмен и внутриутробное состояние плода [3; 7; 9,12]. Учитывая многогранное положительное влияние регулярных занятий аквагимнастикой во время беременности, мы использовали этот метод подготовки к родам.

Цель: снизить частоту и тяжесть перинатальных осложнений у матери и новорожденного, заболеваемость у детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования

Проспективно изучено течение беременности и ее исход для матери и ребенка в двух сопоставимых группах риска по развитию перинатальных осложнений.

1-ю основную группу составили 67 беременных, с которыми для предупреждения перинатальных осложнений проводились регулярные занятия аквагимнастикой в бассейне 2 раза в неделю по 45 минут – упражнения с задержкой дыхания, с выдохом под воду, упражнения для развития мышц плечевого пояса, брюшного пресса, таза, спины и ног. Температура воды + 28°С.

2-ю группу сравнения составили 73 женщины, у которых предупреждение перинатальных осложнений производилось общепринятыми медикаментозными способами. Женщины этой группы аквагимнастикой не занимались. Риск развития перинатальных осложнений в этих группах был обусловлен отягощенным гинекологическим, акушерским и соматическим анамнезом, наличием воспалительных заболеваний гениталий (кольпиты, цервициты) при изучаемой беременности, экстрагенитальных заболеваний воспалительного генеза (ОРВИ, пиелонефриты).

3-ю группу, контрольную, составили 70 женщин с неосложненным анамнезом и беременностью на момент взятия на учет.

В 1-й основной группе изучено состояние здоровья 68 новорожденных и 40 детей раннего возраста. Во 2-й группе сравнения изучено состояние здоровья 73 новорожденных и 40 детей раннего возраста. В 3-й контрольной группе изучено состояние здоровья 70 новорожденных и 70 детей раннего возраста.

Общепринятыми методами изучена морфология последа у родильниц изучаемых групп.

Производили бактериологические и вирусологические исследования выделений родовых путей. У новорожденных аналогичные исследования произведены из зева. Идентификацию возбудителей генитальных инфекций проводили с использованием нескольких диагностических подходов. Применяли световую микроскопию мазков из цервикального канала шейки матки, влагалища и уретры при окраске мазков по Грамму. Культуральное выделение дрожжеподобных грибов осуществляли на среде Сабуро. Плацентарные среды прописи М.А. Башмаковой и коммерческий диагностикум фирмы Sanofi-Пастер использовали для выделения микоплазм и уреаплазм, селективную среду – для листерий. Детекцию антигенов различных патогенов с использованием моноклональных антител производили с помощью методов прямой и непрямой иммунофлюоресценции. Детекцию нуклеиновых кислот осуществляли с использованием метода ДНК-зондов. Определяли антихламидийные антитела с диагностикумом Immunocomb фирмы Ардженикс лтд. Трихомонады выделяли при посеве влагалищных и цервикальных выделений у беременных на специальную среду.

У всех женщин на протяжении беременности изучали показатели центральной гемодинамики, тип кровообращения. Из показателей гемодинамики на протяжении беременности определяли ударный объем (УО), минутный объем кровотока (МОК), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), тип кровообращения [2]. Указанные показатели определяли по следующим формулам:

$$УО = 113{,}3 - 0{,}58 \cdot АД_п - 0{,}29 \cdot АД_д - 9{,}4 \cdot рост\ (см) : масса\ (кг),$$

где $АД_п$ – АД пульсовое; $АД_д$ – АД диастолическое; МОК = УО·PS; *PS* – частота пульса; *S* (площадь тела) = 0,0087·(рост + масса) – 0,26; СИ = МОК: *S*: 1000 л/мин/м^2.

$$ОПСС = АД_{среднее} \cdot 1333 \cdot 60 : МОК\ дин \cdot см^{-5} \cdot с^{-1}.$$

Гипокинетический тип кровообращения – СИ до 2,5 с/мин/м^2; ОПСС > 2500 дин·см$^{-5}$·с$^{-1}$.

Эукинетический тип кровообращения – СИ = 2,5 – 4,2 л/мин/м^2; ОПСС = 1500 – 2500 дин·см$^{-5}$·с$^{-1}$.

Гиперкинетический тип кровообращения – СИ > 4,2 л/мин/м^2; ОПСС < 1500 дин·см$^{-5}$·с$^{-1}$.

У беременных изучаемых групп во II и III триместрах гестации определяли показатели оксидантной и антиоксидантной систем. Осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ) определяли по методу Е.Т. Михайленко и соавт. [4], диеновые конъюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА) в эритроцитах и плазме крови – по методикам И.Д. Стальной и соавт. [11], церулоплазмин (ЦРП) – по методу Ревина [10]. Биохимические показатели определяли дважды: до лечения и после него. У 70 беременных контрольной группы биохимические показатели определены во II триместре гестации.

О состоянии внутриутробного плода мы судили по клиническим и ультразвуковым данным соответствия роста плода гестационному сроку, по данным кардиотокографии плода (КТГ) в III триместре беременности. Проводили допплерометрические исследования объема и скорости кровотока в маточных артериях. При этом выявляли нарушения маточного кровотока (НМК). Учитывали показатели ультразвукового сканирования, отражающие состояние плода, последа и околоплодных вод, а также степень созревания плаценты при конкретном сроке гестации, наличие мало- и многоводия.

Диагноз врожденных пневмоний в раннем неонатальном периоде устанавливали с использованием 4 основных признаков и 11 вспомогательных критериев. Диагноз пневмонии устанавливали при наличии дыхательных нарушений, одного основного признака и/или не менее трех вспомогательных.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Biostat». Определяли M ± m, коэффициент t-Стьюдента, достоверность – *p*. Результаты считали достоверными при p < 0,05 и менее.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-й группе было 50 (74,6%) первородящих и 17 (25,4%) повторнородящих. Во 2-й группе было 49 (67,1%) первородящих и 24 (32,9%) повторнородящих женщин, в контрольной группе – 43 (61,4%) и 27 (38,6%) соответственно ($p > 0{,}05$). Средний возраст первородящих женщин 1-й группы составил 24,6 ± 0,5 года, повторнородящих – 29,4 ± 1,0 год, в группе сравнения средний возраст у первородящих – 22,9 ± 0,5 года и у повторнородящих – 26,6 ± 1,0 год и в контрольной группе – 24,1 ± 0,7 года и 28,9 ± 0,8 соответственно ($p > 0{,}05$).

При изучении менструальной функции у беременных изучаемых групп суще-

ственных различий не выявлено. В анамнезе самопроизвольные аборты были в 2,1 и 2,9 раза чаще у женщин 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й группой и составили 14,9, и 20,5 и 7,1 % соответственно ($p < 0,05$).

В группах риска по развитию перинатальных осложнений у 98,6–97,3 % женщин до беременности имели место воспалительные заболевания гениталий, что в 3 раза чаще по сравнению с женщинами контрольной группы. Почти у каждой десятой женщины групп риска по развитию перинатальных осложнений имели место гинекологические заболевания дисгормонального генеза – миома матки и киста яичника. Треть женщин имели экстрагенитальную патологию. Основной удельный вес в этой патологии принадлежал хроническим пиелонефритам, холециститам, гепатитам и эутиреоидному зобу. У женщин контрольной группы экстрагенитальной патологии не было. Патологические роды в анамнезе были у 5 (29,4 %) женщин из 17 в 1-й группе. Во 2-й группе патологические роды в анамнезе наблюдались у 6 (25 %) женщин из 24, причем в 2 (4,2 %) случаях роды закончились перинатальной смертностью. В контрольной группе патологические роды отмечены у 1 (3,7 %) женщины из 27 ($p < 0,03$).

При взятии беременных на учет у всех женщин произведена световая расширенная кольпоскопия. В 1-й группе у 59 (88,1 %) беременных диагностированы цервицит и кольпит. Во 2-й группе цервицит и кольпит выявлены у 69 (94,5 %) беременных. При бактериологическом и вирусологическом исследованиях отделяемого родовых путей у беременных 1-й и 2-й групп в 2,0–2,5 раза чаще по сравнению с беременными контрольной группы ($p < 0,05$) выделены ЦМВ, хламидии, гарднереллы, ассоциации простейших, микробов и вирусов. У беременных контрольной группы обнаружен аналогичный спектр микробов и вирусов, как и в группах риска по развитию перинатальных осложнений. Полученные результаты позволяют считать, что главную роль в развитии воспалительных заболеваний гениталий играют вирусы, хламидии, трихомонады, ассоциации простейших, микробов и вирусов и возбудители бактериального вагиноза.

У беременных с воспалительными процессами влагалища и шейки матки в I триместре проведено местное лечение бетадином, гексиконом. Во II триместре использовали местно тержинан, гексикон, макмирор комплекс, генферон, ливарол с учетом данных бактериологического и вирусологического исследований. Курс лечения составлял 10 дней. После лечения биоценоз влагалища восстанавливали эубиотиками в течение 10 дней. Во время лечения беременным предлагалось употреблять молочнокислые продукты, учитывая частое сочетание бактериального вагиноза с дисбиозом кишечника. После лечения влагалищные трихомонады, токсокары и лямблии не определялись. Частота обнаружения микроорганизмов снизилась и была близкой к таковой у беременных контрольной группы.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) во время беременности были у 14 (20,9 %) беременных 1-й группы и у 25 (34,2 %) 2-й группы, гестационный пиелонефрит – у 7 (10,4 %) и у 6 (8,2 %) женщин соответственно ($p > 0,05$). Гипохромная анемия отмечена у 31 (31,3 %) беременной 1-й группы и у 44 (60,3 %) 2-й группы ($p < 0,001$). У беременных контрольной группы экстрагенитальной патологии не было.

Ранние гестозы легкой степени в виде тошноты с одинаковой частотой 13,7 % наблюдались только у женщин 1-й и 2-й групп.

Во II триместре гестации у беременных обследуемых групп определили показатели оксидантной и антиоксидантной систем (табл. 1).

Таблица 1

Показатели оксидантной и антиоксидантной систем у беременных 1-й, 2-й и 3-й групп

Биохимические показатели	Группы беременных		
	1-я (основная) (n = 67)	2-я (сравнения) (n = 73)	3-я (контрольная) (n = 70)
	M ± m	M ± m	M ± m
ДК в эритроцитах, моль/л	3795,0 ± 40,0	3909 ± 38,0®	2110,0 ± 40,0**
ДК в плазме крови, моль/л	3670,0 ± 45,0	3876,0 ± 42®®	1809,0 ± 45,0**
МДА в эритроцитах, моль/л	75,0 ± 4,9	82,0 ± 6,0	55,6 ± 5,0*
МДА в плазме крови,моль/л	17,9 ± 2,0	19,0 ± 3,0	5,71 ± 1,0**
ОРЭ, ед. опт. пл.	0,6 ± 0,05	0,8 ± 0,07®	0,15 ± 0,03**
ЦРП, мг/л	51,0 ± 1,6	54,6 ± 2,0	43,7 ± 1,6**

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – различия достоверны между показателями контрольной, 1-й и 2-й групп;

® – $p < 0,05$, ®® – < 0,001 – различия достоверны между показателями 1-й и 2-й групп.

Из табл. 1 видно, что у беременных 1-й и 2-й групп по сравнению с контрольной наблюдалась активация процессов ПОЛ, выражающаяся в увеличении уровня ДК и МДА в эритроцитах и в плазме крови. При этом отмечалось снижение ОРЭ и активация фермента антиоксидантной защиты ЦРП.

При сравнении показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты в 1-й и 2-й группах выявлено достоверное снижение ДК в эритроцитах и в плазме крови, более высокий уровень ОРЭ у беременных 1-й группы, занимающихся аквагимнастикой. Следовательно, у женщин, занимающихся в бассейне, нарушения в оксидантной системе выражены меньше, чем в группе сравнения.

Ретроспективно выявлено, что у беременных с гестозом в 1-й и 2-й группах в III триместре гестации наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение УО, МОК и СИ, тогда как ОПСС возрастало по сравнению с таковым в 1 триместре в 1,3 раза и составило 2521 ± 143 дин·см$^{-5}$с$^{-1}$ ($p < 0,001$). При этом частота гипокинетического типа кровообращения возрастала в 7 раз и определялась у 41,2 % беременных. Показатели центральной гемодинамики были информативны за несколько дней до развития начальных симптомов гестоза.

Снижение выраженности биохимических нарушений у беременных 1-й группы способствовало снижению частоты и тяжести гестозов (табл. 2).

Таблица 2

Частота тяжести гестозов у беременных 1-й, 2-й и 3-й групп

Тяжесть гестоза	Группы беременных		
	1-я (основная) (n = 67)	2-я (сравнения) (n = 73)	3-я (контрольная) (n = 70)
	Частота обнаружения		
I степени	9 (13,4 %)	15 (20,5 %)	4 (5,7 %)
II степени	0	7 (9,6 %) *	0
III степени	0	5 (6,8 %) *	0
Преэклампсия	0	1 (1,4 %)	0
Всего	9 (13,4 %)	28 (38,4 %)**	4 (5,7 %)

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – различия достоверны между показателями 1-й и 2-й групп.

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что частота гестозов во 2-й группе была в 2,9 раза больше по сравнению с 1-й, причем преобладали среднетяжелые и тяжелые формы заболевания, тогда как в 1-й группе среднетяжелых и тяжелых гестозов не было.

Длительность гестоза до родов в среднем составила 1,8 ± 0,2 недели в 1-й группе и 3,15 ± 0,2 недели у женщин 2-й группы ($p < 0,001$). Три симптома триады наблюдались у 44–46 % беременных 1-й и 2-й групп.

Внутриутробная гипоксия плода диагностирована у 6 (9,0 %) беременных 1-й группы, у 26 (35,6 %) – 2-й группы ($p < 0,001$) и у 2 (2,9 %) – контрольной группы. Эти данные демонстрируют высокую эффективность занятий аквагимнастикой в предупреждении внутриутробной гипоксии плода.

Преждевременные роды произошли у 5 (6,8%) женщин 2-й группы, в 1-й и 3-й группах все роды были своевременными.

Серозный децидуит в последе был у 1 (2,5 %) родильницы 1-й группы, гнойный децидуит, мембранит, плацентит – у 9 (22,5 %) родильниц 2-й группы ($p < 0,05$). У родильниц контрольной группы воспалительных изменений в последе не было. Хроническая плацентарная недостаточность по результатам исследования последа выявлена у 4 (10,0 %) родильниц 1-й группы и у 16 (40,0 %) – во 2-й группе ($p < 0,001$). В контрольной группе эта патология не обнаружена.

В состоянии асфиксии родился 1 (1,5 %) ребенок в 1-й группе, 24 (32,8 %) младенца во 2-й группе ($p < 0,001$) и 2 (2,9 %) новорожденных контрольной группы. У детей 1-й и 3-й групп тяжелых асфиксий не было, во 2-й группе – у 3 (4,1 %). Задержка развития плода I степени выявлена только во 2-й группе у 22 (30,1 %) детей.

Церебральная ишемия имела место у 3 (4,5 %) детей 1-й группы, у 25 (34,2 %) – 2-й группы ($p < 0,05$). Отек мозга был только у 5 (6,8 %) детей во 2-й группе. Кровоизлияния в различные структуры мозга и ишемическая нефропатия отмечены у 1 (1,5 %) ребенка 1-й группы и у 5 (6,8 %) 2-й группы ($p < 0,05$). Врожденная пневмония диагностирована у 6 (8,2 %) новорожденных 2-й группы. В раннем неонатальном периоде умерли 5 (6,8 %) новорожденных 2-й группы с врожденными гнойными пневмониями. В 1-й и в 3-й группах такая патология не встречалась.

Комплексная оценка состояния здоровья детей раннего возраста произведена путем распределения их по группам здоровья [1] (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что в 1-й и 3-й группах преобладали дети I и II групп здоровья. Во 2-й группе преобладали дети II и III групп здоровья. Следовательно, наиболее здоровыми были дети контрольной и 1-й групп.

Исходя из анализа количественного состава по всем группам здоровья детей, следует заключить, что дети, рожденные от матерей, занимавшихся аквагимнастикой во время беременности с целью предупреждения перинатальных осложнений у матери и ребенка, гораздо здоровее в катамнезе 3-летнего наблюдения, чем дети, рожденные от матерей, получавших общепринятое медикаментозное лечение перинатальных осложнений. Состояние здоровья было самым низким у детей 2-й группы, у матерей которых перинатальные осложнения предупреждались использованием превентивного медикаментозного лечения.

Таблица 3

Распределение детей 1-й, 2-й и 3-й групп по группам здоровья

Группы здоровья	Группы детей		
	1-я группа (основная) (n = 40)	2-я группа (сравнения) (n = 40)	3-я группа (контрольная) (n = 70)
I	3(7,5%)	2(5%)	6(8,6%)
II	32(80%)	28(70%)	59(84,3%)
III	4(10%)	8(20%)	5(7,1%)
IV	1(2,5%)	2(5%)	0
V	0	0	0

Занятия в бассейне приводят к улучшению функции эндотелия сосудов и предупреждают развитие гипертензии [13]. По данным Т.С. Кривоноговой и соавт. [8], аквагимнастика у беременных снижает внутриутробную гипоксию плода на 45%, материнскую заболеваемость – в 1,7 раза, перинатальную заболеваемость – в 2 раза. Тело женщины, погруженное в воду, испытывает состояние декомпрессии за счет облегчения веса тела на вес объема вытесненной воды. Состояние декомпрессии улучшает микроциркуляторные процессы в фетоплацентарном комплексе и устраняет гипоксию плода [7]. При мышечной работе наблюдается относительная гиперкапния, что стимулирует процессы карбоксилирования в цикле Кребса, нормализует аэробное окисление [5].

Нами получены данные о стабилизации показателей центральной гемодинамики у беременных, занимавшихся аквагимнастикой. Это проявилось снижением общего периферического сосудистого сопротивления, что улучшало процессы микроциркуляции. Оксидантный стресс был достоверно менее выраженным у женщин, занимавшихся аквагимнастикой. Вода воздействует на огромное рецепторное поле – кожные покровы женщины. Происходит своеобразный сеанс рефлексотерапии, что приводит к нормализации многих функций организма. Физическая нагрузка на мышечную систему укрепляет силу мышц в первую очередь брюшного пресса, таза, конечностей. Этот факт важен в родах, особенно в потужном периоде.

Занятия в бассейне тренируют функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Беременная легко может затаить дыхание, что необходимо в потужном периоде родов. При занятиях в бассейне выдох производится под воду на глубине от 15 до 1 см с окончанием выдоха в атмосферу. Происходит своеобразный феномен ПДКВ (повышение давления в конце выдоха). ПДКВ способствует оптимизации распределения воздуха в легких, увеличению функциональной остаточной ёмкости легких с возрастанием их остаточного объема и резервного объема выдоха, снижению венозного шунта за счет включения в вентиляцию спавшихся групп альвеол, улучшению вентиляции нижних отделов легких, повышению их растяжимости, улучшению оксигенации артериальной крови. ПДКВ способствует восстановлению активности сурфактанта и уменьшает его бронхоальвеолярный клиренс, улучшает механические свойств легких [3].

И.И. Поспелов и соавт. [7], проводя у беременных дородовую физическую подготовку с использованием талассотерапии, получил снижение частоты хронической фетоплацентарной недостаточности в 3,1 раза, гестозов – в 4,6 раза. В родах снижены частота несвоевременного излития околоплодных вод в 2,8 раза, абдоминального родоразрешения – в 1,5 раза. Материнский родовой травматизм снижен

3,4 раза, перинатальная заболеваемость – в 6,3 раза. При этом снижены финансовые затраты на дородовую и послеродовую госпитализацию беременных, родильниц и новорожденных в 2,1 раза.

Выводы

1. После подготовки беременных к родам с использованием аквагимнастики частота анемий у них снижается в 1,9 раза, гестозов – в 2,9 раза, воспалительных поражений последа в – 9 раз, хронической плацентарной недостаточности – в 4 раза, а также предупреждаются преждевременные роды по сравнению с применением общепринятых медикаментозных методов профилактики перинатальных осложнений.

2. Дородовая подготовка беременных с использованием аквагимнастики приводит к снижению частоты у новорожденных постнатальных асфиксий в 21,8 раза, церебральных ишемий в 7,6 раза, предупреждает задержку развития плода, врожденные пневмонии и постнатальную смертность по сравнению с применением общепринятых медикаментозных методов профилактики перинатальных осложнений.

3. В катамнезе 3-летнего наблюдения выявлено, что дети, рожденные от матерей, занимавшихся аквагимнастикой во время беременности с целью предупреждения перинатальных осложнений у матери и ребенка, гораздо здоровее, чем дети, рожденные от матерей, получавших общепринятое медикаментозное лечение перинатальных осложнений.

Список литературы

1. Алгоритм оценки уровня здоровья детей грудного и раннего возраста при профилактических осмотрах: учебное пособие / К.А Поляков, О.А. Макарова, М.А. Кузнецова – Саратов: Изд-во СГМУ, 2006. – 37 с.

2. Доклиническая диагностика, профилактика и лечение гипертензивных осложнений у беременных: пособие для врачей / Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко – М., 2007. – 29 с.

3. Кассиль В.Л. Респираторная поддержка / В.Л. Кассиль, Г.С. Лескин, М.А. Выжигина. – М.: Медицина, 1997. – 319 с.

4. Михайленко Е.Т. О доклинической диагностике поздних токсикозов беременных / Е.Т. Михайленко, Л.В. Василенко, И.Л. Зимина // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 5. – С. 65–66.

5. Немедикаментозная терапия фетоплацентарной недостаточности / И.Е Рогожина, Е.В. Проданова, Г.Е. Махова, Н.Ф. Хворостухина // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1 (2). – С. 21–25.

6. Обезболивание родов: руководство по акушерству и гинекологии / под ред. М.А. Петрова-Маслакова. – М.: Медгиз, 1963. – С. 456–461; 468–479.

7.. Поспелов И.И. Влияние профилактического применения талассотерапии на течение родов у беременных с высоким риском акушерской патологии / И.И Поспелов, К.В. Гордон, А.С Батраков // Мать и дитя: тезисы докладов IX Всероссийского научного форума. – М., 2007. – С. 204–205.

8. Профилактика внутриутробной гипоксии / Т.С. Кривоногова, Л.А. Матвеева, Т.Е. Тропова, Н.А. Рыжакова, Г.Н. Янкина, Е.Ю. Тютева, Л.К. Черновская // Мать и дитя: тезисы докладов IV Российского форума. – М., 2002 . – Ч. 1. – С. 345–346.

9. Садретдинова, Т.Л. Эффективность различных методов предупреждения перинатальных осложнений у матери и ребенка / Т.Л. Садретдинова, Л.В Василенко, Н.И Зрячкин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 43–47.

10. Справочник по клинической химии / под ред. В.Г. Колба, В.С. Камышникова – Минск: Изд-во: Беларусь, 1982. – 336 с.

11. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Лабораторное дело. – 1998. – № 2. – С. 63–68.

12. Василенко Т.Л. Роль допологовоі підготовки з використанням аквааеробіки в зниженні перинатальних ускладнень у вагітних і новонароджених / Т.Л. Василенко, Л.В. Василенко, М.І.. Зрячкін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – Т. 72, № 5. – С. 70–72.

13. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия у детей: возможности санаторно-курортной реабилитации / М.М. Каладзе, О.О. Крадинова, Н.А. Ревенко, Т.Ю. Янина // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 4. – С. 65–71.

References

1. Poljakov K.A., Makarova O.A., Kuznecova M.A. *Algoritm ocenki urovnja zdorov'ja detej grudnogo i rannego vozrasta pri profilakticheskih osmotrah: Uchebnoe posobie* [Algorithm of an assessment of level of health of children of chest and early age at routine inspections: Tutorial]. Saratov: SGMU publishing house, 2006, 37 p.

2. Suhih G.T., Murashko L.E. *Doklinicheskaja diagnostika, profilaktika i lechenie gipertenzivnyh oslozhnenij u beremennyh: Posobie dlja vrachej* [Preclinical diagnosis, prevention and treatment of hypertensive complications in pregnancy : manual for doctors]. M., 2007, 29 p.

3. Kassil' V.L., Leskin G.S., Vyzhigina M.A. *Respiratornaja podderzhka* [Respiratory support]. M.: Medicine, 1997, 319 p.

4. Mihajlenko E.T., Vasilenko L.V., Zimina I.L. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and gynecology], 1990, no. 5, pp. 65–66.

5. Rogozhina I.E., Prodanova E.V., Mahova G.E., Hvorostuhina N.F. *Lechenie i profilaktika* [Treatment and prevention], 2012, no. 1 (2), pp. 21–25.

6 Petrov-Maslakov M.A. *Obezbolivanie rodov: Rukovodstvo po akusherstvu i ginekologii* [Labor pain relief: Guide to obstetrics and gynecology]. M.: Medgiz, 1963, pp. 456–461; 468–479.

7. Pospelov I.I., Gordon K.V., Batrakov A.S. *Materialy IX Vserossijskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditja»: Tezisy dokladov* [Proceedings of the IX Russian Scientific Forum «Mother and Child»: Theses of reports]. M., 2007, pp. 204–205.

8. Krivonogova T.S., Matveeva L.A., Tropova T.E., Ryzhakova N.A., Jankina G.N., Tjuteva E.Ju., Chernovskaja L.K. *Materialy IV Rossijskogo foruma «Mat' i ditja»: Tezisy dokladov* [Proceedings of the IV All-Russia Forum «Mother and Child»: Theses of reports]. M, 2002, Part 1, pp. 345–346.

9. Sadretdinova T.L., Vasilenko L.V., Zrjachkin N.I. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2012, Vol. 8, no. 1, pp. 43-47.

10. Kolb V.G., Kamyshnikov V.S. *Spravochnik po klinicheskoj himii* [Handbook of Clinical Chemistry]. Minsk: Publishing House: Belarus, 1982, 336 p.

11. Stal'naja I.D. *Laboratornoe delo* [Laboratory work], 1998, no. 2, pp. 63–68.

12. Vasylenko T.L., Vasylenko L.V., Zrjachkin M.I. *Pediatrija, akusherstvo ta ginekologija* [Pediatrics, Obstetrics and Gynecology], 2010, Vol. 72, no. 5, pp. 70–72.

13. Kaladze M.M., Kradynova O.O., Revenko N.A., Janyna T.Ju. *Pediatrija, akusherstvo ta ginekologija* [Pediatrics, Obstetrics and Gynecology], 2011, Vol. 73, no. 4, pp. 65–71.

Рецензенты:

Архангельский С.М., д.м.н., доцент, главный врач Саратовского перинатального центра, г. Саратов;

Глухова Т.Н., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 18.12.2013.

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2:616.72-002.77

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Самородская Н.А.

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

Изучено изменение регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии в сочетании с ревматоидным артритом (РА) под влиянием амлодипина методом сердечно-дыхательного синхронизма. 1-ю (контрольную) группу составили 44 больных ГБ II стадии без признаков РА. 2-ю группу составили 12 больных, 3-ю группу – 11 больных с ГБ II стадии в сочетании с РА, достигшие состояние медикаментозной ремиссии. Всем пациентам назначена монотерапия амлодипином в индивидуально подобранных дозах (средняя доза 8,4 ± 0,8 мг/сут). Исходно и через 1, 3 и 6 месяцев монотерапии выполнены: суточное мониторирование артериального давления, ЭХОКГ, проба сердечно-дыхательного синхронизма. Анализ основных показателей сердечно-дыхательного синхронизма позволил выявить индивидуальную неоднородность и разнонаправленность как исходного состояния пациентов, так и реакции их регуляторно-адаптивных систем на лечение амлодипином.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус, амлодипин

OPTIMIZATION OF AMLODIPINE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION STAGE II COMBINED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Samorodskaya N.A.

HBOU VPO «Kuban State Medical University», Krasnodar, e-mail: docsam@mail.ru

The change in regulatory – adaptive capacity of the organism in patients with essential hypertension (EH) II stage, combined with rheumatoid arthritis (RA) under the influence of amlodipine, a method of cardio-respiratory synchronization (CRS). 1st (control) group consisted of 44 patients with EH stage II, with no signs of RA. Group 2 made – 12 patients, the third group – 11 patients with EH stage II in combination with RA, who have reached the state of medical remission. All patients assigned to amlodipine monotherapy in individually selected doses (average dose of 8,4 ± 0,8 mg/day). At baseline and after 1, 3 and 6 months of monotherapy followed: ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography, CRS samples. Analysis of key indicators CRS revealed individual heterogeneity and omni directional, as the source of the patient, and the reaction of their regulatory and adaptive systems to treatment with amlodipine.

Keywords: hypertension, cardiovascular respiratory synchronism, regulatory and adaptive status, amlodipine

В настоящее время применение антагонистов кальция (АК) в лечении гипертонической болезни (ГБ) является стандартом, и данная группа препаратов входит в число препаратов первой линии терапии [13]. Среди АК особое место занимает амлодипин – препарат дигидропиридинового ряда III поколения, он блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) и препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющее действие. Особые проблемы возникают при сочетании ГБ с другими заболеваниями, которые сами могут влиять на вегетативную и стресс-лимитирующие системы, определяющие тяжесть и направленность всех органных изменений при ГБ [11]. В указанном аспекте значим ревматоидный артрит (РА), являющийся хроническим деструктивным воспалительным заболеванием суставов с возможным вовлечением в процесс внутренних органов и негативным влиянием на состояние сердечно-сосудистой системы, качество и продолжительность жизни пациентов [6]. Традиционно эффективность антигипертензивной терапии оценивается по динамике артериального давления (АД), некоторых морфометрических и метаболических параметров, а также клинической переносимости и частоте побочных и нежелательных явлений. Однако воздействие различных фармакологических групп антигипертензивных препаратов (АГП) на функциональное состояние организма может существенно отличаться у каждого конкретного больного. По данным литературы в настоящее время недостаточно сведений об изменении регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных ГБ под влиянием АГП, что, несомненно, представляет научный и практический интерес. Указанные факты обосновывают необходимость поиска объективных методов контроля за регуляторно-адаптивными изменениями в организме на фоне антигипертензивной терапии. Одним из наиболее адекватных и объективных количественных методов, позволяющих исследовать и оценить комплексное взаимодействие вегета-

тивных составляющих нейро-гуморальной регуляции организма в целом может стать проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). Принципиальным отличием, нового методологического подхода к оценке уровня адаптации является использование комплексной реакции двух важнейших вегетативных функций – дыхательной и сердечной [7].

Целью исследования явилась оценка влияния амлодипина на регуляторно-адаптивный статус у пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования

После получения письменного информированного согласия 1-ю (контрольную) группу составили 44 больных ГБ II стадии (24 женщины и 20 мужчин) в возрасте 54,3 ± 6,4 года (диагноз ГБ верифицировали в соответствие с рекомендациями ВНОК 2007 г.) без признаков РА или другой суставной патологии, требующей применения лекарственных препаратов; 2-ю группу составили 12 больных (9 женщин и 3 мужчин), 3-ю группу – 11 (8 женщин и 3 мужчин) больных с ГБ II стадии в сочетании с РА, достигших состояние медикаментозной ремиссии (вне стадии обострения), (верификация диагноза РА, степени активности и рентгенологической стадии проводилась на основании диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации (АРА) 1987 г. и классификации РА, утвержденной Пленумом Ассоциации ревматологов России (АРР) в 2007 г.), сопоставимые по полу и возрасту. Продолжительность заболевания РА составляла в среднем 7,1 ± 2,3 года, диагноз ГБ у пациентов 2-й и 3-й групп был верифицирован до постановки диагноза РА. Антигипертензивная терапия (АГТ) пациентам всех групп проводилась с применением АК амлодипином (Нормодипин, Gedeon Richter Ltd., Венгрия) в индивидуально подобранных дозах (средняя доза 8,4 ± 0,8 мг/сут.). В исследования включали только тех пациентов, которые не принимали регулярно АГТ (с отсутствием приема пролонгированных препаратов не менее 2 недель и препаратов короткого действия не менее 2 дней) с оценкой офисного и суточного АД. В качестве базисной терапии РА использованы: метотрексат в обеих группах в индивидуально подобранных дозах (средняя доза 18,78 ± 0,9 мг/нед) и НПВС, в основном нимесулид (средняя доза 72,4 ± 1,2 мг/сут), который назначался в режиме «по требованию». При недостаточной эффективности метотрексата согласно рекомендациям АРР пациентам 2-й группы назначался биологический агент инфликсимаб, а пациентам 3-й группы преднизолон. Инфликсимаб (способ применения и дозы выдерживались согласно рекомендациям производителя) вводился внутривенно, со скоростью не более 2 мл/мин в течение не менее 2 часов с использованием инфузионной системы, имеющей апирогенный фильтр. Разовая доза подбиралась из расчета 3 мг/кг. Введения повторялись через 2 и 6 недель после первого и далее каждые 8 недель (общее число введений составило от 6 до 12). Преднизолон – средняя суточная доза составляла 14,8 ± 4,2 мг/сут. Исходно и через 1, 3, 6 месяцев наблюдения пациентам всех групп выполнялись следующие обследования: суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате «МН СДП 2» (Россия), анализировались стандартные показатели [10]; эхокардиографическое (ЭХОКГ) на аппарате «ALOKA SSD 5500» (Япония) датчиком 3,25 мГц по стандартной методике [12] для определения структурного и функционального состояния миокарда; проба СДС для оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) [8] на аппарате РНС МИКРО (Россия). Сущность исследования заключается в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиением при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора. Анализировали минимальную границу диапазона – минимальная частота вспышек лампы фотостимулятора и соответственно частота дыхания в такт им, при которой впервые формировался СДС; максимальную границу диапазона – максимальный ритм дыхания в ответ на фотостимуляцию, при котором СДС еще проявлялся; диапазон синхронизации (ДС) – разница между синхронизированными частотами сердцебиения и дыхания на максимальной и минимальной границах СДС; длительность развития СДС на минимальной и максимальной границах диапазона в кардиоциклах, т.е. скорость развития СДС от начала пробы до устойчивого формирования СДС на минимальной и максимальной границах диапазона синхронизации. Рассчитывали индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС), интегрирующий два наиболее информативных параметра СДС: индекс РАС = ДС/ДР мин·гр.·100, где ДС – диапазон синхронизации; ДР мин·гр. – длительность развития СДС на минимальной границе. Оценка результатов по шкале градации РАС в соответствии со значением ИРАС: высокие при ИРАС > 100; хорошие при ИРАС 99 – 50; удовлетворительные при ИРАС 49 – 25; низкие при ИРАС 24 – 10; неудовлетворительные при ИРАС < 9 [9]. Одновременно оценивали показатели вариабельности ритма сердца (ВРС): среднее значение R-R интервалов (RRNN), SDNN – стандартное отклонение NN интервалов, коэффициент вариации (CV = СКО/M·100, где M – среднее значение интервалов RR), общая мощность спектра (Total Power-TP), равная сумме мощностей в диапазонах высокочастотных (HF), низкочастотных (LF) и очень низкочастотных (VLF) колебаний. Отдельно анализировали мощность волн низкой (LF, диапазон 0,15–0,04 Гц (6,5–25 с)), высокой (HF диапазон 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 с)) и очень низкой (VLF, диапазон 0,04–0,003 Гц (25–333 с)) частот и их нормализованные значения (удельная доля в общем спектре без очень низкочастотных колебаний), индекс централизации (ИЦ = (HF + LF)/VLF), индекс вагосимпатического взаимодействия (ИВСВ = LF/HF) [4]. В исследование не включали больных, не достигших целевого уровня АД, с острыми формами ИБС, симптоматической артериальной гипертонией, диагностированными нарушениями ритма и проводимости, перенесенными или имеющимися нарушениями мозгового кровообращения (геморрагический или ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки), наличием сахарного диабета 1 и 2 типов, ХСН выше I стадии II функционального класса, ревматическими или другими воспалительными заболеваниями любых органов, состояний эмоциональных и физических перегрузок, гематологических, онкологических заболеваний, принимающих психотропные или вегетокоррегирующие препараты, наличие любых данных (клинических, лабораторных инструментальных), подтверждающих

присутствие у больных РА любых инфекций, онкологических заболеваний, острого или хронического гепатита, алкогольного поражения печени, выявление туберкулеза, аллергических реакций. Из исследования исключались также больные РА с сопутствующим нарушением функции почек, печени, амилоидозом, гломерулонефритом. Обработка полученных данных выполнена с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (Stat Soft Inc, США). Распределение значений количественных признаков проверялось на нормальность с помощью одностороннего теста Колмогорова–Смирнова. Во всех случаях была установлена нормальность распределения. Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического стандартного отклонения. Сравнение значений количественных признаков в группах выполнено с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок, качественных признаков – с помощью критерия Пирсона $\chi 2$. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждения

Анализ основных показателей СДС и ВРС позволил выявить индивидуальную неоднородность как исходного состояния пациентов, так и реакции их регуляторно-адаптивных систем на фоне лечение амлодипином. В зависимости от спектральных составляющих волновой структуры сердечного ритма (соотношения LF/HF) мы условно выделили 3 группы пациентов. 1-я объединяла пациентов, в регуляции сердечного ритма которых преобладают признаки повышения активности симпатической составляющей (преобладание спектра LF, а LF/HF больше 1,05); 2-я – включающая пациентов с преобладанием парасимпатического звена регуляции (преобладание спектра HF, LF/HF меньше 0,95) и 3-я группа, характеризующаяся сбалансированным типом регуляции (1,05 > LF/HF > 0,95). В зависимости от мощности общего спектра вариабельности сердечного ритма каждая из указанных выше групп условно подразделялась на пациентов с низкой (н.а), умеренной (у.а) и высокой (в.а) адаптивной способностью (значения TP соответственно 999 и менее, от 1000 до 2999 и выше 3000 мс^2) [4]. Учитывая разную реактивную способность, скорость и направленность возможных изменений в каждом из указанных типов при назначении одного и того же антигипертензивного препарата, мы анализировали влияние амлодипина через 1, 3 и 6 месяцев терапии. По данным СМАД, в зависимости от суточного профиля АД в 1-й группе эти показатели распределились следующим образом: «dipper» – 85,1%, «non dipper» – 11,9%, «night picker» – 3,0%; во 2-й группе «dipper» – 78,2%, «non dipper» – 17,8%, «night picker» – 4,0% и 3-й группе: «dipper» – 61,0% «non dipper» – 29,8% «night picker» – 8,4%, что отражает нарушение суточной регуляции и определялось многими исследователями [14]. Длительная 6-месячная терапия сопровождалась достоверным снижением уровня как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) давления, начиная с первого месяца терапии, значения САД и ДАД достигали целевых цифр и были достоверны к третьему месяцу, сохраняясь до конца исследования коррекцией суточного профиля АД. Так, в 1-й, 2-й и 3-й группах на фоне терапии амлодипином САД снизилось на 16,1; 14,1 и 13,2% соответственно; ДАД – на 13,6; 9,9 и 8,2% соответственно. Целевой уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст. был достигнут к 6 месяцу лечения у 82% больных 1-й группы, 71% – 2-й и 65% – 3-й группы. Изменения АД под влиянием антигипертензивной терапии амлодипином в целом по группам у обследованных пациентов были сопоставимы с известными литературными данными [3]. По данным ЭХОКГ к 6 месяцу наблюдения достоверно увеличивались: фракция выброса (ФВ) (на 2,8; 2,1 и 1,9% соответственно), соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия (E/A) (на 16,1; 11,9 и 11,6% соответственно), уменьшались: время изоволюметрического расслабления (IVRT) (на 11,4; 10,7 и 8,4% соответственно), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) (на 11,6; 10,6 и 9,6% соответственно) и межжелудочковой перегородки (МЖП) (на 9,0; 8,9 и на 7,9% соответственно). По результатам ВРС у пациентов с исходным преобладанием СПна на фоне монотерапии амлодипином к 6 месяцу наблюдения достоверно увеличились: VLF (4,3; 4,8; 5,4%), HF% (10,3; 8,2; 4,7%), длительность развития СДС на минимальной границе диапазона (3,8; 4,2; 4,5%), ДС (9,8; 4,2; 2,7%), ИРАС (7,1; 6,5; 4,7%); достоверно уменьшились SDNN (15,6; 20,5; 41,7%), LF/HF (20,5; 17,6; 16,2%), TP (2,4; 1,1; 3,5%), LF (14,6; 12,5; 11,6%), CV (12,5; 13,7; 36,8%), ИЦ (9,3; 12,8; 50,8%), длительность развития СДС на максимальной границе диапазона (6,1; 6,7; 9,3), минимальная граница диапазона (1,6; 2,1; 2,8%), максимальная граница диапазона (2,5; 3,4; 4,1%). У пациентов с исходным преобладанием СПва на фоне монотерапии амлодипином к 6 месяцу наблюдения достоверно увеличились: LF (1,1; 2,3; 5,0%), LF/HF (6,9; 7,7; 25,6%), ИЦ (6,0; 5,4; 23,8%), длительность развития СДС на минимальной границе диапазона (4,9; 4,9; 6,7%), ДС (7,5; 3,7; 2,6%); достоверно уменьшились: SDNN (10,5; 16,9; 33,3%), CV (6,3; 13,2; 29,5%), TP (1,1; 2,5; 4,2%), VLF (1,9; 6,2; 7,9%), HF% (4,8;

6,9; 23,9%), длительность развития СДС на максимальной границе диапазона (2,2; 3,8; 4,3%), минимальная граница диапазона (4,7; 3,1; 2,3%), максимальная граница диапазона (4,3; 3,8; 2,9%), ИРАС (2,3; 6,3; 7,4%). В 1-й группе больных с исходным преобладанием активности ПСПна на фоне монотерапии амлодипином к 6 месяцу наблюдения достоверно увеличились: SDNN – 43,7%, CV- 48,9%, TP – 4,4%, LF – 47,2%, LF/HF – 63,7%, ИЦ – 41,3%, длительность развития СДС на максимальной границе диапазона – 4,9%, минимальная граница диапазона – 2,6%, максимальная граница диапазона 3,1%, ДС – 5,2%, ИРАС – 4,1%; достоверно уменьшились: VLF – 9,3%, HF% – 30,1%, длительность развития СДС на минимальной границе диапазона – 4,0%. В 1-й группе больных с исходным преобладанием активности ПСПва на фоне монотерапии амлодипином к 6 месяцу наблюдения достоверно увеличились: LF – 37,0%, LF/HF – 64,4%, ИЦ – 41,2%, минимальная граница диапазона – 1,7%, максимальная граница диапазона 2,4%; достоверно уменьшились: SDNN – 16,0%, CV – 18,5%, TP – 23,2%, VLF – 40,0%, HF% – 42,8%, длительность развития СДС на минимальной границе диапазона – 2,2%, длительность развития СДС на максимальной границе диапазона – 3,6%, ДС – 4,7%, ИРАС – 3,1%. Изменения в подгруппах с умеренным уровнем адаптации и при сбалансированном типе регуляции носили промежуточный характер. Пациентов с ПСП во 2-й группе – 2 человека, в 3-й группе – 1 человек, результаты которых недостоверны.

Заключение

Полученные данные длительной монотерапии амлодипином (6 месяцев) продемонстрировали у пациентов всех групп его безопасность и эффективность в качестве монотерапии. Наличие нежелательных побочных явлений, что потребовало бы снижения дозы или отмены препарата, в нашем наблюдении не выявлено. Анализ полученных результатов СМАД установил наличие нарушений суточного профиля АД во всех группах. На фоне проведенной терапии в обеих группах полностью исчезли больные с профилем «night picker» и увечилось количество больных «dipper» Исходный нормальный двухфазный суточный ритм АД не был изменен приемом амлодипина, что свидетельствует в пользу физиологического действия препарата. У пациентов 3-й группы по данным СМАД снижение уровня АД происходило более медленно только к 3-й недели терапии, что потребовало у 24% больных увеличение средней дозы амлодипина до 9,8 ± 0,2 мг/сут, у пациентов 1-й группы снижение уровня АД отмечено уже в течение 1-й недели, 2-й группы – в течение 2-й недели с начало терапии. Вероятно, совместное применение АК и НПВС у пациентов 2-й и 3-й групп приводит к ослаблению первого, связано это с тем, что в формировании их гипотензивного эффекта принимают участие простагландины, синтез которых нарушается в присутствии НПВС [5]. Морфометрические исследования по данным ЭХОКС показали, что преобладающим типом ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов 2-й и 3-й групп была концентрическая гипертрофия (91%). Ряд авторов придерживается мнения, что развитие гипертрофии ЛЖ при РА обусловлено не только наличием АГ, но также тесно связано с метаболическими (гиперлипидемия, абдоминальное ожирение) и гормональными (менопауза) нарушениями, возникающими в условиях хронического аутоиммунного воспаления при РА [1]. Уменьшение показателей толщины ЗСЛЖ и МЖП оказалось более выраженным у пациентов 1-й и 2-й групп, а у пациентов 3-й группы показатели изменялись в меньшей степени, вероятно, это связано с более медленным снижением уровня АД, что повлекло за собой несколько отсроченный эффект ремоделирования ГЛЖ. На фоне терапии амлодипином у пациентов всех 3-х групп к 6 месяцу наблюдения достоверно улучшалась диастолическая функция сердца, что выражалось в увеличении соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия, снижении времени изоволюметрического расслабления и увеличении ФВЛЖ. По результатам ВРС во всех 3-х группах монотерапия амлодипином сопровождалась признаками повышения активности симпатических влияний, скорость развития которых и их выраженность зависит от исходного состояния ВРС и уровня адаптации. Наиболее выражены симпатикотонические сдвиги отмечены у пациентов с ПСПна, при котором выявлены положительные изменения с увеличением вариабельности ритма сердца и усилением общей мощности спектра. У пациентов с СПна выявлено снижение мощности спектра, уменьшение вариабельности ритма и нарастание значений ИЦ, что свидетельствует об усугублении нарушенной регуляции. При высоком уровне адаптации перечисленные сдвиги менее выражены. При СП типе регуляции выявлено ухудшение регуляторно-адаптивного статуса. Анализ основных показателей СДС на фоне длительной терапии амлодипином позволил выявить индивидуальную

неоднородность и разнонаправленность как исходного состояния пациентов, так и реакцию регуляторно-адаптивных систем на фоне лечение. Терапия АК амлодипином, не обладающим хронотропным эффектом, позволила оптимизировать регуляторно-адаптивный статус у пациентов с ГБ II ст. ПСПна, что выражалось в расширении ДС, укорочении времени его развития на минимальной и максимальной границах, а также в увеличении интегрированного показателя ИРАС. У пациентов СП к 6 месяцу наблюдения отмечалось ухудшение показателей регуляторно адаптивного статуса, что выражалось в виде увеличения длительности развития СДС на максимальной и минимальной границах, уменьшении минимальной и максимальной границ диапазона, ДС и интегрированного показателя ИРАС. Несмотря на снижение ИРАС у пациентов с СПна, его уровень по предложенной шкале оценки РАС [8] оставался удовлетворительным. Проанализировав фармакодинамический эффект изучаемого АГП, который мог бы повлиять на описанные процессы, можно предположить, что улучшение параметров СДС у пациентов с ПСП связано с рефлекторной активацией симпатической нервной системы, которая играет ведущую адаптационно-трофическую роль в изменяющихся условиях внутренней и внешней среды, а у пациентов с СП, при которой преобладает гиперсимпатикотония, ухудшение параметров СДС на фоне длительного применения амлодипина, вероятно, происходит за счет угасания рефлекторной симпатической активности, связанной с перенастройкой механизмов барорефлекторного контроля на более низкий уровень. Текущая активность симпатического и парасимпатического отделов является результатом реакции многоконтурной и многоуровневой системы регуляции кровообращения, изменяющей во времени свои параметры для достижения оптимального приспособительного ответа, который отражает адаптационную реакцию целостного организма [2]. Таким образом, в настоящей статье поставлен вопрос о новом подходе к оценке фармакотерапии. Продемонстрировано, что достижение целевого уровня АД не всегда сопровождается оптимизацией регуляторно-адаптивных возможностей пациентов. Представленные факты свидетельствуют о необходимости оценки не только целевого влияния фармакотерапии на органы и параметры-мишени, но и на общее состояние организма, оцениваемое по динамике регуляторно-адаптивных возможностей пациента. Такой подход к оценке фармакотерапии открывает новые возможности для персонификации лечения и оптимизации прогноза заболеваний.

