ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 12 2013
Часть 2

Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ – 0,193

Журнал включен в Перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

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

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

Подписано в печать 03.02.2014

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

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

Усл. печ. л. 28,88.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2013/12
Подписной индекс
33297

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

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

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

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

№ 12 2013
Part 2
Scientific journal

The journal is based in 2003

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

EDITORS-IN-CHIEF

Ledvanov M.Yu. *Russian Academy of Natural History (Moscow, Russian Federation)*
Kurzanov A.N. *Kuban' Medical Academy (Krasnodar Russian Federation)*
Bichurin 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

ВЕГЕТАТИВНО-МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
Андриенко А.В., Бубликов Д.С. 163

ИССЛЕДОВАНИЕ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ
В ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ГЕСТОЗАХ
Ахушкова Л.А., Николаев А.А., Сухарев А.Е. 167

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕФЛЮКС ЭЗОФАГИТА
У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
Басиева З.К., Басиева О.О., Шавлохова Э.А. 172

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ
С ПОЛИМОРФИЗМОМ Т-786С ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА
Бебякова Н.А., Хромова А.В., Феликсова О.М. 176

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНО СТОЯЩИХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ
БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА КРИОДЕСТРУКЦИИ
И МЕХАНИЧЕСКОГО РАЗРУШЕНИЯ ГРАНУЛЯЦИОННОГО СТЕНОЗА
Бочарников Е.С., Кугаевских В.Н., Ситко Л.А., Полещук В.В., Пономарев В.И. 180

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА
ИНТЕРЛЕЙКИНА 28В У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
Булатова И.А., Кривцов А.В., Щёкотова А.П., Ларионова Г.Г., Щёкотов В.В. 186

ЗНАЧЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ СЕМЕЙСТВА ENTEROBACTERIACEAE
В ЭТИОЛОГИИ РАНЕВОЙ ОЖОГОВОЙ ИНФЕКЦИИ
Гординская Н.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В., Дударева Е.В., Некаева Е.С. 191

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИОЦИТОВ МИОМЕТРИЯ МАТКИ
КРЫС ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ
Григорьева Ю.В., Ямщиков Н.В., Ренц Н.А., Бормотов А.В. 195

СВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА И ГОРМОНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ БЕСПЛОДИЯ
С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И АБДОМИНАЛЬНЫМ ТИПОМ
ОТЛОЖЕНИЯ ЖИРА У МУЖЧИН
Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Шеина Ю.И., Лутов Ю.В. 200

ВЛИЯНИЕ АСКАРИДОЗНОЙ ИНВАЗИИ НА МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
Есильбаева Б.Т., Джангильдинова С.А., Едильбаева Т.Т., Турмухамбетова А.А., Бритько В.В., Кинаятов М.А., Рогова Н.Р., Кенжин Ж.Д. 205

ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ РАЗНЫХ СОМАТОТИПИЧЕСКИХ ГРУПП
Загородников А.Г., Попов В.И., Загородников Г.Г., Горичный В.А. 209

СОХРАННОСТЬ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА –
ВАЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ОТВЕТА НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ
ТЕРАПИЮ
Злобина М.В., Соколов А.А., Попов С.В., Савенкова Г.М., Лебедев Д.И. 214

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ
Калоева А.Э., Басиева О.О., Цаллагова Л.В., Калоев С.З., Алборов Д.К., Шавлохова Э.А. *218*

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФАКТОРОВ РОСТА С РАЗВИТИЕМ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ
Кириленко М.Ю. *222*

МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЦИАЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В КОНТЕКСТЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО ПОДХОДА
Кром И.Л., Балева Е.С. *226*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ
Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Салтыкова И.В., Деев И.А., Селиванова П.А. *231*

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА LBP И sCD_{14} ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ
Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р., Волошина О.А. *235*

АНТИТЕЛА К КАРДИОЛИПИНУ И СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ И ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ
Левитан Б.Н., Ларина Н.Н., Иванников В.В. *239*

РАДИКАЛЬНАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (T1-T4B). НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
Лелявин К.Б. *243*

МОДЕЛИРОВАНИЕ РИСКОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИК АППРОКСИМАЦИИ ПО ШЕПАРДУ
Лелявин К.Б., Аникин А.С., Горнов А.Ю. *250*

ОПТИМИЗАЦИЯ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ РЕФОРМИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Люцко В.В., Степанян А.Ж., Каримова Д.Ю. *257*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ХИМИОТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ KLEBSIELLA PNEUMONIAE
Мирошниченко А.Г., Брюханов В.М., Бутакова Л.Ю., Госсен И.Е., Перфильев В.Ю., Смирнов П.В. *260*

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ПСИХОДИНАМИЧЕСКОЙ КОНСТИТУЦИИ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
Михель Н.Д., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. *265*

ОЧАГОВАЯ АЛОПЕЦИЯ У ПОТОМСТВА МЫШЕЙ КАК СЛЕДСТВИЕ АКТИВАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ
Обернихин С.С., Яглова Н.В. *273*

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА
Омаров Ш.М., Магомедова Р.Г., Атаев М.Г. *279*

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: АССОЦИАЦИЯ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ
Оранский С.П. *285*

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНОЙ СМЕСИ НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТЫХ КОМПОНЕНТОВ ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ ЛИНИИ СВА ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРЕЛОМА КОСТЕЙ ГОЛЕНИ
Очеретина Р.Ю., Стогов М.В., Мкртчан О.З., Высокогорский В.Е. *289*