Список литературы

1. Аршин Е.В., Туев А.В., Щёкотов В.В. Ремоделирование и диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с артериальной гипертонией и ревматоидным артритом // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 32–38.

2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 106–127.

3. Галявич А.С. Антагонисты кальция при лечении артериальной гипертонии // Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е.И. Чазова. – М.: Медиа Медика, 2005. – С. 634–643.

4. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. – Иваново: Изд-во Ивановской госуд. мед. Академии, 2000. – С. 200.

5. Муравьев Ю.В. Проблемы безопасности противоревматической терапии повышение артериального давления у больных ревматоидным артритом, получающих нимесулид // Научно-практ.ревматология. – 2006. – № 1. – С. 61–62.

6. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Терапевт. архив. – 2004. – № 5. – С. 5–7.

7. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В.М. Покровский, В.Г Абушкевич и др. // Физиология человека. – 2002. – Т.28, № 6. – С. 101–103.

8. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека / Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. // Россия, патент № 86860, 2009.

9. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм–метод количественной интегративной оценки регуляторно-адаптивного статуса (состояния). Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010. – С. 183–185.

10. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003) // Функциональная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 29–44.

11. Особенности нейрогуморальной регуляции артериального давления у больных ревматическими заболеваниями / Н.П. Шилкина, С.А. Столярова, И.Е. Юнонин, и др. // Терапевт. арх. – 2009. – № 6. – С. 37–40.

12. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М.: Практика, 2005. – С. 344–345.

13. Guidelines Committee. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – № 58. – P. 1011–1012.

14. Rihacek I., Frana P., Soucek M. et al. The diurnal variability of blood pressure in patients with hypertension and rheumatoid arthritis // Vnitr. Lek. – 2009. – Vol. 55. – № 2. – P. 111–116.

References

1. Arshin E.V., Tuev A.V., Wjokotov V.V. Remodelirovanie i diastolicheskaja disfunkcija levogo zheludochka u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej i revmatoidnym artritom // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2005. no. 3. pp. 32–38.

2. Baevskij P.M., Ivanov G.G. Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primenenija. Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. 2001. no. 3. pp. 106–127.

3. Galjavich A.S. Antagonisty kal'cija pri lechenii arterial'noj gipertonii // Rukovodstvo po arterial'noj gipertonii / Pod red. Chazova E.I. M.: Media Medika. 2005. pp. 634–643.

4. Mihajlov V.M. Variabel'nost' ritma serdca. Opyt prakticheskogo primenenija. Ivanovo: Izd-vo Ivanovskoj gosud. med. Akademii. 2000. pp. 200.

5. Murav'ev Ju.V. Problemy bezopasnosti protivorevmaticheskoj terapii povyshenie arterial'nogo davlenija u bol'nyh revmatoidnym artritom, poluchajuwih nimesulid // Nauchno-prakt.revmatologija. 2006. no. 1. pp. 61–62.

6. Nasonov E.L. Revmatoidnyj artrit kak obwemedicinskaja problema // Terapevt. Arhiv. 2004. no. 5. pp. 5–7.

7. Pokrovskij V.M., Abushkevich V.G. i dr. Serdechno-dyhatel'nyj sinhronizm u cheloveka / V.M. Pokrovskij, V.G. Abushkevich i dr. // Fiziologija cheloveka. 2002. T. 28, no. 6. pp. 101–103.

8. Pokrovskij V.M. i dr. Sistema dlja opredelenija serdechno-dyhatel'nogo sinhronizma u cheloveka / Pokrovskij V.M., Ponomarev V.V., Artjushkov V.V., i dr. // Rossija, patent no. 86860, 2009.

9. Pokrovskij V.M. Serdechno-dyhatel'nyj sinhronizm-metod kolichestvennoj integrativnoj ocenki reguljatorno-adaptivnogo statusa (sostojanija). Serdechno-dyhatel'nyj sinhronizm v ocenke reguljatorno-adaptivnyh vozmozhnostej organizma. Krasnodar: «Kuban'-Kniga». 2010. pp. 183–185.

10. Rogoza A.N. Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davlenija (po materialam metodicheskih rekomendacij ESH 2003) // Funkcional'naja diagnostika. 2004. no. 4. pp. 29–44.

11. Shilkina N.P., Stoljarova S.A., Junonin I.E. i dr. Osobennosti nejrogumoral'noj reguljacii arterial'nogo davlenija u bol'nyh revmaticheskimi zabolevanijami // Terapevt. arh. 2009. no. 6. pp. 37–40.

12. Shiller N.B., Osipov M.A. Klinicheskaja jehokardiografija. M.: Praktika, 2005. pp. 344–345.

13. Guidelines Committee. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – № 58. – P. 1011–1012.

14. Rihacek I., Frana P., Soucek M. et al. The diurnal variability of blood pressure in patients with hypertension and rheumatoid arthritis // Vnitr. Lek. – 2009. – Vol. 55. – № 2. – P. 111–116.

Рецензенты:

Борисов Ю.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом педиатрии, МАОУ ВПО «Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования», г. Краснодар;

Кокуева О.В., д.м.н., профессор кафедры терапии № 2, ФПК ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 14.01.2013.

УДК 612.13:616.248-053.5

ПОКАЗАТЕЛИ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ И РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Семерник О.Е.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, e-mail: semernick@mail.ru

Представлены результаты сравнительного анализа состояния вегетативной нервной системы у больных бронхиальной астмой в период обострения и ремиссии заболевания. В рамках исследования обследован 121 пациент (81 – в период обострения заболевания и 40 – в период ремиссии). По данным спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у детей обеих групп отмечалось преобладание в спектрограмме медленных волн II порядка, свидетельствующих о повышении гуморально-метаболических влияний. Причем у детей в период ремиссии заболевания средние значения спектральной мощности VLF-волн составили 2700,275 ± 248,35 мс^2. Коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF) у 33,3 % обследованных, испытывающих приступ удушья, и у 42,5 % пациентов в период ремиссии заболевания превышал 2,0, что свидетельствует об активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой являются ранними маркерами патологической вегетативной регуляции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, спектральный анализ кардиоинтервалограмм, вегетативная нервная система

SPECTRAL INDICATORS HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH ASTHMA DURING EXACERBATION AND REMISSION

Semernik O.E.

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

The results of the comparative analysis of autonomic nervous system condition in patients asthma during the period of both aggravation and remission of the disease are presented. The 121 patients are examined in the study (81 during the period of an exacerbation of a disease and 40 during the remission). According to the spectral analysis of heart rate variability in children of both groups the predominance of slow waves II order were noted in spectrogram, it testifying to increase of humoral-metabolic effects. The VLF waves made 2700,275 ± 248,35 мс^2 values spectral power averaged in children during the period of remission of the disease. The vagosympathetic balance factor (LF/HF) in 33,3 % of patients experiencing an attack of asthma and in 42,5 % of patients during the remission of the disease is greated than 2,0, it indicating activation of sympathetic nervous system. Analyzing the data one can say that the findings of the spectral analysis of heart rate variability in children with asthma are early markers of abnormal autonomic regulation.

Keywords: asthma, children, spectral analysis cardiointervalograms, autonomic nervous system

Бронхиальная астма (БА) является чрезвычайно актуальной проблемой педиатрии. Эпидемиологические исследования последних лет выявили высокую распространенность заболевания среди детского населения, которая варьируется от 5 до 10 %. При этом отмечается выраженная тенденция к ежегодному увеличению её частоты и тяжести течения [2]. Анализ литературных данных свидетельствует о несомненной роли центрального и периферического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) не только в патогенезе развития бронхиальной обструкции, но и в обеспечении процессов адаптации дыхательной и сердечно-сосудистой систем при БА [1]. Нарушения вегетативной регуляции при этом касаются как адренергического, так и холинергического звеньев, а поддержание вегетативного равновесия в ходе развития патологического процесса позволяет сохранить достигнутый уровень компенсации, обеспечить адекватный периферический кровоток и нормальный бронхиальный тонус [4].

В настоящее время разработан ряд методов исследования состояния ВНС у детей (определение исходного вегетативного тонуса с помощью опросников Вейна, расчет индекса Кердо, метод вариационной пульсометрии Р.М. Баевского, временной и статистический анализы кардиоинтервалограммы), однако наиболее объективным и информативным является спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). Ритм сердечных сокращений является доступным для регистрации физиологическим параметром, отражающим процессы вегетативной регуляции в сердечно-сосудистой системе и организме в целом. Анализ ВСР – это современный метод исследования и оценки состояния регуляторных систем организма, в частности, функционального состояния различных отделов ВНС. А спектральные характеристики сердечного ритма

позволяют выявить предпосылки возникновения и эволюции болезней, которые как в норме, так и при развитии патологического процесса обеспечиваются морфофункциональной иерархией центральных и периферических структурных компонентов нервной системы.

Для изучения патогенетических механизмов развития и прогноза течения болезни несомненна важность оценки вегетативных взаимодействий у больных БА.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей вегетативного статуса у детей, страдающих БА, в период обострения и ремиссии заболевания.

Материалы и методы исследования

В рамках настоящего исследования был обследован 121 ребенок с установленным диагнозом БА. Средний возраст больных составил 12,2 ± 3,5 лет. Среди пациентов преобладали мальчики – 94 человека (77,7 %), девочек было 27 (22,3 %). Обследование детей проводилось в период обострения (n = 81) и ремиссии (n = 40) заболевания.

Изучение особенностей вегетативного гомеостаза у детей с БА осуществляли методом спектрального анализа кардиоинтервалограммы с использованием кардиоанализатора «АНКАР-131» (Медиком МТД, г. Таганрог).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью набора прикладных программ «Microsoft Office 2000 Pro» forWindows OSR 2 на ЭВМ PC Intel Pentium-166 (Microsoft Office 97 Professional, 1997), для статистического анализа применялась компьютерная программа «STATISTICA 6.0». Анализ включал в себя определение средних арифметических величин, коэффициентов корреляции. Достоверность различий между группами по среднеарифметическим величинам, а также достоверность коэффициента корреляции определялась по t-критерию Стьюдента. Достоверным считался результат при $t > 2$, при котором $p < 0,05$ [3].

Результаты исследования и их обсуждения

Методом спектрального анализа кардиоинтервалограмм исследовано состояние вегетативного гомеостаза у детей, страдающих БА, в период обострения и ремиссии заболевания. Кардиоинтервалография (КИГ) является неинвазивным методом оценки ВСР, позволяющим в течение пяти минут определить уровень функционирования синусового узла и систем регуляции организма в целом.

По данным проведенного нами обследования у 71 ребенка (87,65 %) с обострением БА в спектрограмме преобладают недыхательные (медленные) волны, отражающие активность гуморального и нервного каналов центральной регуляции сердечного ритма. Причем более чем у половины пациентов (58,02 %) отмечаются преимущественные колебания ВСР в диапазоне очень низкочастотного компонента (VLF %), что характеризует гиперадаптивную реакцию детского организма, развивающуюся в ответ на бронхиальную обструкцию.

Индивидуальный анализ спектральной мощности дыхательных волн (HF) выявил преобладающее влияние у 40 обследованных (49,38 %) парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга. Причем значения мощности волн высокой частоты более 4500 мс^2 отмечены у трети обследованных, что отличается от средних значений у здоровых детей. Мощность волн низкой частоты, определяющих активность вазомоторного центра, у 35 (43,21 %) пациентов была менее 754 мс^2, что свидетельствует о развитии стрессорной реакции у ребенка, формирующейся в ходе патологического процесса.

Необходимо отметить, что у 36 пациентов (44,44 %) по данным КИГспектральная мощность медленных волн II порядка превышала 1200 мс^2 (рис. 1).

Увеличение амплитуды VLF-волн в структуре сердечного ритма свидетельствует о повышении активности гуморального звена и напряженности регуляторных механизмов при обеспечении функционирования организма. Причем отмечена тенденция к возрастанию процентного содержания медленных волн II порядка при увеличении степени тяжести приступа БА. Это подтверждает, что процесс регуляции витальных функций при повышении нагрузки на организм ребенка осуществляется при участии неспецифических механизмов путем активации симпатического отдела ВНС и нейрогуморального звена регуляции. Несмотря на то, что средние показатели процентного содержания высокочастотных волн у детей с различной степенью тяжести приступа превышают нормальные значения (легкий приступ – 28,67 ± 14,92 %, среднетяжелый – 33,10 ± 20,28 % и тяжелый – 25,49 ± 18,46 %), свидетельствуя тем самым о влиянии парасимпатического отдела ВНС, ответственного за торможение активности автономного контура регуляции, у более чем 40 % обследованных в спектрограмме преобладали медленные волны II порядка, характеризующие активацию неадреналин-нехолинэргической системы. Этим подтверждается сопряженность реагирования различных звеньев адаптации организма ребенка к стрессорным воздействиям.

Выявлена достоверная корреляционная зависимость между степенью тяжести приступа БА и коэффициентом вагосимпатического баланса (r = 0,48). Следовательно, чем тяжелее состояние больного, тем менее

выражено влияние парасимпатического отдела ВНС, о чем свидетельствуют значения отношения мощности волн низкой частоты к мощности волн высокой частоты. Это объяснимо с точки зрения патофизиологии бронхообструктивного синдрома, возникающего при БА: бронхоспазм, развивающийся в процессе заболевания, приводит к увеличению остаточного объема легких и, следовательно, к их растяжению, что рефлекторно ослабляет тоническое возбуждение преганглионарных вагусных нейронов. Одновременно такое же действие на эти нейроны оказывает дыхательный центр, приводя к усилению влияния симпатического и нейрогуморального звеньев регуляции. В результате этих воздействий активность парасимпатического отдела ВНС снижается, что демонстрирует уменьшение спектральной мощности дыхательных волн. Подтверждением данному факту является обратная корреляционная зависимость между показателями пиковой скорости выдоха (ПСВ) ребенка и значениями коэффициента вагосимпатического баланса ($r = -0{,}22$) (рис. 2).

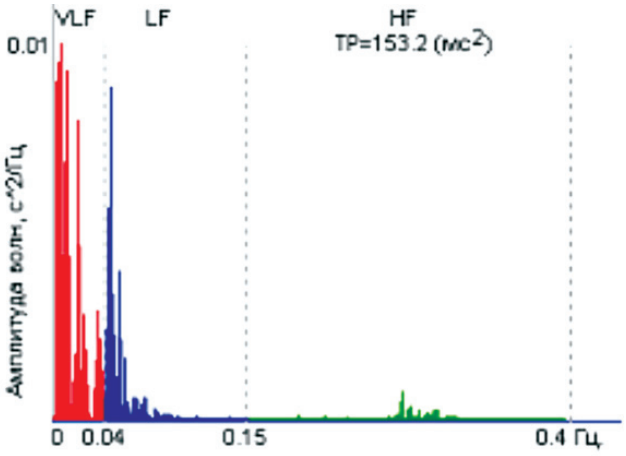


Рис. 1. Спектрограмма пациента Л., 12 лет, страдающего БА, с преобладанием в КИГ гуморально-метаболических влияний

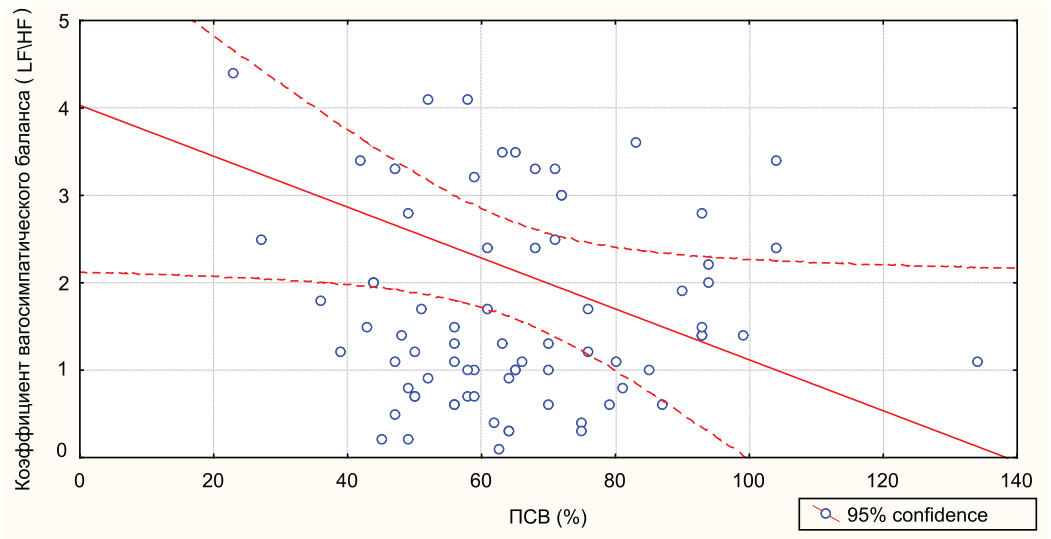


Рис. 2. Корреляционная зависимость между показателями ПСВ и значениями коэффициента вагосимпатического баланса

Об увеличении симпатического звена регуляции также свидетельствует возрастание количества пациентов имеющих превышение относительного значения мощности волн высокой частоты более 58,8 нормализованных единиц (36 человек, 44,44 %), тогда как HFnorm менее 40 норм. ед. имели лишь 17 пациентов (20,99 %). Это под-

тверждает факт активации у конкретного ребенка защитных механизмов при развитии бронхообструктивного синдрома.

В табл. 2 представлены показатели спектрального анализа ВСР у детей с БА в периоде обострения и ремиссии заболевания.

Таблица 2

Показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у детей с БА в период обострения и ремиссии заболевания, (M ± m)

Показатели	Период обострения БА (n = 81)	Период ремиссии БА (n = 40)	p
HF, мс^2	3517,630 ± 982,45	2088,600 ± 190,30	p > 0,05
LF, мс^2	2232,037 ± 327,13	2972,875 ± 225,664	p > 0,05
VLF, мс^2	1766,654 ± 221,70	2700,275 ± 248,353	p < 0,05
Общая спектральная мощность, мс^2	9453,649 ± 235,29	7586,925 ± 587,42	p > 0,05
%HF, %	28,973 ± 18,46	26,013 ± 12,40	p > 0,05
%LF, %	35,180 ± 11,25	40,723 ± 11,28	p < 0,05
%VLF, %	35,843 ± 16,91	33,263 ± 10,95	p > 0,05
LF/HF	2,163 ± 2,54	2,105 ± 1,46	p > 0,05
Hfnorm, %	42,228 ± 18,82	38,618 ± 15,43	p > 0,05
Lfnorm, %	57,772 ± 18,82	61,585 ± 15,34	p > 0,05

Количественное значение спектральной мощности медленных волн II порядка у пациентов вне обострения заболевания имеет достоверные отличия от показателей детей, испытывающих приступ удушья, и значительно превышает норму более чем у половины обследованных (среднее значение VLF = 2700,275 ± 2483,53 мс^2), что свидетельствует о повышенной активности центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма. Также необходимо отметить, что у 23 (57,5 %) пациентов в спектрограмме выявлено высокое процентное содержание медленных волн II порядка, обусловленное влиянием надсегментарного уровня регуляции. Показано, что VLF-волны отражают центральное влияние на нижележащие уровни и позволяют судить о функциональном состоянии организма человека. Целенаправленные исследования А.Н. Флейшмана [5] продемонстрировали важное значение анализа ВСР в VLF-диапазоне. В его исследованиях показано, что мощность VLF-колебаний ВСР является чувствительным индикатором управления метаболическими процессами и хорошо отражает энергодефицитное состояние организма. Мобилизация энергетических и метаболических резервов при функциональных воздействиях может отражаться изменениями мощности спектра в VLF-диапазоне. Высокий по сравнению с нормой уровень VLF-волн у обследованных нами больных можно трактовать как гиперадаптивное состояние, формирующееся на фоне хронической патологии.

Установлено, что показатели мощности вазомоторных волн (низкочастотной составляющей спектра) не соответствуют нормативным показателям лишь у 5 пациентов (12,5 %) в периоде ремиссии заболевания, тогда как в периоде обострения БА более 35 детей (43,28 %) имели значения LF менее 754 мс^2. Полученные данные подтверждают наличие нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, возникающие при развитии бронхоспазма, и могут являться ранним маркером срыва адаптационных резервов организма ребенка, формирующихся в период обострения БА.

Изучение показателей высокочастотной составляющей спектра выявило значительное преобладание HF-волн (показатели мощности волн высокой частоты более 1178 мс^2) у 25 (62,5 %) больных. Причем анализ процентного распределения значений дыхательных волн указывает на усиление автономного контура регуляции у половины обследованных, тогда как снижение HF менее 10 % выявлено лишь у двух пациентов (5,0 %), а нормальные показатели – у 45,0 % обследованных детей в период ремиссии заболевания. Необходимо отметить, что высокие значения HF-волн (более 2000 мс^2) были отмечены у 40,0 % пациентов с продолжительностью заболевания более 7 лет, что свидетельствует о повышенной их тренированности, формирующейся на фоне рецидивирующих приступов бронхообструкции.

Значения коэффициента вагосимпатического баланса у детей в период ремиссии заболевания не имели статистически значимых отличий от пациентов в приступном периоде. В то же время следует отметить, что у 17 (42,5 %) обследованных, не испытывающих приступ удушья, значения

LF/HF были более 2,0, что свидетельствует об активации у них симпатического отдела ВНС. Эти показатели коррелируют с величиной индекса дыхательных волн ($r = -0{,}90$) (рис. 3). Более половины детей в периоде ремиссии заболевания имеют значения относительной мощности волн высокой частоты менее 40%. Полученные результаты показали, что у больных БА отмечается снижение вегетативной модуляции сердечного ритма на фоне симпатикотонии. Примечательно, что у детей с нормальной бронхиальной проходимостью обнаруживается и достоверное снижение показателей ВСР, характеризующих дизрегуляцию пейсмейкерной активности синоатриального узла, которая может развиться у ребенка с БА, указывая на раннее вовлечение сердца в патологический процесс. Выявленные изменения даже при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции говорят о сохраняющейся напряженности регуляторных систем в организме ребенка, находящегося в состоянии хронического стресса, вызванного заболеванием.

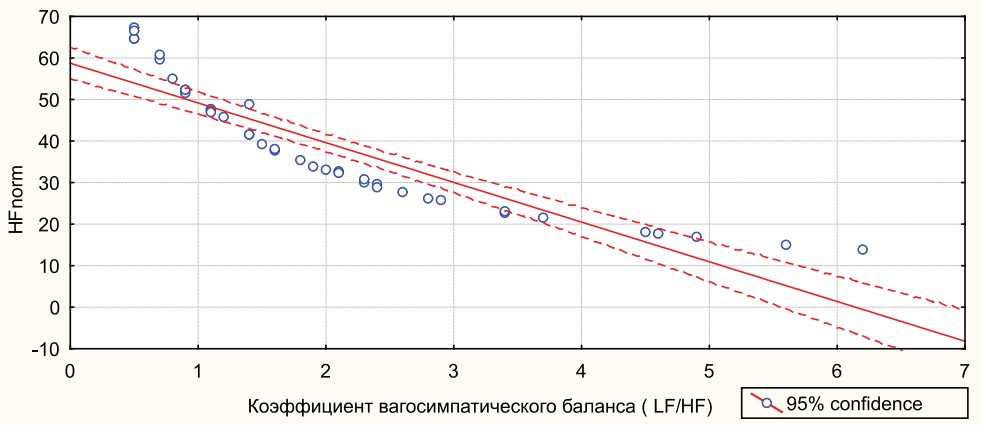


Рис. 3. Корреляционная зависимость между индексом дыхательных волн (HFnorm) и коэффициентом вагосимпатического баланса (LF/HF)

Заключение

Анализ показателей ВСР у детей с БА в период обострения заболевания выявил выраженный дисбаланс ВНС в виде активации нейрогуморального и симпатического отделов регуляции и подавления парасимпатических влияний. В период ремиссии БА отмечается снижение общей вариабельности сердечного ритма, а также преобладание в спектрограмме медленных волн II порядка, обусловленных угнетением быстрого симпато-парасимпатического и повышением гуморально-метаболического влияний. Это подтверждает важное значение нарушений вегетативной регуляции в патогенезе БА и формировании нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы. Выявляемые с помощью спектральной КИГ регуляторные взаимодействия при БА позволяют индивидуализировать тактику лечения пациентов и профилактировать у них кардиогемодинамические нарушения.

Список литературы

1. Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д. Особенности вегетативного статуса у детей с бронхиальной астмой // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 57–59.

2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – М., 2012. – 10 с.

3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера. – 2003. – 312 с.

4. Сависько А.А., Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д. Функциональное состояние миокарда и характер изменений вегетативной регуляции у подростков с бронхиальной астмой // Валеология. – 2011. – № 1. – С. 54–58.

5. Флейшман А.Н. Медленные колебания кардиоритма и феномены нелинейной динамики: классификация фазовых портретов, показателей энергетики, спектрального и детрентного анализов // Материалы 3-го Всероссийского симпозиума 2001 г. – Новокузнецк, 2001. – С. 49–61.

References

1. Lebedenko A.A., Tarakanova T.D. Osobennosti vegetativnogo statusa u detej s bronhial'noj astmoj // Fundamental'nye issledovanija. 2011. no. 11. pp. 57–59.

2. Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija lechenija i profilaktika». M., 2012. 10 p.

3. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. M.: Media Sfera. 2003. 312 p.

4. Savis'ko A.A., Lebedenko A.A., Tarakanova T.D. Funkcional'noe sostojanie miokarda i harakter izmenenij vegetativnoj reguljacii u podrostkov s bronhial'noj astmoj // Valeologija. 2011. no. 1. pp. 54–58.

5. Flejshman A.N. Medlennye kolebanija kardioritma i fenomeny nelinejnoj dinamiki: klassifikacija fazovyh portretov, pokazatelejj energetiki, spektral'nogo i detrentnogo analizov // Materialy 3-go Vserossijskogo simpoziuma 2001g. Novokuzneck. 2001. pp. 49–61.

Рецензенты:

Тараканов А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой скорой и неотложной помощи ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Соколов О.Ю., д.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 23.01.2013.

УДК 616.216

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМАТИЗАЦИИ ЛИЦЕВЫХ КОСТЕЙ ПО ДАННЫМ РЕНТГЕНОГРАФИИ

Сергеев С.В., Григорькина Е.С.

Медицинский институт ГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: cnit@pnzgu.ru

Проведена оценка возрастной динамики изменения размеров лобной пазухи по данным рентгенографии костей черепа в прямой и боковой проекциях в возрасте от 4 до 75 лет. Отмечен скачок роста параметров лобной пазухи с началом полового созревания (8–12 лет). Выявлено неравномерное развитие пазухи: значительное увеличение ее в размерах по высоте, ширине и в то же время увеличение глубины лишь в нижних отделах. Кроме того, отмечен не столь значительный рост лобной пазухи по направлению к полости носа, что, вероятно, связано с ростом лицевых костей, оттесняющих пазуху вверх. Некоторая стабильность показателей отмечена в возрасте 21–35 лет. В 36–60–75 лет передне-задние размеры лобной пазухи увеличиваются преимущественно в её нижней трети. Выявлена регрессионная зависимость такого важного в хирургическом отношении параметра, как глубина пазухи от верхней высоты лица и длины передней черепной ямки. Полученные результаты необходимо учитывать при проведении лечения.

Ключевые слова: пневматизация околоносовых пазух, лобная пазуха, возрастные особенности лобной пазухи, рентгенография

AGE FEATURES OF FACIAL BONES PNEUMATIZATION BY RADIOGRAPHY

Sergeev S.V., Grigorkina E.S.

[1]Medical Institute, Penza State University, Penza, e-mail: cnit@pnzgu.ru

We have done the analysis of frontal sinus dimensions by 500 radiograms in direct and side planes: 250 in each one. We measured not only sinus sizes (height, width, depth), but also some anterior cranial fossa and face parameters. In this investigation we concluded that sinus dimensions change for whole life. In 8–12 aged children pneumatization of frontal bone is impetuous and directs upward. The depth of sinus increases slower than height and width. We measured also the distances nasion – apertura sinus frontalis, nasion – the nearest punkt of sinus to nose, nasion – center of sinus and nasion – maximum depth of sinus. Changes of these dimensions showed a slight increase of frontal sinus towards nose. It let us think, that growing facial bones displaces frontal sinus upwards. In 21–35 age sinus dimensions are constant enough, and in 36–60–75 antero-posterior diameter increases mostly in its lower third. Frontal sinus depth is a very important parameter for treatment. We derived regression dependences of sinus depth on upper facial height and on anterior cranial fossa length. The sinus front wall thickness depends on these parameters too. So, on the one hand, frontal sinus formation is associated with facial and cranial bones development. On the other hand, the dependence of frontal sinus depth and it's front wall thickness on age is weak. Anterior cranial fossa growth noticeably affect their value.

Keywords: paranasal sinuses pneumatization, frontal sinus, age features of frontal sinus, radiography

Рентгенография является доступным и простым методом, позволяющим изучить анатомию черепа на большом объеме материала. Рентген-анатомические исследования околоносовых пазух производились многими авторами (Костоманова Н.Г., 1960; Никитюк Д.Б., 1983; Волков А.Г., 2000). При этом изучались объем, площадь околоносовых пазух у детей различных возрастных групп. Однако эти исследования носили антропометрический характер и недостаточно освещали характер динамики размеров околоносовых пазух в группах людей пожилого и старческого возраста. Рентген-анатомические исследования особенностей пневматизации лицевых костей различных возрастных групп с хирургической точки зрения, по нашим данным, не изучались.

Целью настоящего исследования было изучение динамики возрастных изменений параметров лобной пазухи и характера ее пневматизации как важных аспектов планирования хирургического лечения.

Материалы и методы исследования

Проведено рентген-анатомическое исследование лобной пазухи, передней черепной ямки по рентгенограммам больных разных возрастных групп, перенесших фронтит. Всего – 500 рентгенограмм: в боковой проекции – 250; в носо-подбородочной – 250. Так как лобная пазуха объективизируется на рентгенограммах с 4-х лет, проведено изучение основных ее показателей и связанных с ней параметров черепа в возрасте 4–75 лет. Для определения коэффициента линейного искажения применена рентгеноконтрастная масштабная метка «L» – образной формы с прямым углом и длиной сторон 20 мм, которая укреплялась по средней линии на область чешуи лобной кости всем детям с подозрением на патологический процесс в околоносовых пазухах.

На рентгенограммах в носо-подбородочной проекции определяли следующие размеры:

1. Ширина лобной пазухи измерялась по горизонтали, проведенной касательно крайних высших точек орбиты, как расстояние от перегородки сину-

са до точки пересечения ее с латеральным контуром лобной пазухи (А–В; А–С).

2. Высота лобной пазухи измерялась дважды: по средней линии вдоль перегородки от вершины пазухи до линии В–С; второй размер определялся как перпендикуляр, проведенный из середины ширины пазухи до пересечения с ее боковым контуром (вертикали 5, 6) (рис. 1).

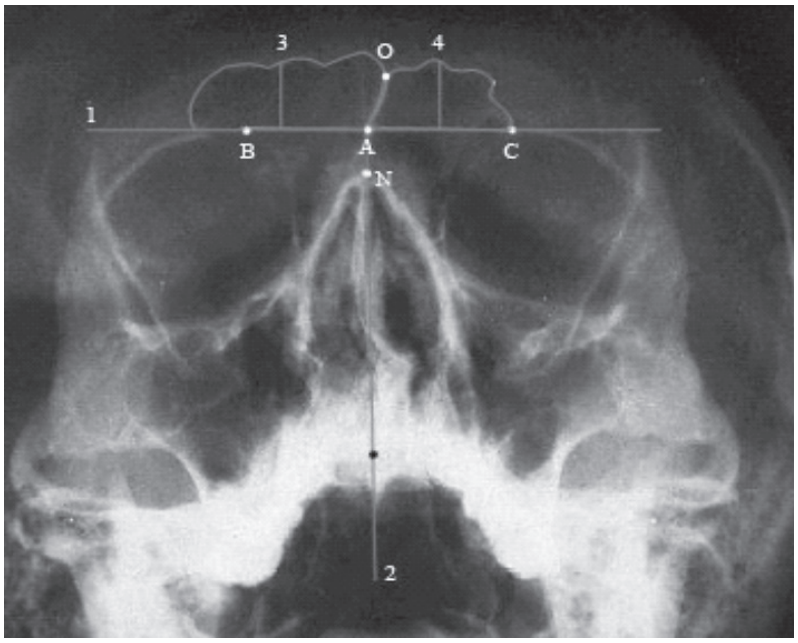


Рис. 1. Схема расчета на прямой рентгенограмме:
N – назион; А–В, А–С – ширина лобной пазухи; АО – высота пазухи 1;
1 – линия измерения ширины пазух; 2 – линия сагиттальной плоскости; 3, 4 – высота пазухи 2

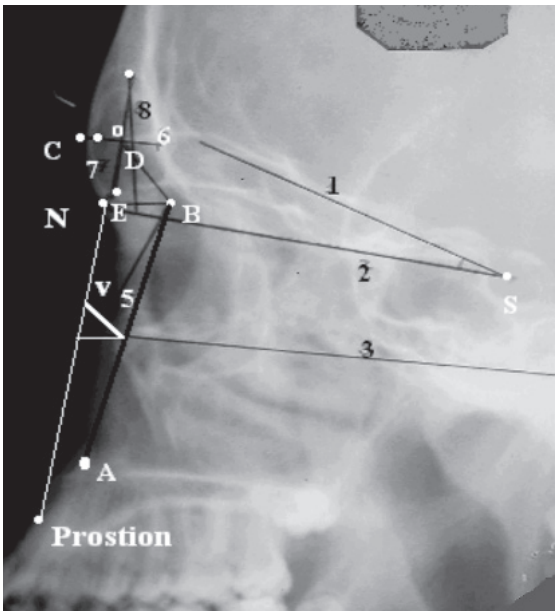


Рис. 2. Схема расчета параметров на боковой рентгенограмме:
1 – дно передней черепной ямки, 2 – прямая N–S; 3 – франкфуртская горизонталь; 6 – глубина лобной пазухи; 7 – высота лобной пазухи; 8 – линия, соединяющая вершину пазухи и середину её дна; А – передняя носовая ость; В – точка пересечения задней и нижней стенок лобной пазухи; С-D – толщина передней стенки; Е – точка наибольшей глубины лобной пазухи

На боковых рентгенограммах замеряли параметры, характеризующие как лобную пазуху, так и переднюю черепную ямку:

1. Расстояние от точки Nasion до центра турецкого седла (N–S) [5].

2. Высота лобной пазухи. Из крайней верхней точки пазухи на линию Nasion – sella turcica опускался перпендикуляр до пересечения с дном лобной пазухи (вертикаль 7).

3. Глубина лобной пазухи в средней точке ее высоты (по Е.А. Ландсбергу) (линия D 6).

4. На этом же уровне измеряли толщину передней стенки пазухи (линия С–D).

5. Расстояние от центра лобной пазухи до точки пересечения задней и нижней стенок пазухи (т. В), т.е. до начальной точки лобно-носового сообщения.

6. Расстояние от точки Nasion до т. В.

7. Расстояние от точки Nasion до точки наибольшей глубины лобной пазухи (точка Е).

8. Расстояние от центра лобной пазухи до точки Е.

9. Верхнюю высоту лица (расстояние между точками Nasion и Prostion).

10. Лицевой угол – между франкфуртской горизонталью и верхней высотой лица (рис. 2).

Все измерения пересчитывались с учетом коэффициента искажения. Полученные данные заносились в таблицы Excel 2003, которые затем обрабатывались.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 10. Для оценки характера распределения вариант использовались стандартизированная асимметрия (Stand. skewness) и стандартизированный эксцесс (Stand. kurtosis). При значениях данных показателей в пределах от –2

до + 2 распределение считалось нормальным и поддавалось обработке с помощью параметрических критериев, если же один из показателей в модуле превышал 2, то распределение вариант считалось асимметричным и обрабатывалось с помощью непараметрических критериев (при отсутствии нормального распределения вариант использовался тест Краскела–Валлиса (Kruskal-Wallis Test); метод множественных сравнений – для определения межгрупповых различий; множественный регрессионный анализ – при оценке влияния нескольких факторов). Все значения представлены в виде средней ± стандартное отклонение (M ± δ) при нормальном распределении и медианой (Me) при асимметричном характере распределения. Статистическое значение каждой переменной определяли с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). При оценке нулевой гипотезы различия считались достоверными при критерии значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами выявлены следующие типы лобной пазухи: полное отсутствие пневматизации с обеих сторон (3,2% случаев), отсутствие лобной пазухи с одной стороны (4,1% наблюдений). В нашем наблюдении чаще отсутствовали лобные пазухи правой стороны. Центральный тип пневматизации выявлен нами в 59%, поперечный тип – в 10,1%, чешуйчатый тип пневматизации – в 8,3% наблюдений. Смешанный тип выявлен в 18,1%. Представленные результаты подчеркивают и доказывают индивидуальность развития лобной пазухи. Полученные данные, демонстрирующие возрастную динамику размеров лобной пазухи, представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Возрастная динамика параметров лобной пазухи по рентгенограммам в носо-подбородочной проекции (n = 250)

Возраст, лет	Признак лобной пазухи M ± σ в мм					
	Ширина пр. Л.П.	Высота 1 пр. Л.П.	Высота 2 пр. Л.П.	Ширина лев. Л.П.	Высота 1 лев. Л.П.	Высота 2 лев. Л.П.
4–7 n = 36	14,5 ± 6,13	5,2 ± 5,09	7,0 ± 3,74	16,4 ± 4,4	6,3 ± 5,63	8,1 ± 3,44
8–12 n = 35	22,5 ± 6,44	14,9 ± 6,75	13,4 ± 4,79	22,4 ± 7,7	15,4 ± 7,00	14,0 ± 5,46
13–16 n = 37	22,9 ± 5,33	16,0 ± 7,45	15,6 ± 5,8	22,5 ± 6,2	17,8 ± 5,92	16,7 ± 4,47
17–21 n = 35	26,2 ± 5,06	28,0 ± 11,3	28,6 ± 5,71	27,5 ± 5,1	25,2 ± 12,4	27,8 ± 5,09
22–35 n = 35	29,4 ± 5,04	33,1 ± 12,4	28,0 ± 8,14	28,7 ± 6,8	33,7 ± 10,5	27,8 ± 7,39
36–60 n = 36	28,5 ± 7,06	27,4 ± 6,7	27,8 ± 4,76	26,8 ± 7,1	31,4 ± 11,1	30,4 ± 12,86
61–75 n = 36	22,9 ± 6,91	20,3 ± 14,2	23,6 ± 6,73	25,9 ± 5,2	21,5 ± 14,7	24,8 ± 5,83
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001

Таблица 2

Возрастная динамика параметров лобной пазухи по рентгенограммам в боковой проекции (n = 250)

Возраст (лет)	Nasion - sella (мм)	Высота ЛП (мм)	Глубина Л.П.	Толщ. перед. стенки (мм)	Центр Л.П.- тВ	Nasion -B	Nasion-E	Центр Л.П.-т.Е	Верх. высота лица	Лицевой угол в°
04. июль n = 36	52,9 ± 3,30	12,6 ± 2,14	4,7 ± 1,78	2,66 ± 1,28	9,8 ± 3,13	10,1 ± 1,66	5,6 ± 1,78	6,4 ± 2,16	39,7 ± 4,31	91,0±6,48
8–12 n = 36	61,9 ± 5,83	21,0 ± 5,10	7,8 ± 1,71	2,79 ± 0,67	15,0 ± 3,38	13,5 ± 3,00	7,0 ± 2,6	12,3 ± 2,8	52,9 ± 5,38	90,6 ± 7,54
13–17 n = 35	63,3 ± 4,71	23,3 ± 5,19	7,5 ± 1,92	2,72 ± 0,61	15,5 ± 2,58	13,7 ± 2,22	7,8 ± 2,2	12,7 ± 2,5	57,5 ± 6,95	90,2 ± 1,92
18–21 n = 35	62,7 ± 8,83	26,5 ± 7,31	9,0 ± 2,47	2,64 ± 0,72	16,7 ± 2,82	15,4 ± 2,43	9,2 ± 3,8	17,8 ± 2,8	58,5 ± 7,78	91,0 ± 2,69
22–35 n = 37	64,2 ± 6,01	24,8 ± 5,31	8,9 ± 3,23	3,78 ± 1,18	17,5 ± 2,49	15,2 ± 2,09	11,6 ± 2,36	17,6 ± 2,4	59,3 ± 6,25	92,5 ± 3,54
36–60 n = 36	62,2 ± 5,52	22,6 ± 5,07	9,1 ± 2,42	3,59 ± 1,04	16,3 ± 2,75	16,8 ± 0,98	12,2 ± 1,44	15,8 ± 2,5	55,2 ± 6,75	93,0 ± 3,82
60–75 n = 36	61,6 ± 5,13	20,7 ± 2,77	11,2 ± 2,29	4,8 ± 1,05	18,4 ± 1,45	18,2 ± 2,28	12,9 ± 2	17,1 ± 0,69	56,1 ± 4,75	93,8 ± 1,39
	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P = 0,37 нд

Рассмотрение полученных результатов позволяет отметить, что наибольшее изменение по большинству показателей пазуха испытывает в возрасте 8–12 лет, при этом можно отметить значительный рост лобной пазухи в высоту в этот период. При этом разница между средним значением высоты лобной пазухи у детей 4–7 и 8–12 лет со-

ставляет до 10 мм. Следовательно, в этот период пазуха усиленно растет вверх в чешуе лобной кости. В следующей возрастной группе такого прироста нет. В средних возрастных группах (21–35 лет) прирост показателя не столь значителен, а в возрастной группе 36–60–75 лет значение высоты лобной пазухи имеет тенденцию к уменьшению, то есть лобная пазуха несколько уменьшается в вертикальном направлении.

Рассматривая динамику возрастного изменения лобной пазухи по ее глубине, можно отметить, что разница ее по первым трем возрастным группам незначительна. Причиной этого, по-видимому, является относительность методики ее измерения, т.к. данный показатель мы замеряли в точке равной Н/2, т.е. середине высоты. В то же время было указано, что высота лобной пазухи испытывает значительные изменения сначала в сторону увеличения, затем уменьшения. Таким образом, относительное положение точки замера глубины sinus frontalis постоянно испытывает стремление к перемещению вверх, т.е. в отделы пазухи, где глубина ее снижается (в возрасте 4–35 лет). Затем у этого параметра отмечается тенденция обратного процесса (60–75 лет). Из анализа полученных данных следует, что рост пазухи, имеющей неправильную геометрическую форму, в разных ее отделах различен.

Рассматривая такие показатели, как расстояние от точки Nasion до устья apertura sinus frontalis и наиболее близко расположенной к полости носа точке лобной пазухи, можно отметить, что наибольший рост имеет первый параметр, причем во всем возрастном спектре, в то время как второй, также изменяясь во всех возрастных группах, в количественном отношении изменяется меньше. Таким образом, глубина пазухи в ее нижних отделах по линии Nasion -apertura sinus frontalis увеличивается больше, чем рост пазухи по направлению к точке Nasion. Можно заметить тенденцию увеличения глубины лобной пазухи в сторону полости носа также при рассмотрении ее размеров от центра до этих точек. При этом положительная динамика показателя Nasion – «наиболее близкая к полости носа точка» больше вызвана перемещением центра лобной пазухи вверх. Толщина передней стенки пазухи в тоже время на уровне ее центра стабильна и равна 2–3 мм.

Отмечен также значительный прирост основных краниометрических показателей, связанных с лобной пазухой, в группе 8–12 лет. Необходимо отметить изменение параметров в группе 60–75 лет: происходящие в этом возрасте изменения костной ткани сказываются и на размерах лобной пазухи, чаще всего увеличивая их в передне-заднем направлении.

Неравномерность роста лобной пазухи отражается на величине прикладных показателей, одним из которых является глубина синуса – важный параметр при проведении лечения. В некоторых клинических ситуациях возникает необходимость выявления связи размеров лобной пазухи между собой и между размерами черепа. Для этого нами проведен регрессивный анализ связей между показателями, которые могут быть определены врачом.

Регрессионная зависимость глубины лобной пазухи от возраста и верхней высоты лица:

$$\textit{Глубина лобной пазухи} = -0{,}13 + 0{,}053 \times \textit{Возраст} + 0{,}131 \times \textit{Верхнюю высоту лица}.$$

Глубина лобной пазухи связана с верхней высотой лица следующей зависимостью:

$$\textit{Глубина лобной пазухи} = -0{,}21 + 0{,}153 \times \textit{Верхнюю высоту лица}.$$

Глубина лобной пазухи связана с возрастом следующей зависимостью:

$$\textit{Глубина лобной пазухи} = 6{,}82 + 0{,}063 \times \textit{Возраст}.$$

Высота лица легко определяется измерением на лице больного.

Выводы

1. Рассматривая развитие лобной пазухи в возрастном аспекте, можно заметить, что отмечается скачок роста её параметров в возрасте 8–12 лет, т.е. в период начала полового созревания. Развитие пазухи неравномерно. Она значительно увеличивается в размерах по высоте, ширине и в то же время глубина ее увеличивается лишь в нижних отделах, т.е. пазуха как бы стремится врасти своим верхним полюсом в чешую лобной кости.

2. Рост лобной пазухи по направлению к полости носа не столь значителен, что, вероятно, связано с ростом лицевых костей, оттесняющих пазуху вверх. В средней возрастной группе наступает некоторая стабилизация показателей (21–35 лет).

3. В группе 36–60–75 лет начинает отмечаться и расти тенденция увеличения размеров пазухи, но их характер другой. В этих возрастных группах увеличиваются передне-задние размеры лобной пазухи,

больше в её нижней трети. Лобная пазуха как бы стремится расти в направлении полости носа. На наш взгляд, это объясняется возрастными изменениями нижележащих лицевых костей, в частности, верхней челюсти (Д.Е. Танфильев, 1964).

4. Развитие лобной пазухи зависит не только от возраста. Выявлена надежная регрессионная зависимость ее от верхней высоты лица и длины передней черепной ямки.

5. Таким образом, формирование лобной пазухи и, следовательно, ее основных показателей тесно связано с развитием лицевого и мозгового черепа. При этом связь с этими размерами черепа выявлена у таких показателей, как глубина лобной пазухи и толщина её передней стенки. Возрастная зависимость их весьма слаба, в то же время рост передней черепной ямки заметно сказывается на их величине.

6. Выявленные зависимости могут быть положены в основу практических методик планирования операций на лобной пазухе.

Список литературы

1. Алексеев В.П., Дебец Г.Ф. Краниометрия. Методика антропологических исследований. – М.: Наука, 1964. – 128 с.

2. Волков А.Г. Лобные пазухи. – Ростов н/Д.: Феникс, 2000. – 512 с.

3. Пискунов И.С., Емельянова А.Н. Варианты анатомического строения лобных пазух по данным рентгеновской компьютерной томографии // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 1. – С. 16–21.

4. Сперанский В.С. Основы медицинской краниологии. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.

5. Сравнение линейных и угловых измерений при использовании различных базовых точек отсчета / В.А. Федорищева [и др.] // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». – 2006. – № 738. – Вип. 13. – С. 55–60.

6. Anatomical variations of the frontal sinus / J.M. Ponde [et al.] // Int. J. Morphol. – 2008. – Vol. 26(4). – P. 803–808.

References

1. Alekseev V.P., Debets G.F. *Kraniometriya. Metodika antropologicheskikh issledovaniy* [Kraniometry. Methodic of anthropological investigations]. Moscow, Nauka Publ., 1964. 128 p.

2. Volkov A.G. *Lobnye pazukhi* [Frontal sinuses]. Rostov na Donu, Feniks Publ., 2000. 512 p.

3. Piskunov I.S., Emelyanova A.N. *Vestnik otorhinolar.*, 2011, no. 1, pp 16–21.

4. Speranskiy V.S. *Osnovy medizinskoy kraniologii* [Medical kraniology basics]. Moscow, Medizina Publ., 1988. 288 p.

5. Fedorischeva V.A., Yabluchanskiy N.I., Arnold V., Naumova E.A. *Vest. Kharkivskogo natsion. univ. im. V.N.Karazina. Seriya «Medizina»*, 2006, no.738, pp. 55–60.

6. Anatomical variations of the frontal sinus / J.M. Ponde [et al.] // Int. J. Morphol. – 2008. – Vol. 26(4). – P. 803–808.

Рецензенты:

Никольский В.И., д.м.н., профессор кафедры «Хирургия», Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза;

Агеев И.С., д.м.н., профессор кафедры клинической морфологии с курсом онкологии, Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 15.01.2013.

УДК 615.277.3

ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТ ОГРАНИЧИВАЕТ ЭНДОТОКСИКОЗ НА ПОЗДНИХ СРОКАХ РОСТА ОПУХОЛИ И СНИЖАЕТ ТОКСИЧНОСТЬ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Скопин П.И., Зорькина А.В., Скопина Ю.А.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: skopinpi@mail.ru

Активация свободнорадикального окисления является одним из важнейших компонентов синдрома эндогенной интоксикации, который прогрессирует по мере роста злокачественной опухоли. Многочисленные исследования показывают, что включение антиоксидантных веществ в состав комплексной терапии злокачественных новообразований в значительной степени ограничивает развитие эндогенной интоксикации в организме больного, что особенно необходимо при проведении паллиативного лечения. Однако существуют опасения снижения эффективности противоопухолевой химиотерапии вводимыми антиоксидантами. Целью исследования явилось изучение особенностей влияния этилметилгидроксипиридина сукцината – вещества с антиоксидантным действием – и его комбинаций с рядом компонентов базовой химиотерапии на поздних сроках роста перевиваемой холангиоцеллюлярной карциномы крыс РС-1 на выраженность эндогенной интоксикации и некоторые показатели опухолевой прогрессии. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината на фоне моделирования опухолевой прогрессии (с 20-х суток роста опухоли) в дозах 25 и 50 мг/кг в значительной степени ограничивало выраженность как гидрофобного, так и гидрофильного компонентов эндотоксикоза. Использование этилметилгидроксипиридина сукцината в комбинации с 5-фторурацилом, рубомицином и циклофосфаном снижало выраженность гидрофобного компонента эндотоксикоза – уменьшало содержание малонового диальдегида, увеличивало резерв липидов для перекисного окисления, антиокислительную активность в сравнении с группой животных, получавших только рубомицин, ограничивало гематологические нарушения и развитие гипогликемии, потенциировало противоопухолевый эффект цитостатиков и повышало содержание продуктов липопероксидации в ткани опухоли.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат, перевиваемая холангиоцеллюлярная карцинома крыс РС-1, антиоксидантная коррекция, эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов, противоопухолевая химиотерапия

ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE LIMITS ENDOTOXEMIA IN THE LATER STAGES OF TUMOR AND REDUCES THE TOXICITY OF PALLIATIVE CHEMOTHERAPY IN EXPERIMENT

Skopin P.I., Zorkina A.V., Skopina Y.A.

Mordovian State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: skopinpi@mail.ru

Tumor progression leads to endotoxemia, a key component of which is the activation of free radical oxidation. Numerous studies show that the inclusion of antioxidants in the complex therapy of malignant tumors limits endogenous intoxication. This is especially important during the palliative treatment. However, there is a possibility to reduce efficiency cancer chemotherapy applied antioxidants. We investigated the effect of the antioxidant drug Ethylmethylhydroxypyridine succinate and its combinations with the basic components of the chemotherapy on the level of endotoxemia and tumor progression. Study conducted on 164 white rats with transplanted cholangiocellular carcinoma RS-1. We injected drugs in the later stages of tumor – from 20 days after transplantation. Ethylmethylhydroxypyridine succinate (25 and 50 mg/kg) in tumor progression limited hydrophobic and hydrophilic components endotoxemia. Ethylmethylhydroxypyridine succinate in combination with 5-Fluorouracil, Daunorubicin and Cyclophosphamide limited hydrophobic component endotoxemia – reduced malondialdehyde content, increased the reserve for lipid peroxidation, antioxidant activity in comparison with the group of animals receiving Daunorubicin only. Studied combinations limits hematologic abnormalities and hypoglycemia, increased the antitumor effects of cytotoxic drugs and increases the content of lipid peroxidation products in the tumor tissue.

Keywords: ethylmethylhydroxypyridine succinate, transplantable rat cholangiocellular carcinoma RS-1, antioxidant correction, endotoxemia, lipid peroxidation, anticancer chemotherapy

В связи со значительным количеством пациентов со злокачественными новообразованиями, выявляемых на поздних стадиях заболевания [9], особую актуальность приобретают вопросы паллиативного лечения и внедрения в клиническую практику методов эффективной коррекции синдрома эндогенной интоксикации. Смещение прооксидантно-оксидантного равновесия является одним из важнейших компонентов синдрома эндогенной интоксикации, который прогрессирует по мере роста злокачественной опухоли, усиливая явления «опухолевого токсикоза».

Одним из основных компонентов паллиативного противоопухолевого лечения является химиотерапия, реализация эффектов которой сопровождается дополнительной активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [10], что вносит дополнительный вклад в прогрессирование эндотоксикоза. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования показывают, что включение антиоксидантных веществ

в состав комплексной терапии злокачественных новообразований в значительной степени ограничивает развитие эндогенной интоксикации в организме больного. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос уменьшения нарушений в органах и системах организма, возникающих в результате противоопухолевой химиотерапии, без снижения ее эффективности [11]. Противоречивые сведения о применении антиоксидантов в терапии опухолей послужили предпосылкой нашего исследования, в котором мы изучили возможность применения на фоне роста опухоли этилметилгидроксипиридина сукцината – препарата, обладающего широким спектром фармакологического действия, в основе которого лежит его выраженный мембранопротекторный эффект.

Цель исследования – исследовать особенности влияния этилметилгидроксипиридина сукцината и его комбинаций с рядом компонентов базовой химиотерапии на поздних сроках роста холангиоцеллюлярной карциномы РС-1 на выраженность эндогенной интоксикации и некоторые показатели опухолевой прогрессии.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на кафедре поликлинической терапии и функциональной диагностики в лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва». Все исследования выполнены в соответствии с требованиями Хельсинской декларации, правилами GCP, одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (протоколы № 21 от 24.10.2007, № 54 от 02.09.2011).

В работе исследованы следующие препараты: циклофосфан фл.д/инф. 0,2 (ОАО «Биохимик»); 5-фторурацил (ООО «ЛЭНС-Фарм»); рубомицин, фл.д/инф. 0,02 (даунорубицин-ЛЭНС, ООО «ЛЭНС-Фарм»); этилметилгидроксипиридина сукцинат 5% р-р д/инъекц. (мексидол®, ООО «Фармасофт»).

Для моделирования опухолевого роста использована холангиоцеллюлярная карцинома крыс РС-1 (ХЦК) (опухолевый банк НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Перевивка ХЦК производилась на 28-е сутки роста опухоли белым крысам-самцам по достижении массы 80–90 г под кожу передней брюшной стенки $7 \cdot 10^6$ опухолевых клеток в 0,5 мл тиогликолевой среды. Эксперименты были проведены на 164 белых нелинейных крысах-самцах. Животные содержались в стандартных условиях вивария с постоянным доступом к питьевой воде и брикетированному корму. Животных всех опытных серий забивали путем декапитации под эфирным наркозом на 35-е сутки после перевивки опухоли.

В эксперименте выраженность эндотоксикоза оценивали по содержанию молекул средней массы в плазме крови – D_{254} и D_{280} (Габриэлян Н.И., 1981); по величине индекса токсичности (ИТ = ОКА/ЭКА – 1), характеризующего накопление токсических продуктов в плазме и резерву связывания альбумина (РСА = ЭКА/ОКА), отражающего свободную от токсинов часть молекулы альбумина, измерения общей (ОКА) и эффективной (ЭКА) концентраций альбумина производили на флюориметре «Зонд-3» [2]; по критериям интоксикации (КИ), отражающим дисбаланс между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови:

$$КИ_1 = (D_{254}/ЭКА) \cdot 1000;$$

$$КИ_2 = (D_{280}/ЭКА) \cdot 1000;$$

по индексу лейкоцитарной интоксикации (ИЛИ), рассчитываемому по формуле, предложенной Кальф-Калифом Я.Я. в 1941 г. Гематологические методы исследования включали определение содержания гемоглобина в крови, СОЭ, количества лейкоцитов, тромбоцитов. Для подсчета лейкоцитарной формулы мазки крови окрашивали по Романовскому–Гимзе, клеточный состав просчитывали с использованием бинокулярного микроскопа.

Кроме того, в плазме крови, эритроцитах, гомогенатах печени, почек, тканях сердца, легких и кишечника, а также ткани опухоли определяли содержание малонового диальдегида по методу С.Г. Конюховой [3] при спонтанном (МДА) и индуцированном железом окислении (FeМДА). Оценивалась активность ферментов антиокислительной защиты – каталазы по методу М.А. Королюк с соавт. [4], активность супероксиддисмутазы [8]. Антиокислительная активность (АОА) рассчитывалась как FeМДА – МДА [1]. Рассчитывали резерв липидов для перекисного окисления по формуле [РЛПО = (FeМДА – МДА)/МДА] (Кузьменко Д.И., Лаптев Б.И., 1999). Для оценки изменений в метаболическом звене гомеостаза определяли уровень креатинина по цветной реакции Яффе, мочевины по диацетилмоноксимному методу, активность аланиновой (АлТ) и аспарагиновой (АсТ) трансаминаз методом Райтмана–Френкеля (1980), содержание глюкозы – глюкооксидазным методом по окислению О-толуидина (Меньшиков В.В., 1987), содержание общего белка и альбуминов.

По завершении эксперимента оценивали массу животных-опухоленосителей, массу опухоли и печени, индекс массы опухоли (ИМО) и печени (ИМП), рассчитанных как отношение массы этих тканей к массе животного и выраженных в процентах. Противоопухолевый эффект оценивали по индексу торможения роста опухоли

$$ИТРО = (Мк - Мо)/Мк \cdot 100,$$

где Мк и Мо – средняя масса опухоли соответственно в контрольной и опытных группах.

Для гистологического исследования срезы окрашивались гематоксилином и эозином (Артишевкий А.А. с соавт., 1999). Гистологические препараты просматривали с использованием светового бинокулярного микроскопа при увеличении ×300, проводился подсчет количества кровеносных сосудов в 30 полях зрения (Карамышева А.Ф., 2000).

Результаты исследований обрабатывали методами вариационной статистики с использованием программ Microsoft Office Excel, Primer of Biostatistics for Windows. Вычисляли среднюю арифметическую выборочную (M), ошибку средней арифметической (m) и стандартное отклонение. Значимость отличий средних величин выборок при нормальном распределении оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, а при распределении признака, отличного

от нормального, и при малых выборках – непараметрический критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). При сравнении долей, выраженных в процентах, применялся критерий согласия χ^2 Пирсона. Различия средних величин признавались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$, p.

Результаты исследования и их обсуждение

Миелопротекторный эффект производных 3-оксипиридина наглядно продемонстрирован при гемопоэзсупрессирующих влияниях: курсовом введении цитостатиков [5] или лучевом воздействии [7]. Это предопределило выбор этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола®) для коррекции метаболических нарушений, развивающихся в организме на поздних стадиях роста опухоли, когда необходимо паллиативное лечение. С этой целью в эксперименте была использована медленнорастущая модель опухоли (холангиоцеллюлярная карцинома), а изучаемые препараты вводились с 20-х суток после перевивки, то есть в период четкой визуализации первичного опухолевого узла и достижения им размеров не менее 1 см^3.

Важным моментом явилось сохранение антиоксидантного эффекта 3-оксипиридина сукцината, несмотря на позднее начало введения, т.е. в условиях опухолевой прогрессии. Применение мексидола в дозе 50 мг/кг привело к повышению активности каталазы в эритроцитах на 105 %, в ткани печени – на 68 %, сердца – на 74 %, кишечника – на 20 %. Уменьшилось содержание МДА в плазме крови, эритроцитах, в ткани печени, почек, сердца. В ткани печени и почек отмечался рост активности СОД. Уровень АОА увеличился во всех исследуемых органах: максимально в эритроцитах – в 5,4 раза. Важно обратить внимание, что использование мексидола приводило к противоположной динамике показателей ПОЛ в ткани опухоли – наблюдалось угнетение активности каталазы на 34 %, СОД – в 3,7 раза, снижение АОА – на 43 % на фоне роста концентрации МДА на 78 % под влиянием мексидола в дозе 25 мг/кг (рис. 1, 2).

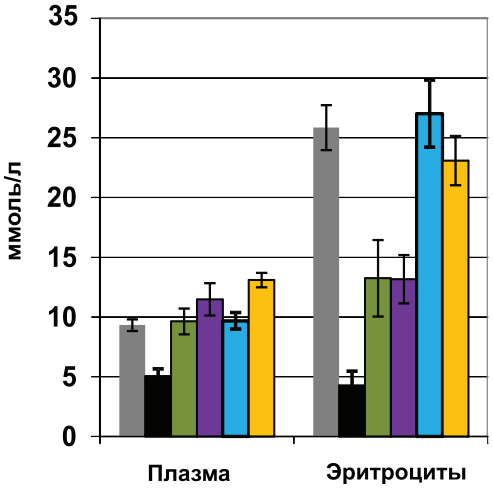


Рис. 1. Влияние мексидола на антиокислительную активность в крови животных в условиях роста ХЦК РС-1 (с указанием среднеквадратичного отклонения)

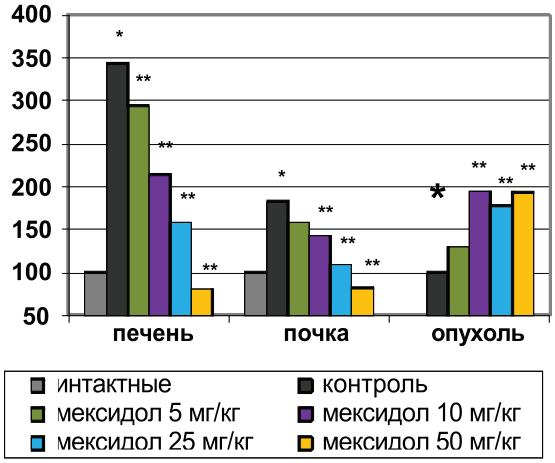


Рис. 2. Влияние мексидола на уровень МДА в органах животных в условиях роста ХЦК РС-1, % к уровню интактных животных (– достоверность отличия с данными интактной группы, $p < 0,05$; ** – достоверность отличия с данными контрольной группы, $p < 0,05$)*

Использование мексидола в дозе 25 мг/кг приводило к увеличению содержания глюкозы в крови, наблюдалось увеличение ОКА на 26 % и ЭКА на 112 %, повышение РСА на 73 %. При использовании мексидола в дозировке 50 мг/кг определялось увеличение концентрации глюкозы в крови на 29 %, ИТ уменьшался на 50 %, ИЛИ – на 80 %, происходило уменьшение содержания в плазме крови опытных животных МСМ и значительное снижение критериев интоксикации. В результате применения мексидола в дозе 25 и 50 мг/кг увеличивалось содержание лейкоцитов на 80 и на 68 % соответственно. Содержание гемоглобина возрастало на 26 и 58 %, отмечалось выраженное ограничение роста СОЭ.

Таким образом, под влиянием мексидола на фоне роста холангиоцеллюлярной карциномы РС-1 в эксперименте происходило выраженное уменьшение маркеров эндогенной интоксикации и нормализация биохимических показателей крови.

Наиболее важным вопросом на стадии опухолевой прогрессии, в условиях, когда упущено время для радикального хирурги-

ческого лечения, а химиотерапия оказывается основным элементом паллиативного воздействия, является оценка эффективности и побочных эффектов цитостатической терапии. Поэтому следующим этапом исследования явилась оценка целесообразности комбинированного использования мексидола и базовых лекарственных препаратов. Следует отметить, что мексидол в изученных дозах не оказал достоверного влияния на величину LD_{50} циклофосфана (ЦФ), 5-фторурацила (5-ФУ) и рубомицина при однократном введении, хотя и наблюдалась некоторая тенденция к снижению токсичности цитостатиков и увеличению средних величин показателя [6].

Применение комбинаций мексидола и базовых химиотерапевтических препаратов на поздних сроках роста ХЦК РС-1 позволяло ограничить активацию процессов ПОЛ в организме опухоленосителей. Так, на фоне комбинации ЦФ и мексидола (25 мг/кг) наблюдалось снижение уровня МДА в плазме на 27% и повышение АОА на 118%, в эритроцитах – повышение активности каталазы на 87% и АОА – на 44% по сравнению с данными на фоне монотерапии цитостатиком. В тканях внутренних органов применение ЦФ с мексидолом 25 мг/кг сопровождалось активацией каталазы и СОД, снижением МДА. В ткани печени возрастала активность каталазы на 49%, АОА – на 62%, снижалось содержание МДА на 22%. При использовании в комбинации с ЦФ максимальной из изученных доз мексидола (50 мг/кг) во всех изученных средах, кроме ткани опухоли, наблюдалось снижение МДА на 23–45%, активация каталазы на 29–135%. Отмечалось снижение активности СОД в ткани печени на 37% и рост в ткани почек на 93% по сравнению с данными группы животных, получавших монотерапию циклофосфаном. Несомненно, позитивным оказалось то, что при этом в ткани опухоли использование комбинации ЦФ с мексидолом (25 и 50 мг/кг) повысило уровень МДА на 67% и снизило активность СОД на 26% по сравнению с данными группы, получавшей монотерапию ЦФ. Комбинация ЦФ и мексидола в дозе 25 мг/кг приводила к нормализации содержания АлТ. При увеличении в комбинации дозы мексидола до 50 мг/кг регистрировалось повышение ОКА на 25% и снижение МСМ D_{254} на 16% по сравнению с группой, получавшей только циклофосфан. Кроме того, наблюдался рост числа лейкоцитов на 127% по сравнению с группой монотерапии циклофосфаном.

Применение комбинации мексидола (25 мг/кг) и 5-ФУ позволяло повысить активность ферментов антиокислительной защиты в ткани печени: каталазы – на 93%, СОД – на 16%, к данным монотерапии 5-ФУ. В ткани печени снижалось содержание МДА на 43%, АОА возрастала на 31% при одновременном росте МДА в ткани опухоли на 35% по сравнению с данными монотерапии. При этом содержание МСМ D_{280} уменьшилось на 26%, наблюдалось повышение активности АлТ на 34% к уровню животных, получавших 5-ФУ. С увеличением дозы мексидола до 50 мг/кг в комбинации с 5-ФУ отмечалось усиление эффектов. Содержание МСМ D_{280} снижалось на 33%, D_{254} – на 18%. Наблюдалось снижение критериев интоксикации: $КИ_1$ – на 56% и $КИ_2$ – на 65% по сравнению с уровнем группы «5-ФУ». В значительной степени улучшались и показатели белкового обмена: ОКА увеличилась на 36%, ЭКА – на 76% к уровню животных, получавших только 5-ФУ При совместном применении 5-ФУ с мексидолом в дозе 50 мг/кг активность АлТ возросла на 44%, содержание креатинина уменьшалась на 26% к группе животных, получавших 5-ФУ в режиме монотерапии. На фоне комбинированной терапии 5-ФУ и мексидолом (25 и 50 мг/кг) не наблюдалось развития лейкопении и анемии.

На фоне комбинированного применения рубомицина и мексидола в дозе 25–50 мг/кг по сравнению с группой, получавшей только цитостатик, наблюдалась нормализация содержания мочевины и креатинина, количества общего белка, содержания альбуминов, снижение активности АлТ, рост уровня глюкозы. Применение мексидола 50 мг/кг на фоне введения рубомицина снижало выраженность эндогенной интоксикации – выявлено повышение РСА на 52%, снижение ИТ на 51%, ИЛИ – на 70%. При введении мексидола в дозах 25 и 50 мг/кг в плазме отмечалось угнетение процессов ПОЛ, что выражалось в повышении активности каталазы, снижении содержания МДА, увеличении РЛПО, АОА по сравнению с группой животных, получавших только рубомицин. Аналогичные изменения выявлены в гомогенатах печени, почек, сердца.

Повышение противоопухолевых эффектов базовых цитостатических препаратов в отношении первичного опухолевого узла наблюдалось даже на поздних сроках роста ХЦК РС-1. При совместном применении 5-ФУ и мексидола в дозе 25 мг/кг ИТРО составил 26%. При введении мексидола 50 мг/кг на фоне терапии 5-ФУ ИТРО увеличивался до 59%, что достоверно выше чем в группе, получавшей 5-ФУ в режиме монотерапии. Комбинированное применение рубомицина и мексидола способство-

вало более значительному уменьшению массы опухоли, снижению ИМО, повышению ИТРО, чем при монотерапии рубомицином. При введении мексидола в дозах 25 и 50 мг/кг на фоне применения рубомицина митотическая активность уменьшилась на 16 и 35% соответственно в сравнении с серией животных, получавших только химиопрепарат. При этом с увеличением дозы мексидола в клетках опухоли нарастали явления гидропической и гиалиново-капельной дистрофии, кариорексиса и кариолизиса.

Таким образом, дополнительное применение этилметилгидроксипиридина сукцината на фоне введения изученных базовых химиопрепаратов не только оказывает значительное корригирующее влияние на метаболические показатели и клеточный состав периферической крови, но и позволяет оптимизировать противоопухолевое действие цитостатиков.

Список литературы

1. Антиоксидазная активность сыворотки крови / Г.И. Клебанов [и др.] // Вестник РАМН. – 1999. – № 2. – С. 15–22.

2. Грызунов Ю.А. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Ю.А. Грызунов, Г.Е. Добрецов. – М.: Ириус, 1994. – 226 с.

3. Конюхова С.Г. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / С.Г. Конюхова, С.Г. Маркин, А.А. Конюхова, Т.Н. Федорова // Лабораторное дело. – 1989. – № 9. – С. 40–46.

4. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарева // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

5. Сипров А.В. Оптимизация химиотерапии злокачественных новообразований некоторыми антиоксидантами – производными 3-оксипиридина: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Саранск, 2009. – 38 с.

6. Скопин П. Возможности антиоксидантной терапии в онкологии: монография / П. Скопин, А. Зоркина. – Germany, Saarbrűcken: LAP LAMBERT Acad. Publ., 2012. – 192 с.

7. Скопин П.И. Антиоксидантная коррекция эндогенной интоксикации при дистанционном гамма-облучении экспериментальной опухоли // Аспирантский вестник Поволжья.– 2010.– № 3–4.– С. 236–239.

8. Чевари С. Спектрофотометрический метод определения супероксиддисмутазы / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1981. – № 11. – С. 678–680.

9. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012.– 240 с.

10. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers / G. Mercuro [et al.] // Oncologist. – 2007. – Vol. 12(9). – P. 1124–33.

11. The antioxidant conundrum in cancer / H.E. Seifried [et al.] // Cancer Res.– 2003.– Vol. 63.– P. 4295–4298.

References

1. Klebanov G.I., Teselkin Ju.O., Babenkova I.V. Antioksidaznaja aktivnost' syvorotki krovi [The antioxidant activity of blood serum]. Vestnik RAMN. 1999. Vol. 2. pp. 15–22.

2. Gryzunov Ju.A., Dobrecov G.E. Albumin syvorotki krovi v klinicheskoj medicine. [Serum albumin in clinical medicine]. Moscow, Irius, 1994. 226 p.

3. Konjuhova S.G., Markin S.G., Konjuhova A.A., Fedorova T.N. Perekisnoe okislenie lipidov i metody opredelenija produktov lipoperoksidacii v biologicheskih sredah [Lipid peroxidation and determination methods of lipid peroxidation products in biological fluids]. Laboratornoe delo. 1989. Vol. 9. pp. 40-46.

4. Koroljuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G., Tokareva V.E. Metod opredelenija aktivnosti katalazy [The method for determining the activity of catalase]. Laboratornoe delo. 1988. Vol. 1. pp. 16–19.

5. Siprov A.V. Optimizacija himioterapii zlokachestvennyh novoobrazovanij nekotorymi antioksidantami – proizvodnymi 3-oksipiridina [Optimizing cancer chemotherapy some antioxidants – the 3-oxypyridine]: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – Saransk, 2009. 38 p.

6. Skopin P., Zorkina A. Vozmozhnosti antioksidantnoj terapii v onkologii [Opportunities of antioxidant therapy in oncology]: monografija. Germany, Saarbrűcken : LAP LAMBERT Acad. Publ. 2012. 192 p.

7. Skopin P.I. Antioksidantnaja korrekcija jendogennoj intoksikacii pri distancionnom gamma-obluchenii jeksperimental'noj opuholi [Antioxidant correction of endogenous intoxication in distance gamma-irradiation of experimental tumors]. Aspirantskij vestnik Povolzhja. 2010. Vol. 3–4. P. 236–239.

8. Chevari S., Chaba I., Sekej J. Spektrofotometricheskij metod opredelenija superoksiddismutazy [Spectrophotometric method for the determination of superoxide dismutase]. Laboratornoe delo. 1981. Vol. 11. P. 678–680.

9. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. Sostojanie onkologicheskoj pomoshhi naseleniju Rossii v 2011 godu. [State of cancer care to the population of Russia in 2011] Moscow: FGBU «MNIOI n.a. P.A. Gercen» Minzdravsocrazvitija Rossii. 2012. 240 p.

10. Mercuro G., Cadeddu C., Piras A., Dessì M., Madeddu C., Deidda M., Serpe R., Massa E., Mantovani G. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. Oncologist. 2007. Vol. 12(9). pp. 1124–1133.

11. Seifried H.E., McDonald, S.S., Anderson, D.E., Greenwald, P. & Milner, J.A. The antioxidant conundrum in cancer. Cancer Res. 2003. Vol. 63. pp. 4295–4298.

Рецензенты:

Блинов Д.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Медицинского института, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск;

Чаиркин И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии с курсами судебной медицины, оперативной хирургии и топографической анатомии Медицинского института, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 15.01.2013.

УДК 616.441-072

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Солдатенко Н.В., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И.

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

В исследование включены 165 пациентов со структурными изменениями щитовидной железы (ЩЖ) по данным ультразвукового исследования УЗИ) без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (средний возраст 49,51 ± 9,8 лет). Проведена сравнительная оценка толщины комплекса интима-медиа, уровня тиреотропного гормона (ТТГ), липидного профиля в зависимости от структурных изменений в ЩЖ. Наибольшее количество пациентов с атеросклеротическими бляшками (АСБ) в области общих сонных артерий зарегистрировано при наличии диффузно-узловых изменений (ДУИ) в ЩЖ (36,5%), в этой группе чаще выявлялись множественные АСБ и максимальная степень стенозирования артерии. В группе с диффузными изменениями по типу аутоиммунного тиреоидита (АИТ) АСБ бляшки зарегистрированы у 14,1%, в группе с солитарными узловыми образованиями – у 9,7%, в группе контроля – у 8,1%. Наиболее частая локализация АСБ – область бифуркации сонных артерий. Выявлена положительная корреляция ТКИМ и частоты АСБ от уровня ТТГ у пациентов с диффузно-узловыми и диффузными изменениями в ЩЖ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения УЗИ сонных артерий у больных с диффузными (по типу АИТ) и ДУИ в ЩЖ.

Ключевые слова: толщина комплекса интима-медиа, структура щитовидной железы, тиреотропный гормон

CORRELATION BETWEEN INTIMA-MEDIA THICKNESS AND STRUCTURAL CHANGES IN THE THYROID GLAND

Soldatenko N.V., Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I.

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

One-hundred and sixty-five patients with structural changes in the thyroid gland (TG) and without any associated cardio-vascular disorders (mean age: 49,51 ± 9,8) were included into the study on the results of ultrasonography. There has been performed a comparative assessment of an intima-media thickness (IMF), level of thyrotrophic hormone (TH) and lipid profile depending on the structural changes of TG. The greatest occurrence of atherosclerosis plaques (AP) in the area of common carotid artery was registered in the presence of diffuse-nodular changes (DNC) (36,5%). Multiple AP and maximal degree of arterial stenosis was revealed in this group. AP were revealed in 14,1% of patients with diffuse changes (DC) such as autoimmune thyroiditis, in 9,7% of patients with solitary nodes and in 8,1% of controls. The most common localization of AP was in the site of carotid bifurcation. In the patients with DC and DNC in TG there has been revealed a positive correlation between IMT, the incidence of AP and TH level. The obtained data testify that ultrasonography of carotid arteries is required in patients with DC (autoimmune thyroiditis) and DNC in TG.

Keywords: intima-media thickness, structure of the thyroid gland, thyrotrophic hormone

Патология щитовидной железы (ЩЖ) является актуальной медико-социальной проблемой вследствие высокой распространенности и многогранности клинических эффектов тиреоидных гормонов, являющихся центральным регулятором многих функций организма [8]. Даже субклиническое снижение функции ЩЖ в большинстве случаев приводит к патологическим изменениям в сердечно-сосудистой системе, которые могут выступать на первый план в клинической картине, что в ряде случаев затрудняет диагностику основного заболевания [6, 9].

Ультразвуковые технологии, являясь высокоинформативными и общедоступными, позволяют врачу своевременно обнаружить как структурные изменения в ЩЖ, так и ранние доклинические проявления атеросклероза артерий. В настоящее время с целью раннего выявления атеросклероза у бессимптомных пациентов рекомендуется ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и поиск атеросклеротических бляшек (АСБ). Величина ТКИМ является независимым предиктором церебральных и коронарных событий и, возможно, имеет большее прогностическое значение у женщин по сравнению с мужчинами [1, 2].

Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) является наиболее чувствительным методом для оценки синтеза тиреоидных гормонов и определяет лечебно-диагностическую тактику при заболеваниях ЩЖ. Однако проспективные клинические исследования, направленные на выявление отличий по показателям смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от уровня ТТГ в пределах принятых в настоящее время референсных значений, отсутствуют [3], а вопрос об особенностях взаимосвязи ТКИМ сонных артерий со

структурными изменениями ЩЖ и тиреоидным статусом остается малоизученным.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа сонных артерий с характером структурных изменений в щитовидной железе и тиреоидным статусом.

Материалы и методы исследования

Обследовано 165 пациентов со структурными изменениями в ЩЖ по данным ультразвукового исследования, в том числе 71 человек (1-я группа) с изменениями ЩЖ по типу аутоиммунного тиреоидита (АИТ) (59 женщин, 12 мужчин), 63 пациента (2-я группа) с диффузно-узловыми изменениями ЩЖ (46 женщин и 17 мужчин), 31 человек (3-я группа) с солитарными узлами в ЩЖ (21 женщина и 10 мужчин) без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Контрольную группу составили 86 здоровых добровольцев (48 женщин и 38 мужчин). Средний возраст обследованных был сопоставим: 1-я группа – 48,85 ± 10,43 лет; 2-я группа – 53,4 ± 9,9 лет; 3-я группа – 48,58 ± 9,02 лет, группа контроля – 47,19 ± 10,2 лет. Все пациенты имели нормальные показатели артериального давления. Определяли антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ). Исследование крови включало определение уровня ТТГ методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 УНИПЛАН, липидного спектра, креатинина, глюкозы, активности трансаминаз.

Ультразвуковое исследование ЩЖ выполнено на сканере «PHILIPS» HD – 11XE (США) с применением линейного многочастотного датчика 7,5–12 МГц по стандартной методике в положении лежа на спине с подложенным под плечевой пояс валиком и вытянутой шее. Оценивали структуру ЩЖ, определяли объем органа, в режиме энергетического допплера изучали скорость кровотока в сосудах паренхимы. В 1-ю группу включены больные с умеренными диффузными изменениями ЩЖ в виде неоднородности паренхимы на фоне понижения общей эхогенности, диагноз АИТ подтверждался повышенными титрами антител к ТПО. Во 2-ю группу включены больные с выраженными диффузными изменениями ЩЖ с визуализируемыми участками сниженной и повышенной эхогенности и множественным узлообразованием. В 3-ю группу включены больные с визуализируемыми солитарными узлами (не менее 10 мм в диаметре) на фоне ткани железы обычной эхоструктуры. Одновременно проводили исследование общих и доступных для осмотра участков внутренних и наружных сонных артерий, оценивали величину просвета, прямолинейность хода, наличие АСБ. ТКИМ определяли в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения аппарата в средней трети общих сонных артерий в месте, свободном от АСБ, на протяжении 1 см при анализе кинопетли не менее 75 кадров.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». В ходе исследования определяли основные статистические характеристики: среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ среднестатистических значений ТКИМ не выявил достоверных различий в группах (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика обследованных

Показатели	Группа контроля (n = 86)	Группа 1 Диффузные изменения ЩЖ по типу АИТ (n = 71)	Группа 2 Диффузно-узловые изменения ЩЖ (n = 63)	Группа 3 Солитарные узлы щитовидной железы (n = 31)
Возраст, лет	47,19 ± 10,2	48,85 ± 10,43	53,4 ± 9,9	48,58 ± 9,02
ТКИМ общих сонных артерий, мм	0,57 ± 0,08	0,57 ± 0,09	0,60 ± 0,12	0,58 ± 0,09
Число (%) пациентов с АСБ	7 (8,1%)	10 (14,1%)	23 (36,5%)	3 (9,7%)
V кровотока в ЩЖ, см/с	19,7 ± 4,1	28,38 ± 9,6*	26,95 ± 10,9*	24,29 ± 9,56*
ИМТ, кг/м^2	28,77 ± 45,7	31,1 ± 6,06*	31,11 ± 5,88*	27,66 ± 4,27
Общ. холестерин, ммоль/л	5,44 ± 0,9	5,51 ± 1,1	5,9 ± 1,09*	5,41 ± 1,19
Триглицериды, ммоль/л	1,48 ± 1,04	1,39 ± 0,8	1,53 ± 0,64	1,19 ± 0,3
ТТГ, мЕд/л	1,89 ± 0,77	5,5 ± 4,1*	2,28 ± 2**	1,79 ± 1,2

Скорость (V) кровотока в ЩЖ при наличии структурных изменений в ЩЖ независимо от их характера была достоверно выше, чем в группе контроля (p = 0,001). ИМТ в группах пациентов с диффузными изменениями по типу АИТ и диффузно-узловыми изменениями был достоверно выше, чем в контроле (p = 0,01) и у больных с солитарными узлами в ЩЖ (p = 0,005). Максимальный и достоверно более высокий по отношению к группам сравнения уровень общего холестерина зарегистрирован у больных с диффузно-узловыми изменениями ЩЖ (p = 0,048). Максимальный

показатель уровня ТТГ, соответствующий субклиническому гипотиреозу, зарегистрированный в группе пациентов с АИТ (5,5 ± 4,1 мед./л), был достоверно выше, чем в других группах сравнения ($p = 0,0001$), а уровень ТТГ у пациентов с диффузно-узловыми изменениями ЩЖ был достоверно выше, чем в группе контроля ($p = 0,02$).

Вместе с тем в группе пациентов с диффузно-узловыми изменениями ЩЖ у трети больных (36,5%) зарегистрировано наличие АСБ в области общих сонных артерий (28,26% женщин и 58,8% мужчин), в этой группе чаще выявлялись множественные АСБ и максимальные степени стенозирования просвета артерии (рис. 1).

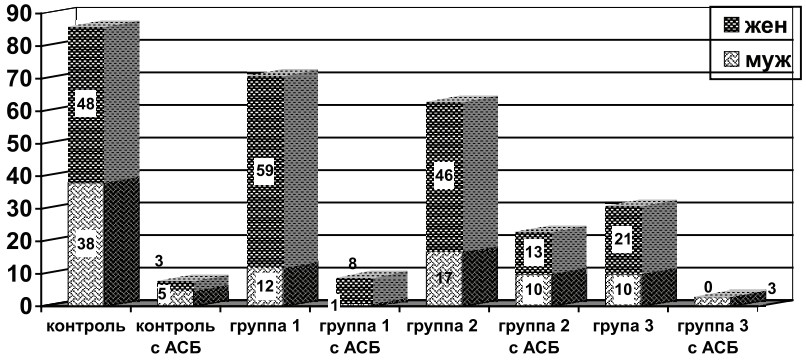


Рис. 1. Частота выявления АСБ в зависимости от характера структурных изменений в ЩЖ

В группе пациентов с АИТ АСБ бляшки зарегистрированы у 10 пациентов (13,6% женщин и 8,33% мужчин), в группе больных с солитарными узловыми образованиями в ЩЖ – у 3 пациентов (30% мужчин), в группе контроля – у 8 пациентов (4,17% женщин и 13,16% мужчин). Обнаруженные АСБ были от 1,5 до 4 мм толщиной, наблюдались степени стеноза артерий от 20 до 54%, наблюдались как одиночные, так и множественные АСБ, наиболее частая локализация – область бифуркации сонных артерий, на втором месте – начальные отделы внутренних сонных артерий.

Проведенный корреляционный анализ связи ТКИМ с анализируемыми параметрами показал положительную корреляционную связь средней силы между ТКИМ и возрастом в группе контроля ($r = 0,53$), в группе пациентов с диффузно-узловыми изменениями ЩЖ ($r = 0,58$) и узловыми образованиями в ЩЖ ($r = 0,54$) и сильную корреляцию ($r = 0,78$) в группе пациентов с АИТ. Во всех анализируемых группах выявлена слабая корреляция между ТКИМ и ИМТ ($r = 0,34$; 0,32; 0,31 и 0,42 соответственно). Корреляция средней силы ($r = 0,59$) между ТКИМ и уровнем ТТГ выявлена в группе пациентов с диффузно-узловыми изменениями в ЩЖ. В группе больных АИТ и солитарными образованиями ЩЖ выявлена корреляционная связь средней силы между ТКИМ и уровнем общего холестерина ($r = 0,68$ и $r = 0,0,69$); в группе с диффузными изменениями по типу АИТ между ТКИМ и триглицеридами обнаружена средняя корреляция ($r = 0,55$) и слабая корреляция в 3 группе ($r = 0,41$) (рис. 2).

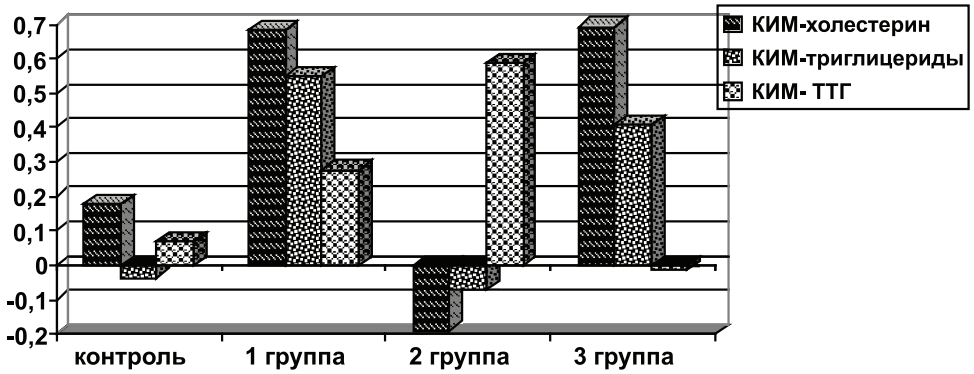


Рис. 2. Корреляция ТКИМ с показателями липидного обмена и ТТГ

Сравнительный анализ гендерных различий в группе здоровых добровольцев выявил достоверно более высокую ТКИМ ($p = 0,01$) у мужчин (табл. 2). У лиц мужского пола обнаружены достоверно более высокий ИМТ ($p = 0,01$), уровни липидного профиля и ТТГ.

Таблица 2

Клинико-инструментальная характеристика гендерных особенностей в группе контроля

Показатели	Группа контроля Мужчины (n = 38)	Группа контроля Женщины (n = 48)	*p*
Возраст, лет	46,1 ± 10,87	48,04 ± 9,66	0,82
ТКИМ общих сонных артерий, мм	0,594 ± 0,085	0,55 ± 0,07*	0,01
V кровотока в ЩЖ, см/сек	20,52 ± 4,4	19,06 ± 3,8	0,10
ИМТ, кг/м^2	30,22 ± 3,47	27,77 ± 6,69*	0,04
Общий холестерин, ммоль/л	5,42 ± 0,25	5,45 ± 1,07	0,86
Триглицериды, ммоль/л	2,5 ± 1,46	1,04 ± 0,4*	0,001
ТТГ, мЕд/л	2,25 ± 0,53	1,78 ± 0,83*	0,003

Гендерные различия корреляции ТКИМ с анализируемыми параметрами в группе контроля представлены на рис. 3. У женщин выявлена сильная корреляционная связь между ТКИМ и возрастом ($r = 0,71$), у мужчин – средняя корреляция ($r = 0,46$), слабая корреляция между ТКИМ и ИМТ выявлена у лиц обоего пола ($r = 0,33$ и $r = 0,32$ соответственно). Достоверной корреляции между ТКИМ и уровнем ТТГ в группе контроля не выявлено.

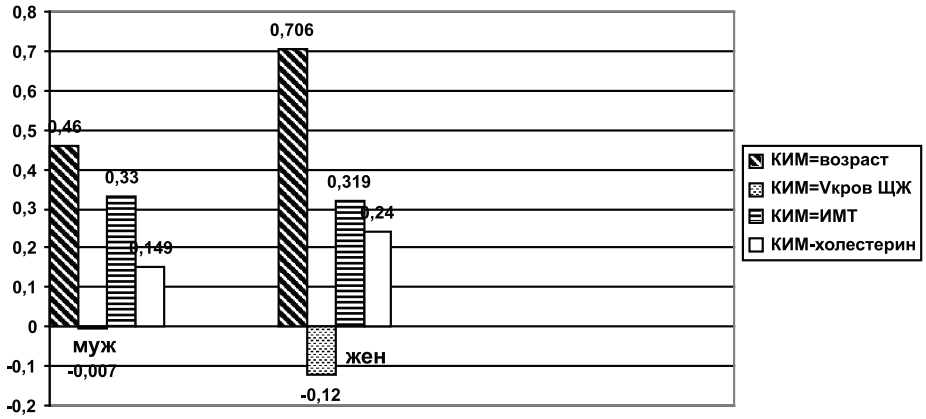


Рис. 3. Показатели корреляция ТКИМ с возрастом, V кровотока в сосудах ЩЖ и ИМТ

Анализ гендерных особенностей в группе пациентов с АИТ выявил достоверно более высокие скорость кровотока в сосудах ЩЖ у женщин (29,62 ± 9,08 см/с против 22,85 ± 10,16 см/с у мужчин; $p = 0,02$) и достоверно более высокие ИМТ и уровень триглицеридов у мужчин (36,22 ± 7,28 кг/м^2 против 29,80 ± 5,02 кг/м^2 у женщин; $p = 0,0001$; 2,01 ± 0,90 ммоль/л против 1,33 ± 0,82 ммоль/л у женщин, $p = 0,01$ соответственно). У женщин обнаружена высокая корреляционная связь между ТКИМ и возрастом ($r = 0,79$), ТКИМ и уровнем общего холестерина ($r = 0,75$); слабая корреляция – между ТКИМ и уровнем ТТГ ($r = 0,41$), ТКИМ и ИМТ ($r = 0,42$); отрицательная слабая корреляция между ТКИМ и скоростью кровотока ($r = –0,40$).

В группе пациентов с диффузно-узловыми изменениями в ЩЖ у мужчин зарегистрированы достоверно более высокие показатели ТКИМ (0,66 ± 0,14 мм против 0,57 ± 0,10 мм у женщин; $p = 0,01$), скорости кровотока в сосудах ЩЖ (29,71 ± 16,66 см/с против 25,94 ± 7,74 см/с у женщин; $p = 0,22$) и уровень триглицеридов (1,85 ± 0,45 ммоль/л против 1,37 ± 0,68 ммоль/л у женщин; $p = 0,01$). У лиц обоего пола выявлена сильная корреляционная связь ТКИМ с уровнем ТТГ ($r = 0,77$ у мужчин и $r = 0,73$ у женщин), средняя корреляция между ТКИМ и возрастом у женщин ($r = 0,63$), слабая корреляция между ТКИМ и ИМТ у лиц обоего пола ($r = 0,46$ у мужчин и $r = 0,35$ у женщин), между ТКИМ и возрастом у мужчин ($r = 0,39$).

В группе больных с солитарными образованиями в ЩЖ достоверных гендерных различий по средним величинам анализируемых параметров не выявлено. Корреляция средней силы между ТКИМ и возрастом выявлена в обеих подгруппах ($r = 0,52$ у мужчин и $r = 0,60$ у женщин). Слабая корреляция зарегистрирована между ТКИМ и ИМТ ($r = 0,34$ у мужчин и $r = 0,54$ у женщин), между ТКИМ и скоростью кровотока в сосудах ЩЖ у мужчин ($r = –0,57$). Вы-

явленная в нашем исследовании положительная корреляция ТКИМ и частоты АСБ от уровня ТТГ у пациентов с диффузно-узловыми и диффузными изменениями в ЩЖ свидетельствует о значимой роли структурных изменений в ЩЖ и тиреоидном статусе в процессе прогрессирования атеросклероза.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования HUNT, в котором уровень ТТГ в пределах референсных значений был положительно ассоциирован с риском коронарной смерти у женщин [4]. Результаты популяционного исследования Tromso Study показали, что уровень ТТГ положительно коррелирует с уровнями ТГ и ЛПНП [5]. Периферический сосудистый эффект ТТГ доказан в экспериментальном исследовании, в котором введение рекомбинантного человеческого ТТГ оказывало влияние на сосудистый тонус независимо от уровня тиреоидных гормонов [7]. Наличие положительной корреляции между ТКИМ и модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ИМТ, показатели липидного профиля) свидетельствует о целесообразности проведения первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при выявлении диффузных и диффузно-узловых изменений в ЩЖ.

Заключение

Таким образом, ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением ТКИМ и целенаправленным поиском АСБ у больных с диффузными и диффузно-узловыми изменениями в ЩЖ позволяет получить дополнительную информацию к традиционным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и помочь в выборе медикаментозного лечения для первичной профилактики. Вместе с тем при первичном обнаружении АСБ необходимо исключить субклинический гипотиреоз и патологию ЩЖ.

Список литературы

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью диагностики и профилактики атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4(96). – Приложение 1. – 32 с.

2. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8 (1). – Приложение 1. – 60 с.

3. Свиридонова М.А., Фадеев В.В. Значение вариабельности уровня ТТГ в клинической практике // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – № 4. – С. 16–24.

4. Asvold B.O., Bjoro T., Platou C., Vatten L.J. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12 «year follow» up of the HUNT Study in Norway // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2012, Jun 22.

5. Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y. Serum lipid levels in-relation to serum thyroid_stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study // J. Intern.Med. – 2006. – Vol. 260. – P. 53–61.

6. Hak A.E., Pols H., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann. Intern. Med. 2000. V. 132. P. 270–278.

7. Napoli R., Biondi B., Guardasole V. et al.Enhancement of vascular endothelial function by recombinant human thyrotropin // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93(5). – P. 1959–1963.

8. Schwarz C., Leichtle A., Arampatzis S. et al.Thyroid function and serum electrolytes:does an association really exist? Swiss Med. Wkly. 2012; 142.

9. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 839–847.

References

1. *Diagnostika i korrektsia narusheniy lipidnogo obmena s tselyu diagnostiki i profilaktiki ateroskleroza. Rossiyskie rekomendatsii (V peresmotr)* [Diagnosis and management of dyslipidaemias for prevention atherosclerosis. Russian guidelines (V revis.)] // *Russian Cardiology Journal*. 2012. Vol. 96, Suppl 1. 32 p.

2. *Rekomendatsii Evropeyskogo obschestva kardiologov i Evropeyskogo obschestva ateroskleroza po diagnostike i lecheniyu dislipidemiy* [ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias] // *Rational Phamacoltherapy in Cardiology*. 2012. Vol. 8 (1). Suppl 1. 60 p.

3. Sviridonova M.A., Fadeyev V.V. *Znachenie variabelnosti serdechnogo TTG v klinicheskoy praktike* [Clinical Significace of Thyrotropin Variability] // *Clinical and experimental thyroid*. 2008. Vol. 4. pp. 16–24.

4. Asvold B.O., Bjoro T., Platou C., Vatten L.J. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12 «year follow» up of the HUNT Study in Norway // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012, Jun 22.

5. Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y. Serum lipid levels in-relation to serum thyroid_stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study *// J. Intern.Med*. 2006. Vol. 260. pp. 53–61

6. Hak A.E., Pols H., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // *Ann. Intern. Med*. 2000. Vol. 132. pp. 270–278.

7. Napoli R., Biondi B., Guardasole V. et al.Enhancement of vascular endothelial function by recombinant human thyrotropin // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008. Vol. 93(5). pp. 1959–1963.

8. Schwarz C., Leichtle A., Arampatzis S. et al.Thyroid function and serum electrolytes:does an association really exist? // *Swiss Med. Wkly*. 2012. Vol. 142. pp. 375–381.

9. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism // *Thyroid.* 2002. Vol. 12. pp. 839–847.

Рецензенты:

Болотова Е.В., д.м.н., профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар;

Канорский С.Г., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 28.12.2012.

УДК 616.12-008.331.1 + 616.441-008.64]-08:615.225

ВЗАИМОСВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОГО И ВЕНОЗНОГО ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Солдатенко Н.В., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И.

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

Изучены взаимосвязи артериального и венозного почечного кровотока у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с субклиническим гипотиреозом (СГ). Обследован 101 пациент с первичным СГ в сочетании с АГ (средний возраст 52,74 ± 8,47 лет) и 111 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) (средний возраст 50,04 ± 10,12 лет). Проведена сравнительная оценка кровотока в почечных артериях и венах, толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий на ультразвуковом сканере «PHILIPS» HD-11 XE, уровня дислипидемии и тиреотропного гормона. Обнаружено, что индексы резистентности кровотока в почечных артериях (RI) достоверно выше у больных АГ в сочетании с СГ по сравнению с больными ГБ (RI справа 0,665 ± 0,041 и 0,649 ± 0,039; $p = 0,004$; RI слева 0,672 ± 0,040 и 0,657 ± 0,037 $p = 0,005$). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD у больных АГ в сочетании с СГ достоверно ниже, чем у больных ГБ (69,32 ± 11,94 и 79,13 ± 16,55 мл/мин/1,73 м^2; $p = 0,001$). Расчетная СКФ (MDRD) у пациентов с СГ и АГ была достоверно ниже, чем у больных ГБ и в большей степени зависела от уровня ТТГ ($r = 0,49$), чем от степени дислипидемии, а у больных ГБ с нормальной функцией щитовидной железы выявлена обратная корреляция СКФ с ТКИМ ($r = –0,38$) при отсутствии зависимости от уровня ТТГ. Таким образом, субклинический дефицит ТТГ на фоне АГ вызывает более значимые изменения почечного кровотока и ТКИМ по сравнению с больными ГБ с неизмененной функцией щитовидной железы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, субклинический гипотиреоз, почечный кровоток

INTERACTION OF ARTERIAL AND VENOUS RENAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENTION AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Soldatenko N.V., Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I.

Kuban State Medical University, Russian Federation, Krasnodar, e-mail: yeliseyeva@mail.ru

The aim of the study is to evaluate the interaction of arterial and venous renal blood flow in patients with arterial hypertension (AH) associated with subclinical hypothyroidism (SH). There have been examined 101 patients with primary SH associated with AH (mean age 52,74 ± 8,47 years) and 111 patients with primary hypertension (PH) (mean age 50,04 ± 10,12 years). There has been performed a comparative assessment of arterial and venous renal blood flow and carotid intimal medial thickness (CIMT) on the ultrasound scanner «PHILIPS» HD-11 XE, the level of dyslipidemia and thyrotrophic hormone. There has been revealed that the resistance index (RI) of renal blood flow was significantly higher in patients with AH associated with SH in comparison with patients suffering from PH (RI on the right 0,665 ± 0,041 and 0,649 ± 0,039; $p = 0,004$; RI on the left 0,672 ± 0,040 and 0,657 ± 0,037; $p = 0,005$). The estimated glomerular filtration rate (eGFR) according to MDRD in patients with AH associated with SH was significantly lower then in patients with PH (69,32 ± 11,94 and 79,13 ± 16,55 ml/min/1,73 m^2; $p = 0,001$, respectively). It was shown that eGFR (MDRD) in patients with SH + AH was significantly lower then in PH patients and depended mostly on the level of thyrotrophic hormone ($r = 0,49$) then on the level of dyslipidemia. In patients with PH and normal function of the thyroid, there has been revealed an invert correlation of eGFR and CIMT ($r = –0,38$) in the absence of dependence on the level of thyrotrophic hormone. So, subclinical deficiency of thyrotrophic hormone in patients with AH causes more significant changes in renal blood flow and CIMT in comparison with patients with PH and unchanged function of the thyroid.

Keywords: arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, renal blood flow

Современные достижения в изучении артериальной гипертензии (АГ) обусловливают необходимость детального исследования особенностей поражения органов-мишеней. Одним из органов-мишеней при АГ являются почки, которые на определенном этапе сами становятся причиной прогрессирования артериальной гипертонии [7]. Целенаправленное проведение нефропротективных мероприятий у этих больных способствует замедлению прогрессивного ухудшения функции почек [5]. Особое место среди методов визуализации почечного кровотока занимает ультразвуковая диагностика ввиду безопасности, доступности и невысокой стоимости. Состояние артериального и венозного почечного кровотока при гипертонической болезни в последние годы достаточно хорошо изучено. Вместе с тем особенности изменения почечного кровотока при патологии щитовидной железы исследованы недостаточно, в доступной литературе отсутствуют сведения о состоянии почечного кровотока у больных артериальной гипертензией в сочетании с субклиническим гипотиреозом.

Поэтому **целью** настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи артериального и венозного почечного кровотока у больных артериальной гипертензией в сочетании с субклиническим гипотиреозом.

Материалы и методы исследования

Обследован 101 пациент с первичным субклиническим гипотиреозом (повышение уровня ТТГ в пределах 5,1–10,0 мед./л при нормальном уровне тиреоидных гормонов) в сочетании с АГ (средний возраст 52,74 ± 8,47 лет). Контрольная группа состояла из 111 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) (средний возраст 50,04 ± 10,12 лет). Диагностика АГ проводилась в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2010) [1]. Определяли антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ). Исследование крови включало определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 УНИПЛАН, липидного спектра, креатинина. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле MDRD (1999 г.).

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводилось на ультразвуковом сканере «PHILIPS» HD – 11 XE (США) с применением линейного многочастотного датчика 7,5–12 МГц по стандартной методике в положении лежа на спине с подложенным под плечевой пояс валиком и вытянутой шее. Оценивали структуру щитовидной железы, определяли объем органа, в режиме энергетического допплера изучали скорость кровотока в сосудах паренхимы. Одновременно проводили исследование общих и доступных для осмотра участков внутренних и наружных сонных артерий, оценивали величину просвета, прямолинейность хода, наличие атеросклеротических бляшек. Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) определяли в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения аппарата в ср/3 общих сонных артерий в месте, свободном от АСБ, на протяжении 1 см при анализе кинопетли не менее 75 кадров.

Ультразвуковое исследование почек, почечных артерий и вен осуществлялось многочастотным датчиком конвексного формата на ультразвуковом сканере «PHILIPS» HD – 11 XE. Использовались следующие ультразвуковые технологии: сканирование в В-режиме, цветовое допплеровское картирование (ЦДК), импульсноволновая допплерография. В режиме ЦДК изучалась возможность визуализации сосудистой ножки почки, архитектоника сосудистого русла органа. Затем в триплексном режиме исследовали кровоток в магистральных почечных артериях и венах вблизи ворот почек. Исследование проводилось в положении больного на боку. Для количественной характеристики артериального ренального кровотока оценивались: максимальная (V_{max}) и минимальная (V_{min}) скорость в магистральной почечной артерии (ПА); индексы резистентности (RI), рассчитываемые с использованием программного обеспечения аппарата. Скорость в магистральных почечных венах (ПВ) исследовалась при задержке дыхания на неполном выдохе, регистрировали максимальную (V_{ven}max), минимальную (V_{ven}min) венозную скорость и разницу между этими показателями – dV_{ven}. В соответствии с разработанным нами «Способом оценки венозного кровотока по магистральным почечным венам» при dV_{ven}, превышающем 20 см/с, картина расценивалась как нарушение оттока по ПВ [2].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». В ходе исследования определяли основные статистические характеристики: среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный комплексный сравнительный анализ клинико-лабораторных данных у больных субклиническим гипотиреозом в сочетании с АГ выявил достоверно более выраженное нарушение липидного обмена (общий холестерин, ЛПНП, триглицериды) по сравнению с контрольной группой (табл. 1), что согласуется с литературными данными [3, 6]. У пациентов с субклиническим гипотиреозом в сочетании с АГ атеросклеротические бляшки на сонных артериях выявлялись в 2,7 раз чаще, чем у больных с ГБ (16,8 и 6,3 % соответственно).

Таблица 1

Общая характеристика обследованных

Показатель	ГБ (n = 111)	АГ + гипотиреоз (n = 101)	P
АД сист, мм рт. ст.	170,95 ± 5,87	169,98 ± 5,09	0,202
АД диаст, мм рт. ст.	96,54 ± 2,83	96,67 ± 3,04	0,747
ИМТ, кг/м^2	32,88 ± 5,44	32,71 ± 4,19	0,798
Объем ЩЖ, см^3	17,08 ± 7,52	17,44 ± 8,05	0,737
Скорость кровотока ЩЖ, см/с	28,4 ± 11,43	23,62 ± 8,34*	0,001
ТТГ, мед./л	1,76 ± 1,34	7,42 ± 2,43*	0,001
Холестерин, ммоль/л	5,61 ± 0,97	5,97 ± 0,96*	0,007
Триглицериды, ммоль/л	1,2 ± 0,62	1,65 ± 1,00*	0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,31 ± 0,82	3,57 ± 0,78*	0,019
Креатинин, мкмоль/л	83,12 ± 11,16	86,78 ± 12,09*	0,023
СКФ по MDRD мл/мин/1,73 м^2	79,13 ± 16,55	69,32 ± 11,94*	0,001

Расчетная СКФ (MDRD, 1999) у пациентов с субклиническим гипотиреозом и АГ была достоверно ниже ($p = 0,0001$), чем у пациентов в контрольной группе и в большей степени зависела от уровня ТТГ ($r = 0,49$), чем от степени нарушения липидного обмена, а у больных АГ с нормальной функцией щитовидной железы выявлена обратная корреляция СКФ с толщиной КИМ ($r = –0,38$) при отсутствии зависимости от уровня ТТГ.

Объем ЩЖ и скорость кровотока в ЩЖ у больных АГ с субклиническим гипотиреозом были достоверно ниже, чем у больных с АГ без нарушения функции ЩЖ ($p = 0,001$).

Анализ показателей почечной гемодинамики (табл. 2) обнаружил достоверно более высокие индексы резистентности кровотока в артериях почек у пациентов с АГ и субклиническим гипотиреозом по сравнению с больными ГБ. Это не связано с венозным оттоком по магистральным венам почек, в состоянии которого значимых различий между группами больных выявлено не было.

Таблица 2

Показатели почечного кровотока в исследуемых группах

Показатель		ГБ (n = 111)	АГ + гипотиреоз (n = 101)	P
Правая почка	V_{max}, см/с	79,02 ± 10,39	81,62 ± 12,01	0,093
	V_{min}, см/с	27,62 ± 4,49	27,29 ± 5,11	0,617
	RI	0,649 ± 0,039	0,665 ± 0,041*	0,004
	V_{ven}max, см/с	27,67 ± 6,35	27,05 ± 5,03	0,399
	V_{ven} min, см/с	8,48 ± 6,24	7,94 ± 6,89	0,550
	dV_{ven}, см/с	19,26 ± 6,09	19,03 ± 5,07	0,767
Левая почка	V_{max}, см/с	79,13 ± 11,16	80,38 ± 14,71	0,484
	V_{min}, см/с	27,09 ± 4,59	26,34 ± 6,35	0,322
	RI	0,657 ± 0,037	0,672 ± 0,040*	0,005
	V_{ven}max, см/с	30,03 ± 6,64	28,01 ± 5,42*	0,017
	V_{ven}min, см/с	7,81 ± 6,77	6,14 ± 6,35	0,066
	dV_{ven}лев, см/с	22,18 ± 5,29	21,87 ± 5,61	0,679

У больных обеих групп выявлена асимметрия венозного оттока: dV_{ven} левой почки был достоверно выше, чем аналогичный показатель правой почки ($p = 0,001$), что согласуется с полученными нами ранее данными и обусловлено анатомическими особенностями [2]. Двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока ($dV_{ven} \geq 21$ см/с) выявлены у 67,5% больных ГБ с нормальной функцией ЩЖ и 47,5% больных АГ с субклиническим гипотиреозом; очевидно, состояние функции щитовидной железы не находит значимого отражения на состоянии венозного русла. В обеих группах выявлена положительная корреляция индекса резистентности с возрастом ($r = 0,71$ и $r = 0,69$ соответственно). Эти результаты согласуются с нашими более ранними исследованиями и данными литературы [2, 4].

Толщина КИМ у больных АГ с субклиническим гипотиреозом была достоверно выше, чем в контрольной группе (0,798 ± 0,09 мм против 0,76 ± 0,08 мм; $p = 0,001$), что может быть обусловлено более выраженной эндотелиальной дисфункцией и нарушением расслабления гладкомышечных клеток сосудов у больных гипотиреозом [8]. Зависимость толщины КИМ от состояния функции ЩЖ косвенно подтверждается тем фактом, что у больных АГ с субклиническим гипотиреозом при более высоких показателях КИМ его толщина менее зависит от уровня холестерина и триглицеридов крови ($r = 0,33$ и 0,30) по сравнению с больным ГБ с сохраненной функцией ЩЖ ($r = 0,42$ и 0,61 соответственно).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что субклинический дефицит тиреоидных гормонов на фоне АГ вызывает более выраженные изменения почечного кровотока и толщины комплекса интима-медиа по сравнению с больными ГБ с неизмененной функцией щитовидной железы. Выявление при комплексном ультразвуковом обследовании высоких показателей индексов резистентности кровотока в почечных артериях в сочетании со снижением скорости кровотока в щитовидной железе требуют изучения гормонального профиля щитовидной желе-

зы для выявления субклинического гипотиреоза как возможной причины гипертензии.

Выводы

1. Расчетная скорость клубочковой фильтрации у больных АГ в сочетании с субклиническим гипотиреозом достоверно ниже аналогичного показателя у больных ГБ, а индексы резистентности кровотока в почечных артериях достоверно выше.

2. Скорость клубочковой фильтрации у больных субклиническим гипотиреозом в сочетании с АГ в большей степени зависит от уровня ТТГ (корреляция составила 0,47), чем от степени атеросклероза, у больных ГБ с сохраненной функцией щитовидной железы СКФ значимо коррелирует с толщиной КИМ в отсутствии зависимости от уровня ТТГ.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Российские рекомендации (четвертый пересмотр). – 2010.

2. Елисеева Л.Н. Способ оценки венозного кровотока по магистральным почечным венам. Патент на изобретение № 2373856 / Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова, А.Г. Тонян // RU БИПМ. – 2009. – № 33. – (II ч). – С. 420.

3. Cappola A.R., Landenson P.W. Hypothyroidism and atherosclerorisis // J.Clin. Endocrinol Metab. – 2003. – 88(6). – P. 2438–2444.

4. Gyselaers W, G. Molenberghs, W. Van Mieghem, W. Ombelet. Doppler measurement of renal interlobar vein impedance index in uncomplicated and preeclamptic pregnancies // Hypertens Pregnancy. – 2009. – Vol. 28(1). – P. 23–33.

5. Hamm L.L., Hering-Smith K.S. Pivotal role of the kidney in hypertension // Am J Med Sci. – 2010. – Vol. 340 (1). – P. 30–2.

6. Iqgal A., Jorde R., Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study // J. Intern Med. – 2006. – Vol. 260(1). – P. 53–61.

7. Lubanski M.S., McCullough P.A. Kidney's role in hypertension // Minerva Cardioangiol. – 2009. – Vol. 57(6). – P. 743–59.

8. Napoli R., Biondi B., Guardasole V. et al. Impact of hyperthyroidism and correction on vascular reactivity in humans // Circulation. – 2001. – Vol. 104(25). – P. 3076–3080.

References

1. *Diagnostika i lechenie arterialnoi gipertenzii. Rossiyskie rekomendatsii (IV peresmotr)* [Diagnosis and management of arterial hypertension. Russian guidelines (IV revis.)]. 2010.

2. Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I. *Sposob otsenki venoznogo krovotoka po magistralnym pochechnym venam. Patent na izobretenie № 2373856* [Method of diagnosis venous blood flow by main renal veins. Patent for invention № 2373856] // *RU BIPM*. 2009. no. 33(II). pp. 420.

3. Cappola A.R., Landenson P.W. Hypothyroidism and atherosclerorisis // J.Clin. Endocrinol Metab. 2003. 88(6). pp. 2438–2444.

4. Gyselaers W., Molenberghs G., Van Mieghem W., Ombelet W. Doppler measurement of renal interlobar vein impedance index in uncomplicated and preeclamptic pregnancies // Hypertens Pregnancy. 2009. Vol. 28(1). pp. 23–33.

5. Hamm L.L., Hering-Smith K.S. Pivotal role of the kidney in hypertension // Am J Med Sci. 2010. Vol. 340 (1). pp. 30–2.

6. Iqgal A., Jorde R., Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study // J. Intern Med. 2006. Vol. 260(1). pp. 53–61.

7. Lubanski M.S., McCullough P.A. Kidney's role in hypertension // Minerva Cardioangiol. 2009. Vol. 57(6). pp. 743–59.

8. Napoli R., Biondi B., Guardasole V. et al. Impact of hyperthyroidism and correction on vascular reactivity in humans // Circulation. 2001. Vol. 104(25). pp. 3076–3080.

Рецензенты:

Болотова Е.В., д.м.н., профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар;

Канорский С.Г., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.

УДК 61:57

ПИТАНИЕ КАК ФАКТОР ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ ЛИЦ, РАБОТАЮЩИХ В СЛОЖНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА

[1]Трошина М.Ю., [2]Варавина Л.Ю., [3]Горелик С.Г., [3]Колпина Л.В.

[1]ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт железнодорожной гигиены Роспотребнадзора», Москва;
[2]Городская поликлиника № 1, Белгород, e-mail: Lina_varavina@mail.ru;
[3]ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный научно-исследовательский университет», Белгород, e-mail: sggorelik@mail.ru

На основании изучения особенностей трудовой деятельности железнодорожников и ее негативных последствий для здоровья, а также учитывая тенденцию преждевременного старения населения, в статье формулируются основные требования к ассортименту продуктов лечебно-профилактического питания работников железнодорожных профессий с учетом современных принципов оптимального питания. Указываются негативные следствия, вызванные неправильными пищевыми привычками. Обосновывается профилактическая роль рационального питания с учетом специфики труда железнодорожников. Предлагаются рекомендации по организации рационального питания. Ставится акцент на специфические требования к ассортименту железнодорожников при приготовлении мяса, мясопродуктов, птицы, рыбы, а также молочных продуктов, круп, мучных изделий, хлеба, овощей и фруктов. В статье представлены таблицы пищевой ценности овощей и фруктов и классификация продуктов по содержанию жиров.

Ключевые слова: лечебно-профилактическое питание железнодорожников, ассортимент продуктов, организация рационального питания, пищевая ценность, содержание жиров

FOOD AS A FACTOR OF PREVENTION OF PREMATURE AGING, TO WORK IN DIFFICULT CONDITIONS OF WORK

[1]Troshina M.Y., [2]Varavina L.Y., [3]Gorelik S.G., [3]Kolpina L.V.

[1]FSUE «VNIIZHG Rospotrebnadzor», Moscow;
[2]City hospital № 1, Belgorod, e-mail: Lina_varavina@mail.ru;
[3]FGAOU VPO «Belgorod State Research University», Belgorod, e-mail: sggorelik@mail.ru

On the basis of studying the characteristics of railway work and its negative consequences for health, and also, given the tendency of premature aging of the population, in an article with the main requirements for the range of products of preventive nutrition workers railway professions in accordance with modern principles of optimal nutrition. Indicate negative consequences caused by improper eating habits. Substantiates the preventive role of nutrition-specific work of railwaymen. Makes recommendations on the organization of nutrition. Places emphasis on the specific requirements for the range of railway in the preparation of meat, meat products, poultry, fish, and dairy products, cereals, baked goods, breads, fruits and vegetables. The article contains tables nutritional value of fruits and vegetables and the classification of products according to fat content.

Keywords: preventive nutrition railwaymen, range of products, the organization of nutrition, food value, the fat content

Железнодорожный транспорт характеризуется различными неблагоприятными для здоровья факторами, которые превышают предельно допустимые уровни. К главным из них можно причислить пыль, шум и вибрацию. Кроме того, имеют место физическое и нервно-эмоциональное перенапряжение. Особенно опасны токсические и токсико-раздражающие воздействия, контакты с аллергенами и канцерогенами. В силу частой и быстрой смены климато-географических зон при движении транспорта усиливается воздействие неблагоприятных микроклиматических воздействий. Кроме того, на машинистов и их помощников существенно воздействуют психоэмоциональные перегрузки [5].

Вследствие этого работа железнодорожников чревата рисками ряда заболеваний, таких как вибрационная болезнь, профессиональная нейросенсорная тугоухость, дезадаптационные реакции психики, острые стрессовые реакции, посттравматические стрессовые расстройства и другие формы пограничных нервно-психических расстройств, тревожно-фобические реакции [1, 2, 8]. К значимым демографическим факторам риска заболеваний относится зрелый и пожилой возраст. [1, 2, 5]. Так, например, с увеличением стажа работы прослеживается достоверная тенденция к перенапряжению активности систем регуляции у машинистов и их помощников [5].

Усугубляет отмеченную ситуацию феномен преждевременного старения, обусловленный факторами экзогенной и эндогенной природы. Указанный феномен детерминируют, с одной стороны, экология, темпы, ритмы жизни современного человека, социальные, экономические, культурные и прочие противоречия, существующие в обществе, с другой, заболевания, широко

распространенные среди населения во второй половине жизни: атеросклероз, ишемическая, гипертоническая болезни и т.д., а также гиподинамия, психические стрессы, избыточное питание, вредные привычки и др. [7]. В профилактике преждевременного старения большое значение играет питание, которое существенно влияет на функциональное состояние организма и обмен веществ.

Неправильное питание провоцирует ряд болезней, среди которых особое место принадлежит атеросклерозу как одному из основных факторов риска преждевременного старения; ожирение, укорачивающее продолжительность жизни на 6-8 лет, зачастую служит механизмом психологической защиты от агрессивных факторов среды. Таким образом, обеспечение профилактики болезней железнодорожников, усугубляемых факторами преждевременного старения, во многом связанно с правильной организацией питания.

Рациональное питание – физиологически полноценное питание здоровых людей с учетом их пола, возраста, характера трудовой деятельности, климатических условий проживания. Оно способствует сохранению здоровья, сопротивляемости вредным факторам окружающей среды, высокой физической и умственной работоспособности, активному долголетию. Грамотным изменением питания можно существенно повысить функциональное состояние организма, обмен веществ и замедлить процесс старения [5].

Материалы и методы исследования

С целью обоснования предложений для совершенствования организации лечебно-профилактического питания работников железнодорожных профессий нами был проведён анализ особенностей трудовой деятельности железнодорожников и сформулированы основные требования к ассортименту продуктов для лечебно-профилактического питания вышеназванных категорий работников.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучались требования при приготовлении мяса, мясопродуктов, птицы и рыбы. Было выяснено, что для приготовления вторых мясных блюд рекомендуется использовать нежирные сорта говядины и нежирной мясной свинины, баранины, нежирные сорта морских и пресноводных рыб (треска, хек, ледяная, тунец, навага, лемонелла, сардины и др.), куриное мясо без шкур, мясо кролика. Включаются в меню нежирные сорта колбас, ветчины, говяжьих сосисок, сарделек. Не рекомендуется использовать для приготовления вторых блюд жирные сорта всех продуктов мясной группы.

Блюда из печени (вторые блюда, паштеты) также могут включаться в меню для работников локомотивных бригад и других железнодорожных профессий. Нет препятствий для приготовления блюд из яиц или их использование (не более 4 штук в неделю) для приготовления других блюд (например, запеканок).

В рационах для работников локомотивных бригад следует использовать нежирные или полужирные сорта творога, низкожирные сорта молока и кисломолочных продуктов. Рекомендуется включать в меню цельное молоко и молочные продукты низкой жирности: молоко, кисломолочные продукты (простокваша, кефир, ряженка) 0,5–2,5 % жирности, йогурты, творожки, молочные десерты также низкой жирности. В качестве самостоятельных вторых блюд рекомендуются блюда из творога, а также комбинация молочных продуктов с крупяными, зерновыми, орехами (хлопья, мюсли), фруктами.

Крупяные блюда рекомендуются для широкого использования во всех рационах питания пациента. В каждый прием пищи должно входить, как правило, две порции продуктов из зерновых: гарниры из различных круп, хлеб, не сдобные (низкожирные) булочки и сорта печенья и другой выпечки. Рекомендуется включение в меню выпечки из несдобного теста с низким содержанием жиров в сочетании с овощными и фруктовыми начинками (пирожки, блины, ватрушки и др.).

Кроме того, рекомендуется использование разнообразных хлопьев из злаковых – кукурузы, риса, пшеницы, полученных с применением экструзионной технологии. Не рекомендуется использование бобовых, которые вызывают газообразование и дискомфорт в кишечнике. Возможно использование для создания сложного гарнира молодого зеленого горошка в количестве 30–50 г, который не обладает таким действием.

Хлеб предоставляется различных видов: пшеничный (белый); ржаной или ржано-пшеничный (черный); зерновой с включением различных сортов зерна.

Более широкого применения заслуживают крупяные (каши несладкие), макаронные изделия и картофель быстрого приготовления, которые могут использоваться для включения в рационы питания работников локомотивных бригад и других основных профессий железнодорожного транспорта, особенно если продукты обогащены витаминами или другими незаменимыми пищевыми веществами.

Особое внимание следует обратить на витаминизированные продукты быстрого

приготовления, появляющиеся на рынке. Одна порция таких продуктов обеспечивает 10-40 % суточной потребности в основных витаминах, что наряду с естественным содержанием в продуктах вносит существенный вклад в обеспеченность их организма.

При организации питания необходимо ежедневно включать в рацион овощи и фрукты – носители витамина С, источников бета-каротина, а по возможности – овощи и фрукты-источники обоих компонентов и широкого разнообразия исключительно важных для жизнеобеспечения человека биологически активных веществ. Пищевая ценность овощей и фруктов приведена в табл. 1 [4, 6].

Таблица 1

Пищевая ценность овощей и фруктов

Наименование продуктов	Содержание в 100г съедобной части продукта			
	Витамин С, мг	Бета-каротин,мг	Фолацин, кг	Сумма пищевых волокон, г
Овощи				
Перец красный сладкий	250	2,0	17	1,9
Перец зеленый сладкий	150	1,0	10	1,9
Петрушка (зелень)	150	5,7	110	1,5
Капуста брюссельская	120	0,3	31	1,0
Укроп	100	1,0	27	3,5
Черемша	100	4,2	40	1,0
Капуста цветная	70	0,02	23	1,8
Капуста краснокочанная	60	0,1	17	1,3
Шпинат	55	2,5	80	0,5
Капуста кольраби	50	0,1	18	1,7
Капуста белокочанная	45	0,02	10	2,1
Сельдерей	38	4,5	21	1,0
Лук зеленый (перо)	30	2,0	18	0,9
Горошек зеленый	25	0,4	20	1,0
Томаты грунтовые	25	1,2	11	1,2
Редис, репа, редька	20	0,01–0,05	6	1,5
Томаты парниковые	20	0,5		1,2
Картофель	20	0,02	8	1,8
Салат листовой	15	1,75	48	0,8
Морковь красная	10	9,0	9	2,1
Огурцы грунтовые	10	0,06	4	1,2
Морковь желтая	5	1,1		0,8
Фрукты и ягоды				
Шиповник сухой	1100	4,9	–	8,6
Смородина черная	200	0,1	5	4,2
Смородина красная	25	0,2	3	2,5
Облепиха	200	1,5	9	5,2
Рябина садовая	70	9,0	-	3,2
Земляника садовая	60	0,03	10,0	2,12
Апельсин	60	0,05	5	2,2
Яблоки зимние	16	0,03	2	2,0
Виноград	6	0,00	4	1,8
Вишня	10	0,1	6	1,24

В табл. 1 представлен перечень овощей и фруктов в порядке убывания содержания в них витамина С и бета-каротина, что позволяет выбрать приоритетный набор овощей и фруктов, характеризующийся высокой пищевой ценностью.

Учитывая, что во всех овощах и фруктах содержатся пищевые волокна, то при отсутствии овощей с высоким содержанием витамина С и бета-каротина следует включать в продуктовые наборы любые доступные по сезону (и по стоимости) овощи и фрук-

ты. Фрукты могут заменяться фруктовыми соками, преимущественно с мякотью. Допускается замена свежих овощей и фруктов на консервированные и сушеные, если обстоятельства не позволяют использовать свежие. Рекомендуется употреблять не менее 400 г в сутки овощей и фруктов в сыром виде.

Полезна также и тепловая обработка продуктов. Основная цель тепловой обработки сводится к тому, чтобы уничтожить микроорганизмы, сделать пищевые продукты доступными воздействию пищеварительных ферментов, максимально сохранить их биологическую ценность и повысить вкусовые качества готовых блюд лечебно-профилактического питания.

Тепловая обработка осуществляется при соблюдении общепринятых режимов. Ее основными приемами следует считать варку (для овощей предпочтительнее варка на пару, под повышенным давлением в скороварке), тушение, запекание, СВЧ-нагрев. Допускается непродолжительное обжаривание предварительно отваренных продуктов, а также запекание с добавлением соуса, сметаны (блюда из овощей, рыбы, мяса), или без соусов (крупяные запеканки, крупеники, макаронники и т.п.).

Указанные виды термической обработки пищи не требуют применения значительных количеств жира. Термическое воздействие на продукты в водной среде более щадящее, чем в кипящей жировой среде.

Необходимо исключить или резко ограничить жарку на открытой жарочной поверхности и во фритюре с перегреванием жиров и подгоранием компонентов пищи. В процессе жарки термополимеризация жирных кислот и пиролиз аминокислот приводят к образованию полициклических соединений, обладающих канцерогенным действием.

В качестве напитков рекомендуются горячие чай, кофе, какао, плодово-ягодные соки, минеральные воды, молоко, кисломолочные продукты. Классификация пищевых продуктов по содержанию жиров представлена в табл. 2.

Таблица 2

Классификация пищевых продуктов по содержанию жиров

Группы продуктов	Низкожировые	Среднее содержание жира	Высокожировые
Фрукты	Все фрукты, исключая оливы, авокадо; фруктовые соки	Оливы	Авокадо
Овощи	Все овощи без жировых заправок; овощные соки и вегетарианские супы	–	Овощи с жировыми заправками, жареные овощи
Хлеб, другие зерновые продукты	Черный и белый хлеб; отварные макароны и крупяные каши без масла и молока; кукурузные, рисовые и др. хлопья	Молочные каши; булочки; печенье несдобное	Сдобные булочки и печенье; жаренные на жиру гренки; торты, пирожные
Молочные продукты	Обезжиренное молоко, кисломолочные продукты; обезжиренный творог; молочное мороженое	1–2 % молоко и кисломолочные продукты; творог полужирный, брынза; рассольные сыры (сулугуни, адыгейский)	Цельное молоко; твердые и плавленые сыры; жирный творог, сливки, сметана, пломбир, сливочное мороженое

Заключение

Специфика труда железнодорожников, характеризующегося рядом факторов, приводящих в том числе к активизации процессов преждевременного старения, обусловливает необходимость профилактических мер, призванным содействовать здоровому профессиональному долголетию данной категории работников.

Таким образом, обеспечение профилактики болезней железнодорожников, усугубляемых факторами преждевременного старения, во многом связанно с правильной организацией питания. Профилактическое питание – это физиологически полноценное питание здоровых людей с учетом их пола, возраста, характера трудовой деятельности, климатических условий проживания. Профилактическое питание железнодорожных работников предполагает учет специфических требований к ассортименту при приготовлении мяса, мясопродуктов, птицы, рыбы, а также молочных продуктов, круп, мучных изделий, хлеба, овощей и фруктов.

Список литературы

1. Абдуева Ф.М., Афанасьев М.В., Дановская Е.В., Михайло В.В., Яблучанский Н.И. // Железнодорожная медицина. – Харьков, 2006. – С. 70.

2. Ильницкий А.Н., Варавина Л.Ю., Журавлева Я.В., Кривецкий В.В., Прощаев К.И., Фесенко В.В. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 330–333.

3. Ильницкий А.Н., Аксенов Д.В., Алтухов А.А., Жернакова Н.И., Зарадей И.И., Медеведев Д.С., Прощаев К.И., Сафонов И.С., Совенко Г.Н. // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23. – № 2. – С. 204–207.

4. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. Утв. главным государственным санитарным врачом СССР 29 мая 1991 г. – № 5786 – 91 с.

5. Пономаренко А.Н., Лисобей В.А. Факторы формирования хронических заболеваний у железнодорожников // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. – № 2 (20). – С. 10–14.

6. Скурихин И.М. Химический состав пищевых продуктов: справочник / И.М. Скурихин, М.Н. Волгарева. – М.: Агропромиздат, 1987. – Т. 2. – С. 360.

7. Чеботарёв Д.Ф. Преждевременное (ускоренное) старение: причины, диагностика, профилактика и лечение // Д.Ф. Чеботарёв, О. В. Коркушко, В.Б. Шатило // Угасание человеческих качеств. – Режим доступа: https://scorcher.ru/neuro/neuro_sys/extinction/extinction2.php (дата обращения: 12.10.2012).

8. Dmitriev V.N., Dmitrieva T.V., Proshchaev K.I. Cancer Morbidity and Mortality Rates across the Population of the Belgorod Oblast as a Gerontological Problem // Advances in Gerontology. – 2012. – Vol. 2. – № 2. – P. 90–96.

References:

1. Abdueva F.M., Afanasev M.V., Danovskaya E.V., Mikhaylo V.V., Yabluchansky N.I.. Railway medicine. Kharkov, 2006, p. 70.

2. Ilnitsky A.N., Varavina L.Yu., Zhuravleva Ya.V., Krivetsky V.V., Proshchaev K.I., Fesenko V.V. Rasprostranennost sindroma malnutritsii sredi lyudey pozhilogo vozrasta. (Prevalence of a syndrome malnutrition among in elderly age). Fundamental research. 2012, no. 7, pp. 330. – 333.

3. Ilnitsky A.N., Aksenov D.V., Altuchov A.A., Zhernakova N.I., Zaradey I.I., Medvedev D.S., Proshchaev K.I., Safonov I.S., Sovenko G.N. Neyroimmunoendokrinnny mechanizmy protektivnych effektov meditsynskoy reabilitatsii u pozhilych bolnych. (Neuroimmuneendocrine mechanisms of protective effects of medical rehabilitation in elderly age). Advances in Gerontology, 2010, Vol. 23, no. 2, pp. 204. – 207.

4. Normy fisiologicheskikh potrebnostey v pishchevykh veshchestvach i energii dlya razlichnykh grupp naseleniya SSSR no. 5786 – 91 ot 29/05/1991. (Norms of physiological requirements for nutrient materials and energy in various groups of the population USSR no. 5786-91 from 29 may 1991).

5. Ponomarenko A.N., Lisobey V.A. Faktory formirovaniay khronicheskikh zabolevany u zheleznodorozhikov. (Factors of shaping chronic diseases in railwaymen). Actual problems of transport medicine, no. 2 (20), 2010, pp. 10. – 14.

6. Skurikhin I.M., Volgareva M.N. Khimichesky sostav pishchevy produktov. (Chemical composition of food stuffs). Handbook. – Moscow: Agroindustrial press, 1987, Vol. 2, pp. 360.

7. Chebotarev D.F., Korkushko O.V., Shatilo V.B. Prezhdevremennoe (uskorennoe) starenie: prichiny, diagnostika, profilaktika i lechenie. (Premature aging (presenilation): cause, diagnostics, prevention and treatment). Senility of humane qualities. Режим доступа: https://scorcher.ru/neuro/neuro_sys/extinction/extinction2.php (дата обращения: 12.10.2012)

8. Dmitriev V.N., Dmitrieva T.V., Proshchaev K.I. Cancer Morbidity and Mortality Rates across the Population of the Belgorod Oblast as a Gerontological Problem. – Advances in Gerontology, 2012, Vol. 2, no. 2, pp. 90. – 96.

Рецензенты:

Прощаев К.И., д.м.н., профссор кафедры внутренних болезней № 2, НИУ БелГУ, г. Белгород;

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

Работа поступила в редакцию 15.01.2013.

УДК 615.015.1:577.115.3-06:612.82-057.875

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНО-МНЕСТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ МОЗГА У ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Фардиева Р.М., Залялютдинова Л.Н., Гайнетдинова А.Н.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздрава России», Казань, e-mail: heabr@mail.ru

С целью расширения показаний к применению липоевой кислоты были изучены ее ноотропные свойства. 30 добровольцев принимали препарат липоевой кислоты в таблетках в суточной дозе 225 мг в течение месяца. До начала, через две недели и после завершения приема препарата оценивались интеллектуально-мнестические функции мозга испытуемых с помощью стандартного набора психоневрологических тестов. Через месяц от начала приема препарата у добровольцев достоверно улучшилась кратковременная (на 73%) и долговременная (на 85,7%) память, объем (на 47,6%) и концентрация внимания в сравнении с исходными значениями. После четырехнедельного приема препарата тревожность испытуемых, оцененная по методике Спилбергера–Ханина, достоверно уменьшилась на 37,7%. Установлено, что курсовое применение липоевой кислоты в дозе 225 мг повышает умственную работоспособность и уменьшает тревожность у добровольцев.

Ключевые слова: липоевая кислота, интеллектуально-мнестические функции мозга, психоневрологические тесты, добровольцы

STUDY OF THE INFLUENCE LIPOIC ACID ON INTELLECTUAL-MENTAL BRAIN FUNCTION OF VOLUNTEERS

Fardieva R.M., Zalyalyutdinova L.N., Gaynetdinova A.N.

Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: live03@yandex.ru

Nootropic properties of lipoic acid have been studied for expanding indications for its use. Thirty volunteers took lipoic acid in a dose of 225 mg daily for one month. Before, two weeks and one month after of taking lipoic acid intellectual-mental functions of the brain of volunteers was assessed by using standard psychoneurological tests. There were significant improving of short-term (73%) and long-term (85,7%) memory, volume (47,6%) and concentration attention in comparison to baseline after one month of taking lipoic acid by volunteers. After four weeks of drug taking anxiety level of volunteers, assessed by the method of Spielberg-Hanin, was reduced by 37,7%. Established, course application of lipoic acid at a dose 225 mg enhances mental performance and decreases anxiety of volunteers.

Keywords: lipoic acid, intellectual-mental brain function, psychoneurological tests, volunteers

Когнитивно-мнестический дефицит является одним из первых признаков нарушения высшей нервной деятельности. Перечень патологий, при которых развивается когнитивная дисфункция, весьма широк. В первую очередь это инсульты, травмы головного мозга, хроническая церебральная недостаточность, хронический алкоголизм, дегенеративные изменения мозга, депрессивные и тревожные расстройства, задержка психического развития, умственная отсталость и другие. Клинически когнитивно-мнестические дефициты проявляются нарушением концентрации внимания, расстройствами памяти, замедлением мышления, что в первую очередь ограничивает социальную значимость человека [1]. Для эффективной коррекции когнитивных и мнестических расстройств в медицинской практике назначаются ноотропы, однако многие из них имеют противопоказания к применению и вызывают различные побочные эффекты [3]. Поэтому актуальным направлением психофармакологии является создание новых безопасных ноотропов или выявление ноотропных свойств у известных лекарственных средств, применяемых по другим показаниям. Особый интерес могут представлять лекарственные средства, обладающие антиоксидантными свойствами, отличающиеся хорошей переносимостью при длительном применении. К ним относится липоевая кислота, которая в практической медицине применяется в качестве гепатопротектора и для лечения диабетической нейропатии [4].

Уникальные физико-химические свойства липоевой кислоты делают ее сильной и реактивной биологической молекулой, которая необходима для основных биохимических реакций и для модуляции функции клеток [4]. Липоевая кислота взаимодействует с другими антиоксидантами, участвует в рецикле витаминов Е, С, глутатиона, тем самым поддерживает как липидный, так и водный антиоксидантный статус клеток [5]. Есть данные, что липоевая кислота увеличивает в головном мозге продукцию ацетилхолина путем активации холин-ацетилтрансферазы и увеличения продукции ацетил-коэнзима А, уменьшает церебральный оксидативный стресс [5, 9]. Нейропротекторные свойства липоевой кислоты реализуются за счет улучшения

функции митохондрий, стимуляции роста аксонов и влияния на аксональный транспорт, а также связывания и выведения из клетки свободных радикалов [7, 8]. Нами показано в экспериментах на животных, что липоевая кислота проявляет ноотропные свойства.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния липоевой кислоты на интеллектуально-мнестические функции мозга у добровольцев.

Материал и методы исследования

Для оценки эффективности липоевой кислоты было проведено исследование, в котором принимали участие 30 здоровых человек в возрасте 20–22 лет, которые в течение месяца принимали препарат в таблетках по 25 мг в суточной дозе 225 мг. До начала исследования, через 2 недели от начала приема и после завершения курса применения липоевой кислоты была проведена экспериментально-психологическая оценка особенностей их интеллектуально-мнестических функций.

Для оценки кратковременной зрительной памяти использовали методики «Образная память» и «Память на числа» с регистрацией правильных ответов. Для исследования долговременной слуховой памяти использовалась методика «Долговременная память» с регистрацией правильных ответов через 5, 30 и 60 минут после зачитывания слов. Концентрацию и устойчивость внимания оценивали по методике «Корректурная проба» и по таблицам Шульте. Мыслительные способности оценивали по методике «Простые аналогии» [6]. Влияние препарата на тревожность оценивали по методике Спилбергера–Ханина [2].

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики; за достоверные различия принимали значения при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Во время курсового применения липоевой кислоты добровольцы отмечали хорошую переносимость препарата, улучшение общего самочувствия, а также повышение работоспособности и физической активности. Объективными критериями оценки явились данные психоневрологических тестов, которые были проведены до начала приема, через 2 недели и после завершения применения препарата липоевой кислоты.

До начала исследования субъективно добровольцы отмечали быструю утомляемость и плохую успеваемость в учебе. Объективно исходные значения показателей объема и концентрации внимания, кратковременной памяти на образы у добровольцев укладывались в значения нормы, но кратковременная память на числа была ниже допустимых значений нормы (таблица).

Как показали результаты исследования, по окончании приема липоевой кислоты у добровольцев было выявлено достоверное улучшение на 73% кратковременной образной и на 151,2% зрительной памяти (см. таблицу).

Результаты исследования психофизиологических функций добровольцев

Параметры психофизиологических функций	Исходные значения	Через 2 недели после приема липоевой кислоты	По окончании приема липоевой кислоты
Объем внимания, количество просмотренных букв (норма 850)	858,0 ± 0,1	1148,0 ± 0,5*	1266,0 ± 7,6*
Уровень внимания, ошибки (норма 5 и менее ошибок)	5,2 ± 1,0	4,8 ± 1,1	3,2 ± 0,9*
Кратковременная память, количество воспроизведенных образов (норма 8 и более)	8,9 ± 3,5	11,8 ± 1,1	15,4 ± 3,6*
Кратковременная память, количество воспроизведенных чисел (норма 8 и более)	4,5 ± 1,1	7,6 ± 4,4	11,4 ± 1,8*
Долговременная слуховая память, количество воспроизведенных слов через 30 минут после зачитывания	7,0 ± 3,4	11,3 ± 2,1*	13,0 ± 3,5*
Долговременная слуховая память, количество воспроизведенных слов через 60 минут после зачитывания	5,0 ± 1,2	11,0 ± 3,0*	11,0 ± 2,7*
ЭР (Эффективность работы в секундах) (Т1 + Т2 + Т3 + Т4 + Т5)/5	40,0 ± 8,5	29,0 ± 4,6*	28,0 ± 5,6*
Психическая устойчивость (выносливость) ПУ = Т4/ ЭР	0,95 ± 0,09	0,72 ± 0,10	0,55 ± 0,08*
Тревожность (баллы)	53,0 ± 5,7	41,0 ± 4,2	33,0 ± 4,1*

Примечание: * – ($p < 0,05$) достоверные различия в сравнении с исходными показателями; ПУ – психическая устойчивость, Т1–Т5 – таблица 1–5.

Объем внимания испытуемых оценивали по количеству просмотренных букв, а концентрацию внимания – по количеству допущенных ошибок за ограниченное время с помощью теста Бурдона. Через 2 недели после приема липоевой кислоты у добровольцев выявлено достоверное увеличение объема внимания. В конце наблюдения объем внимания по данным теста Бурдона увеличился в 1,48 раза, а количество допущенных ошибок уменьшилось в 1,63 раза, что указывает на улучшение концентрации внимания (см. таблицу).

Показатели теста заучивания и отсроченного воспроизведения 16 слов через 30 и 60 минут по методике «Долговременная память» в ходе приема препарата достоверно отличались от исходных. Воспроизведение слов через 30 и 60 минут после зачитывание после двухнедельного приема препарата увеличилось в 1,6 и 2,2 раза соответственно, а после завершения приема – увеличилось в 1,8 и 2,2 раза по сравнению с исходными показателями (см. таблицу).

Следует отметить у добровольцев уменьшение времени работы с каждой таблицей и отсутствие утомления при выполнении таблиц № 2, 3, 4 Шульте в ходе приема препарата. Выявлено повышение эффективности работы и улучшение психической устойчивости испытуемых через 2 недели и после завершения приема липоевой кислоты (см. таблицу).

По данным методики «Простые аналогии» у большинства испытуемых (16 человек) до начала лечения преобладали наглядные формы мышления. После завершения курса приема липоевой кислоты испытуемые допускали меньше ошибок и легче справились с заданием.

По данным методики Спилбергера–Ханина исходно у добровольцев был высокий уровень тревожности, который через месяц от начала приема препарата уменьшился на 37,7%.

Таким образом, после месячного курса приема липоевой кислоты в таблетках в суточной дозе 225 мг была выявлена хорошая переносимость препарата и положительное влияние на интеллектуально-мнестические функции мозга добровольцев.

Выводы

1. Липоевая кислота в суточной дозе 225 мг улучшает у добровольцев кратковременную и долговременную память, объем и концентрацию внимания, уменьшает утомляемость и тревожность, повышает умственную работоспособность после двухнедельного приема и после завершения курсового приема препарата.

2. Выявленное положительное влияние липоевой кислоты на интеллектуально-мнестические функции мозга у добровольцев указывает на целесообразность дальнейшего изучения нейропротекторных свойств липоевой кислоты при различных заболеваниях нервной системы, сопровождающихся когнитивным дефицитом.

Список литературы

1. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р., Сидорова И.В. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 14 (155). – С. 10.

2. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. – М.: Антидор, 2002. – С. 205–224.

3. Бурчинский С.Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – № 1. – С. 62–66.

4. Бустаманте Д., Лодж' Д., Маркоччи Л. Метаболизм а-липоевой кислоты при различных формах патологии // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 133–141.

5. Строков И.А. Новый взгляд на возможности альфа-липоевой кислоты: доказанная клиническая эффективность и перспетивы (обзор литературы) // Consilium medicum. – 2010. – № 2. – С. 89–95.

6. Филимоненко Ю.И. Тест Д. Векслера. Диагностика структуры интеллекта. (Взрослый вариант) / Ю.И. Филимоненко, В.И. Тимофеев. – СПб.: ИМАТОН, 2004. – 112 с.

7. Храмилин В.Н. Перспективы клинического применения а-липоевой кислоты / В.Н. Храмилин, И.Ю. Демидова, А.К. Рагозин // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 11. – С. 543–545.

8. Balon R.H. Mitochondrial dynamics and peripheral neuropathy // The Neuroscientist. – 2008. – Vol. 14, № l. – P. 12–18.

9. Liu J. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient alpha-lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: a overview // Neurochem Res. – 2008. – № 33. – P. 194–203.

References

1. Belenichev I.F., Mazur I.A., Stec V.R., Sidorova I.V. Nootropnaja terapija: proshloe, nastojashhee, budushhee // Novosti mediciny i farmacii. 2004. no. 14(155). pp. 10.

2. Belova A.N., Shhepetova O.N. Shkaly, testy i oprosniki v medicinskojj reabi-litacii. M: Antidor 2002; p. 205–224.

3. Burchinskijj S.G. Opasnosti i riski nootropnojj farmakoterapii: mif ili re-al'nost'? // Racional'naja farmakoterapija 2007. no. 1. pp. 62–66.

4. Bustamante D., Lodzh' D., Markochchi L. Metabolizm a-lipoevojj kisloty pri razlichnykh formakh patologii // Mezhdunarodnyjj medicinskijj zhurnal. 2001. no. 2. pp. 133–141.

5. Strokov I.A. Novyjj vzgljad na vozmozhnosti al'fa-lipoevojj kisloty: doka-zannaja klinicheskaja ehffektivnost' i perspetivy (obzor literatury).//Consilium medicum. 2010. no. 2. pp. 89–95.

6. Filimonenko Ju.I. Test D. Vekslera. Diagnostika struktury intellekta. (Vzroslyjj variant.) / Ju.I: Filimonenko, V.I. Timofeev. SPb.: IMATON, 2004. 112 p.

7. Khramilin V.N. Perspektivy klinicheskogo primenenija a-lipoevojj kisloty / V.N. Khramilin, I.Ju. Demidova, A.K. Ragozin // Consilium medicum. 2001. t.Z, no. 11. pp. 543–545.

8. Balon R.H. Mitochondrial dynamics and peripheral neuropathy // The Neuroscientist. 2008. Vol. 14, no. l. pp. 12–18.

9. Liu J. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient alpha-lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: a overview // Neurochem Res. 2008; 33: 194–203.

Рецензенты:

Гараев Р.Р., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО КазГМУ, г. Казань;

Семина И.И., д.м.н., профессор кафедры фармакологии фармацевтического факультета с курсами фармакогнозии и ботаники, ГБОУ ВПО КазГМУ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 05.12.2012.

УДК 616-079.2

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОТЕРМОМЕТРИИ

Фатыхов Р.И.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития России, Казань, e-mail: 74ruslan@rambler.ru

Рассмотрен способ оценки витальных нарушений в мягких тканях способом электротермометрической диагностики тканевых изменений при синдроме диабетической стопы с обоснованием курса консервативной терапии. Разработан единый алгоритм диагностики и лечения с целью оказания квалифицированной медицинской помощи. Разносторонний анализ курации пациентов с синдромом диабетической стопы выявил основные недостатки принятого стандарта обследования и лечения в клиниках. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости коррекции диагностического алгоритма. Внедрив в алгоритм обследования способ электротермометрической диагностики тканевых изменений при синдроме диабетической стопы, мы сформулировали унифицированную патогенетическую консервативную терапию, основанную на оценке полученных данных. Предложенный диагностический метод доступен, быстр, прост и надежен. Получаемые параметры могут быть основополагающими при оценке тяжести течения заболевания в контексте с результатами других инструментальных методов исследования. Способ динамического контроля как фактор формирования курса инфузионной терапии является крайне важным. Предложенная патогенетически обоснованная консервативная терапия позволяет оказывать качественную медицинскую помощь, формируя единый план лечения и достигая выраженного клинического результата.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, диагностика, консервативная терапия

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF CONSERVATIVE THERAPY OF THE DIABETIC FOOT IN THE WAY OF ELECTROTHERMOMETRIC DIAGNOSTICS

Fatihov R.I.

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Healthcare and Social Development, Kazan, e-mail: 74ruslan@rambler.ru

The way of an assessment of vital disturbances in soft tissues is surveyed by way of electrothermometric diagnostics of fabric changes at a syndrome of diabetic foot with justification of a course of conservative therapy. The uniform algorithm of diagnostics and treatment for the purpose of rendering of the qualified medical care is developed. The versatile analysis of a kuratsiya of patients with a syndrome of diabetic foot taped the main disadvantages of the accepted standard of inspection and treatment of clinics. The received results testify to need of correction of diagnostic algorithm. Having introduced in algorithm of inspection a way of electrothermometric diagnostics of fabric changes at a syndrome of diabetic foot we formulated the unified pathogenetic conservative therapy based on an assessment of received data. The offered diagnostic method is available, fast, simple and reliable. Received parameters can be fundamental at an assessment of gravity of a course of a disease in a context with results of other tool methods of research. The way of dynamic control as a factor of formation of a course of infusional therapy is the extremely important. Offered pathogenetically reasonable conservative therapy allows to render a high-quality medical care, forming a unified plan of treatment and reaching the expressed clinical result.

Keywords: syndrome of diabetic foot, diagnostics, conservative therapy

Сахарный диабет – одна из драматических страниц современной медицины, большое количество осложнений, высокий риск инвалидизации и смертности определили данное заболевание в качестве приоритетного направления развития мер профилактики и лечения среди многих стран, указанных в Сент-Винсентской декларации. В России количество больных сахарным диабетом (СД) составляет около 6,5 млн человек (по данным официальной статистики на 01.01.2011 года), примерно идентичное количество больных находятся на стадии предиабета [2, 11].

Основополагающим в прогрессировании СД является наличие сопутствующей патологии, которая отягощает течение основного заболевания. Кроме этого на фоне сниженного иммунного статуса, ишемии тканей дистальных отделов, нейроэндокринных нарушений, изменений в системе гомеостаза присоединяется бактериальная инфекция, что ведет к развитию гнойно-воспалительных осложнений [1, 4, 7]. Наиболее часто встречающимся осложнением является синдром диабетической стопы (СДС), данное заболевание диагностируется у каждого 8–10 больного СД, в 60–80 % тактика терапии включает хирургическое лечение. Показанием для выполнения оперативного пособия являются длительно не гранулирующие трофические язвы нижних конечностей [3, 8, 11].

В основе патогенеза СДС лежит хроническая недостаточность инсулина и гипергликемия; кумуляция мочевины, приводящая к дегенерации, сегментации, демиелинизации шванновских клеток, итог –

нарушение адекватного функционирования нерва, неферментное гликирование белков и снижение активности антиоксидантов. Ключевой момент невропатии – микроангиопатия сосудов, выражающаяся в утолщении эндотелия эндоневральных сосудов, что клинически характеризуется снижением или потерей чувствительности в нижних конечностях, приводящая к деформации стоп и изменению походки. Симптомокомплекс: потеря чувствительности, деформации нижних конечностей, ограничение подвижности суставов приводят к перераспределению биомеханической нагрузки на стопу, как результат – образование мозолей, потертостей [1, 6, 8]. В местах их локализации на коже возникают язвы, которым часто предшествуют подкожные кровоизлияния. Несмотря на это, пациент продолжает ходить, что осложняет регенерацию язвенного процесса. Отдельный вид – образование болезненных «чисто» ишемических язв, которые появляются на фоне заболевания периферических сосудов и незначительной травмы [5, 8, 9]. При этом диабетическая микроангиопатия не обладает триггерным компонентом в развитии рассматриваемой патологии, однако СД значительно ускоряет и утяжеляет прогрессирование атеросклеротического процесса. Данное обстоятельство отмечается не только при СД, но и при нарушении толерантности к глюкозе; гиперлипидемии и гипертонии, способствуя манифестации СД через инсулинорезистентность. У пациентов с хронической гипергликемией процессы образования атеросклеротической бляшки включают повреждение эндотелия, пролиферацию гладкомышечных клеток и их миграцию из медии в интиму, накопление липидов и липопротеинов гладкомышечными клетками и макрофагами артериальной стенки, изменения соединительной ткани и системы свертывания крови, особенно тромбоцитарного звена [3, 8, 10]. Морфологически атеросклеротические поражения диагностируются чаще, более выражены, имеют следующие особенности: процесс диффузный, с выраженной предрасположенностью к поражению периферических артериальных сегментов, следовательно, до возникновения клиники перемежающейся хромоты у пациентов появляются жгучие боли в ногах при интенсивной физической нагрузке [2, 5].

При лечении больных СДС в основном выделяют два периода: первый основан на профилактике развития осложнений и включает регулярный контроль за уровнем глюкозы крови, давления, холестерина, разгрузку стопы, подиатрический уход; второй – лечение болевого синдрома, ангиопатии, применение антимикробных препаратов, внутривенное введение осмотических растворов, профилактика и местное лечение гнойно-воспалительных осложнений, в случае необходимости – выполнение хирургического пособия. Выполнение ампутации является вынужденной мерой и свидетельствует о неуспехе терапии, приведшей к СДС, позволяя судить о малоэффективной, поздно начатой или неправильной сформированной консервативной терапии. Также нельзя не учитывать тот факт, что большинство хирургов предпочитает выполнять высокую ампутацию нижней конечности, обосновывая свои манипуляции тем, что раны после малых, в пределах стопы или голени, ампутациях плохо регенерируют, часто рецидивируют, приводя к повторному выполнению оперативного вмешательства [11]. Однако этих обстоятельств можно избежать при адекватном ведении послеоперационного периода, необходимо активно проводить профилактику вторичного инфицирования раны, адекватно использовать антибактериальные препараты, вести тщательный контроль за уровнем глюкозы и артериального давления. После выполнения высокой ампутации вся физическая нагрузка перераспределяется на вторую конечность, в которой также отмечается вялое течение СДС, что может послужить пусковым элементом при развитии инсульта или инфаркта миокарда [6, 8].

К ошибочным и необоснованным ампутациям приводит отсутствие адекватной консервативной терапии, нежелательным результатом которой является выполнение хирургического вмешательства. Таким образом, основными принципами профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений являются следующие: разгрузка конечности, подавление раневой инфекции, своевременный и правильный уход за стопой, компенсация углеводного обмена, восстановление коллатерального артериального кровотока, коррекция сопутствующей патологии. Несоблюдение одной из перечисленных мер приводит к прогрессированию патологии [2, 4, 9].

Цель исследования: определить значимость и место метода определения уровня витальных нарушений с использованием электротермометрической диагностики тканевых изменений с последующим обоснованием курса консервативной терапии при осложнении сахарного диабета синдромом диабетической стопы.

Материал и методы исследования

Для реализации поставленной цели первоначально был выполнен анализ общепринятой тактики диагностики и лечения синдрома диабетической стопы, далее, основываясь на полученных сведениях, мы со-

ставили скорректированный диагностический и лечебный алгоритмы. Нами осуществлен анализ 208 историй болезни пациентов, пролеченных в МБУЗ «Сабинская ЦРБ» РТ, МБУЗ «Лениногорская ЦРБ» РТ и ФГУ «354 ОВКГ» МО РФ. Основными критериями оценки послужили диагностические мероприятия и способ лечения пациента. Затем по установленному нами плану был составлен патогенетический обоснованный алгоритм диагностики и лечения пациента, внедренный на базе ФГУ «354 ОВКГ» МО РФ. Составленный нами алгоритм лечения основывался на комплексной оценке данных, получаемых при ультразвуковом исследовании и электротермометрической диагностики тканевых изменений при синдроме диабетической стопы (заявка на изобретение № 2011117855).

Результаты исследования и их обсуждение

В основном во всех стационарах обследование пациента начинается с общеклинического обследования, дополняемого выполнением рентгенографии только при развитии признаков поражения костной ткани, а ультразвуковая допплерография в алгоритм обследования больных не включена вовсе. Возможно, данное обстоятельство обусловлено отсутствием квалифицированного специалиста или диагностического оборудования. Следовательно, в указанных клиниках сведения о течении заболевания формируется приблизительно, не позволяя в полном объеме оценить течение болезни.

Курс консервативного лечения заключался в инфузионной терапии, которая рассчитывалась без учета физиологических особенностей пациента и сопутствующих осложнений. Подбор адекватной антибактериальной терапии осуществлялся с учетом типа возбудителя и его чувствительности. Местное лечение проводилось в полном объеме. Однако выполнение указанных диагностических приемов и принятой тактики терапии не всегда приводили к выздоровлению пациента, катамнестический анализ показал, что в 61,98 ± 5,1 % исходом выполненного лечения была ампутация нижней конечности, а доля высокой ампутации на уровне средней трети бедра составляла 53,18 ± 3,15 %. Данное обстоятельство свидетельствует, что эффективность и результативность принятых алгоритмов диагностики и лечения синдрома диабетической стопы сомнительна и не имеет патогенетически обоснованной базы. Кроме этого, данные факты наглядно показывают, что определяющей причиной дефектов госпитального и постгоспитального лечения и профилактики является отсутствие единого стандарта обследования и лечения пациента или его ошибочное формирование без учета специфических особенностей патологии.

Для решения данной проблемы мы провели коррекцию диагностического алгоритма, внеся в него новый метод – электротермометрическая диагностика тканевых изменений при синдроме диабетической стопы. Согласно выполненным нами клиническим исследованиям, прослеживается прямая зависимость стадии патологии и вариации температурных параметров (заявка на изобретение 2011117855/14, от 03.05.2011 года). Метод измерения прост в выполнении, быстро и объективно предоставляет результаты, которые могут быть ориентиром при назначении консервативной терапии и последующем хирургическом вмешательстве.

Консервативную терапию строили по следующей схеме. Стартом инфузионной терапии была идея «подготовки» рецепторов клетки к последующему введению действующих начал, она включала применение кристаллоидных растворов, рассчитанных согласно физиологической потребности пациента. Для размыкания неврологического фактора выполняли паранефральную блокаду с ежедневным ее повторением, общий разовый объем Sol. Novocaini 0,5 % составлял 200,0 мл. В схеме инфузионной терапии первым из действующих препаратов служил вазодилятатор, препарат простогландина Е1 – вазапростан. При его применении мы отметили, что для получения выраженного клинического эффекта достаточно 3–4 инфузий, последующее его введение нецелесообразно. Далее вводили витамины группы В в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами. Данная комбинация, по нашим наблюдениям, в 83 ± 3,76 % случаях купирует болевую симптоматику, не прибегая к введению анксиолитических средств бензодиазепинового ряда и наркотических анальгетиков, агонистов опиодных рецепторов. Для восстановления капиллярного кровотока, нормализации тока крови в артериальном и венозном русле и с целью дезинтоксикации вводили растворы декстранов со средней молярной массой 30000-40000 дальтон. Отмечено, что использование данного средства повышает суспензионную устойчивость крови, снижает ее вязкость, восстанавливает кровоток в мелких капиллярах, нормализует артериальное и венозное кровообращение, предотвращает и снижает агрегацию форменных элементов крови. По осмотическому механизму стимулирует диурез, чем способствует быстрому выведению ядов, токсинов, деградационных продуктов обмена. Выраженный волемический эффект положительно сказывается на гемодинамике и сопровождается вымыванием продуктов метаболизма из тканей, что с увеличением диуреза обеспечивает дезинтоксикацию.

Вызывает быстрое и кратковременное увеличение объема циркулирующей крови, вследствие чего увеличивается возврат венозной крови к сердцу. При клинике сосудистой недостаточности повышает артериальное давление и центральное венозное давление. С целью ускорения почечного кровотока вводили «петлевой» диуретик, но из-за его кратковременного эффекта необходимы 2–3-кратные инъекции. Четко следили за гемодинамической картиной, диурезом, показателями температуры тела. При адекватной инфузионной терапии последняя не поднималась выше субфебрильных цифр, но после введения антибактериальных средств отмечался ее кратковременный подъем до фебрильных параметров на протяжении 3–5 дней. Тактика антибактериальной терапии строилась исключительно на результатах бактериологического исследования, не отдавая предпочтение эмпирическому подходу. Местное лечение включало придание конечности возвышенного положения, полуспиртовые компрессы для снятия тканевого отека.

Динамический контроль эффективности терапии осуществлялся использованием разработанного нами метода электротермометрии тканевых изменений при синдроме диабетической стопы.

Заключение

В результате внедрения созданного алгоритма нам удалось локализовать объективизировать уровень выполняемых хирургических пособий (в 9,1 ± 0,4 %). А при раннем обращении пациента за квалифицированной медицинской помощью избежать оперативного вмешательства (в 13,12 ± 2,73 %), используя лишь консервативную терапию. Следовательно, основываясь на предложенной нами схеме диагностики и лечения, возможно добиться положительно результата, где общим знаменателем станет нивелирование клинических признаков синдрома диабетической стопы.

Список литературы

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Триада Х, 2000. – 418 с.

2. Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 215 с.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М.: Изд. «Универсум паблишинг», 2003. – 455 с.

4. Клюшкин И.В., Тихонов В.А, Фатыхов Р.И. Хирургические аспекты диспансеризации военнослужащих казанского гарнизона с сахарным диабетом и возможными развитие синдрома диабетической стопы / Тезисы научно-практической конференции, посвященной 145-летию Самарского военного госпиталя. – Самара, 2012. – С. 61.

5. Ульянова И.Н. Нарушения костного метаболизма при синдроме диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 136 с.

6. Фатыхов Р.И. Консервативное лечение синдрома диабетической стопы, эффективность, терапевтический алгоритм лечения осложнений // Молодые ученые в медицине: материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции. – Казань, 2011. – С. 144.

7. Фатыхов Р.И., Клюшкин И.В. Возможности и ожидания в диагностике и контроле за лечением синдрома диабетической стопы / Трансфузиология XXI века: проблемы, задачи, перспективы развития, День трансфузиолога: Всероссийская научно-практическая конференция по клиническим разделам в трансфузиологии. – Казань, 2012. – С. 151–153.

8. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия причина или следствие метаболического синдрома? // РМЖ. – 2001. – № 9. – С. 88.

9. Cavanagh P.R., Ulbrecht J.S., Caputo G.M. The biomechanics of the foot in diabetes mellitus / In: Levin and CTNeaTs The Diabetic Foot (6-th ed.). – Mosby, 2001. – P. 125–196.

10. Cianci P. Advances in the treatment of the diabetic foot: Is there a role for adjunctive hyperbaric oxygen therapy? // Wound Rep Reg. – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 2–10.

11. James T., Hughes M.A., Cherry G.W., Taylor R.P. Simple biochemical markers to assess chronic wounds. // Wound Rep Reg. – 2000. – Vol. 8, № 4. – P. 265–269.

References

1. Aronov D.M. Lechenie i profilaktika ateroskleroza. – Moskva: «Triada X», 2000. 418 p.

2. Balahonova T.V. Ul'trazvukovoe issledovanie arterij u pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevanijami.: Disc. doktora med. nauk. Moskva, 2002. 215 p.

3. Dedov I.I., Shestakova M.V. Saharnyj diabet. Moskva: Izd. «Universum pablishing», 2003. 455 p.

4. Kljushkin I.V., Tihonov V.A, Fatyhov R.I. Hirurgicheskie aspekty dispanserizacii voennosluzhawih kazanskogo garnizona s saharnym diabetom i vozmozhnymi razvitie sindroma diabeticheskoj stopy / Tezisy nauchno – prakticheskoj konferencii, posvjawennoj 145 – letiju Samarskogo voennogo gospitalja, Samara, 2012. pp. 61.

5. Ul'janova I.N. Narushenija kostnogo metabolizma pri sindrome diabeticheskoj stopy: Diss. kand. med. nauk. Moskva., 2002. 136 p.

6. Fatyhov R.I. Konservativnoe lechenie sindroma diabeticheskoj stopy, jeffektivnost', terapevticheskij algoritm lechenija oslozhnenij // XVI Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija «Molodye uchenye v medicine» [materialy konferencii]. Kazan', 2011. pp. 144.

7. Fatyhov R.I., Kljushkin I.V. Vozmozhnosti i ozhidanija v diagnostike i kontrole za lecheniem sindroma diabeticheskoj stopy / Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija po klinicheskim razdelam v transfuziologii: «Transfuziologija XXIveka: problemy, zadachi, perspektivy razvitija», «Den' transfuziologa», Kazan', 2012. pp. 151–153

8. Shestakova M.V. Disfunkcija jendotelija prichina ili sledstvie metabolicheskogo sindroma? // RMZh. 2001. no. 9. pp. 88.

9. Cavanagh P.R., Ulbrecht J.S., Caputo G.M. The biomechanics of the foot in diabetes mellitus / In: Levin and CTNeaTs The Diabetic Foot (6-th ed.). Mosby. 2001. pp. 125–196.

10. Cianci P. Advances in the treatment of the diabetic foot: Is there a role for adjunctive hyperbaric oxygen therapy? // Wound Rep Reg. 2004. Vol. 12, no. 4. pp. 2–10.

11. James T., Hughes M.A., Cherry G.W., Taylor R.P. Simple biochemical markers to assess chronic wounds. // Wound Rep Reg. 2000. Vol. 8, no. 4. pp. 265–269.

Рецензенты:

Насруллаев М.Н., д.м.н., профессор, доцент кафедры клинической анатомии и амбулаторно-поликлинической хирургии, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Казань;

Акберов Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 13.11.2012.

УДК 613.84 (470.620)

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ

Федорова Н.П., Елисеева Л.Н.

ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, Краснодар, e-mail: zdorov.nf@mail.ru

Настоящая публикация отражает основные положения работы центра здоровья в отношении коррекции одного из основных факторов риска неинфекционных заболеваний – курения. В полном тексте публикации показана распространенность курения среди пациентов центра здоровья МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», частота встречаемости данного фактора риска в различных возрастных группах, сочетание курения с другими факторами риска и заболеваниями. В публикации также отражены основные методики работы с пациентами, страдающими табачной зависимостью, и оценена эффективность данной работы в условиях центра здоровья. Результаты работы позволяют аргументировать усиление действий в пользу активной борьбы против курения на групповом и индивидуальном уровнях.

Ключевые слова: курение, табачная зависимость, центр здоровья

TREATMENT OF TOBACCO DEPENDENT PATIENTS IN HEALTH CENTER

Fedorova N.P., Eliseeva L.N.

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

The present article reflects the main provisions of the Health Center regarding the correction of one of the major risk factors for non-infection`s diseases – smoking. The full text of the publication shows the prevalence of smoking among patients of MBCF CH № 2 «KMMDA» (Municipal Budget Health Care Facility, City Hospital № 2 «Krasnodar Multidisciplinary Medical Diagnostic Association») Health Center. It shows how frequently this risk factor is found in different age groups and how it combines with other risk factors and diseases. The publication also highlights main methods of working with patients suffering from tobacco addiction and the effectiveness of work in the Health Center is evaluated. The results of research provide ground for intensification of efforts in active struggle against smoking on group and individual levels.

Keywords: smoking, tobacco dependence, Health Center

Курение – один из важнейших факторов риска неинфекционных заболеваний, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), онкологических заболеваний. Отказ от курения – это принципиально важный элемент профилактических мероприятий для этих заболеваний. Начиная с 2003 г. в нашей стране наметилась отчетливая положительная динамика снижения смертности, что является следствием социально-экономической стабилизации и в немалой степени результатами реализации комплекса профилактических мер в рамках Национального проекта «Здоровье». Роль различных факторов, повлиявших на снижение смертности в стране, была оценена с помощью IMPACT-анализа С.А. Шальновой и А.Д. Деевым [1]. За период с 2003 по 2006 гг. произошло снижение смертности от ССЗ на 29,4% за счет лечебных мероприятий и на 59,6% – за счет уменьшения степени выраженности факторов риска (ФР). Как отмечают авторы, среди факторов риска наибольшее влияние на уменьшение уровня смертности в стране оказали снижение популяционного давления (47,6%), изменение профиля курения (25,2%), снижение популяционного уровня холестерина (14,8%) и распространенности ожирения (15,8%). Таким образом, снижение потребления табака является решающим фактором в борьбе с неинфекционными заболеваниями, особенно учитывая тот факт, что табакокурение – легко предотвращаемый фактор. Мероприятия по борьбе с табакокурением должны реализовываться на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях. На популяционном уровне посредством активной непрерывной информационно-коммуникационной кампании и обеспечения условий для возможности бездымного пространства. На индивидуальном и групповом уровнях – в основном в рамках первичной медико-санитарной помощи и в первую очередь в центрах здоровья. В настоящее время накоплен определенный опыт работы с пациентами, страдающими табачной зависимостью, в условиях центра здоровья МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО».

Цель исследования – определить эффективность мероприятий по отказу от табакокурения в условиях центра здоровья.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно проанализировано 640 карт пациентов, посетивших центр здоровья г. Краснодара в 2011 г. (№ 025 ЦЗ/у «Карта ЦЗ»). В выборку были включены карты пациентов, наблюдающихся в центре динамически не менее 2-х раз в год. Все пациенты обратились в центр самостоятельно и прошли первичное комплексное обследование согласно перечню обследования в центре здоровья [2], в том числе и дополнительное обследование (для курильщиков) на аппарате Mikro CO (газоанализатор для оценки уровня

карбоксигемоглобина в крови и CO в выдыхаемом воздухе). После проведения обследования пациенты направлялись на консультацию к терапевту центра здоровья. Все пациенты согласно заключению терапевта были распределены на 3 группы здоровья:

1 группа – пациенты, не имеющие заболеваний и факторов риска их развития;

2 группа – пациенты, имеющие факторы риска развития неинфекционных заболеваний, но без заболеваний;

3 группа – пациенты, имеющие заболевания и факторы риска их развития.

Наиболее многочисленной была 3 группа здоровья – 55% (350 человек), примерно равное количество пациентов было в 1 и 2 группах здоровья:

1 группа здоровья – 24% (151 человек);

2 группа здоровья – 22% (139 человек).

Средний возраст обратившихся в группах составил:

1 группа – 42 ± 2,5 лет;

2 группа – 46 ± 3,4 лет;

3 группа – 50 ± 3,9 лет, $p > 0,05$.

Врач центра здоровья давал рекомендации каждому пациенту с учетом индивидуальных особенностей и состояния его здоровья. Общая продолжительность беседы составляла 30–40 мин, каждый из пациентов посетил центр повторно в срок, обозначенный терапевтом центра.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам анализа 640 карт пациентов выявлено 96 активных курильщиков (15% от общего числа). Распределение частот табакокурения в группах здоровья и в совокупности пациентов отражены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение частот табакокурения в группах здоровья и в совокупности пациентов

Отношение к табакокурению	1 группа здоровья	2 группа здоровья	3 группа здоровья	Всего осмотренных пациентов
Не курит	136	111	297	544
Процент в группе	90,07	79,86	84,86	
Процент от числа обратившихся	25,00	20,40	54,60	
Курит	15	28	53	96
Процент в группе	9,93	20,14	15,14	
Процент от числа обратившихся	15,63	29,17	55,21	
Всего	151	139	350	

С помощью корреляционного анализа установлена сильная стохастическая зависимость между частотой встречаемости табакокурения и группами здоровья ($r = 0,86$, $p < 0,05$). Таким образом, чем выше группа здоровья, тем чаще встречаются в группе курильщики. Возрастных отличий среди пациентов не наблюдалось: средний возраст мужчин составил 47,9 ± 3,7 лет, у женщин – 46,08 ± 3,01 лет, $p > 0,05$. Большинство начинали курить с юных (15 ± 2) лет, выкуривая к моменту обследования 11,3 ± 6,6 сигареты в день.

По данным спирометрии показатели форсированной жизненной емкости легких были несколько ниже нормы у мужчин, у женщин – в пределах нормальных значений. Объем форсированного выдоха за 1 секунду у женщин был достоверно ниже, чем у мужчин (2,86 ± 0,21 л – у женщин против 3,42 ± 0,76 л – у мужчин, $p < 0,05$). Содержание CO в выдыхаемом воздухе у мужчин составило 10,56 ± 1,59 ppm, у женщин несколько ниже – 8,76 ± 1,02 ppm, ($p > 0,05$), содержание COHв в среднем у мужчин составило 1,69 ± 0,29%, у женщин – 1,36 ± 0,22 ($p > 0,05$).

Все пациенты, желавшие бросить курить, получали консультацию терапевта центра здоровья по стандартным методикам работы с курящим пациентом, рекомендуемым в системе центров. При проведении консультирования использовались следующие принципы: пациенты самостоятельно обращаются за помощью, проводится интенсивное лечение с включением поведенческой терапии и медикаментов. Большинство пациентов (86%) предпочли безмедикаментозный отказ от курения, объясняя высокой стоимостью антиникотиновых препаратов. 14 пациентов получали комбинированную терапию с включением антиникотиновых препаратов. Через месяц число успешных отказов составило 64,0%, но через 6 мес. примерно у половины из них наступил рецидив, чаще всего после стрессовых ситуаций и в 2/3 случаев это были мужчины. Таким образом, через 6 месяцев число курящих пациентов уменьшилось с 15 до 9%. При этом возобновившие курение отмечали, что планируют вновь посетить центр здоровья (табл. 2).

Пациенты, которым не удалось отказаться от сигарет полностью, значительно снизили количество выкуриваемых в день сигарет. Среднее количество сигарет, выкуриваемых в день до обращения в центр, составило11,3 ± 6,6 штук в день, после прохождения обследования и лечения 2,7 ± 4,5 штук в день ($p < 0,05$).

Таблица 2

Распределение частот табакокурения в группах здоровья и в совокупности пациентов при повторном посещении

Отношение к табакокурению	1 группа здоровья	2 группа здоровья	3 группа здоровья	Всего осмотренных пациентов
Не курит	140	125	313	578
Процент в группе	92,72	89,93	89,43	
Процент от числа обратившихся	24,22	21,63	54,15	
Курит	11	14	37	62
Процент в группе	7,28	10,07	10,57	
Процент от числа обратившихся	17,74	22,58	59,68	
Всего	151	139	350	

Таблица 3

Количество выкуриваемых сигарет при первичном и повторном посещениях в группах здоровья

Группа здоровья	Количество выкуриваемых сигарет при первичном посещении	Количество выкуриваемых сигарет при повторном посещении	*p*
1 группа здоровья	8,8 ± 4,3	0,6 ± 1,8	0,0003
2 группа здоровья	13,1 ± 9,1	3,1 ± 5,8	0,0001
3 группа здоровья	12,1 ± 6,4	4,6 ± 5,8	0,0001

Снижение интенсивности курения нашло свое отражение в снижении содержания карбоксигемоглобина в крови и CO в выдыхаемом воздухе при повторном тестировании курящих пациентов на аппарате Micro CO.

Таблица 4

Содержание карбоксигемоглобина в крови и CO в выдыхаемом воздухе при первичном и повторном посещениях среди мужчин и женщин

Пол	Содержание карбоксигемоглобина в крови при первичном посещении, %	Содержание CO в выдыхаемом воздухе при первичном посещении, ppm	Содержание карбоксигемоглобина в крови при повторном посещении, %	Содержание CO в выдыхаемом воздухе при повторном посещении, ppm	*p*
Мужчины	1,69 ± 0,29	10,56 ± 1,59	0,9 ± 0,57	4,31 ± 1,03	0,0003
Женщины	1,36 ± 0,22	8,76 ± 1,02	0,7 ± 0,43	3,2 ± 1,4	0,0001

Заключение

Таким образом, работа с курящими пациентами в условиях центра здоровья является эффективной мерой для прекращения курения и профилактики в дальнейшем заболеваний, связанных с употреблением табака. В настоящее время разработаны эффективные меры борьбы с табачной зависимостью, которые могут быть широко внедрены в клиническую практику врачей общей практики медицинских учреждений первичного звена и стать широко доступными для желающих бросить курить. Центры здоровья должны стать лидерами в мероприятиях по данному направлению.

Список литературы

1. Шальнова С.А. Мониторинг показателей сердечно-сосудистого здоровья населения России. Значение для практики. Кардиоваскулярная терапия и проф. – 6. – С. 83–86.

2. О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 19 августа 2009 года № 597н: приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 сентября 2011 года № 1074н. Зарегистрировано в Минюсте 17 ноября 2011 года. Регистрационный № 22330.

3. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Национальным научным обществом «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6): приложение.

4. Оказание медицинской помощи взрослому населению в центрах здоровья: методические рекомендации. Минздравсоцразвития Росси. – М., 2012.

5. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Профилактика и снижение курения табака в России реальные возможности улучшения демографической ситуации // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2008. – № 3. – С. 3–10.

6. Методические рекомендации для врачей. Организация помощи курящему человеку. Департамент здравоохранения и фармации Ярославской области. – Ярославль, 2010.

7. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Оказание помощи по отказу от табака в терапевтической практике: учебное пособие. – М., 2010.

8. Институт здоровья и семьи: пособие для медицинских работников по консультированию пациентов для отказа от курения. – М., 2011.

References

1. Shal'nova S.A. Monitoring pokazatelej serdechno-sosudistogo zdorov'ja naselenija Rossii. Znachenie dlja praktiki. Kardiovaskuljarnaja terapija i prof.; 6:83–86.

2. Prikaz Ministerstva zdravoohranenija i social'nogo razvitija RF ot 26 sentjabrja 2011 goda no. 1074n «O vnesenii izmenenij v prikaz Ministerstva zdravoohranenija i social'nogo razvitija Rossijskoj Federacii ot 19 avgusta 2009 goda no. 597n». Zaregistrirovano v Minjuste 17 nojabrja 2011 goda. Registracionnyj no. 22330.

3. Kardiovaskuljarnaja profilaktika. Nacional'nye rekomendacii. Razrabotany Komitetom jekspertov Vserossijskogo nauchnogo obwestva kardiologov i Nacional'nym nauchnym obwestvom «Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika». Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika 2011; 10(6): prilozhenie.

4. Metodicheskie rekomendacii. Okazanie medicinskoj pomowi vzroslomu naseleniju v centrah zdorov'ja 2012.

5. Maslennikova G.Y., Oganov R.G. Profilaktika i snizhenie kurenija tabaka v Rossii-real'nye vozmozhnosti uluchshenija demograficheskoj situacii. Profilaktika Zabolevanij i Ukreplenie Zdorov'ja 2008; 3:3–10.

6. Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej. Organizacija pomowi kurjawemu cheloveku. Jaroslavl' 2010.

7. Okazanie pomowi po otkazu ot tabaka v terapevticheskoj praktike. Uchebnoe posobie. Moskva 2010.

8. Saharova G.M., Antonov N.S. Posobie dlja medicinskih rabotnikov po konsul'tirovaniju pacientov dlja otkaza ot kurenija. Institut zdorov'ja i sem'i. Moskva 2011.

Рецензенты:

Болотова Е.В., д.м.н., профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар;

Канорский С.Г., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 28.12.2012.

УДК 577.152:616.14 – 005.6 – 092.9

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ЦИСТЕИНОВЫХ ПРОТЕИНАЗ ПЛАЗМЫ И ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРОМБОЗА У КРЫС

Фомина Н.В., Фомина М.А., Калинин Р.Е., Герасимов А.А., Новиков А.Н.

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, e-mail: fominataly@rambler.ru

Изучена активность лизосомальных цистеиновых протеиназ-катепсинов L, B и H в плазме и различных фракциях лейкоцитов крови у крыс в динамике экспериментального венозного тромбоза. Венозный тромбоз у крыс моделировали путём лигирования общей подвздошной вены. Активность катепсинов изучали на первые, третьи и пятые сутки эксперимента. Статистически значимым в плазме оказалось повышение активности катепсинов L и H во всех случаях, катепсина B на пятые сутки, в полиморфноядерных лейкоцитах повышение активности катепсинов L на первые сутки, H – на первые и пятые, B – на первые, третьи и пятые сутки и в моноядерных лейкоцитах повышение активности катепсинов H и B на первые, третьи и пятые сутки. Наиболее выраженным оказалось повышение активности катепсина B в полиморфноядерных лейкоцитах, а также катепсинов B и H в моноядерных лейкоцитах, что может свидетельствовать об активном участии данных ферментов в деструктивных процессах, приводящих к повреждению эндотелия сосудов и определяющих тяжесть клинического состояния.

Ключевые слова: лизосомальные цистеиновые протеиназы, полиморфноядерные лейкоциты, моноядерные лейкоциты, экспериментальный венозный тромбоз

ACTIVITY'S CHANGE OF LYSOSOMAL CYSTEIN PROTEINASES BLOOD PLASMA AND LEUKOCYTES IN THE DYNAMICS OF THE EXPERIMENTAL THROMBOSIS IN RATS

Fomina N.V., Fomina M.A., Kalinin R.E., Herasimov A.A., Novikov A.N.

Ryazan State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Ryazan, *e-mail: fominataly@rambler.ru*

The activity of the lysosomal cystein proteinases L, B and H in plasma and the various fractions of white blood cells in rats in the dynamics of the experimental venous thrombosis was studied. Venous thrombosis in rats simulated by ligation of the lower iliac vein. Activity of cathepsins on the first, third and fifth days of the experiment was studied.Statistically significant activity of cathepsins L and H in all cases and cathepsin B on the fifth day in plasma was increased. Statistically significant activity of cathepsin L on the first day, H on the first and the fifth, B in the first, third and fifth day in polymorphonuclear leukocytes was increased. Change of activity cathepsins H and B in mononuclear leukocytes in the first, third and fifth day was statistically significant. The most pronounced was the increased activity of cathepsin B the polymorphonuclear leukocytes, as well as cathepsins B and H in mononuclear leukocytes. It may testify about active participation of these enzymes in the destructive processes, that lead to the damage of vascular endothelium and determine the severity of the clinical condition.

Keywords: lysosomal cystein proteinases, polymorphonuclear leucocytes, mononuclear leukocytes, experimental venous thrombosis

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) занимает одно из лидирующих мест по общему количеству заболеваний, а также по уровню смертности, представляя серьёзную проблему современного здравоохранения и являясь одной из основных причин тяжёлой инвалидизации больных, а также летальности в большинстве развитых стран [1].

Основные причины развития тромбоза известны давно, ещё в 1859 году Р. Вирхов объединил их в триаду, включающую в себя замедление кровотока, гиперкоагуляцию и повреждение сосудистой стенки [15]. Известно, что вклад каждого из этих факторов в формирование тромбоза может быть различным.

Вместе с тем в результате ряда исследований, проведённых за последние несколько лет, были выявлены новые механизмы первичного повреждения сосудистой стенки, ключевую роль в которых играет эндотелиальная дисфункция, развивающаяся в результате гипоксии [13].

По данным ряда исследователей [2] стало понятным, что флебостаз и повышение венозного давления приводят к гипоксии эндотелия, что сопровождается экспрессией на его поверхности специфических адгезивных молекул с последующей активацией лейкоцитов и развёртыванием лейкоцитарно-эндотелиальной реакции. Основными этапами этого процесса служит фиксация к эндотелиоцитам активированных лейкоцитов и их дальнейший выход в паравазальное пространство.

Активированные нейтрофилы в свою очередь контактируют с эндотелием, секретируют множество биологически активных веществ, повреждающих его. Эндотелий перестаёт выполнять роль регулятора местного кровотока. В физиологическом состоянии эндотелий синтезирует разнообразные молекулы (NO, AT III, протеин S, простациклин, гепариноподобные вещества), в норме регулирующие процессы свёртывания крови и препятствующие агре-

гации форменных элементов и поддерживающие оптимальный сосудистый тонус. Поэтому комплекс субстратов, выделяемых активированными нейтрофилами, влияет на перечисленные функции эндотелия.

Эндотелиальные клетки в больших количествах содержат Р-селектин, который при активировании клетки выделяется на её поверхность и это является одним из условий для миграции лейкоцитов в ткани через сосудистую стенку, что в конечном итоге приводит к асептическому воспалению в стенке тромбированной вены [12].

Известно, что во всех стадиях воспалительного процесса – альтерации, экссудации, пролиферации – принимают участие протеолитические ферменты [4]. Лизосомальные цистеиновые протеиназы (ЛЦП), или катепсины, являются также протеолитическими ферментами, локализованными главным образом в лизосомах клеток.

Способность ЛЦП к секреции и наличие данных об участии катепсинов B и L в деградации внеклеточных белков – ламинина, фибронектина, коллагена IV типа [10] – заставляет рассматривать данную группу ферментов в качестве одного из наиболее вероятных факторов развития патологии сосудистой стенки. В настоящее время доказано, что ЛЦП, а также дисбаланс между ЛЦП и их внутриклеточным ингибитором – цистатином С – играют одну из ведущих ролей в ремоделировании сосудистой стенки при патологии сосудов – атеросклерозе [11] и аневризме аорты [14].

Также имеются данные об участии лизосомальных сериновых и аспартильных протеиназ в развитии эндотелиальной дисфункции. Так, вследствие своего положительного заряда катепсин G взаимодействует с эндотелием сосудов и изменяет электрические поля его составляющих, что приводит к задержке натрия в сосудистой стенке, вызывая её отёк, что способствует развитию ГБ [8].

Тем не менее, участие лизосомальных ферментов в патологии венозной системы, и, в частности, участие катепсинов L, H и B в развитии венозного тромбоза остаётся практически не изученным.

Цель исследования – изучение активности лизосомальных цистеиновых протеиназ – катепсинов L, H и B в плазме и лейкоцитах крови в динамике экспериментального тромбоза у крыс.

Материал и методы исследования

В экспериментальной части работы использованы 3–4-месячные конвекциональные половозрелые крысы-самки линии Wistar массой 200–400 г в количестве 40 штук, полученные из вивария Рязанского государственного медицинского университета.

Содержание и выведение животных из эксперимента осуществлялось в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник» от 06.04.1993 и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г.).

Животные содержались по 3–4 особи одного пола в металлических клетках площадью 24 дм^2 при естественном освещении, получали воду и полнорационный сухой комбикорм для лабораторных животных «Чара» (производство ЗАО «Ассортимент – Агро», Московская область, Сергиев-Посадский район, д. Тураково).

Воспроизведение тромбоза у экспериментальных животных осуществляли путём лигирования общей подвздошной вены одной конечности [3] в специально оборудованной операционной вивария ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. Перед хирургическим вмешательством животных наркотизировали. Предварительно за 15 минут до подачи наркоза проводили премедикацию введением «Рометара» внутримышечно, наркоз осуществлялся введением препарата «Золетил» внутримышечно. В ходе операции определялась пульсация подвздошной артерии и в месте её проекции производили разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 4–5 см. Тупо расслаивая мышцы, выделяли сосудисто-нервный пучок, определяли в нём общую подвздошную вену и перевязывали её.

Выведение из эксперимента осуществлялось на первые, третьи, пятые сутки после операции. За 12 часов до выведения животных лишали корма, забой производился в утренние часы (8–9 часов).

Материалом для исследования служила периферическая кровь, взятая из брюшной аорты под лёгким эфирным наркозом. Для выделения различных фракций лейкоцитов эритроциты осаждали 6 % раствором декстрана, после чего плазму со взвешенными в ней лейкоцитами подвергали изопикническому центрифугированию на градиенте плотности урографин – полиглюкин. При этом получали две фракции лейкоцитов: интерфазный слой содержал моноядерные лейкоциты, представленные лимфоцитами и моноцитами, осадок – полиморфноядерные гранулоциты. Клетки отмывали 0,15 М раствором хлорида натрия, пропускали через капроновый фильтр, подсчитывали в камере Горяева и гомогенизировали пипетированием через иглу малого диаметра.

В качестве контроля использовалась кровь крыс, сопоставимых по возрасту, массе и условиям содержания с экспериментальными особями.

Активность катепсинов L, H и B измеряли спектрофлуориметрическим методом по Barrett & Kirschke [9] на первые, третьи и пятые сутки после проведённой операции.

Для оценки статистической значимости межгрупповых различий использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка изменений активности катепсинов L, H и B в плазме и лейкоцитах крови крыс в ходе экспериментального моделирования тромбоза с контрольной группой выявила следующие статистически значимые отличия (таблица).

Изменение активности катепсинов L, H и B плазмы и различных фракций лейкоцитов крови крыс при экспериментальном тромбозе, (M ± S)

Активность катепсинов, нмоль·10^4/чхл (в плазме); нмоль/ч·10^6 клеток (в клетках)	Контроль, $n = 6$	1 сутки, $n = 6$	3 сутки, $n = 6$	5 сутки, $n = 6$
Плазма крови				
L	4,98 ± 0,56	6,93 ± 0,89*	8,98 ± 1,96*	10,37 ± 1,55*
H	1,1 ± 0,68	3,18 ± 0,46*	4,08 ± 0,9*	4,45 ± 0,52*
B	3,2 ± 0,33	4,35 ± 0,79	4,72 ± 1,01	5,3 ± 0,54*
Полиморфноядерные лейкоциты				
	Контроль	1 сутки	3 сутки	5 сутки
L	17,15 ± 4,47	29,27 ± 5,87*	22,62 ± 7,37	25,89 ± 7,64
H	5,37 ± 1,79	12,44 ± 2,46*	10,96 ± 4,59	11,08 ± 5,05*
B	0,84 ± 0,19	14,61 ± 4,36*	13,2 ± 4,92*	12,54 ± 2,94*
Моноядерные лейкоциты				
	Контроль	1 сутки	3 сутки	5 сутки
L	22,91 ± 5,66	27,95 ± 7,41	23,44 ± 5,24	19,53 ± 8,6
H	1,4 ± 0,29	12,31 ± 3,67*	10,36 ± 3,7*	5,74 ± 2,36*
B	1,26 ± 0,24	16,14 ± 5,05*	15,91 ± 6,27*	8,38 ± 3,0*

Примечание. * – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

Активность катепсина L в плазме крови крыс повышалась статистически значимо у крыс на первые, третьи и пятые сутки. В полиморфноядерных лейкоцитах мы нашли статистически значимые отличия на первые сутки после моделирования венозного тромбоза. В моноядерных лейкоцитах активность катепсина L также повышалась, но эти отличия не явились статистически значимыми.

Активность катепсина H статистически значимо повышалась в ходе экспериментального тромбоза у крыс в плазме и моноядерных лейкоцитах крови на первые, третьи и пятые сутки после проведённой операции. Также активность катепсина H статистически значимо повышалась в полиморфноядерных лейкоцитах на первые и пятые сутки экспериментального тромбоза.

Активность катепсина B повышалась статистически значимо в плазме крови оперированных крыс на пятые сутки эксперимента, а также в моноядерных и полиморфноядерных лейкоцитах на первые, третьи и пятые сутки экспериментально моделированного венозного тромбоза.

Ранее проведённые исследования показали, что на первые сутки после моделирования венозного тромбоза происходят изменения как в стенке сосуда, так и в его просвете [6]. Во внутренней оболочке вены наблюдаются набухание эндотелиальных клеток и их ядер, а также отёк и разрыхление базальной мембраны. А в просвете отмечалось повышенное содержание форменных элементов и краевое стояние лейкоцитов без их миграции в стенку сосуда. Возможно, повышенная активность изучаемых катепсинов в плазме была связана с повышенным выходом катепсинов из активированных лейкоцитов в плазму.

Также ранее было изучено, что на третьи сутки экспериментального тромбоза наблюдается умеренная лейкоцитарная инфильтрация и выход лейкоцитов в окружающую сосуд соединительную ткань [5]. Возможно, некоторое снижение активности катепсинов L, H и B в полиморфноядерных лейкоцитах крыс на третьи сутки по сравнению с первыми мы наблюдали потому, что в этот период активированные лейкоциты устремляются в венозную стенку, а их количество в системном кровотоке снижается.

Известно, что лейкоциты и макрофаги при повреждении тканей и, в частности, при метаболическом инфаркте миокарда могут являться одними из основных источников таких воспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6 и ТНФ-α, а также гистамина, серотонина, тромбоксана А2, под влиянием которых происходит дальнейшее повреждение эндотелия сосудов [7]. Возможно, и в развитии венозного тромбоза катепсины L, B и H лейкоцитов опосредованно повреждают эндотелий сосудов через активацию лейкоцитов и агрегированных тромбоцитов, а также продуктов их деятельности.

Выводы

1. Венозный тромбоз у крыс, проведённый в экспериментальных условиях путём лигирования общей подвздошной вены, сопровождается повышением активности лизосомальных цистеиновых протеиназ L, H и B в плазме, моноядерных и полиморфноядерных лейкоциах крови на первые, третьи и пятые сутки.

2. Повышение активности катепсинов L, B и H в полиморфноядерных и моноядерных лейкоцитах крови крыс при экспериментальном тромбозе может подтверждать факт участия катепсинов, активированных лейкоцитов в патогенезе тромбоза.

3. Значительное повышение активности катепсина B в полиморфноядерных лейкоцитах и катепсинов B и H в моноядерных лейкоцитах крови крыс при экспериментальном тромбозе может свидетельствовать об активном участии катепсинов B и H лейкоцитов в деструктивных процессах, приводящих к повреждению эндотелия сосудов и определяющих тяжесть клинического состояния.

Список литературы

1. Баешко А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии. – М., 2000. – 136 с.
2. Об участии лейкоцитов в патогенезе первичных форм хронических заболеваний вен нижних конечностей / И.Ю. Богачёв, О.В. Голованова, Н.А. Сергеева, А.Н. Кузнецов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011 – Т. 17. – № 3. – С. 71–74.
3. Антитромбогенная активность липовертина на модели венозного тромбоза у крыс / И.С. Иванов, А.В. Сидехменова, В.И. Смольякова, Н.А. Тюкавкина, М.Б. Плотников // www. MEDLINE.ru, Т. 11, Фармакология. – 2010. – С. 590–595.
4. Кирпиченок Л.Н. Значение компонентов системы протеолиза в регуляции воспалительных реакций. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – Витебск, 2010. – № 2(4). – С. 15–23.
5. Маркауцан П.В. Структурная организация стенки вены при замедлении кровотока и тромбозе в эксперименте: автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. – Минск, 2004.
6. Структурные изменения сосудистой стенки при экспериментальном моделировании венозного тромбоза / Ю.С. Небылицин, С.А. Сушков, И.В. Самсонова, О.Д. Мяделец, Л.И. Арчакова // Медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 82–86.
7. Хидирова Л.Д., Маянская Н.Н. Особенности вовлечения нейтрофилов и лизосомальных ферментов в процесс развития метаболического инфаркта миокарда // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – URL: www.science – education.ru/98 – 4774.
8. Цыганкова О.В., Руяткина Л.А., Бондарева З.Г. Лизосомальные ферменты. Новый взгляд на фундаментальные материи с позиций кардиолога // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 4. – С. 11–17.
9. Barrett A.J., Kirschke H., Cathepsin B., cathepsin H., Cathepsin L. // In Enzymol. – 1981. – Vol. 80. – P. 535–561.
10. Cheng X.W., Kuzuya M., Sasaki T., Arakawa K., Kanda S., Sumi D., Koike T., Maeda K., Tamaya-Mori N., Shi G.P. et al. Increased expression of elastolytic cysteine proteases, cathepsins S and K, in the neointima of balloon-injured rat carotid arteries // Am. J. Pathol. – 2004. – 164. – C. 243–251.
11. Liu J. Increased serum cathepsin S in patients with atherosclerosis and diabetes / J. Liu [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – 186. – P. 411–419.
12. Lopez J.A., Kearon C., Lee AYY. Deep Venous Thrombosis // Hematology. – 2004.
13. Schmid-Schonbein G.W., Granger D.N. Molecular Basis for Microcirculatory Disorders, Springer-Verlag, Paris. 2003, 640, ISBN:2 – 287 – 0503 – X.
14. Suzanne P.M. Lutgens. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease / P. M. Suzanne Lutgens [et al.] // The FASEB Journal. – October 2007. – Vol. 21. – P. 3029–3041.
15. Virchow R.L.K. Gessamelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. – Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn, 1856. – P. 219–732 (English translation by A.C. Matzdorff and W.R. Bell. Thrombosis and Emboli. – Canton, Massachusetts, Science History Publications, 1998).

References

1. Baeshko A.A. *Posleoperacionnyj tromboz glubokih ven nizhnih konechnostej i trombojembolija legochnoj arterii* [Postoperative thrombosis of the lower limbs deep veins and tromboembolia pulmonary artery]. Moscow, 2000.
2. Bogachjov I.Ju., Golovanova O.V., Sergeeva N.A., Kuznecov A.N. *Angiologija i sosudistaja hirurgija.* 2011, T. 17. no. 3. pp. 71–74.
3. Ivanov I.S., Sidehmenova A.V., Smol'jakova V.I., Tjukavkina N.A., Plotnikov M.B. *Journal Farmakologija 2010, T.11* , pp. 590–595, available at www. MEDLINE.ru.
4. Kirpichenok L.N. *Mediko – biologicheskie problemy zhiznedejatel'nosti,* 2010, no. 2(4), pp. 15–23.
5. Markaucan P.V. *Strukturnaja organizacija stenki veny pri zamedlenii krovotoka i tromboze v jeksperimente: avtoreferat dissertacii na soiskanie uchjonoj stepeni kandidata medicinskih nauk.* [The structural organization of the walls of veins with slowing of blood flow and thrombosis in the experiment: author's abstract of the dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical Sciences], Minsk, 2004.
6. Nebylicin Ju.S., Sushkov S.A., Samsonova I.V., Mjadelec O.D., Archakova L.I. *Medicinskij zhurnal*, 2007, no. 4, pp. 82–86.
7. Hidirova L.D., Majanskaja N.N. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*, 2011, no. 4; available at www.science – education.ru/98 – 4774.
8. Cygankova O.V., Rujatkina L.A., Bondareva Z.G. *Citokiny i vospalenie*, 2009, no. 4, pp. 11–17.
9. Barrett A.J., Kirschke H. *In Enzymol*, 1981, Vol. 80, pp. 535–561.
10. Cheng X.W., Kuzuya M., Sasaki T., Arakawa K., Kanda S., Sumi D., Koike T., Maeda K., Tamaya-Mori N., Shi G.P. *Am. J. Pathol*., 2004, 164, 243–251.
11. Liu J., Ma L., Yang J., Ren A., Sun Z., et al. *Atherosclerosis*, 2006, 186, pp. 411–419.
12. Lopez J.A., Kearon C., Lee AYY. *Hematology*, 2004.
13. Schmid-Schonbein G.W., Granger D.N., *Springer-Verlag*, 2003, 640, ISBN:2 – 287 – 0503 – X.
14. Suzanne P.M. Lutgens, Kitty B.J.M. Cleutjens, Mat J. A.P. Daemen, and Sylvia Heeneman. *The FASEB Journal*, Vol. 21, October 2007, pp. 3029–3041.
15. Virchow R.L.K. Gessamelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. – Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn, 1856. P. 219–732 (English translation by A.C. Matzdorff and W.R. Bell. Thrombosis and Emboli. – Canton, Massachusetts, Science History Publications, 1998).

Рецензенты:

Демихов В.Г., д.м.н., профессор, заместитель директора по науке, Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, ФГУ, Рязанский филиал, г. Рязань;

Емельянова А.С., д.б.н., профессор кафедры технологии производства и переработки продукции животноводства, ФГБОУ ВПО «Рязанский государственный агротехнологический университет имени П.А. Костычева», г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.

УДК 616.345-006.6-021.3-031.14:612.015

АКТИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ТКАНИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Франциянц Е.М., Геворкян Ю.А., Комарова Е.Ф., Дашков А.В., Малейко М.Л., Никипелова Е.А., Аверкин М.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Проведен анализ состояния свободнорадикальных процессов в образцах ткани опухоли толстой кишки и визуально неизмененных участков, отступая 10 см (линия резекции) от края опухолевой ткани при различных вариантах роста опухоли: солитарном, синхронном и метахронном, полученных после гемиколэктомии 90 больных раком толстой кишки (41 женщина и 49 мужчин). В образцах ткани по линии резекции свободнорадикальные процессы при метахронном раке активированы по отношению к соответствующей ткани при солитарном варианте росте опухоли, а при синхронном варианте роста, напротив, репрессированы. В ткани опухоли толстой кишки при одиночном и метахронном вариантах роста свободнорадикальные процессы репрессированы, о чем свидетельствует снижение уровня содержания малонового диальдегида, происходящее на фоне нарушения в работе каскада антиокислительных ферментов, неравномерное снижение уровня витаминов А и Е и повышенный уровень тиолового статуса ткани.

Ключевые слова: солитарный, синхронный, метахронный рак толстой кишки, свободнорадикальные процессы, опухолевая ткань

ACTIVITY OF FREE RADICAL OXIDATION IN TISSUE PRIMARY MULTIPLE COLON CANCER

Frantziyantz E.M., Gevorkyan Y.A., Komarova E.F., Dashkov A.V., Maleyko M.L., Nikipelova E.A., Averkin M.A.

Federal State Budget Institution «Rostov Research Oncologic Institute», Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

Free radical processes in tissues of colon tumors and visually unchanged areas, retreating 10 cm (line resection) from the edge of the tumor tissue in different types of tumor growth: solitary, synchronous and metachronous received after hemicolectomy 90 colon cancer patients (41 women and 49 men) was analyzed. In tissue samples along free radical resection for metachronous cancer processes are activated in relation to the corresponding tissue in the solitary variant tumor growth, and the growth of the synchronous version, by contrast, were repressed. In colon cancer tissue in single and metachronous variants increase free radical processes repressed, as evidenced by the reduction in the level of malondialdehyde, is happening to the damage in the cascade of antioxidant enzymes, non-uniform reduction of vitamins A and E and increased levels of thiol status of tissue.

Keywords: solitary, synchronous, metachronous colorectal cancer, free radical processes, tumor tissue

В настоящее время большинство исследователей считают активные формы кислорода важнейшими регуляторами клеточных процессов и ключевым элементом изменения программы дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток [2]. Так как развитие опухолевой болезни связано с изменением клеточных программ, очевидна актуальность исследования баланса в системе ПОЛ-антиоксиданты в ткани неоплазмы.

Материалы и методы исследования

Исследовали послеоперационный материал, полученный от 90 больных раком сигмовидного и прямого отделов толстой кишки (41 женщина и 49 мужчин), из них 30 больных солитарным раком (14 мужчин и 16 женщин), 30 больных синхронным (21 мужчина и 9 женщин) и метахронным раком (14 мужчин и 16 женщин). Возраст больных составил от 30 до 87 лет. Гистологическая верификация процесса – умеренно-дифференцированная аденокарцинома (G2 – 66,6% в группе солитарного рака и 74,2% – синхронного и метахронного рака). В ходе оперативных вмешательств производилось удаление аденокарциномы с последующим биохимическим исследованием образцов ткани опухоли и визуально неизмененных участков кишки, отступая 10 см (линия резекции = интактная ткань) от края опухолевой ткани.

В образцах тканей методом иммуноферментного анализа изучали уровень малонового диальдегида (МДА) (Biomedica Gruppe), активность глутатионпероксидазы (ГПО) (Bio Vendor) и супероксиддисмутазы (СОД) (Cayman Chemica). Также определяли активность каталазы, содержание диеновых конъюгатов – ДК, витаминов Е и А, вычисляли коэффициенты соотношения СОД/ГПО, СОД/каталаза.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Было исследовано состояние свободнорадикальных процессов в ткани по линии резекции (условно интактной ткани) толстой кишки при различных вариантах роста опухоли (табл. 1, 2, 3). При синхронном

варианте уровень одного из конечных продуктов ПОЛ – МДА – был снижен относительно соответствующей ткани при солитарном раке в 1,7 раза, а при метахронном, напротив, повышен в 1,4 раза ($p \leq 0,05$). Такая же направленность прослеживалась относительно одного их первичных продуктов ПОЛ – ДК: при синхронном варианте роста опухоли этот показатель был снижен относительно интактной ткани при солитарном раке в 1,2 раза, а при метахронном повышен в 2,4 раза. Аналогичным образом изменялась и активность антиокислительных ферментов. Активность СОД, каталазы и глутатионпероксидазы в интактной ткани при синхронном варианте роста опухоли была снижена по сравнению с интактной тканью при солитарном раке в 1,3; 1,8 и 1,6 раза соответственно. При метахронном раке в интактной ткани активность СОД, каталазы и глутатионпероксидазы была повышена относительно интактной ткани при одиночном раке на 39; 23 и 35 % соответственно. Вместе с тем значение коэффициента СОД/каталаза в интактной ткани при первично-множественном раке было повышено на 13,4 %, а СОД/ГПО достоверно не изменялся. Коэффициент соотношения витаминов Е и А при синхронном раке был снижен на 22,7 %, а при метахронном, напротив, повышен на 36,4 % относительно интактной ткани при одиночной форме росте опухоли толстой кишки ($p \leq 0,05$).

Таблица 1

Некоторые показатели активности ПОЛ в ткани толстой кишки при солитарном варианте роста опухоли

Показатели	Образцы ткани	
	опухоль	интактная
ДК, нМ/г·тк	19,4 ± 1,6[1]	7,3 ± 0,6
МДА, нМ/г·тк	2,7 ± 0,3[1]	6,0 ± 0,5
СОД, усл. ед.	127,9 ± 9,6[1]	90,1 ± 7,2
Каталаза, усл. ед.	1294,7 ± 113,5	1095,8 ± 94,2
ГПО, усл. ед.	3,9 ± 0,3	4,0 ± 0,3
Коэффициент СОД/каталаза ×100	9,9 ± 0,7[1]	8,2 ± 0,6
Коэффициент СОД/ГПО	32,8 ± 2,5[1]	22,5 ± 1,8
Витамин А, усл. ед.	1,1 ± 0,2[1]	1,6 ± 0,2
Витамин Е, усл. ед.	2,8 ± 0,3	3,5 ± 0,4
Коэффициент Е/А	2,5 ± 0,2	2,2 ± 0,2
Сульфгидрильные группы, мкМ/г·тк	252,1 ± 19,6[1]	143,3 ± 11,2

Примечание. 1 – различия достоверны по сравнению с показателями в интактной ткани (при $p \leq 0,05$).

Уровень сульфгидрильных групп в условно интактной ткани толстой кишки при метахронном варианте роста опухоли не имел статистически значимых различий с аналогичной тканью при солитарном варианте, а при синхронном показатель превышал значения как в интактной ткани при солитарном раке, так и метахронном в 3,1 и 2,7 раза соответственно ($p \leq 0,05$) .

Анализируя состояние интактной ткани при первично-множественном раке толстой кишки можно говорить об активации свободнорадикальных процессов при метахронном раке и репрессии их в интактной ткани при синхронном варианте роста вследствие истощения субстрата окисления по отношению к соответствующей ткани при солитарном варианте росте опухоли.

Далее представляло интерес сравнить состояние свободнорадикальных процессов в ткани опухоли при различных вариантах ее роста. Установлено, что в ткани опухоли толстой кишки вне зависимости от варианта роста содержание ДК было повышено относительно соответствующей интактной ткани: при одиночном варианте – в 2,6 раза, при синхронном – в 2,5 раза и при метахронном – в 1,6 раза. Однако по сравнению с тканью опухоли при солитарном варианте уровень ДК в ткани метахронных опухолей был повышен на 42,8 %, а при синхронно развивающихся опухолях достоверно не изменялся.

Уровень МДА вне зависимости от варианта роста опухоли был снижен по сравнению с соответствующей интактной тканью в среднем в 2,3.

Это сопровождалось снижением содержания в ткани опухоли витаминов-антиоксидантов при всех вариантах роста неоплазмы. Так уровень витамина А при одиночном, синхронном и метахронном вариантах роста рака толстой кишки был снижен на 31,3; 45,5 и 26,7% соответственно, а витамина Е – на 20; 24,3 и 33,3 % соответственно (табл. 1, 2, 3).

Таблица 2

Некоторые показатели активности ПОЛ в ткани толстой кишки при синхронном варианте роста опухоли

Показатели	Образцы ткани	
	опухоль	интактная
ДК, нМ/г·тк	15,2 ± 2,9[1]	6,0 ± 0,4
МДА, нМ/г·тк	1,5 ± 0,1[1]	3,5 ± 0,3
СОД, усл. ед.	105,9 ± 7,3[1]	71,4 ± 5,0
Каталаза, усл. ед.	891,9 ± 73,2[1]	607,3 ± 41,9
ГПО, усл. ед.	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2
Коэффициент СОД/каталаза ×100	11,9 ± 0,9	11,8 ± 0,8
Коэффициент СОД/ГПО	42,4 ± 3,8[1]	28,6 ± 2,4
Витамин А, усл. ед.	1,2 ± 0,1[1]	2,2 ± 0,2
Витамин Е, усл. ед.	2,8 ± 0,3[1]	3,7 ± 0,3
Коэффициент Е/А	2,3 ± 0,25[1]	1,7 ± 0,15
Сульфгидрильные группы, мкМ/г·тк	640,4 ± 58,7[1]	444,8 ± 29,6

Примечание. 1 – различия достоверны по сравнению с показателями в интактной ткани (при $p \leq 0,05$).

Уровень сульфгидрильных групп в ткани злокачественной опухоли толстой кишки вне зависимости от варианта роста превышал значения в соответствующей интактной ткани: при солитарном – в 1,8 раза, при метахронном – в 2,2 раза и при синхронном – в 1,4 раза. При этом самый высокий уровень сульфгидрильных групп отмечен в ткани синхронного рака (табл. 1, 2, 3).

Таблица 3

Некоторые показатели активности ПОЛ в ткани толстой кишки при метахронном варианте роста опухоли

Показатели	Образцы ткани	
	опухоль	интактная
ДК, нМ/г·тк	27,7 ± 2,9[1]	17,8 ± 1,4
МДА, нМ/г·тк	3,6 ± 0,4[1]	8,3 ± 0,8
СОД, усл. ед.	151,3 ± 11,7[1]	125,2 ± 6,4
Каталаза, усл. ед.	1373,1 ± 126,3	1347,8 ± 121,8
ГПО, усл. ед.	2,0 ± 0,18[1]	5,4 ± 0,5
Коэффициент СОД/каталаза ×100	11,0 ± 0,8[1]	9,3 ± 0,7
Коэффициент СОД/ГПО	75,7 ± 5,9[1]	23,2 ± 2,1
Витамин А, усл. ед.	1,1 ± 0,1[1]	1,5 ± 0,15
Витамин Е, усл. ед.	3,0 ± 0,3[1]	4,5 ± 0,4
Коэффициент Е/А	2,7 ± 0,25	3,0 ± 0,25
Сульфгидрильные группы, мкМ/г·тк	370,1 ± 29,1[1]	167,4 ± 17,9

Примечание. 1 – различия достоверны по сравнению с показателями в интактной ткани (при $p \leq 0,05$).

Вместе с тем активность антиокислительных ферментов в ткани опухоли изменялась не однонаправленно. Так, общая активность СОД в ткани рака толстой кишки при всех вариантах роста в среднем в 1,4 раза превосходила показатель в соответствующей интактной ткани. Активность ГПО в ткани опухоли толстой кишки при одиночном и синхронном варианте роста не изменялась относительно интактной ткани, а при метахронном снижалась в 2,7 раза. Активность каталазы во всех образцах ткани имела тенденцию к повышению. Естественно, коэффициент СОД/ГПО, отражающий эффективность работы естественного каскада антиокислительных ферментов, был увеличен во всех образцах ткани опухоли толстой кишки относительно соответствующей интактной ткани: при солитарном и синхронном варианте роста опухоли в 1,5 раза, а при метахронном – в 3,3 раза.

Полученные результаты в целом указывают на то, что в ткани опухоли толстой кишки при одиночном и метахронном вариантах роста свободнорадикальные процессы были репрессированы. Это подтверждалось снижением уровня содержания продуктов ПОЛ – МДА, происходящим на фоне нарушения в работе каскада антиокислительных ферментов, повышенной способности мем-

бран ткани опухоли к окислению за счет неравномерного снижения уровня витаминов А и Е, являющихся синергистами, и повышенного уровня тиолового статуса ткани.

Наши результаты согласуются с данными литературы о состоянии процессов ПОЛ в ткани злокачественных опухолей человека и животных [1, 4, 5]. Достаточно низкий уровень продуктов ПОЛ и устойчивость опухолевой ткани к инициаторам перекисного стресса является отличительным свойством окислительного метаболизма неоплазмы [3]. Причинами этого явления может быть модификация функционирования естественного каскада антиокислительных ферментов, что отмечено в настоящем исследовании, а также изменение в звене: суммарное содержание природных антиоксидантов – состав липидов – способность липидного субстрата к окислению. Это делает мембраны опухолевых клеток ригидными, но не угнетает их жизнедеятельности [7].

Механизмы, влияющие на активность антиокислительных ферментов, могут быть связаны либо с точечными мутациями, изменяющими частоты сайтов действия, либо с метилированием внешнего цитозина в полипептидной цепи [6]. Возможным механизмом изменения активности ферментов является и активация протеолитических ферментов, способствующих изменению работы генов, их кодирующих. Во всяком случае диссонанс в работе каскада естественных антиокислительных ферментов приводит к нарушению процессов нормальной утилизации активных форм кислорода, в частности, гидроксил анион радикала, ответственного за гетерогенность опухолевой ткани, к изменению транскрипционных факторов, контролирующих процессы апоптоза [11]. Известно также, что способность клеток к апоптозу определяет и уровень содержания витаминов А и Е, а их недостаток, что было обнаружено в нашем исследовании, снижает уровень апоптоза вплоть до его отмены [9]. Известно, что витамин А контролирует рост и цикл деления клеток рака, поэтому его недостаточность обусловливает повышенную пролиферацию последних [10].

Полученные нами результаты изучения свободнорадикальных процессов и показателей обоих звеньев антиокислительной защиты в ткани опухоли толстой кишки свидетельствуют о нарушении их функционирования вне зависимости от варианта роста опухоли и являются, по-видимому, патогенетическим моментом развития неоплазмы.

Список литературы

1. Дашков А.В. Клинико-лабораторные особенности первично-множественного рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2004. – 24 с.

2. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, И.А. Бондарь, В.А. Труфакин. – Новосибирск, 2008. – 284 с.

3. Пальмина Н.П. Антиоксиданты, тироксидное окисление липидов, протеинкиназа С и рак // Свободные радикалы и антиоксиданты в химии и биологии: тезисы докл. Юбил. конф., посв. 85-летию акад. Н.М. Эмануэля (Москва, 29 сент., 2-4 окт., 2000г.). – М., 2000. – С. 127–130.

4. Некоторые показатели свободнорадикальных процессов и антиокислительной системы ткани опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны при различных вариантах течения рака / Е.М. Франциянц, Н.В. Солдаткина, Л.А. Орловская, А.В. Дашков // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 2. – С. 38–42.

5. Шаталин Ю.В., Наумов А.А., Поцелуева М.М. Изменение состава клеточных популяций и уровня активных форм кислорода в крови и в асцитической жидкости опухоленосителя // Цитология. – 2010. – 52, № 2. – С. 131–135.

6. Bianchi M.S., Bianchi N.O., Bolzan A.D. Superoxide dismutase activity and superoxide dismutase – I gene metylation in normal and tumoral human breast tissues. //Cancer Genet. andCytogenet. – 1992. – 59, № 1. – P. 26–29.

7. Galeotti T., Massoti L., Borello S., Casali E. Oxy-radical metabolism and control of tumor growth // Xenobiotica. – 1991. – Vol.21. – P.1041–1051.

8. Holmes William F., Dawson Marcia I., Soprano Dianne Robert, Soprano Kenneth J. Induction of apoptosis in ovarian carcinoma cells by retinoic acid receptors // J. Cell. Physiol. – 2000. – 185, № 1. – P. 61–67.

9. Kazue Satoh et al. Induction of apoptosis by cooperative action of vitamins C and E // Anticancer Res. – 1998. – 18, № 6a. – P. 4371–4376.

10. Mira-y-Lopez Rafael et al. Retinol conversion to retinoic acid is impaired in brest cancer cell lines relative to normal cells // J. Cell. Physiol. – 2000. – 185, № 2. – P. 302–309.

11. Toyokuni S., Okamoto K., Yodoi J., Hiai H. Persistent oxidative stress in cancer //FEBS Letters. – 1995. – Vol. 358. – P. 1–3.

References

1. Dashkov A.V. Klinikolaboratornye osobennosti pervichnomnozhestvennogo raka molochnoj zhelezy: Avtoreferat dis. kand. med. Nauk, Rostov-na-Donu, 2004, 24 p.

2. Men'wikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. Okislitel'nyj stress Patologicheskie sostojanija i zabolevanija [Oxidative stress: Pathological conditions and diseases]. Novosibirsk, 2008. 284 p.

3. Pal'mina N.P. Tezisy dokl. Jubil. konf., posv.85-letiju akad. N.M. Jemanujelja. (Free radicals and antioxidants in chemistry and biology: Proc. Anniversary. Conf., dedicated. 85th anniversary of academician. NM Emanuel). Moscow, 2000. pp. 127–130.

4. Francijanc E.M., Soldatkina N.V., Orlovskaja L.A., Dashkov A.V. Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy. – Tumors of the female reproductive system, 2008, no. 2, pp. 38–42.

5. Shatalin Ju.V., Naumov A.A., Pocelueva M.M. Citologija. – Cytology, 2010, no. 2, pp. 131–135.

6. Bianchi M.S., Bianchi N.O., Bolzan A.D. Superoxide dismutase activity and superoxide dismutase – I gene metylation in normal and tumoral human breast tissues. //Cancer Genet. And Cytogenet. 1992. 59, no. 1. pp. 26–29.

7. Galeotti T., Massoti L., Borello S., Casali E. Oxy-radical metabolism and control of tumor growth // Xenobiotica. 1991. Vol. 21. pp. 1041–1051.

8. Holmes William F., Dawson Marcia I., Soprano Dianne Robert, Soprano Kenneth J. Induction of apoptosis in ovarian carcinoma cells by retinoic acid receptors // J. Cell. Physiol. 2000. 185, no. 1. pp. 61–67.

9. Kazue Satoh et al. Induction of apoptosis by cooperative action of vitamins C and E // Anticancer Res. 1998. 18, no. 6a. pp. 4371–4376.

10. Mira-y-Lopez Rafael et al. Retinol conversion to retinoic acid is impaired in brest cancer cell lines relative to normal cells // J.Cell.Physiol. 2000. 185, no. 2. pp. 302–309.

11. Toyokuni S., Okamoto K., Yodoi J., Hiai H. Persistent oxidative stress in cancer //FEBS Letters. 1995. Vol. 358. pp. 1–3.

Рецензенты:

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник ИАЗ ЮНЦ РАН, г. Ростов-на-Дону;

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.

УДК 616-092.18:616.7::616.06

ДЕФОРМИРУЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ И ОСОБЕННОСТИ ФОСФОЛИПИДНОГО СПЕКТРА ИХ МЕМБРАНЫ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННЫМ И ВЫРАЖЕННЫМ ПОСТПЕРФУЗИОННЫМ ГЕМОЛИЗОМ

Чумакова С.П.

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, e-mail: office@ssmu.ru

Проведено исследование состава липидной фазы мембраны эритроцитов и их деформируемости у больных ишемической болезнью сердца с умеренным и выраженным постперфузионным гемолизом (30 и 15 человек соответственно) до и после искусственного кровообращения (ИК). Показано, что развитие умеренного гемолиза сочетается с нормальной деформируемостью эритроцитов, избыточным содержанием в их мембране до операции холестерола (ХС), лизофосфатидилхолина (ЛФХ) и недостатком фосфатидилинозитола (ФИ), уровень которого после ИК нормализуется при увеличении доли фосфатидной кислоты (ФК). Формирование выраженной гемоглобинемии ассоциировано с низкой деформируемостью эритроцитов и некоторым увеличением доли ХС в цитолемме до операции при нормальном соотношении фракций фосфолипидов (вследствие высокого содержания молодых форм эритроцитов), что после ИК сменяется увеличением доли ЛФХ и ФК, дефицитом ФИ и фосфатидилхолина в мембране. Низкая деформируемость эритроцитов у больных с выраженным гемолизом не связана с нарушением структуры липидной фазы их мембраны, но ассоциирована с напряжением эритропоэза.

Ключевые слова: гемолиз, эритроциты, деформируемость эритроцитов, фосфолипиды, мембрана, искусственное кровообращение

DEFORMABILITY OF ERYTHROCYTES AND PECULIARITIES OF THE PHOSPHOLIPIDIC RANGE OF THEIR MEMBRANE IN CARDIOSURGICAL PATIENTS WITH MODERATED AND EXPRESSED POSTPERFUSION HEMOLYSIS

Chumakova S.P.

State budget educational institution of higher professional education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Tomsk, e-mail: office@ssmu.ru

Research of the lipidic phase structure of the erythrocyte membrane and erythrocyte deformability it patients with coronary heart disease with moderated and expressed postperfusion hemolysis (30 and 15 people respectively) before and after the cardiopulmonary bypass (CPB) was conducted. It was shown that development of moderated hemolysis is combined with normal deformability of erythrocytes, excess content of cholesterol (CH) and lysophosphatidylcholine (LPC) in their membrane before the operation and a shortage of phosphatidylinositol (PI), which level is normalized after the CPB with an increase in the amount of phosphatidic acid (PA). Formation of expressed hemoglobinemia is associated with low deformability of erythrocytes and some increase in the amount of CH in the cell membrane before the operation at a normal ratio of phospholipidic fractions (due to the high content of young forms of erythrocytes), which is replaced by an increase in the amount of LPC and PA, deficiency of PI and phosphatidylcholine in the membrane after the operation. Low deformability of erythrocytes in patients with expressed hemolysis is not connected with failure of the lipidic phase structure of their membrane, but it is associated with high tension of erythropoesis.

Keywords: hemolysis, erythrocytes, deformability of erythrocytes, phospholipids, membrane, cardiopulmonary bypass

В настоящее время искусственное кровообращение (ИК) является одной из наиболее часто применяемых методик в кардиохирургии, поскольку обеспечивает неподвижность операционного поля и дает возможность использования микрохирургической техники. Между тем длительная циркуляция крови в аппарате ИК сопровождается травмой ее форменных элементов и развитием внутрисосудистого гемолиза, чрезмерная выраженность которого чревата формированием почечной дисфункции, легочной гипертензии, гиперкоагуляции и полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде [2, 14].

В процессе экстракорпоральной перфузии клетки красной крови подвергаются влиянию ряда агрессивных факторов ИК (механическому повреждению, гипероксии, температурному градиенту и др.). Среди последних ведущей признана механическая травма эритроцитов, испытывающих как мощную сдвиговую деформацию в турбулентном потоке крови вблизи ветвления магистралей, фиксации канюль и соединения модулей, так и умеренные сдвиговые нагрузки при ламинарном движении крови в магистралях и оксигенаторе [2, 9, 14]. В этих условиях способность эритроцитов обратимо изменять свою форму при сохранении клеточного объема (деформируемость) может во многом определять их гемолитическую стойкость, которая в свою очередь зависит от структуры липидной фазы мембраны

эритроцитов и функционального состояния их цитоскелета [8]. Несмотря на общепринятую концепцию основополагающего вклада перфузиологического обеспечения в интенсивность интраоперационного гемолиза [2, 14], индивидуальные особенности структурно-функционального статуса эритроцитов у кардиохирургических больных могут быть значимым фактором, модулирующим выраженность постперфузионной гемоглобинемии.

Цель исследования: определить особенности структуры липидной фазы мембраны эритроцитов и ее роль в изменении деформируемости клеток у больных ишемической болезнью сердца, оперированных с применением идентичного перфузионного оборудования и проявляющих различную степень выраженности постперфузионного гемолиза.

Материал и методы исследования

В исследование вошло 45 больных (39 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 50 до 66 лет, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) с многососудистым поражением и перенесших операцию коронарного шунтирования с использованием ИК. Реваскуляризация миокарда проводилась в условиях нормотермии (36,07 ± 0,18 °С) и кристаллоидной кардиоплегии (Кустодиол, Германия). Экстракорпоральная перфузия осуществлялась на аппаратах ИК производства «Stokert» (Германия), оснащенных роликовыми насосами, с применением одноразовых мембранных оксигенаторов «Quadrox» (Швеция). Критериями исключения из исследования считали проведение у пациентов продленного после операции ИК, выполнение сочетанных операций, отказ от исследования.

В соответствии с обозначенной целью исследования проводили в двух группах пациентов, сформированных в зависимости от концентрации свободного гемоглобина в плазме крови после операции: с умеренным гемолизом (гемоглобинемия менее 40 мг/дл, 26 мужчин и 4 женщины) и с выраженным гемолизом (гемоглобинемия свыше 40 мг/дл, 13 мужчин и 2 женщины). Концентрация свободного гемоглобина в плазме крови 40 мг/дл была выбрана в качестве критерия распределения больных на группы, учитывая, что при гемоглобинемии свыше этого уровня наблюдаются клинические проявления внутрисосудистого гемолиза (прежде всего, желтуха) [3]. Больные двух групп сравнения были сопоставимыми по возрасту (в среднем 58,14 ± 1,29) и полу (87 % мужчин и 13 % женщин), функциональному классу стенокардии (III-IV) и продолжительности ИБС (4,81 ± 0,73 лет), но отличались по длительности ИК: при умеренном гемолизе 108,27 ± 7,51 мин, при выраженном 139,80 ± 13,17 мин ($p < 0,05$). В контрольную группу вошли 12 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группами больных ИБС, не страдающие патологией кардиоваскулярной системы, а также заболеваниями других систем органов в стадии обострения.

Материалом исследования служила гепаринизированная (50 ед./мл) венозная кровь. Из цельной крови готовили тонкие мазки, которые суправитально окрашивали 1,2 % раствором бриллиантового крезилового синего для подсчета количества ретикулоцитов [4]. Исследование уровня свободного гемоглобина в плазме крови проводили с помощью бензидинового метода [7]. Деформируемость эритроцитов определяли методом измерения начальной скорости фильтрации 2 % взвеси эритроцитов в ресуспендирующей среде (раствор Рингера + глюкоза 1 мг/мл + альбумин 5 мг/мл + HEPES, pH = 7,4) через ацетатцеллюлозную мембрану типа МФАС–П с диаметром пор 2,4–4,5 мкм (ЗАО НТЦ «Владипор», г. Владимир) и диаметром диска 14 мм, регистрируя время образования 200 мкл фильтрата и рассчитывая индекс ригидности эритроцитов [5]. Мембраны эритроцитов выделяли путем гипоосмотического лизиса [11], липидный экстракт получали по методу J. Folch и соавт. [12]. Определяли общее содержание фосфолипидов (ФЛ) по содержанию липидного фосфора [4] и уровень общего холестерола в выпаренных экстрактах ферментативным методом **с** помощью коммерческого набора Новохол А («Вектор-Бэст», г. Новосибирск). Фосфолипидный спектр мембраны эритроцитов изучали с помощью тонкослойной хроматографии, разделяя фракции ФЛ в системе хлороформ : метанол : вода (32:12,5:2) на пластинках «Silufol UV254». Идентификацию фракций осуществляли с использованием стандартов «Sigma». Все исследования проводили двукратно: непосредственно до операции и через 1 ч после завершения ИК.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ «Statistica 8.0» и «Excel 2007». Для каждой выборки вычисляли $\overline{X}$ – среднее арифметическое и m – ошибку среднего. Для проверки гипотезы о нормальном законе распределения использовался тест Шапиро–Уилка. Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок и непараметрических критериев Манна–Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для зависимых выборок). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований было показано, что концентрация свободного гемоглобина в плазме крови и содержание ретикулоцитов в крови у больных ИБС обеих групп сравнения превышали контрольные значения не только после операции, но и до ее проведения (табл. 1). Последнее, видимо, отражает дисфункцию эритроцитов на фоне атеросклероза, ведущую к их ускоренной гибели и компенсаторной активации эритропоэза [6]. При этом установленные изменения в наибольшей степени выявлялись у пациентов с выраженным постперфузионнным гемолизом, чем в альтернативной группе больных. После операции у пациентов обеих групп сравнения уровни гемоглобинемии и ретикулоцитов в крови еще более возрастали по отношению к исходным значениям (см. табл. 1).

Примечательно, что многократное увеличение первого показателя у больных с выраженной гемоглобинемией сочеталось лишь с некоторым повышением численности ретикулоцитов в крови, в то время как в альтернативной группе пациентов данные параметры изменялись в равной степени. Поскольку поступление ретикулоцитов в кровь всего через несколько часов после начала операции связано с наличием в костном мозге некоторого резерва этих клеток, дозревающих после энуклеации оксифильных нормобластов [1], то недостаточность данной реакции у больных с выраженной гемоглобинемией свидетельствует о дооперационном истощении костномозгового резерва молодых форм эритроцитов.

Таблица 1

Содержание ретикулоцитов в крови и свободного гемоглобина в плазме крови, а также деформируемость эритроцитов, количество холестерола и фосфолипидов в их мембране у больных ишемической болезнью сердца до и после операции с искусственным кровообращением ($\overline{X} \pm m$)

Показатели	Здоровые доноры (n = 12)	Больные с умеренным постперфузионным гемолизом (n = 30)		Больные с выраженным постперфузионным гемолизом (n = 15)	
		До операции	После операции	До операции	После операции
Концентрация свободного гемоглобина, мг/дл	6,35 ± 0,81	10,71 ± 0,82 $p_к$ < 0,05	22,15 ± 1,30 $p_к$ < 0,01 p_1 < 0,01	12,57 ± 1,09 $p_к$ < 0,01	56,02 ± 5,16 $p_к$ < 0,001 p_1 < 0,001 p_2 < 0,01
Содержание ретикулоцитов в крови, ‰	6,22 ± 0,79	10,75 ± 0,67 $p_к$ < 0,05	18,11 ± 0,94 $p_к$ < 0,05 p_1 < 0,05	12,35 ± 0,83 $p_к$ < 0,05 p_2 < 0,05	16,64 ± 1,39 $p_к$ < 0,05 p_1 < 0,05
Индекс ригидности эритроцитов, усл.ед.	76,68 ± 10,31	83,68 ± 13,90	72,96 ± 9,68	144,02 ± 16,57 $p_к$ < 0,05 p_2 < 0,05	124,25 ± 16,08 $p_к$ < 0,05 p_2 < 0,05
Общее содержание холестерола, мг/мг белка	0,49 ± 0,02	0,66 ± 0,02 $p_к$ < 0,001	0,61 ± 0,03 $p_к$ < 0,01	0,58 ± 0,03 $p_к$ < 0,05 p_2 < 0,05	0,60 ± 0,03 $p_к$ < 0,05
Общее содержание фосфолипидов, мг/мг белка	0,52 ± 0,01	0,47 ± 0,02 $p_к$ < 0,05	0,49 ± 0,01 $p_к$ < 0,05	0,46 ± 0,02 $p_к$ < 0,05	0,43 ± 0,03 $p_к$ < 0,05
Соотношение холестерол/фосфолипиды	0,95 ± 0,04	1,39 ± 0,03 $p_к$ < 0,001	1,25 ± 0,03 $p_к$ < 0,001 p_1 < 0,05	1,24 ± 0,05 $p_к$ < 0,01 p_2 < 0,05	1,40 ± 0,06 $p_к$ < 0,001 p_1 < 0,05 p_2 < 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: $p_к$ – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров, p_1 – по сравнению с показателями у кардиохирургических больных до операции, p_2 – по сравнению с показателями у больных с умеренным гемолизом.

Следует отметить, что длительность ИК хотя и является важным фактором, определяющим степень интраоперационной гемоглобинемии [2, 14], массивный лизис эритроцитов у больных с выраженным гемолизом нельзя объяснить только большей продолжительностью экстракорпоральной перфузии: последняя лишь на 30% превышала таковую у пациентов с умеренной гемоглобинемией, в то время как уровень постперфузионной гемоглобинемии отличался в 2,5 раза. Возможно, до операции у больных ИБС с выраженным гемолизом имеет место качественный дефект эритроцитов, опосредующий снижение их гемолитической стойкости в условиях экстракорпорального кровообращения. Известно, что внутрисосудистое разрушение клеток крови во время ИК обусловлено турбулентным потоком крови и экстремальной по величине сдвиговой деформацией, действием струйных сил, сил гидродинамического удара, поверхностного натяжения, влиянием высокого гидростатического давления в насосах аппарата ИК и отрицательного давления в коронарном отсосе, которые проявляют-

ся в разной степени на различных участках экстракорпорального контура [14]. При этом поведение эритроцитов в потоке крови определяется их механической резистентностью и деформируемостью [8].

Как было показано в предыдущих исследованиях, механическая резистентность эритроцитов у больных с выраженным гемолизом соответствует норме и, следовательно, не может быть причиной повышенного разрушения клеток во время ИК [9]. Между тем деформируемость клеток красной крови у пациентов с выраженной гемоглобинемией оказалось пониженной: индекс ригидности эритроцитов (величина обратная деформируемости) превышал таковой у здоровых доноров и больных с умеренным гемолизом (см. табл. 1). Очевидно, недостаточная способность эритроцитов изменять свою форму при умеренных скоростях потока крови, близких к физиологическим, которая in vivo реализуется преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла [8], а in vitro – в оксигенаторе и фильтрах, обусловливает деструкцию клеток красной крови во время ИК. Причиной низкой деформируемости эритроцитов могут быть структурные аномалии цитоскелета или бислоя липидов эритроцитарной мембраны, в частности, высокое соотношение ХС/ФЛ [8].

Содержание ХС и соотношение ХС/ФЛ в мембране эритроцитов у больных ИБС обеих групп исследования оказалось повышенным как до, так и после операции (см. табл. 1), что вполне характерно для заболеваний, сопряженных с атеросклерозом [6]. Однако у больных с выраженным гемолизом глубина обнаруженных девиаций была меньшей, чем в альтернативной группе пациентов. Это, вероятно, объясняется более молодой популяцией циркулирующих эритроцитов у данной категории больных, у которых в дооперационном периоде был зарегистрирован ретикулоцитоз (см. табл. 1). Данное явление лежит и в основе нормального соотношения различных фракций ФЛ в эритроцитарной мембране до операции в изучаемой когорте пациентов (табл. 2), что само по себе удивительно при наличии клинически верифицированного атеросклероза коронарных артерий. Между тем, у больных с умеренной гемоглобинемией отмечалось высокое относительное содержание лизофосфатидилхолина (ЛФХ) при низком уровне фосфатидилинозитола (ФИ) в дооперационном периоде, что сочеталось с отчетливой тенденцией к увеличению доли ФС на фоне незначительного дефицита фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА) (см. табл. 2). Подобные изменения удельного содержания различных фракций ФЛ в эритроцитарной мембране свидетельствуют о типовой реакции клеток на повреждение при патологиях различного генеза [6].

Таблица 2

Относительное содержание отдельных фракций фосфолипидов в мембране эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца до и после операции с искусственным кровообращением ($\overline{X} \pm m$)

Показатели	Здоровые доноры (n = 12)	Больные с умеренным постперфузионным гемолизом (n = 30)		Больные с выраженным постперфузионным гемолизом (n = 15)	
		До операции	После операции	До операции	После операции
Лизофосфатидил-холин (ЛФХ), %	2,92 ± 0,15	6,10 ± 0,68 $p_к < 0,05$	4,64 ± 0,41 $p_к < 0,05$	2,72 ± 0,41 $p_2 < 0,05$	4,55 ± 0,69 $p_1 < 0,05$
Фосфатидил-инозитол (ФИ), %	10,55 ± 0,64	7,92 ± 0,30 $p_к < 0,05$	8,46 ± 0,58	9,47 ± 0,96	7,83 ± 0,56 $p_к < 0,05$
Сфингомиелин (СМ), %	15,2 ± 0,26	14,17 ± 0,99	13,01 ± 0,58	14,29 ± 1,31	14,62 ± 0,74
Фосфатидилхолин (ФХ), %	26,75 ± 1,07	24,55 ± 1,25	25,36 ± 1,02	26,33 ± 1,46	20,66 ± 0,59 $p_к < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Фосфатидилсерин (ФС), %	6,37 ± 0,68	9,24 ± 0,86	7,20 ± 1,13	5,69 ± 1,30	5,43 ± 1,13
Фосфатидил-этаноламин (ФЭА), %	23,61 ± 0,53	21,40 ± 1,61	21,77 ± 0,60	24,23 ± 0,91	24,92 ± 1,71
Фосфатидная кислота (ФК), %	14,59 ± 1,01	15,48 ± 1,74	19,56 ± 1,60 $p_к < 0,05$ $p_1 < 0,05$	16,14 ± 1,73	19,43 ± 1,00 $p_к < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Несмотря на то, что общее содержание ФЛ в мембране эритроцитов у больных ИБС было пониженным вне зависимости от выраженности постперфузионного гемолиза и этапа исследования (см. табл. 1), фосфолипидный спектр мембраны после операции существенно изменялся (см. табл. 2): при умеренной гемоглобинемии нормализовалось содержание ФИ, аналогичная тенденция отмечалась для ЛФХ, но возрастала доля фосфатидной кислоты; при выраженном гемолизе уровень ФИ и ФХ снижались на фоне увеличения доли ЛФХ и фосфатидной кислоты (ФК).

Учитывая неспособность эритроцитов к синтезу липидов и пути метаболизма мембранных ФЛ в клетке, можно предположить, что развитие умеренной гемоглобинемии ассоциировано с активацией фосфолипаз С и D, продуктом деятельности которых является ФК [6, 10, 13]. Формирование выраженной гемоглобинемии помимо аналогичной реакции, сопровождается активацией фосфолипазы A_2, осуществляющей деградацию ФЛ с образованием лизофракций [6, 10]. Поскольку фосфолипаза A_2 преимущественно гидролизует ФХ, а фосфолипаза D обладает исключительной специфичностью к этому ФЛ [10, 13], то сочетанная активация данных ферментов опосредует послеоперационное снижение уровня ФХ в эритроцитарной мембране у больных с выраженным гемолизом. Кроме того, потенцирующее действие в деградации ФХ оказывает свободнорадикальная модификация его молекул, которые богаты ненасыщенными двойными связями и выступают в роли главного субстрата в процессах липопероксидации [6, 13]. Гипероксия, неизбежно возникающая при ИК, приводит к активации ПОЛ, которая способствует пероксидации ФЛ в мембране эритроцитов и, как показано ранее, характерна только для выраженной гемоглобинемии [9, 14]. ФЛ, имеющие в составе гидропероксиды жирных кислот, особенно активно гидролизуются фосфолипазой A_2 [6, 10].

Уменьшение доли ФИ после ИК у пациентов с выраженным гемолизом, очевидно, связано с активацией фосфолипазы С, гидролизующей ФИ с образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерола, метаболизируемого далее до ФК [10]. У больных с умеренным гемолизом снижение ФИ после ИК не отмечается в силу либо меньшей активности фермента, либо более интенсивного поступления в кровоток молодых форм эритроцитов (ретикулоцитов, табл. 1), содержащих большое его количество.

Сопоставляя незначительные нарушения в структуре мембраны эритроцитов у больных с выраженным гемолизом (небольшое увеличение ХС/ФЛ-коэффициента и нормальное соотношение отдельных фракций ФЛ) с почти двукратным увеличением индекса ригидности клеток, приходится констатировать, что дефекты липидной фазы эритроцитарной мембраны не обусловливают низкую деформируемость клеток красной крови у данной категории пациентов. Вероятно, основную роль в нарушении механизмов обратимой трансформации клетки играет несостоятельность цитоскелета. Белки цитоскелета, как и остальные протеины эритроцитов, синтезируются только в ходе эритропоэза, активация которого сопровождается сокращением генерационного времени эритрокариоцитов, необходимого для наработки всех компонентов клетки [1]. Очевидно, высокая напряженность эритропоэза до операции у больных с выраженным гемолизом (ретикулоцитоз при сокращении костномозгового резерва ретикулоцитов) определяет дефицит белков цитоскелета и низкую деформируемость эритроцитов.

Выводы

1. Вне зависимости от выраженности постперфузионного гемолиза и этапа периоперационного периода структура мембраны эритроцитов у больных ИБС характеризуется дефицитом общих ФЛ, а также высоким содержанием ХС и повышенным соотношением ХС/ФЛ, наиболее выраженными у больных с умеренной гемоглобинемией (до операции), у которых после ИК ХС/ФЛ-коэффициент снижается, а при выраженном гемолизе – возрастет.

2. Развитию умеренного гемолиза предшествуют значительные изменения фосфолипидного спектра мембраны эритроцитов до операции с избыточным содержанием ЛФХ и дефицитом ФИ, уровень которого после ИК нормализуется при аналогичной тенденции ЛФХ. Формирование выраженной гемоглобинемии ассоциировано с нормальным соотношением фракций ФЛ в эритроцитарной мембране до операции (вследствие высокого содержания молодых форм эритроцитов), что после ИК сменяется увеличением доли ЛФХ, дефицитом ФИ и ФХ в цитолемме. Содержание ФК в мембране эритроцитов после операции возрастает независимо от выраженности гемолиза.

3. Больным с выраженной гемоглобинемией свойственна низкая деформируемость эритроцитов (в отличие от нормального показателя пациентов с умеренным гемолизом), которая не связана с нарушением структуры липидной фазы мембраны эритроцитов, но ассоциирована с высокой напряженностью

эритропоэза, которая может сопровождаться дефицитом белков цитоскелета.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта «Механизмы нарушений гемолитической стойкости эритроцитов к факторам экстракорпоральной перфузии» (соглашение № 12-04-31655/12 от 16.10.2012).

Список литературы

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3 т. – 3-е изд. переработанное и дополненное. – М.: Ньюдиамед, 2003. – Т. 3. – 416 с.

2. Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А. Интраоперационное повышение концентрации свободного гемоглобина в плазме крови (гемолиз) в кардиохирургии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 6. – С. 60–63.

3. Дуткевич И.Г. Тактика экстренной диагностики и лечения гемолитических гемотрансфузионных осложнений // Вестник хирургии. – 2007. – Т. 166, № 6. – С. 77–80.

4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – 495 с.

5. Фильтрационное исследование деформируемости эритроцитов / И.Л. Лисовская, В.М. Витвицкий, Ф.И. Атауллаханов и др. // Гематология и трансфузиология. – 1993. – Т. 38, № 2. – С. 12–15.

6. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. – 202 с.

7. Рождественская М.А. Определение гемоглобина в плазме консервированной крови // Актуальные вопросы переливания крови. – 1955. – № 4. – С. 55.

8. Сторожок С.А., Санников А.Г., Захаров Ю.М. Молекулярная структура мембран эритроцитов и их механические свойства. – Тюмень: Изд-во Тюм. ун-та, 1997. – 140 с.

9. Факторы внутрисосудистого гемолиза у кардиохирургических больных после операций с искусственным кровообращением / С.П. Чумакова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий и др. // Вестник РАМН. – 2012. – № 7. – С. 15–19.

10. Canonne J., Froidure-Nicolas S., Rivas S. Phospholipases in action during plant defense signaling // Plant Signal Behav. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 13–18.

11. Dodge J.T., Mitchell C., Hanahan D.J. et al. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghost of human erythrocytes // Archives Biochem Biophys. – 1963. – Vol. 100, № 1. – P. 119–130.

12. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley A.G. A simple method for the isolation and purification of total lipid from animal tissues // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol. 226, Suppl. 1. – P. 497–509.

13. Peng X., Frohman M.A. Mammalian phospholipase D physiological and pathological roles // Acta Physiol (Oxf). – 2012. – Vol. 204, № 2. – P. 219–26.

14. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm // The J. of Extra Corporeal Technology. – 2008. – Vol. 40, № 4. – P. 257–267.

References

1. Vorob'ev A.I. Rukovodstvo po gematologii: v 3t. 3-e izd. pererabotannoe i dopolnennoe. M.: N'judiamed, 2003. T. 3. 416 p.

2. Dement'eva I.I., Morozov Ju.A., Charnaja M.A. Intraoperacionnoe povyshenie koncentracii svobodnogo gemoglobina v plazme krovi (gemoliz) v kardiohirurgii. Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2008. no. 6. pp. 60–63.

3. Dutkevich I.G. Taktika jekstrennoj diagnostiki i lechenija gemoliticheskih gemotransfuzionnyh oslozhnenij. Vestnik hirurgii. 2007. T.166, no. 6. pp. 77–80.

4. Kamyshnikov V.S. Spravochnik po kliniko-biohimicheskoj laboratornoj diagnostike. Minsk: Belarus', 2000. T. 2. 495 p.

5. Lisovskaja I.L., Vitvickij V.M., Ataullahanov F.I. i dr. Fil'tracionnoe issledovanie deformiruemosti jeritrocitov // Gematologija i transfuziologija. 1993. T. 38, no. 2. pp.12-15.

6. Novitskiy V.V., Rjazantseva N.V., Stepovaja E.A. Fiziologija i patofiziologija jeritrocita. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta, 2004. 202 p.

7. Rozhdestvenskaja M.A. Opredelenie gemoglobina v plazme konservirovannoj krovi. Aktual'nye voprosy perelivanija krovi. 1955. no. 4. p. 55.

8. Storozhok S.A., Sannikov A.G., Zaharov Ju.M. Molekuljarnaja struktura membran jeritrocitov i ih mehanicheskie svojstva. Tjumen': Izd-vo Tjum. un-ta, 1997. 140 p.

9. Chumakova S.P., Urazova O.I., Novitskiy V.V. i dr. Faktory vnutrisosudistogo gemoliza u kardiohirurgicheskih bol'nyh posle operacij s iskusstvennym krovoobrashheniem. Vestnik RAMN. 2012. no. 7. pp. 15–19.

10. Canonne J., Froidure-Nicolas S., Rivas S. Phospholipases in action during plant defense signaling. Plant Signal Behav. 2011. Vol. 6, no. 1. pp. 13–18.

11. Dodge J.T., Mitchell C., Hanahan D.J. et al. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghost of human erythrocytes. Archives Biochem Biophys. 1963. Vol. 100, no 1. pp. 119–130.

12. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley A.G. A simple method for the isolation and purification of total lipid from animal tissues. J. Biol. Chem. 1957. Vol. 226, no. 1. pp. 497–509.

13. Peng X., Frohman M.A. Mammalian phospholipase D physiological and pathological roles. Acta Physiol (Oxf). 2012. Vol. 204, no. 2. pp. 219–26.

14. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm. The J. of Extra Corporeal Technology. 2008. Vol. 40, no. 4. pp. 257–267.

Рецензенты:

Петрова И.В., д.б.н., профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск;

Дмитриева А.И., д.м.н., заведующая диагностическим отделением ОГБУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.

УДК 612.15:612.82:616.717/.718-001

ВЛИЯНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ И ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ИХ КРОВОСНАБЖЕНИЕ И ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭТИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

[1]Щуров В.А., [2]Берг М.Д.

[1]ФГБУ «РНЦ «Восстановительная травматологи и ортопедия» им. Г.А. Илизарова»;
[2]ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера»,
Пермь, e-mail: Shchurovland@mail.ru

Исследована скорость кровотока по артериям конечностей и средней артерии мозга у 34 больных с острой травмой одной из конечностей, у 18 пациентов в процессе оперативного удлинения конечности и у 49 больных с последствиями инсульта мозга в процессе оперативной пластики костей свода черепа. При лечении по Илизарову больных с переломами костей выявлено ускорение кровотока по средней мозговой артерии противоположной стороны. Реакция избирательного перераспределения кровотока по артериям мозга появляется через неделю после травмы по мере уменьшения действия болевого фактора. Появление и выраженность реакции выше у больных молодого возраста, исчезает после 55 лет и может служить объективным критерием адекватности реакции организма на внешние повреждающие воздействия. Неадекватное снижение мозгового кровотока в период оперативного лечения характерно для больных с врожденными аномалиями развития конечностей. После инсульта мозга скорость кровотока по средней мозговой артерии снижена на пораженной стороне и повышена на интактной. В отдаленные сроки после оперативного вмешательства на костях свода черепа скорость кровотока на пораженной стороне мозга продолжает снижаться.

Ключевые слова: кровоснабжение мозга, перелом костей, инсульт

EFFECT OF INJURIES AND DISEASES OF THE LIMBS AND THE BRAIN ON THEIR BLOOD SUPPLY AND THE RELATIONSHIP OF THESE INDICATORS

[1]Shchurov V.A., [2]Berg M.D.

[1]Russian Ilizarov scientific center for restorative traumatology and orthopaedics;
[2]Perm State Medical Academy. a. E.A. Vagner, Perm, e-mail: Shchurovland@mail.ru

Investigated the rate of blood flow through the arteries of the limbs and middle cerebral arteries in 34 patients with acute injury of one of the limbs, 18 patients in the operative limb lengthening and 49 patients with stroke in the brain operational bones of the skull. In the treatment of patients with Ilizarov bone fractures detected acceleration of blood flow in the middle cerebral artery of the opposite side. The reaction of the electoral redistribution of blood flow through the arteries of the brain appears a week after the injury, with the decline of the pain-factor. The occurrence and severity of the reaction is higher in young patients, disappears after 55 years, and may serve as an objective criterion for the adequacy of the reaction of the organism to external damaging influences. Inadequate reduction of cerebral blood flow during surgery typical of patients with congenital malformations of the limbs. After a stroke the brain blood flow to the middle cerebral artery is reduced on the affected side and increased on the intact. In the long-term period after surgery on the bones of the cranial blood flow on the affected side of the brain continues to decline.

Keywords: blood flow to the brain, broken bones, insult

Разрабатывая положения своего учения, академик Г.А. Илизаров [1] эмпирически и экспериментально искал теоретическое подтверждение выдвинутым им и проверенным на практике основным принципам управления регенераторным процессом при лечении заболеваний и травм конечностей. Это принципы максимально щадящего отношения к тканям, точной репозиции и надежной фиксации костных отломков, адекватного их кровоснабжения и дозированного воздействия функциональной нагрузки. Важнейшим индикатором адекватности внешних воздействий на организм пациентов была оценка их самочувствия, функциональной активности и состояния конечности.

Проведенные ранее исследования позволили нам обнаружить при лечении по Илизарову переломов костей конечностей стойкое увеличение скорости кровотока (СК) в средней мозговой артерии (СМА) контрлатеральной стороны [2]. Известно, что у здоровых людей СК по СМА после легкой физической нагрузки увеличивается на 35,6% [3], а при достижении пороговой мощности нагрузки может произойти её неадекватное снижение [4].

Настоящее исследование выполнено с целью дальнейшего изучения обнаруженного феномена стойкого увеличения скорости кровотока по СМА при травмах нижних и верхних конечностей и костей свода черепа, определения влияния на этот эффект возрастных изменений реактивности организма и значения феномена для оценки состояния организма больных.

Материалы и методы исследования

Определялась скорость кровотока (СК) по артериям конечностей (датчик на 8 МГц), а также средним мозговым артериям с обеих сторон (датчик на 2 МГц)

с помощью компьютеризированного диагностического комплекса «Ангиодин-2КМ» производственного объединения «БИОСС» (Россия). Известно, что СК по СМА обеспечивает кровоснабжение теменной и височной областей головного мозга. Функциональные возможности сосудистой системы оценивались по величине индекса вазомоторной реактивности при проведении проб с апное и гиперпное.

Обследовано 34 больных в возрасте от 14 до 86 лет с закрытыми переломами костей сегмента одной из конечностей (голени, бедра или плеча) в условиях лечения по Илизарову. Также обследовано 18 больных от 5 до 29 лет с врожденным отставанием в росте одной из конечностей до и во время её оперативного удлинения по Илизарову на 3–7 см. Кроме того, обследованы 39 больных с ишемическими нарушениями кровоснабжения мозга (средний возраст 49 ± 1,5 лет) и 10 больных с посттравматическими повреждениями мозга (29 ± 2 года), приведшими к развитию гемипарезов, нарушению чувствительности, ходьбы и речи. Больные обследованы до лечения, в процессе применения оперативной пластики костей свода черепа в клинике нейрохирургии, проводимой с целью стимуляции кровоснабжения мозга и в различные сроки после окончания хирургического лечения. В контрольную группу вошли 32 здоровых обследуемых (средний возраст – 38 лет).

Дополнительно проводили психофизиологическое тестирование больных по шкале SF-36 с целью оценки самими больными степени влияния болевого фактора на самочувствие, настроение и способность заниматься повседневной деятельностью.

Результаты исследования и их обсуждение

У обследуемых контрольной группы скорость кровотока по СМА составила справа 90 ± 5 см/с, слева – 95 ± 5 см/с. Коэффициент асимметрии между показателями равнялся 6 %.

У обследуемых с заболеваниями и травмами одной из конечностей в процессе лечения между показателями СК по магистральным артериям этой конечности и СК по СМА контрлатеральной стороны выявлена линейная взаимосвязь. При увеличении СК по артериям травмированной конечности возрастал и показатель СК по СМА контрлатеральной стороны (рис. 1).

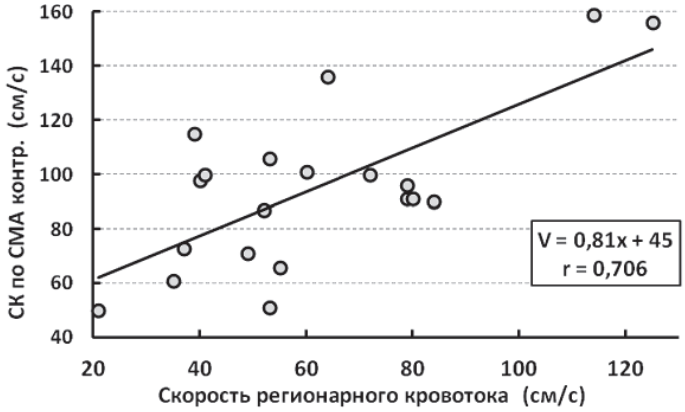


Рис. 1. Взаимосвязь скорости кровотока по регионарным артериям конечности и СК по СМА противоположной стороны мозга у пациентов с заболеваниями и травмами конечностей

У больных с переломом костей показатель СК по СМА контрлатеральной стороны был значительно выше, чем на стороне поврежденной конечности (табл. 1). Между показателями СК по СМА на стороне поврежденной конечности и на контрлатеральной стороне выявлены реципрокные взаимоотношения. При снижении СК по СМА на стороне травмы от 105 до 80 см/с скорость кровотока по СМА на контрлатеральной стороне возрастала от 105 до 140 см/с.

Таблица 1

Скорость кровотока и индекс вазомоторной реактивности СМА в процессе лечения больных (M ± m)

Группы больных в процессе лечения	*n*	Возраст, годы	Скорость кровотока по СМА (см/с)			Индекс вазомоторной реактивности (%)	
			Сторона повреждения	Контрлатеральная	$СМА_{контр}$/ $СМА_{больной}$	Сторона повреждения	Контрлатеральная
Переломов плечевой кости	18	39 ± 4	68 ± 5	96 ± 8	141 %	58 ± 12	52 ± 10
Врожденного укорочения голени	18	20 ± 3	97 ± 7	93 ± 8	96 %	49 ± 8	47 ± 7

Установлена зависимость соотношения СК по средним мозговым артериям на контрлатеральной стороне и стороне повреждения от возраста пациентов. С увеличением возраста больных с травмами конечности величина относительной СК по СМА контрлатеральной стороны снижалась. Возрастное снижение величины соотношения скоростей кровотока приводило к тому, что наступал момент, когда оно становилось менее 100%. Момент, когда СК на контрлатеральной стороне мозга становилась ниже, чем на стороне повреждения наступал у больных с переломами костей конечностей в среднем после 55 лет (рис. 2). По мере сращения перелома костей у больных происходила нормализация кровотока в артериях конечности, и соответственно исчезал эффект избирательного перераспределения СК по СМА.

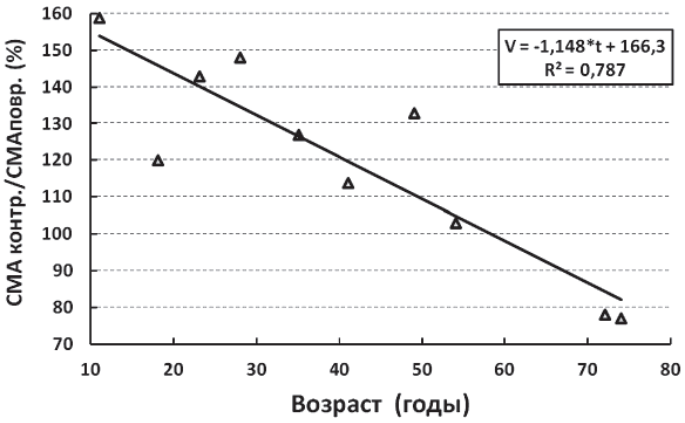


Рис. 2. Возрастная динамика соотношения СК по СМА интактной и травмированной сторон при переломах костей конечностей

Оценивая при психофизиологическом тестировании степень ограничивающего действия на повседневную деятельность пациентов фактора боли, было выявлено его влияния на величину относительной СК по СМА контрлатеральной стороны. Чем менее выражено влияние болевого фактора на повседневную деятельность пациентов, тем выше относительная величина СК по СМА контрлатеральной стороны. При этом в период оперативного лечения конечности по Илизарову ограничивающее действие фактора боли несравненно больше (рис. 3). Величина относительной СК по СМА также взаимосвязана и с другими параметрами самооценки психического здоровья больных (настроения, самочувствия, работоспособности).

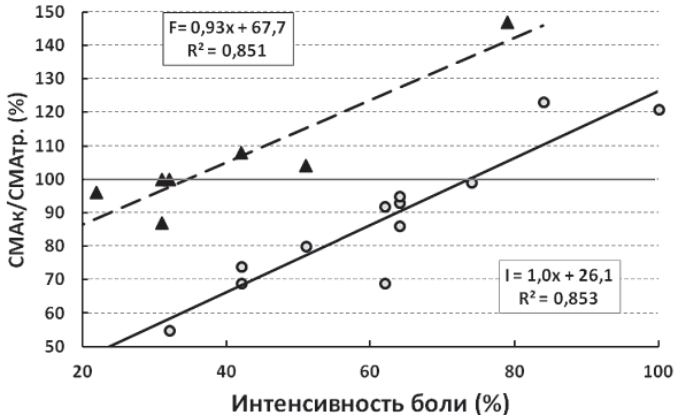


Рис. 3. Зависимость относительной величины СК по СМА контрлатеральной стороны от степени отсутствия влияния болевого фактора у больных до (I) и в процессе оперативного лечения (F)

У больных с врожденной задержкой роста одной из конечностей, несмотря на относительно меньшие её размеры, средние значения линейной СК по региональным артериям с обеих сторон практически одинаковы, поскольку площадь поперечного сечения артерий отстающей в росте конечности относительно меньше, чем интактной

в среднем на 24 %, и находилась в прямой зависимости от степени снижения сократительной способности мышц [5, 6]. При этом индекс вазомоторной реактивности СМА у больных этой группы был относительно нормы снижен на 30 %.

Особенностью реакции артерий мозга у пациентов этой группы было то, что в период оперативного удлинения конечности по Илизарову СК по СМА контрлатеральной стороны мозга не повышалась, а снижалась на 31 % и лишь в период нейтральной фиксации начинала увеличиваться. Зависимость величины соотношения СК по СМА от сроков лечения (t, дни) можно описать уравнением регрессии: $V = 0{,}77 \cdot t + 35{,}9$; $r = 0{,}731$. Снижение относительной величины СК по СМА контрлатеральной стороны нельзя объяснить неадекватно большим объёмом патологической афферентации в период дистракции, поскольку, например, при такой же методике удлинения голени у больных с последствиями травм и фосфат-диабетом (8 чел.) наблюдался прирост СК по СМА контрлатеральной стороны, величина которого составила 40 % ± 10.

По-видимому, регенераторные возможности тканей конечности, определяемые в том числе интенсивностью их кровоснабжения, уменьшаются не только по мере увеличения возраста пациентов, что согласуется с положением второго закона регенерации Ч. Дарвина [7], но они также относительно ниже у людей с врожденными заболеваниями конечностей. Причина такого нарушения не столько в изменениях свойств самих тканей пораженных конечностей, сколько в изменении реактивности соответствующих мозговых структур, неадекватно реагирующих на внешние воздействия.

У больных с последствиями инсульта СК по СМА в острый период заболевания (первые месяцы) выше на стороне кровоизлияния, однако на протяжении пяти последующих лет она больше на интактной стороне мозга (рис. 4). Значения относительной величины СК по СМА контрлатеральной стороны снижались по мере увеличения возраста больных:

$$Vr = 146{,}1 - 0{,}59 \cdot T;\ (r = -0{,}607).$$

При этом выравнивание показателей на двух сторонах мозга происходило к 78 годам.

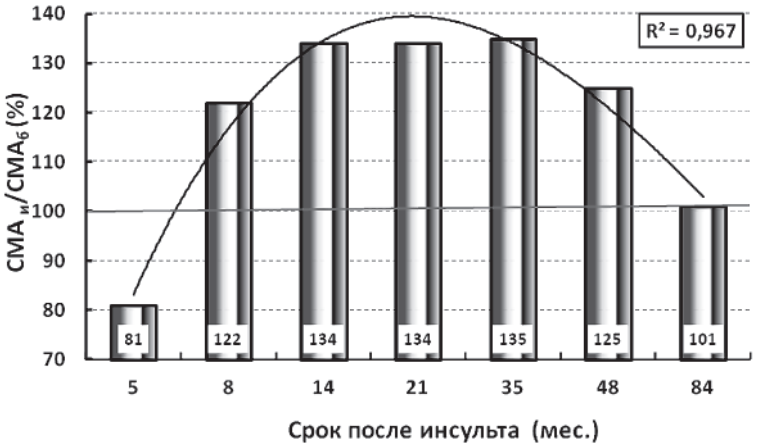


Рис. 4. Динамика соотношения СК по СМА на интактной и пораженной сторонах головного мозга у пациентов с последствиями инсульта

После осуществления операции краниостеопластики, выполняемой для стимуляции кровоснабжение зоны поражения мозга на протяжении первых недель периода дистракции по методу Илизарова костного отщепа СК по СМА на интактной стороне мозга становилась относительно меньше (табл. 2). К окончанию периода лечения показатели кровотока на обеих сторонах мозга выравнивались. С увеличением сроков функциональной реабилитации после окончания периода лечения (T, мес.) соотношение показателей СК на интактной и пораженной сторонах мозга повышалось: $Vr = 82{,}3 + 3{,}98 \cdot T$; $r = 0{,}954$.

У больных с последствиями черепно-мозговой травмы показатели СК по СМА в процессе оперативного лечения не выходили за границы возрастной нормы. По мере увеличения сроков после окончания лечения (T, месс.) наблюдалось снижение СК по СМА поврежденной стороны: $Vp = 77{,}9 - 3{,}04 \cdot T$; ($r = 0{,}565$). Величина СК по СМА поврежденной стороны оказалась ниже, чем по СМА контрлатеральной на 18 %.

Таблица 2

Скорость кровотока по артериям мозга у больных с последствиями инсульта (M ± m)

Период лечения	*n*	Контрлатеральная сторона			Сторона поражения		
		Передняя	Средняя	Задняя	Передняя	Средняя	Задняя
До лечения	49	80 ± 5,4	**84** ± 5,2	57 ± 4,3	66 ± 3,9	**72** ± 4,9	60 ± 3,0
Период лечения	25	62 ± 5,7	**74** ± 5,1	55 ± 6,9	70 ± 5,7	**83** ± 9,3	67 ± 6,4
Сразу после лечения	23	74 ± 9,4	**82** ± 9,0	63 ± 7,6	74 ± 7,4	**73** ± 9,9	54 ± 6,7
Отдаленные результаты	6	84 ± 21	**118** ± 22	88 ± 21	93 ± 9	**106** ± 15	79 ± 14

Была предпринята попытка исследовать взаимосвязь между показателями СК по СМА и сократительной способностью мышц нижних конечностей. С помощью разработанного нами динамометрического стенда [8] оказалось возможным измерить максимальный момент силы мышц пораженной конечности у 75 % больных. Однако не удалось выявить положительного влияния увеличения СК по СМА пораженной стороны мозга на силу соответствующих групп мышц. Более того, сила мышц кистевого схвата оказалась тем меньше, чем выше было СК по СМА пораженной стороны: $F = 41{,}7 - 1{,}01 \cdot x$; ($r = 0{,}826$).

По-видимому, динамика и исход лечения заболеваний и травм определяется не только состоянием тканей данной конечности, но и состоянием регулирующих центров головного мозга, при адекватной реакции которых в период лечения осуществляется избирательное перераспределение скорости кровотока. Происходящие при этом изменения в состоянии центров головного мозга, по-видимому, не только отражают изменения в состоянии тканей конечности, но и оказывают на них трофическое влияние. Такое перераспределение кровотока в соответствующих центрах головного мозга формируется через несколько дней после травмы, а после инсульта – через несколько месяцев. Выраженность изменений зависит от динамики возрастной реактивности организма.

Анализируя СК по СМА, мы нашли объективный индикатор адекватности взаимосвязи функционального состояния центров головного мозга и поврежденных периферических анатомических образований. Выявленная взаимосвязь процессов, происходящих в поврежденных органах и центрах головного мозга, согласуется с ранее выдвинутыми теоретическими положениями А.Д.Сперанского о роли центральной нервной системы в регуляции трофической функции органов [9].

Выводы

1. При лечении переломов костей скорость кровотока увеличивается не только по артериям травмированной конечности, но и по средней мозговой артерии контрлатеральной стороны, достигая максимума через 2–3 недели после травмы. Величина обусловленного травмой конечности прироста скорости мозгового кровотока зависит от реактивности организма пациентов, снижающейся с возрастом пациентов.

2. Особенностью больных с врожденным отставанием одной из конечностей в росте является не повышение, а неадекватное снижение скорости кровотока по средней мозговой артерии контрлатеральной стороны в период дистракции. Такая реакция связана с функциональными нарушениями соответствующих структур головного мозга.

3. После инсульта мозга скорость кровотока по средней мозговой артерии снижена на пораженной стороне и повышена на интактной. В отдаленные сроки после оперативного вмешательства на костях свода черепа скорость кровотока на пораженной стороне мозга вновь продолжала снижаться.

Список литературы

1. Илизаров Г.А. Некоторые теоретические и клинические аспекты чрескостного остеосинтеза с позиций открытых нами общебиологических закономерностей // Экспериментально-теоретические и клинические аспекты чрескостного остеосинтеза, разрабатываемого в КНИИЭКОТ: Тезисы докл. междунар. конф. – Курган, 1986. – С. 7–12.

2. Shchurov V.A., Gubin A.V. The influence of trauma on the limb blood flow through the vessels of the brain. Czech Republic. Prague // Materialy VIII miedzynarodowey naukowy-practyczney konferencyu. – 2012. Medycyna. – Vol. 17. – P. 80–83.

3. Куликов В.Н., Доронина Н.Л. Реакция мозгового кровообращения на легкую физическую нагрузку // Физиол. человека. – 1999. – Т. 35. –№ 6. – С. 71–75.

4. Hellstrom G., Wahlgren N.G. Physical exercice increases middle cerebral artery blood flow velocity // Neurosurg. Rev. – 1993. – Vol. 16. – № 2. – P. 151.

5. Щуров В.А. Анализ факторов, определяющих объёмную скорость кровотока голени при лечении заболеваний конечностей по Илизарову / В.А. Щуров, Т.И. Долганова, Е.Н. Щурова, Л.Ю. Горбачёва // Травматол., ортопед. России. – 1994. – no. 2. – С. 91–96.

6. Щуров В.А. Диаметр артерий и масса кровоснабжаемых тканей // Детская и подростковая реабилитация. – 2009. no. 1 (12). – С. 28–31.

7. Shchurov V.A., Muradisinov S.O. The second rule of regeneration and leg elongation of Ilizarov // Chir. Narz. Ruchu ortop. Pol. – 1994. – LIX. – Supl. 4. – P. 32–38.

8. Щуров В.А. Методика оценки сократительной способности мышц голени у больных женского пола с заболеваниями опорно-двигательной системы // Гений ортопедии. – 2003. – № 3. – С. 72–75.

9. Сперанский А.Д. Нервная трофика в теории и практике медицины. –М.: ВИЭМ, 1936. – 423 с.

References

1. Ilizarov G.A. Some theoretical and clinical aspects of transosseous osteosynthesis with open positions us general biological laws // Experimental and theoretical and clinical aspects of transosseous osteosynthesis, developed in KNIIEKOT: Proc. Intern. Conf. Kurgan. 1986. pp. 7–12.

2. Schurov V.A., Gubin A.V. The influence of trauma on the limb blood flow through the vessels of the brain. Czech Republic. Prague // Materialy VIII miedzynarodowey naukowy-practyczney konferencyu. 2012. Medycyna. Vol. 17. pp. 80–83.

3. Kulikov V.N., Doronin N.L Reaction stroke for light exercise // Human Physiology. 1999. T. 35. no. 6. pp. 71–75.

4. Hellstrom G., Wahlgren N.G. Physical exercice increases middle cerebral artery blood flow velocity // Neurosurg. Rev. 1993. Vol. 16. no. 2. pp. 151.

5. Schurov V.A., Dolganova T.I., Shchurova E.N., Gorbacheva L.Y. Analysis of the factors that determine the volumetric flow rate in the treatment of tibia by Ilizarov limb disorders // Traumat., Orthoped. Russia, 1994. no. 2. pp. 91–96.

6. Schurov V.A. The diameter of the arteries and perfused tissue mass / / Children's and adolescent rehabilitation, 2009. no. 1 (12). pp. 28–31.

7. Schurov V.A., Muradisinov S.O. The second rule of regeneration and leg elongation of Ilizarov / / Chir. Narz. Ruchu ortop. Pol. 1994. LIX. Supl. 4. pp. 32–38.

8. Schurov V.A. Assessment methodology contractility of leg muscles in female patients with diseases of the musculoskeletal system // The Genius of Orthopaedics, 2003. no. 3. pp. 72–75.

9. Speranski A.D. Trophic nervous in the theory and practice of medicine. M. VIEM. 1936. 423 p.

Рецензенты:

Сабирьянов А.Р., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия», г. Челябинск;

Дуров А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой адаптивной физической культуры ГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 23.01.2013.

УДК 611.12

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ СЕРДЦА ПЛОДА ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ

Быков С.В., Лященко Д.Н.

ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», Оренбург, e-mail: stbykov@gmail.com, lyaschenkod@mail.ru

Врожденные пороки сердца в структуре младенческой смертности занимают ведущее место, поэтому проблема ранней и качественной диагностики этих состояний является достаточно важной. Целью настоящего научного обзора явился анализ публикаций, посвященных проблеме пренатальной ультразвуковой оценки анатомии плода человека в норме. В ходе данной работы были рассмотрены последовательные изменения в технологиях эхокардиографии сердца плода в М- и В-режимах. Дальнейшее повышение требований к точности пренатальной диагностики потребовало внедрения в практику новых методов ультразвуковой визуалиализации сердца: 3 и 4D-режимов в сочетании с технологией пространственно-временной корреляции. Нормативные показатели анатомических структур сердца плода, полученные в ходе этих исследований, могут быть ценным инструментом в оценке патологии сердечно-сосудистой системы плода. Перспективным является получение данных о гестационной и половой изменчивости прижизненного строения сердца в раннем плодном периоде, формирование региональных номограмм.

Ключевые слова: пренатальная эхокардиография, сердце плода, пренатальный

FETAL ECHOCARDIOGRAPHY OF THE NORMAL HUMAN HEART

Bykov S.V., Lyashchenko D.N.

Orenburg State Medical Academy, Orenburg, e-mail: stbykov@gmail.com, lyaschenkod@mail.ru

Congenital heart malformations are responsible for most infant deaths, and it is important to make an early and accurate diagnosis of pathological states. The aim of this review was to explore the possibilities of ultrasound examining the normal fetal heart anatomy. Evolutionary trend from M-mode to B-mode was shown. Further improvement in the prenatal diagnosis of congenital heart desease required novel advanced imaging methods that could effectively provide cardiac information from the fetus. Three dimensional (3D) and 4D fetal echocardiography using spatio-temporal image correlation (STIC) became up-to-date quality standard for fetal heart evaluation. Normal values of constructed fetal cardiac dimensions using these technologies may be useful tool in the assessment of fetal cardiac abnormalities. This is a promising technique to gain information about the normal human heart and to develop gestational, regional and gender ranges.

Keywords: fetal echocardiography, fetal heart, ultrasonography, prenatal

Врожденная патология сердечно-сосудистой системы занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной смертности, пороки сердца выявляются с частотой 4–8 случаев на 1000 родов [1]. Ранняя и качественная оценка анатомических структур в пренатальном периоде во многом определяет успешность и эффективность дальнейшей кардиохирургической помощи. Проводя анализ литературы, посвященной дородовой визуализации сердечно-сосудистой системы плода человека, можно выделить общую тематику подавляющего числа работ. В них достаточно подробно описаны вопросы патологии строения, проблемы методологических подходов, повышающих эффективность диагностики данных состояний, описаны в большом количестве частные случаи и различные нозологические формы выявленных пороков. Однако хотелось бы акцентировать внимание на исследования в области нормальной прижизненной анатомии, поскольку это направление наиболее перспективно и востребовано в современных условиях.

Ультразвуковая диагностика стала одним из наиболее эффективных, доступных и массовых методов прижизненной оценки строения сердечно-сосудистой системы плода. Несмотря на сравнительно небольшую историю применения в практической медицине, цели и возможности данного диагностического направления постоянно менялись на протяжении последних десятилетий. Ультразвуковая диагностика прочно связана с уровнем технологического развития, поэтому точность оценки анатомических структур возрастает по мере внедрения новых методик: от М- и В-режимов до 3 и 4D-режимов, позволяющих проводить объемную реконструкцию органа в реальном времени.

Первые публикации об успешной ультразвуковой визуализации структур сердца плода можно отнести к 70-м годам XX века [2, 3, 4]. Были описаны потенциальные возможности пренатальной эхокардиографии в измерении желудочков сердца плода, левого предсердия и аорты, толщины миокарда, амплитуды движения створок клапанов сердца и ударного объема левого желудочка [5, 6].

В 1980 г. были опубликованы результаты по методологии ультразвукового исследования сердца плода, предложены опреде-

ленные анатомические срезы, позволяющие идентифицировать целый ряд структур сердца и магистральных сосудов [7]. Полученные данные были подтверждены секционными материалами плодов-абортусов 12–28 недель беременности. Одним из выводов данной работы явился тезис о необходимости оценки нормальной анатомии сердца плода, являющейся основой для успешной пренатальной диагностики врожденных пороков сердца.

Дальнейшее совершенствование ультразвуковых аппаратов, внедрение новых технологий, позволяющих получать двухмерное изображение сердца плода (В-режим) в сочетании с М-режимом и возможностью проведения измерений анатомических структур, вызвало повышенный интерес к этой теме в научной литературе. Был опубликован ряд статей о необходимости расширения объема рутинного ультразвукового акушерского исследования, в ходе которого предлагалось оценивать не только сердечную деятельность плода, но и анатомию сердечно-сосудистой системы [8, 9, 10, 11, 12]. Параллельно в научной литературе обсуждались вопросы не только описательной анатомии, но и морфометрии прижизненно визуализируемых структур сердца плода. Были проведены измерения правого и левого желудочков сердца, левого предсердия, толщины их миокарда, размеров корня аорты, кардио-торакальных индексов [13, 14, 15]. Ошибки в интерпретации измерений в М-режиме были уменьшены благодаря одновременному использованию В-режима, появилась возможность получения информации о вариантах нормального строения сердца плода и построения номограмм в зависимости от сроков беременности [16, 17. 18. 19]. Тем не менее в ультразвуковой оценке размеров правого и левого желудочков возникли некоторые разногласия: часть исследователей не находила подтверждения теории о преобладании правых отделов сердца у плода [20], другая часть публикаций указывала обратное [21]. Также сообщалось о высокой частоте ложно-положительных диагнозов при несоблюдении методики обследования [22], и об относительной точности измерений полученных при эхокардиографии [23].

В последующие годы были получены новые ультразвуковые данные о корреляции размеров аорты, легочного ствола и срока беременности, положения оси сердца плода [24, 25].

Дальнейшее улучшение качества визуализации при проведении пренатальной эхокардиографии, проведение трансвагинальных исследований позволили осуществлять оценку структур сердца в более ранние сроки беременности [26, 27, 28].

В 1992 году английскими исследователями было проведено одно из первых подробных исследований прижизненной анатомии сердца плода, в ходе которого были получены нормативные показатели ширины и длины левого и правого желудочков, диаметров митрального и трикуспидального клапанов, корня аорты и легочного ствола [29]. При выполнении данной работы исследователи столкнулись с рядом технических трудностей: для адекватной оценки анатомии сердца в М-режиме необходимо было добиваться перпендикулярного расположения изучаемой структуры к плоскости сканирования, что увеличивало время исследования или делало невозможным измерение. В дальнейшем эти проблемы были разрешены: в качестве рутинного инструмента в пренатальной эхокардиографии был предложен В-режим, для которого были получены свои показатели нормативных значений конечных диастолических размеров правого и левого желудочков, диаметров корня аорты, легочного ствола, поперечных размеров предсердий [30].

Внедрение прижизненной объемной реконструкции сердца плода открыло новые возможности при проведении ультразвуковых исследований. Первые публикации показали их высокую диагностическую ценность как при оценке нормальной анатомии, так и при наличии пороков развития сердечно-сосудистой системы [31, 32, 33, 34]. Некоторые сложности при воспроизводимости измерений сердечных структур в М- и В-режимах [35] возлагают на новые 3D и 4D-технологии большие надежды.

Работы в данном направлении представляют большой практической интерес, использование объемных методов при ультразвуковом исследовании обладает рядом преимуществ: меньшая зависимость полученных результатов от уровня подготовки оператора, в том числе благодаря возможности получения точно стандартизированных срезов, возможность отсроченной обработки и анализа информации без увеличения времени исследования, создание базы данных для верификации патологоанатомических, постнатальных диагнозов.

Большинство научных работ по ультразвуковой оценке нормальной анатомии сердца плода последних лет построены на сходных принципах: формирование статистически однородных групп обследуемых беременных женщин, использование современной ультразвуковой аппаратуры, поддерживающей современные технологии получения и обработки объемных изобра-

жений (Spatio-Temporal Imaging Correlation (STIC) – пространственно-временная корреляция изображений), проведение рутинной или расширенной эхокардиографии плода с сохранением информации в электронном виде, дальнейший отсроченный анализ полученных данных при помощи специализированного программного обеспечения.

В 2004 году было опубликовано одно из первых исследований с использованием технологий объемной ультразвуковой реконструкции, в ходе которого оценивалась масса желудочков сердца плода, начиная с 15 недель беременности [36]. В последующие годы проводились работы, посвященные измерению объемов сердца и легких [37], оценке значения углов между артериальным протоком и аортой, аортой и легочным стволом, установлением их взаимосвязи в различные гестационные сроки [38]. Необходимо отметить исследования анатомии межжелудочковой перегородки, в первых работах были представлены новые методики получения ее объемного изображения со стороны правого и левого желудочков [39], а затем была измерена ее площадь и толщина для оценки некоторых пороков сердечно-сосудистой системы и патологических состояний плода [40]. В 2009 году при помощи технологии STIC были получены нормативные значения размеров дуги аорты на уровне оцениваемого в ходе рутинного ультразвукового исследования среза через три сосуда, включающего легочный ствол, аорту и верхнюю полую вену [41].

Внедрение в клиническую практику нового режима, сочетающего технологию STIC и М-режим (cardio-STIC-M), позволило добиться более точных измерений анатомических структур сердца плода. В 2011 году была опубликована первая работа, основанная на данном методе [42], в ходе которой были получены нормативные значения поперечного диаметра сердца, внутренних диаметров правого и левого желудочков, толщины их стенок и межжелудочковой перегородки.

Таким образом, внедрение новых технологий помогает получить лучший уровень визуализации анатомических структур, и постановка диагноза требует более точных и проверенных данных. Представляется перспективным получение данных о гестационной и половой изменчивости прижизненного строения сердца в раннем плодном периоде, формирование региональных нормативов. К сожалению, публикаций российских исследователей в этом направлении найти не удалось.

Комплекс мер, направленных на снижение младенческой смертности, включающих совершенствование ранней кардиохирургической помощи, развитие фетальной хирургии, определяет новый качественный уровень пренатальной диагностики врожденных пороков развития, невозможный без четкого научного обоснования анатомических и топографических характеристик сердечно-сосудистой системы плода человека в норме в различные гестационные сроки. Совершенствование проводимой ультразвуковой диагностики врожденных пороков развития плода в условиях скрининга является одним из перспективных направлений современной медицины.

Список литературы/References

1. Allan L., Benacerraf B., Copel J.A. et al. Isolated major congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17:370–379.

2. Garrett W.J., Robinson D.E. Fetal heart size measured in vivo by ultrasound. Pediatrics 1970 Jul; 46(1): 25–7.

3. Winsberg F. Echocardiography of the fetal and newborn heart. Invest Radiol 1972 May-Jun; 7(3):152–8.

4. Egeblad H., Bang J., Northeved A. Ultrasonic identification and examination of fetal heart structures. J Clin Ultrasound 1975 Jun; 3(2): 95–105.

5. Demidov V.N. Possibility of using echography for determining the dimensions of the heart, the amplitude of cuspid valve movement, myocardial thickness and fetal heart stroke volume. Akush Ginekol (Mosk) 1979 Sep; (9): 31–3.

6. Yamaguchi D.T., Lee F.Y. Ultrasonic evaluation of the fetal heart. A report of experience and anatomic correlation. Am J Obstet Gynecol 1979 Jun 15; 134(4): 422–30.

7. Allan L.D., Tynan M.J., Campbell S., Wilkinson J.L., Anderson R.H. Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. Br Heart J 1980; 44: 444–51.

8. Strizhakov A.N., Medvedev M.V., Bunin A.T., Titchenko L.I. Echocardiographic study of the fetal heart in the 3d trimester. Akush Ginekol (Mosk) 1985 Apr; (4): 22–4.

9. DeVore G.R., Donnerstein R.L., Kleinman C.S., Platt L.D., Hobbins J.C. Fetal echocardiography. I. Normal anatomy as determined by real-time--directed M-mode ultrasound. Am J Obstet Gynecol. 1982 Oct 1; 144(3): 249–60.

10. Hata T., Yamamoto K., Kitao M. Prenatal fetal heart structures identified by two-dimensional echocardiography. Asia Oceania J Obstet Gynaecol. 1983 Mar; 9(1): 37–42.

11. Kleinman C.S., Weinstein E.M., Talner N.S., Hobbins J.C. Fetal echocardiography -applications and limitations. Ultrasound Med Biol. 1984 Nov-Dec; 10(6): 747–55.

12. Huhta J.C., Hagler D.J., Hill L.M. Two-dimensional echocardiographic assessment of normal fetal cardiac anatomy. J Reprod Med. 1984 Mar; 29(3): 162–7.

13. Roczen R.S. Fetal echocardiography: present and future applications. J Clin Ultrasound. 1981 May-Jun; 9(5): 223–9.

14. Filkins K.A., Brown T.F., Levine O.R. Real time ultrasonic evaluation of the fetal heart. Int J Gynaecol Obstet. 1981 Mar; 19(1): 35–9.

15. Wladimiroff J.W., McGhie J. Ultrasonic assessment of cardiovascular geometry and function in the human fetus. Br J Obstet Gynaecol. 1981 Sep; 88(9): 870–5.

16. Allan L.D., Joseph M.C., Boyd E., Cambell S., Tynan M. M-mode echocardiography in the developing human fetus. Br Heart J 1982; 47: 573–83.

17. Jeanty P., Romero R., Cantraine F., Cousaert E., Hobbins J.C. Fetal cardiac dimensions: a potential tool for the diagnosis of congenital heart defects. J Ultrasound Med. 1984 Aug; 3(8): 359–64.

18. Jeanty P., Romero R., Hobbins J.C. Nomogram for the biventricular dimension of the fetal heart. J Ultrasound Med. 1986 Jun; 5(6): 351–3.

19. Jordaan H.V. Cardiac size during prenatal development. Obstet Gynecol. 1987 Jun; 69(6): 854–8.

20. St John Sutton M.G., Raichlen J.S., Reichek N., Huff D.S. Quantitative assessment of right and left ventricular growth in the human fetal heart: a pathoanatomic study. Circulation. 1984 Dec; 70(6): 935–41.

21. Mandorla S., Narducci P.L., Bracalente B., Pagliacci M. Fetal echocardiography. A horizontal study of biometry and cardiac function in utero. G Ital Cardiol. 1986 Jun; 16(6): 487–95.

22. DeVore G.R., Platt L.D. The random measurement of the transverse diameter of the fetal heart: a potential source of error. J Ultrasound Med. 1985 Jul; 4(7): 335–41.

23. Allan L.D. Fetal echocardiography: confidence limits and accuracy. Pediatr Cardiol. 1985; 6(3): 145–6.

24. Comstock C.H. Normal fetal heart axis and position. Obstet Gynecol. 1987 Aug; 70(2): 255–9.

25. Angelini A., Allan L.D., Anderson R., Crawford D.C., Chita S.K., Ho S.Y. Measurements of the dimensions of the aortic and pulmonary pathways in the human fetus:a correlative echocardiographic and morphometric study. Br Heart J 1988; 60: 221–6.

26. Dolkart L.A., Reimers F.T. Transvaginal fetal echocardiography in early pregnancy: normative data. Am J Obstet Gynecol. 1991 Sep; 165(3): 688–91.

27. Bronshtein M., Siegler E., Eshcoli Z., Zimmer E.Z. Transvaginal ultrasound measurements of the fetal heart at 11 to 17 weeks of gestation. Am J Perinatol. 1992 Jan; 9(1): 38–42.

28. Allan L.D., Santos R., Pexieder T. Anatomical and echocardiographic correlates of normal cardiac morphology in the late first trimester fetus. Heart 1997; 77: 68–72.

29. Sharland G.K., Allan L.D. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echocardiography. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2 (1992) 175–181.

30. Shapiro I., Degani S., Leibovitz Z., Ohel G., Tal Y. and Abinader E.G. Fetal cardiac measurements derived by transvaginal and transabdominal cross-sectional echocardiography from 14 weeks of gestation to term. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12: 404–418.

31. Nelson T.R., Pretorius D.H., Sklansky M., Hagen-Ansert S. Three-dimensional echocardiographic evaluation of fetal heart anatomy and function: acquisition, analysis, and display. J Ultrasound Med. 1996 Jan; 15(1): 1–9.

32. Deng J., Gardener J.E., Rodeck C.H., Lees W.R. Fetal echocardiography in three and four dimensions. Ultrasound Med Biol. 1996; 22(8): 979–86.

33. Sklansky M.S., Nelson T.R., Pretorius D.H. Three-dimensional fetal echocardiography: gated versus nongated techniques. J Ultrasound Med. 1998 Jul; 17(7): 451–7.

34. Meyer-Wittkopf M., Cooper S., Vaughan J. and Sholler G. Three-dimensional (3D) echocardiographic analysis of congenital heart disease in the fetus: comparison with cross-sectional (2D) fetal echocardiography Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17: 485–492.

35. Simpson J.M. and Cook A. Repeatability of echocardiographic measurements in the human fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20: 332–339.

36. Bhat A.H., Corbett V., Carpenter N., Liu N., et. al. Fetal ventricular mass determination on three-dimensional echocardiography: studies in normal fetuses and validation experiments. Circulation. 2004; 110: 1054–1060.

37. Peralta C., Cavoretto P., Csapo B., Falcon O. and Nicolaides K.H. Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12–32 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27: 128–133.

38. Espinoza J., Gotsch F., Kusanovic J.P., et al. Changes in fetal cardiac geometry with gestation implications for 3- and 4-dimensional fetal echocardiography. J Ultrasound Med 2007; 26: 437–443.

39. Yagel S., Benachi A., Bonnet D., Dumez Y., Hochner-Celnikier D., Cohen S.M. et al. Rendering in fetal cardiac scanning: the intracardiac septa and the coronal atrioventricular valve planes. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 28(3): 266–274.

40. Rolo L.C., Nardozza L.M., Araujo E., Simioni C., Zamith M., Moron A.F. Reference Curve of the Fetal Ventricular Septum Area by the STIC Method: Preliminary Study. Arq Bras Cardiol 2011; 96(5): 386–392.

41. Udomwan P., Luewan S., Tongsong T. Fetal aortic arch measurements at 14 to 40 weeks' gestation derived by spatiotemporal image correlation volume data sets. J Ultrasound Med. 2009 Dec; 28(12): 1651–6.

42. Luewan S., Yanase Y., Tongprasert F., Srisupundit K. and Tongsong T. Fetal cardiac dimensions at 14–40 weeks' gestation obtained using cardio-STIC-M. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 37: 416–422.

Рецензенты:

Чемезов С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии им. С.С. Михайлова, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России, г. Оренбург;

Гелашвили П.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой морфологии и патологии, НОУ ВПО «Самарский медицинский институт "Реавиз"», г. Самара.

Работа поступила в редакцию 21.01.2013.

УДК 615.356:616-005.1-08

ВИТАМИН B_{12} И ГЕМОСТАЗ

Бышевский А.Ш., Волосатов А.А., Карпова И.А., Тарасов Д.Б., Шаповалов П.Я., Шаповалова Е.М., Шумкова М.В.

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

Анализ литературы пяти-шести последних десятилетий позволяет утверждать, что отсутствие, дефицит или избыток витамина B_{12}, обладающего антиоксидантными свойствами, модифицирует липидпероксидацию в тромбоцитах клетках, синтезирующих или депонирующих ряд факторов, способных инициировать гиперкоагулемию, ускорять внутрисосудистое свертывание крови и снижать или повышать толерантность к тромбину, т.е. изменять способность организма реагировать на тромбин, а также на воздействия, которые ускоряют его образование. В связи с этим сохраняется необходимость продолжать изучение связи между гемостазом и обеспеченностью организма кобаламином, обращая особое внимание на эффекты комбинированных гиповитаминозов – состояний, характерных для многих заболеваний, протекающих с наклонностью к тромбофилии или кровоточивости. Особенно существенно при лечении таких заболеваний, лечебный комплекс которых включают кобаламин в сочетании с другими витаминами.

Ключевые слова: кобаламин, гемостаз, гипертромбинемия

VITAMIN B_{12} AND HEMOSTASIS

Byshevsky A.S., Volosatov A.A., Karpova I.A., Tarasov D.B., Shapovalov P.Y., Shapovalova E.M., Shumkova M.V.

GBOU VPO «Tyumen State Medical Academy» of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, e-mail: tgma@tyumsma.ru

Analysis of the literature of five or six decades suggests that the absence, deficiency or excess of vitamin B_{12}, which has an antioxydantnymi its properties, modifies peroxydation of lipids in platelets – cells framework of ziruyuschih synthetic or depositing of factors that can trigger hyperthrombinemia, accelerate the intravascular coagulation of the blood and reduce or increase the tolerance to thrombin, that is, change the ability of the organism to respond to thrombin, as well as the impact of the, which accelerate his education. In this regard, there remains a need to continue to studytion between gemostasis and security body cobalamin, paying particular attention to the combined effects of hypovitaminosis – conditions that characterize many diseases that occur with a tendency to thrombophilia or bloodthrombosis. Especially substantially in the treatment of such diseases, which include medical complex cobalamin in combination with other vitamins.

Keywords: cobalamin, hemostasis, hyperthrombinemia

Кобаламин (КБ) в организме присутствует в трёх основных формах: метилкобаламин, оксикобаламин, и 5-дезоксиаденозилкобаламин, содержащих разные заместители у атома кобальта – гидроксильную, метильную группу или дезоксиаденозильный радикал и именующихся как оксикобаламин, метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин соответственно. Оксикобаламин – основная транспортная форма КБ, а два других – коферментные формы со специфическими функциями КБ [18, 23]. В лечебной практике преимущественно используют цианокобаламин, содержащий у атома кобальта цианогруппу, трансформирующуюся in vivo в оксикобаламин, и затем в дезоксиаденозилкобаламин [23, 36]. Метилкобаламин функционирует как коэнзим N^5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеинметилтрансферазы, обеспечивая транспорт метила от N^5-метилтетрагидрофолиевой кислоты в реакциях метилирования (реутилизация гомоцистеина с его превращением в метионин, способный использоваться и в биосинтезе белка, и в метилировании).

5’-дезоксиаденозилкобаламин (коэнзим метилмалонил-КоА-мутазы) участвует в изомеризации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА (участник утилизации трехуглеродных соединений, боковой цепи холестерола и продуктов окислительного распада аминокислот). При дефиците КБ активность метилмалоноил-КоА-мутазы падает, что блокирует названные превращения и ведет к накоплению метилмалоноил-КоА, пропионил-КоА, метилмалоновой и пропионовой кислот [18, 23].

Ведущий признак дефицита КБ – нарушения кроветворения в виде гиперхромной мегалобластической анемии, лейко- и нейтропении, дегенерации задних и боковых стволов спинного мозга. Мегалобластическая анемия не связана при дефиците КБ с нарушениями его коферментных функций, и близка к анемии, вызываемой дефицитом витамина B_c, что указывает на тесную связь между ними в кроветворении. [26, 28].

Потребность человека в КБ (1–5 мкг/сут [21]) обеспечивается полноценным питанием, так как витамин содержится во многих пищевых продуктах и синтезируется

кишечной микрофлорой. Видимо, его дефицит не результат алиментарной недостаточности, а следствие нарушения всасывания (анемия Аддисона-Бирмера, состояние после резекции желудка или подвздошной кишки, появления антител к фактору Касля или к его клеткам-продуцентам).

К наследственным нарушениям всасывания КБ относят анемию, обусловленную врожденным дефектом образования ф. Касля, врожденный дефект транскобаламина I или II, болезнь Имерслунда–Грэсбека и некоторые другие патологические состояния, вызванные энзимдефектами [25, 34].

Метаболические нарушения при дефиците КБ могут быть связаны с его ролью в метаболизме протеинов (активация протеолиза при торможении биосинтеза, замедление синтеза нуклеиновых кислот). Свойственно КБ липотропное действие – стимуляция синтеза холина, защита – S-S-связей, поддержание отношения НАД/НАДН$^+$, скорости образования акцепторов-донаторов метильных групп, контроль активации аминокислот энзимами pH-5-фракции [38]. В клинике используют КБ в коррекции ряда патологических сдвигов, вызываемых или дефицитом, или ускоренным расходом витаминов B_{12} и B_c (анемии беременных или анемии, сопровождающей злокачественные новообразования, энтероколиты и интоксикации) [8, 10]. Применяют КБ в терапии атеросклероза, артериальной гипертензии, биллиарного цирроза [23], сахарного диабета 2-го типа [30], в кардиохирургии [4], при дистрофии у детей раннего возраста [Е.М. Лукьянова и др., 1984]. Обоснованность лечебного применения и его результаты глубоко проанализированы в работе XX столетия [18], и в последнем десятилетии [21, 27, 32]. Известен перечень состояний, включающий много позиций с указаниями нозологических единиц, в терапии которых КБ полезен к применению [20]. Все упомянутые публикации косвенно или прямо указывают на важную роль КБ в метаболизме и на то, что его дефицит или избыток может сказываться и на состоянии одной из важнейших систем жизнеобеспечения – гемостазе.

В одной из первых работ о связи КБ-гемостаз отмечено, что у здоровых лиц КБ не влияет на общую свертываемость крови, а при гемофилии, вызванной избытком гепариноподобных веществ, нормализует эту величину, не влияя на активность и консумпцию ф. II [37]. Позже показано, что при лечении гемофилии с замедленным потреблением ф.II, КБ нормализует время свертывания, не изменяя тромбопластической активности крови [24]. Следовательно, КБ влияет на свертывание крови неспецифично: корригирует её, не изменяя уровня прокоагулянтов, дефицит которых обусловливает кровоточивость.

Изменения в гемостазе наблюдаются при беременности [14, 17], что вынудило изучить уровень обеспеченности кобаламином беременных женщин. По данным ВОЗ оказалось, что у 15–45 % беременных наблюдается дефицит КБ [1]. Сходные данные получены и позднее [33].

Прямые исследования связи КБ-гемостаз немногочисленны. В серии работ лаборатории свертывания крови (МГУ) сообщалось, что введение КБ при лучевом поражении не ускоряет консумпции протромбина и что B_{12}-авитаминоз не изменяет его потребление. На этом основании авторы считали, что витамин B_{12} не влияет непосредственно на образование тромбопластических соединений [13], хотя на фоне здоровья заметно ускоряет потребление ф. II [2, 3]. Далее показано, что введение КБ повышает концентрацию ф. X и тромбопластическую активность, однако в меньшей мере, чем витамин К. Эффекты КБ и витамина К на тромбопластическую активность суммируются в отличие от их влияния на уровень ф. II. Следовательно, механизм эффекта витаминов К и B_{12}, – достаточно изученный в плане связи витамина К с гемостазом [11], оставался нераскрытым относительно кобаламина и 40 лет спустя.

Некоторую возможность в оценке механизма связи между КБ и тромбопластической активностью крови дали опыты на животных с С-авитаминозом. Обнаружилось, в частности, что при С-авитаминном питании заметно снижается количество тромбоцитов, служащих источником протромбокиназы. Введение КБ (особенно в комбинации с фолатами) при питании С-авитаминным рационом сдерживает развитие тромбоцитопении и снижение тромбопластической активности тромбоцитов, способствует повышению уровня протромбокиназы, предположительно, за счет ускорения тромбоцитопоэза. Хотя не исключена и роль прироста активности протромбокиназы в тромбоцитах [2, 3].

Выявлено, что КБ ускоряет синтез белков [35] и наблюдающийся при его введении рост уровня ф. II является следствием активации биосинтеза протеинов вообще, тем более, что и кортикостероиды, стимулирующие их биосинтез, повышают ещё и фибриногенемию [22].

При введении КБ в дозе, эквивалентной лечебной, угнетается фибринолиз в эуглобулиновой фракции плазмы и в нефракционированной плазме, снижается общая анти-

тромбиновая активность. При длительном введении КБ эти сдвиги усиливаются и растет уровень фибриногена. Близкая степень торможения фибринолиза в эйглобулиновой фракции и в нефракционированной плазме исключают влияние КБ на антиплазмины (они отсутствуют в эйглобулиновой фракции), но не уточняет механизмов эффекта [8].

При экспериментальной гиперхолестеролемии торможение фибринолиза во фракции эуглобулинов и в цельной плазме значительнее и усиливается введением КБ: до 2 месяцев фибринолиз подавлен в равной мере в контрольных и подопытных группах, через 3 месяца у контрольных крыс лизис замедляется более чем на 2/3, а у получавших КБ – в 2,2 раза. Фибриногенемия одинакова в обеих группах. Сходны сдвиги и у кроликов: инъекции КБ (50 мкг через день, подкожно) замедляли фибринолиз во фракции эуглобулинов особенно при атерогенном рационе. Гепаринемия снижалась на фоне рациона с холестеролом у животных, получавших избыток КБ. При введении КБ контрольным или животным с атерогенным рационом питания активность ряда прокогулянтов не меняется, а функция противосвертывающего аппарата угнетается: экзогенная тромбинемия чаще вызывает гибель, если животные предварительно получали КБ. Снижалась толерантность к тромбину (ТкТР) и у животных, получавших избыток КБ (20 мкг на особь/сут.): снижалась ТкТР, ограничивалась активация фибринолиза и антитромбинов. У здоровых юношей, получавших в течение недели по 500 мкг цианокобаламина, заметно ослаблялся фибринолиз [8]. Видимо, КБ угнетает фибринолиз дозазависимо, особенно если его активность уже была снижена.

Эффект КБ на фибринолиз не связан с прямым влиянием на плазминовую систему – даже при концентрациях, недостижимых в кровотоке, in vitro КБ не изменяет лизиса фибрина во фракции эуглобулинов и в цельной плазме [8].

Итак, КБ повышает тромбопластическую активность независимо от уровня обеспеченности им организма, а при специфических нарушениях в гемостазе (гемофилия и др.) нормализует звенья, повреждение которых (наряду с дефицитом антигемофильных глобулинов) играет ведущую роль в патогенезе гемофилических кровотечений (ускоренное потребление ф. II, тромбопластиногенез, толерантность плазмы к гепарину и фибринолиз), не устраняя патогенетического дефекта гемокоагуляции.

Применение КБ как неспецифического средства терапии атеросклероза и его осложнений основано на свойстве витамина активировать липопротеинлипазу, что ускоряет просветление липемической плазмы, снижает холестеролемию и повышает фосфолипидемию. Эти сдвиги, вызываемые КБ у пациентов с атеросклерозом, подтолкнули к его применению как вспомогательного антиатеросклеротического средства. Однако в публикациях, подытоживающих достижения к концу семидесятых годов [9, 15, 16], отмечено, что данные, учитывающие эффекты КБ на ряд про- и антикоагулянтов у здоровых и больных определяют необходимость контролировать состояние гемостаза при лечебном назначении КБ. Особенно нуждается в контроле состояние противосвертывающего компонента гемостаза, обеспечивающего ответ на тромбиногенез, ускоряющийся при атеросклерозе. То же высказано и позже [23].

Таким образом, зависимость состояния гемостаза от обеспеченности кобаламином, реализующаяся через его влияние на тромбоцитопоэз и тромбопластическую активность тромбоцитов, несомненна, как и то, что при атерогенезе связь кобаламин-гемостаз усилена в связи с ускорением синтеза фибриногена и угнетением фибринолиза.

Затронем ещё одну возможность, связывающую КБ с гемостазом: не исключена роль в этом гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Гомоцистеин – продукт метаболизма метионина, рост его уровня в крови выше 22 мкмоль/л повышает риск тромбоза глубоких вен [31]. У здоровых людей общее содержание гомоцистеина в плазме – от 5 до 15, повышение от 15 до 30 – средняя степень, от 30 до 100 – значительная, более 100 мкмоль/л – тяжелая ГГЦ, встречающаяся редко, умеренная же наблюдается в 5–7 % случаев [5]. Важно, что ГГЦ – независимый фактор риска развития тромбоза [12, 31] – сопутствует многим генетическим энзимдефектам с нарушением метаболизма гомоцистеина [39], а также многочисленным заболеваниям различной природы. Сославшись на одно из недавних обозрений этой проблемы [20], перечислим болезненные процессы, при которых наблюдается ГГЦ. К ним относятся мегалобластическая анемия, гемолитическая микроангиопатия с анемией, гипертензии с почечной недостаточностью, комбинации метилмалонилацидурии с гомоцистинурией, хроническая почечная недостаточность, нефроз, дисфункции щитовидной железы, новообразования, тромбоваскулярная болезнь, коронарный атеросклероз, аневризма коронарной артерии, биллиарный цирроз, воспалительные поражения кишечника. Находят ГГЦ у беременных, при старении, старческом слабо-

умии и болезни Альцгеймера, повышенном уровне антифосфолипидов.

Рассматривают ГГЦ и как маркер нарушений в маточно-плацентарном кровотоке, как фактор риска поражения центральной вены сетчатки, предиктор перелома бедра, маркер преэклампсии, тромбоза глубоких вен, атеротромбоза артерий нижних конечностей. Сопровождает ГГЦ прием оральных контрацептивов и ряда других фармпрепаратов. В эксперименте ГГЦ изменяет коагулоактивность тромбоцитов на фоне стресса. Связана ГГЦ и с дефицитом КБ, и с его дополнительным введением. Дефицит КБ выявлен во многих регионах мира: у жителей Австрии и Индии при обычном питании и у вегетарианцев. Выявлена обратная зависимость между уровнем КБ и гомоцистеина в плазме крови и вегетарианцев Тайваня, у новорожденных северо-востока Бразилии, на Канарах, в Греции и в северной Корее. Связь уровней КБ и гомоцистеина указывает и то, что у вегетарианцев с ГГЦ и низким уровнем КБ его введение снижает уровень гомоцистеина, то же – при коронарном атеросклерозе [20], у пациентов с деменцией и другими психическими нарушениями. Связь между уровнем КБ и гомоцистеина найдена и при тиреотоксикозе. Описан случай слабо выраженной ($r_s = -0{,}26$) обратной корреляции между КБ и гомоцистеином у лиц с тромбозами.

Атеросклеротические изменения, вызванные нарушением обмена холестерола, сопровождаются гиперкоагуляцией. Поэтому данные о связи уровней КБ и гомоцистеина при атеросклерозе, о влиянии КБ на развитие атеросклеротических сдвигов могут косвенно свидетельствовать о влиянии КБ на гемостаз через изменения интенсивности атеросклеротического процесса – напомним, что гомоцистеинемия – независимый фактор риска атеросклеротического поражения сосудов и связанного с ним нарушения микроциркуляции, в частности, при коронарном атеросклерозе.

К факторам, опосредующим эффект гомоцистеина на развитие атеросклероза, относят гиперлипидемию, однако введение КБ не изменяет параметров липидного обмена. То же отметили, анализируя предшествующую литературу, а также на основании собственных опытов на обезьянах, получавших КБ с атерогенным рационом. Вывод исследователей: дополнение атерогенной диеты витаминами (в частности, КБ) ограничивает ГГЦ, не устраняя нарушений функции сосудов, связанных с атеросклеротическими изменениями. У пожилых с выраженным атеросклерозом и наклонностью к тромбофилии нагрузки КБ снижали гомоцистеинемию, не влияя заметно на глубину нарушения памяти.

Так как ГГЦ характерна для состояний, сопровождающихся наклонностью к тромбофилии, и может появляться и при ведении некоторых лекарственных веществ, вызывающих гиперкоагуляцию, так как ГГЦ сопутствует дефициту КБ, а его дополнительное введение в части случаев сопровождается снижением уровня гомоцистеина, можно согласиться с тем, что и дефицит КБ, и его избыток можно рассматривать как путь реализации связи КБ-гемостаз. Более категоричных выводов из-за разрозненности и противоречивости сделать нельзя, хотя достаточно обосновано следующее:

1) состояние гемостаза зависит от обеспеченности организма КБ (особенно тромбоцитопоэз, коагулоактивность тромбоцитов и плазминовая система, что четче проявляется на фоне атеросклеротических сдвигов в сердечно-сосудистой системе;

2) описаны нарушения, характеризующиеся сдвигами в гемостазе и B_{12}-гиповитаминозом, а обогащение организма КБ ограничивает сдвиги;

3) экспериментаторы и клиницисты нашли влияние нагрузок КБ на некоторые про-, антикоагулянты и компоненты плазминовой системы, что однако в отсутствии комплексных наблюдений не позволяет ответить на вопрос о том, как влияет дефицит или дополнительное введение КБ на гемостаз как систему в целом;

4) весьма представительны данные о роли КБ в развитии ГГЦ, что предполагает возможность влияния витамина B_{12} на гемостаз, поскольку связь нарушений обмена гомоцистеина с гиперкоагуляционными сдвигами несомненна, хотя и нуждается в уточнении;

5) известны лишь единичные работы, где приведены данные о влиянии КБ на интегральные показатели состояния гемостаза – на НВСК и толерантность к тромбину.

Малочисленность фактических данных о механизме действия КБ через другие компоненты гемостаза позволила допустить, что его избыток снижает один из интегральных показателей состояния гемостаза – ТкТР. В эксперименте это детально изучено в последние 3–4 года. Оказалось, что отсутствие или дефицит КБ в сбалансированном по другим нутриентам пищевом рационе пропорционально длительности воздействия (до 12 недель) снижает антиоксидантный потенциал и ускоряет липидпероксидацию (ЛПО) в тромбоцитах, ускоряет НВСК и уменьшают ТкТР, что избыток в рационе КБ в количестве, эквивалентном лечебным дозам, замедляет ($p < 0{,}05$) ЛПО,

уменьшает интенсивность НВСК ($p < 0,05$), ускоряет ф.XIIа-зависимый фибринолиз и увеличивает ТкТР ($p < 0,05$), что скорость НВСК в отсутствии и при избытке КБ ассоциирована тесно отрицательно с интенсивностью ЛПО, с ТкТР и с ф.XIIа-зависимым фибринолизом ($r_s > -0,9$), что отсутствие КБ в рационе влияет на ТкТР в равной степени как отсутствие в рационе витаминов А, Е, B_5 и С, а по степени влияния их избытка на ТкТР витамины располагаются так: $A > E > B_{12} > C > B_5$. Установлено также, что изменения интенсивности НВСК и изменения ТкТР при питании B_{12}-авитаминным рационом положительно ассоциированы с фибринолизом. Кроме того, было показано, что при сочетаниях витаминов А, Е, B_5, С и КБ (по два, по три, по четыре и по пяти, в дозах, эквивалентных лечебным) их влияние на ТкТР, на интенсивность липидпероксидации и фибринолиз проявляется в виде неполной суммации эффектов, вызываемых при их введении порознь. Оказалось, что интенсивность НВСК при дефиците или избытке КБ тесно отрицательно ($r_s > -0,91$) ассоциирована со сдвигами ТкТР. Толерантность же к тромбину ассоциирована с фибринолизом положительно.

Таким образом, отсутствие, дефицит или избыток витамина B_{12}, обладающего антиоксидантными свойствами, модифицирует липидпероксидацию в тромбоцитах – клетках, синтезирующих (и депонирующих) некоторые факторы, способные инициировать гиперкоагулемию, ускорять внутрисосудистое свертывание крови и снижать способность организма реагировать на тромбин и на воздействия, ускоряющие его образование [6].

Видимо сохраняется и является перспективной необходимость продолжать изучение связи между витаминной обеспеченностью организма и гемостазом, обращая внимание также на эффекты комбинированных гиповитаминозов – состояний, характерных для многих заболеваний, протекающих с наклонностью к тромбофилии или кровоточивости. Особенно важно это при лечении тех заболеваний, в лечебный комплекс которых включается КБ и его сочетания с другими витаминами.

Список литературы

1. Абдурахманов М.К. Обмен витаминов B_1, B_2, B_6, B_{12}, С, А, D при нормальной и осложненной гипохромной анемии: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Душанбе,– 1971. – 26 с.
2. Андреенко Г.В., Кудряшов Б.А. Изменения тромбопластической активности крови при введении в организм животных витамина B_{12} / ДАН СССР. – 1955. – Vol. 102. – № 4. – С. 787–789.
3. Андреенко Г.В., Сытина Н.П. Влияние витаминов С, Р, B_{12}, К и фолиевой кислоты на тромбопластическую активность морских свинок // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1960. – 10. – С. 46–47.
4. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 526 с.
5. Бокарев М.И., Воробьев Г.С., Козлова Т.В.и др. Гипергомоцистеинемия как признак рецидивирующего тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. – Vol. 2. – № (6). – С. 43–44.
6. Бышевский А.Ш. Липидпероксидация, антиоксидантный потенциал и непрерывное внутрисосудистое свертывание крови при действии кобаламина / А.Ш. Бышевский, Е.В.Забара, Е.М. Шаповалова и др. // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 3. – С. 91–91.
7. Бышевский А.Ш. Эффект кобаламина на гемостаз / А.Ш. Бышевский, И.В. Зверева, Е.М. Шаповалова и др. // Современные наукоёмкие технологии. – 2008. – № 2. – С. 153–15.
8. Бышевский А.Ш., Кожевников В.Н. Витамины и здоровье женщины. – Красноярск: КГУ, 1991. – 192 с.
9. Бышевский А.Ш. Влияние витаминов на свертывание крови // Казанский мед. ж-л. – 1977. – № 6. – С. 82–85.
10. Ефремов В.В. Опыт массовой витаминизации промышленных рабочих. – М, 1964. – 109 с.
11. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: ФЭН АНТ. – 2000. – 367 с.
12. Кажешева А.З, Гузов И.И., Ефимов В.С., Кухорева Т.А. Гипергомоцистеинемия как этиологический фактор репродуктивной недостаточности при гемофилии / Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – №4(12). – С. 48–51.
13. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови. –М.: Медицина, 1975. – 488 с.
14. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Хирургическая лапароскопия в гинекологии // Акуш. и гинек. – 1995. – № 5. – С. 3–6.
15. Никитин Ю.И. Влияние витамина Е на липоиды и свертываемость крови у больных атеросклерозом // Вопросы питания. – 1962. – № 6. – С. 22–26.
16. Никитин Ю.И. Патология кровообращения и дыхания. – Кемерово, 1962. – т. 1. – С. 130–134.
17. Репина М.А. Системная энзимотерпия в акушерстве и гинекологии. – СПб., 1996. – 42 с.
18. Спиричев В.Б., Барашнев Ю.И. Врожденные нарушения обмена витаминов. – М.: Медицина, 1977. – 216 с.
19. Шаповалова Е.М. Эффекты кобаламина на липидпероксидацию, уровень маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген и толерантность к тромбину на фоне атерогенного рациона / Е.М. Шаповалова, Е.В. Забара, И.В. Зверева // Академический журнал Западной Сибири, 2008. – № 3. – С. 72–73.
20. Шаповалова Е.М. Механизмы гемостатических сдвигов при отсутствии и избытке витаминов с антиоксидантными свойствами в рационе питания: дис. ... – Челябинск, 2010. – 239 с.
21. Шараев П.Н. Витамины и здоровье. – Ижевск: Экспертиза, 2004. – 108 с.
22. Anderson J.L., Carlquist J.F., Roberts W.L. e.a. Intermountain Heart Collaborative Study Group // Asymmetric dimethylarginine, cortisol/cortisone ratio, and C-peptide: markers for diabetes and cardiovascular risk? Am. Heart. J. – 2007. – Vol. 153. – № 1. – P. 67–73.
23. Biagini M.R, Tozzi A., Marcucci R. e.a. Hyperhomocysteinemia and hypercoagulability in primary biliary cirrhosis // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 14. – № 12. – P. 1607–1612.
24. Camera A., Baffi E. Sullempiego della vitamin B_{12} in alcuni emofilici // Boll.soc. ital. Sperim. – 1955. – Vol. 31. – № 6. – P. 612–614.
25. Cetin O., Bekpinar S., Unlucerci Y. e.a. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation // Clin. Nephrol. – 2006. – Vol. 65. – № 2. – P. 97–102.
26. Durga J., van Boxtel M.P. e.a. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol. 20. – 369. – № 955. – P. 208–216.
27. Gonin J.M., Nguyen H., Gonin R e.a. Controlled trials of very high dose folic acid, vitamins B_{12} and B_6, intravenous folinic acid and serine for treatment of hyperhomocysteinemia in ESRD // J. Nephrol. – 2003. – Vol. 16. – № 4. – P. 522–534.
28. Haan M.N., Miller M.J., Aiello A.E. Homocysteine, B_{12} vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 85. – № 2. – P. 511–517.
29. Herrmann W., Schorr H., Obeid R. et al / Vitamin B_{12}-status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians // Am. J. Clin. Nutr. – 2003 – Vol. 78. – № 1. – P. 131–136.
30. Hoogeveen E.K., Kostense P.I., Jakobs E.A. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2

diabetes: 5-yearr follov-up of the Hoorn Stady // Circul. – 2000. – Vol. 101. – P. 1506–1511.

31. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia // Thromb. J. – 2006. – № 4. – P. 15–38.

32. Morel C.F., Lerner-Ellis J.P., Rosenblatt D.S. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC): phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations // Mol. Genet. Metab. – 2006. – Vol. 88. – № 4. – P. 315–421.

33. Murphy M.M., Molloy A.M., Ueland P.M. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – № 8. – P. 863–867.

34. Nadir Y., Hoffman R., Brenner B. Association of homocysteine, vitamin B_{12}, folic acid, and MTHFR C677T in patients with a thrombotic event or recurrent fetal loss // Ann. Hematol. – 2007. – Vol. 86. –№ 1. – P. 35–40.

35. Ray J.G., Wyatt P.R., Thompson M.D. et. al. Vitamin B_{12} and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population // Epidemiology. – 2007. – Vol. 18. – № 3. – P. 362–366.

36. Reed E.B. Urynary methylamonate and hepatic methylmalonilcoenzyme a mutase activity in the vitamin B_{12}-deficients rat // J.Nutr. – 1970. – Vol. 100. – P. 935–948.

37. Sotgiu G., Lenzi G. Effecto antiemofilice della B_{12} // Haematol. – 1953. – Vol. 37. – P. 321–328.

38. Vannoti A. Vitamin B_{12} and intrinsic Factor // Stutgart. – 1957. – 123 p.

39. Znazen R. Association of low thrombotic risc factors: f. V Leiden, and hyperhomocisneinemia. A case report // Pathol, boil (Paris). – 2007. – Vol. 58. – № 3–4. – P. 163–166.

References

1. Abdurahmanov M.K. Obmen vitaminov V1, V2, V6, V12, S, A, D pri normal'noj i oslozhnennoj gipohromnoj anemii: Avtoref. dis. … d.m.n. Dushanbe. 1971. 26 p.

2. Andreenko G.V., Kudrjashov B.A. Izmenenija tromboplasticheskoj aktivnosti krovi pri vvedenii v organizm zhivotnyh vitamina V12 / DAN SSSR. 1955. 102. 4. pp. 787–789.

3. Andreenko G.V., Sytina N.P. Vlijanie vitaminov S, R, V12, K i folievoj kisloty na tromboplasticheskuju aktivnost' morskih svinok / Bjull. jeksp. biol. i med. 1960. 10. pp. 46–47.

4. Barkagan Ž.S. Gemorragicheskie zabolevanija i sindromy / M.: Medicina, 1988. 526 p.

5. Bokarev M.I., Vorob'ev G.S., Kozlova T.V. i dr. Gipergomocisteinemija kak priznak re-cidivirujuwego tromboza glubokih ven nizhnih konechnostej / Tromboz, gemostaz i reologija. – 2001. Vol. 2. no. (6). pp. 43–44.

6. Byshevskij A.Sh. Lipidperoksidacija, antioksidantnyj potencial i nepreryvnoe vnut-risosudistoe svertyvanie krovi pri dejstvii kobalamina / A.Sh. Byshevskij , E.V. Zabara, E.M. Shapovalova i dr. // Fundamental'nye issle¬dovanija. 2008. 3. pp. 91–91.

7. Byshevskij A.Sh. Jeffekt kobalamina na gemostaz / A.Sh. Byshevskij, I.V. Zvereva, E.M. Shapovalova i dr. // Sovremennye naukojomkie tehnologii. 2008. 2. pp. 153–15.

8. Byshevskij A.Sh., Kozhevnikov V.N. Vitaminy i zdorov'e zhenwiny / Krasnojarsk: KGU. 1991. 192 p.

9. Byshevskij A.Sh. Vlijanie vitaminov na svertyvanie krovi / Kazanskij med. zh-l. 1977. 6. pp. 82–85.

10. Efremov V.V. Opyt massovoj vitaminizacii promyshlennyh rabochih / M. 1964. 109 p.

11. Zubairov D.M. Molekuljarnye osnovy svertyvanija krovi i tromboobrazovanija / Kazan': FJeN ANT. 2000. 367 p.

12. Kazhesheva A.Ž, Guzov I.I., Efimov V.S., Kuhoreva T.A. Gipergomocisteinemija kak jetiologicheskij faktor reproduktivnoj nedostatochnosti pri gemofilii / Tromboz, gemostaz i reologija. 2002. 4(12). pp. 48–51.

13. Kudrjashov B.A. Biologicheskie problemy reguljacii zhidkogo sostojanija krovi // M.:Me¬dicina. 1975. 488 p.

14. Kulakov V.I., Adamjan L.V. Hirurgicheskaja laparoskopija v ginekologii / Akush. i ginek. 1995. 5. pp. 3–6.

15. Nikitin Ju.I. Vlijanie vitamina E na lipoidy i svertyvaemost' krovi u bol'nyh aterosklerozom // Voprosy pitanija. 1962. 6. pp. 22–26.

16. Nikitin Ju.I. Patologija krovoobrawenija i dyhanija // Kemerovo. 1962. t. 1. pp. 130–134.

17. Repina M.A. Sistemnaja jenzimoterpija v akusherstve i ginekologii. S-Peterburg, 1996. 42 p.

18. Spirichev V.B., Barashnev Ju.I. Vrozhdennye narushenija obmena vitaminov / M.: Medicina. 1977. 216 p.

19. Shapovalova E.M. Jeffekty kobalamina na lipidperoksidaciju, uroven' markerov vzai-modejstvija trombin-fibrinogen i tolerantnost' k trombinu na fone aterogennogo raciona / E.M. Shapovalova, E.V. Zabara, I.V. Zvereva // Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri, 2008. 3. pp. 72–73.

20. Shapovalova E.M. Mehanizmy gemostaticheskih sdvigov pri otsutstvii i izbytke vitaminov s antioksidantnymi svojstvami v racione pitanija: Dissertacija,. Cheljabinsk, 2010. 239 p.

21. Sharaev P.N. Vitaminy i zdorov'e / Izhevsk: Jekspertiza. 2004. 108 p.

22. Anderson J.L., Carlquist J.F., Roberts W.L..e.a. Intermountain Heart Collaborative Study Group / Asymmetric dimethylarginine, cortisol/cortisone ratio, and C-peptide: markers for diabetes and cardiovascular risk? Am. Heart. J. 2007. Vol. 153. no. 1. pp. 67–73.

23. Biagini M.R, Tozzi A., R.Marcucci e.a. Hyperhomocysteinemia and hypercoagulability in primary biliary cirrhosis / World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 14. no. 12. pp. 1607–1612.

24. Camera A., Baffi E. Sullempiego della vitamin B_{12} in alcuni emofilici / Boll.soc. ital. Sperim. – 1955. Vol. 31. no. 6. pp. 612–614.

25. Cetin O., Bekpinar S., Unlucerci Y. e.a. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation / Clin. Nephrol. 2006. Vol. 65. no. 2. pp. 97–102.

26. Durga J., van Boxtel M.P. e.a. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial / Lancet. 2007. Vol. 20. 369. no. 955. pp. 208–216.

27. Gonin J.M., Nguyen H., Gonin R. e.a. Controlled trials of very high dose folic acid, vitamins B_{12} and B_6, intravenous folinic acid and serine for treatment of hyperhomocysteinemia in ESRD, / J. Nephrol. 2003. Vol. 16. no. 4. pp. 522–534.

28. Haan M.N., Miller M.J., Aiello A.E. Homocysteine, B_{12} vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging / Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 85. no. 2. pp. 511–517.

29. Herrmann W., Schorr H., Obeid R. et al / Vitamin B_{12}-status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians / Am. J. Clin. Nutr. 2003 Vol. 78. no. 1. pp. 131–136.

30. Hoogeveen E.K., Kostense P.I., Jakobs E.A. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-yearr follov-up of the Hoorn Stady / Circul. 2000. Vol. 101. pp. 1506–1511.

31. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia / Thromb. J. 2006. 4. pp. 15–38.

32. Morel C.F., Lerner-Ellis J.P., Rosenblatt D.S. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC): phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations / Mol. Genet. Metab. 2006. Vol. 88. no. 4. pp. 315–421.

33. Murphy M.M., Molloy A.M., Ueland P.M. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring / J. Nutr. 2007. Vol. 137. no. 8. pp. 863–867.

34. Nadir Y., Hoffman R., Brenner B. Association of homocysteine, vitamin B_{12}, folic acid, and MTHFR C677T in patients with a thrombotic event or recurrent fetal loss / Ann. Hematol. 2007. Vol. 86. no. 1. pp. 35–40.

35. Ray J.G., Wyatt P.R., Thompson M.D. et. al. Vitamin B_{12} and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population / Epidemiology. 2007. Vol. 18. no. 3. pp. 362–366.

36. Reed E.B. Urynary methylamonate and hepatic methylmalonilcoenzyme a mutase activity in the vitamin B_{12}- deficients rat / J. Nutr. 1970. Vol. 100. pp. 935–948.

37. Sotgiu G.. Lenzi G. Effecto antiemofilice della B_{12} / Haematol. 1953. Vol. 37. pp. 321–328.

38. Vannoti A. Vitamin B_{12} and intrinsic Factor/ Stutgart. 1957. 123 p.

39. Znazen R. Association of low thrombotic risc factors: f. V Leiden, and hyperhomocisneinemia. A case report / Pathol, boil (Paris). 2007. Vol. 58. no. 3–4. pp. 163–166.

Рецензенты:

Ральченко И.В., д.б.н., профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ботаники, ГБОУ ВПО ТюмГМА, г. Тюмень;

Цейликман В.Э., д.б.н., профессор, зав. кафедрой биохимии, ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 21.01.2013.

(http://www.rae.ru/fs/)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

1. Архитектура
2. Биологические науки
3. Ветеринарные науки
4. Географические науки
5. Геолого-минералогические науки
6. Искусствоведение
7. Исторические науки
8. Культурология
9. Медицинские науки
10. Педагогические науки
11. Политические науки
12. Психологические науки
13. Сельскохозяйственные науки
14. Социологические науки
15. Технические науки
16. Фармацевтические науки
17. Физико-математические науки
18. Филологические науки
19. Философские науки
20. Химические науки
21. Экономические науки
22. Юридические науки

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:

– заглавия научных статей должны быть информативными (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);

– в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;

– в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводимый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «Правила транслитерации»)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	**З**	Z	**П**	P	**Ч**	CH
Б	B	**И**	I	**Р**	R	**Ш**	SH
В	V	**й**	Y	**С**	S	**Щ**	SCH
Г	G	**К**	K	**Т**	T	**Ъ, Ь**	опускается
Д	D	**Л**	L	**У**	U	**Ы**	Y
Е	E	**М**	M	**Ф**	F	**Э**	E
Ё	E	**Н**	N	**Х**	KH	**Ю**	YU
Ж	ZH	**О**	O	**Ц**	TS	**Я**	YA

На сайте http://www.translit.ru/ можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

3. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

4. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

5. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание места работы всех авторов. (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- **Через «личный портфель» автора**
- **По электронной почте edition@rae.ru**

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора» публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одномоментно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;
- *сведения об авторах;*
- *копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);*
- *сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.*

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо обязательно (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

• копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;

• копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. **Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию статьи не взимается.** Обязательное представление справки об обучении в аспирантуре, заверенной руководителем учреждения. Оригинал справки с печатью учреждения высылается по почте по адресу: 105037, Москва, а/я 47, Академия естествознания. Сканированные копии справок не принимаются.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправоверного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мыслей или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

[1]Шварц Ю.Г., [1]Артанова Е.Л., [1]Салеева Е.В., [1]Соколов И.М.

[1]ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

[1]Shvarts Y.G., [1]Artanova E.L., [1]Saleeva E.V., [1]Sokolov I.M.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]…

Список литературы

1….

References

1…

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на русском языке)

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Сарат. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.UJ. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. –18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит, наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

http://www.oim.ru/reader.asp7nomers 366 (дата обращения: 17.04.07).

http://www.nlr.ru/index.html (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121 .html (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на латинице:

На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения − хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы − (не) информативны, избыточны.

Рисунки − приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключение составляют не переводимые на английский язык наименований фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук…», «Федеральное государственное унитарное предприятие…», «ФГОУ ВПО…», «Национальный исследовательский…» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название.** В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:
Taganrogskij Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal’nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором,

запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

– информативными (не содержать общих слов);
– оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
– содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
– структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
– «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
– компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНИТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ)

(подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это –краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

– предмет, тему, цель работы;
– метод или методологию проведения работы;
– результаты работы;
– область применения результатов;
– выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD

(http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example»,» the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

П р и м е р ы , как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (**http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&**). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESSID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) –организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry,* 2008, no. 11, pp. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

http://www.easybib.com/
http://www.bibme.org/

http://www.sourceaid.com/

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

П р и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011)

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация –перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;

2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний –авторов и источник.

3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.

4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.

5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

Оплата издательских расходов составляет:

3500 руб. – для физических лиц;
4200 руб. – для юридических лиц.

Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.

Банковские реквизиты:
Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»*

*** Просим указывать только одно из предоставленных названий организации. Иное сокращение наименования организации получателя не допускается. При ином сокращении наименования организации денежные средства не будут получены на расчетный счет организации!!!**

ИНН 6453117343

КПП 645301001

р/с 40702810300540002324

Банк получателя: Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»

к/с 30101810300000000836

БИК 046311836

Назначение платежа*: Издательские услуги. Без НДС. ФИО автора.
*В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!

Копия платежного поручения высылается через «Личный портфель автора», по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8452)-47-76-77.

Библиотеки, научные и информационные организации, получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий

№	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г. Москва, ул.Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г. Санкт-Петербург, ул. Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г. Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г. Москва, ул.Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г. Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г. Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г. Москва, ул.Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г. Москва, ул. Николоямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:
1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по **e-mail: edition@rae.ru.**

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

Для физических лиц – 1150 рублей
Для юридических лиц – 1850 рублей
Для иностранных ученых – 1850 рублей

ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	Сч. №	40702810300540002324
Банк получателя	БИК	046311836
Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»	к/с	30101810300000000836

НАЗНАЧЕНИЕ ПЛАТЕЖА: «ИЗДАТЕЛЬСКИЕ УСЛУГИ. БЕЗ НДС. ФИО»

Особое внимание обратите на точность почтового адреса с индексом, по которому вы хотите получать издания. На все вопросы, связанные с подпиской, Вам ответят по телефону: 8 (8452)-47-76-77.

По запросу (факс 8 (8452)-47-76-77, E-mail: stukova@rae.ru) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.

ОБРАЗЕЦ КВИТАНЦИИ

✂

Извещение	СБЕРБАНК РОССИИ *Форма № ПД-4*	
	ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	
	(наименование получателя платежа)	
	ИНН 6453117343	40702810300540002324
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)
	Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»	
	(наименование банка получателя платежа)	
	БИК 046311836	30101810300000000836
	КПП 645301001	(№ кор./сч. банка получателя платежа)
	Ф.И.О. плательщика _____	
	Адрес плательщика _____	
	Подписка на журнал «_____»	
	(наименование платежа)	
	Сумма платежа _____ руб. ____ коп.	Сумма оплаты за услуги _____ руб. ____ коп.
	Итого _____ руб. ____ коп.	«____»_____ 201_ г.
Кассир	С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен	
	Подпись плательщика_____	
Квитанция	СБЕРБАНК РОССИИ *Форма № ПД 4*	
	ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания -	
	(наименование получателя платежа)	
	ИНН 6453117343	40702810300540002324
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)
	Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»	
	(наименование банка получателя платежа)	
	БИК 046311836	30101810300000000836
	КПП 645301001	(№ кор./сч. банка получателя платежа)
	Ф.И.О. плательщика _____	
	Адрес плательщика _____	
	Подписка на журнал «_____»	
	(наименование платежа)	
	Сумма платежа _____ руб. ____ коп.	Сумма оплаты за услуги _____ руб. ____ коп.
	Итого _____ руб. ____ коп.	«____»_____ 201_ г.
Кассир	С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен	
	Подпись плательщика_____	