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТЕСТИРОВАНИЯ IN VITRO ПРО-/АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХОБЛ
Панасенкова Ю.С., Павлюченко И.И., Ременякина Е.И., Охременко О.С., Макарова М.О. *293*

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОКОЛО- И ВНУТРИСУСТАВНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ОБЛАСТИ КОЛЕННОГО СУСТАВА С ПОЗИЦИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ЗДОРОВЬЕМ
Панков И.О., Рябчиков И.В. *298*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКТАЛЬНОГО ОБЪЕМНОГО ПНЕВМОВИБРОМАССАЖА ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР)
Попков В.М., Чураков А.А., Долгов А.Б., Дерюгина Л.А. *303*

РОЛЬ АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИХ КЛЕТОК CD68 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ HPV-АССОЦИИРОВАННОЙ ЭТИОЛОГИИ
Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т., Толмачёв В.Е., Усов В.В., Болотная В.Н. *306*

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, УСЛОВИЙ И ОБРАЗА ЖИЗНИ КАК ФАКТОРОВ РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ
Романкова Ю.Н., Аджигеримова Г.С., Ярославцев А.С. *314*

РАЗРАБОТКА МИКРОИГОЛЬНЫХ АППЛИКАТОРОВ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
Романюк А.В., Звездин В.Н., Самант П., Землянова М.А., Праузнитц М.Р., Устинова О.Ю. *319*

О СОСТОЯНИИ КОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГЕСТОЗЕ
Сергеева О.Н., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. *327*

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПЕРЕЖИВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ
Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Соков Р.С., Артюков О.П., Нестеров А.И. *331*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ С 5-ОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ
Срубилин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А., Исаков И.Д., Ряховский А.Е., Исакова А.В. *336*

ВЛИЯНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА, АМИОДАРОНА И ВЕРАПАМИЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ РЕЦЕПТОРОВ ЦНС, СОПРЯЖЕННЫХ С ИОННЫМИ КАНАЛАМИ
Туровая А.Ю., Уваров А.В., Галенко-Ярошевский П.А., Духанин А.С., Каде А.Х. 344

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН
Фомина С.Ф., Степанова Н.В., Святова Н.В. 350

Научные обзоры

МОБИЛЬНАЯ СВЯЗЬ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ
Пчёльник О.А., Нефёдов П.В. 356

СОВРЕМЕННЫЕ РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ РАН РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА
Шаблин Д.В., Павленко С.Г., Евглевский А.А., Бондаренко П.П., Хуранов А.А. 361

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 366

CONTENTS

Medical sciences

VEGETATIVE-MICROCIRCULATION DISORDERS
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
Andrienko A.V., Bublikov D.S. 163

STUDY OF ALKALINE PHOSPHATASE
IN PLACENTAL TISSUE IN PREECLAMPSIA
Achuschkova L.A., Nikolaev A.A., Sukharev A.E 167

DIAGNOSTIC FEATURES OF REFLUX ESOPHAGITIS IN PATIENTS
WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE
IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS
Basieva Z.K., Basieva O.O., Shavlokhova E.A. 172

T-786C POLYMORPHISM IN ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE
IS ASSOTIATED WITH PERIPHERAL VASOCONSTRICTION
Bebyakova N.A., Khromova A.V., Feliksova O.M 176

THE RESULTS OF TREATMENT OF LONG-STANDING FOREIGN BODIES
IN BRONCHIAL TREE USING METHODS OF CRYODESTRUCTION
AND MECHANICAL DESTRUCTION OF GRANULATION STENOSIS
Bocharnikov E.S., Kugaevskikh V.N., Sitko L.A., Poleschuk V.V., Ponomarev V.I. 180

RELATION OF SEVERITY LIVER DAMAGE WITH INTERLEUKIN 28B
GEN POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C
Bulatova I.A., Krivtsov A.V., Schekotova A.P., Larionova G.G., Schekotov V.V. 186

ROLE OF ENTEROBACTERIACEAE FAMILY MICROORGANISMS
IN ETIOLOGY OF WOUND BURN INFECTION
Gordinskaja N.A., Sabirova E.V., Abramova N.V., Dudareva E.V., Nekaeva E.S. 191

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS MYOCYTES MYOMETRIUM
RAT UTERUS PREGNANCY AND CHILDBIRTH
Grigorjeva Y.V., Yamshchikov N.V., Renz N.A., Bormotov A.V. 195

COMMUNICATION OF RISK FACTORS AND HORMONAL
MECHANISMS INFERTILITY WITH OVERWEIGHT
AND ABDOMINAL TYPE FAT DEPOSITION OF MEN
Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Sheina Y.I., Lutov Y.V. 200

THE IMPACT OF ASCARIDOSIS INVASION ON MORPHOLOGICAL
AND PHYSIOLOGICAL INDICATORS OF MEN SPERMATOGENESIS
OF REPRODUCTIVE AGE
Yessilbaeva B.T., Jangildinova S.A., Yedilbaeva T.T., Turmukhambetova A.A.,
Britko V.V., Kinayatov M.A., Rogova N.R., Kenzhin Z.D. 205

THE ASSESSMENT OF THE ADAPTATION RESERVES CARDIOVASCULAR SYSTEM
IN THE MILITARY SERVICEMEN OF VARIOUS SOMATIC TYPES
Zagorodnikov A.G., Popov V.I., Zagorodnikov G.G., Gorichnyi V.A. 209

PRESERVATION OF SYSTOLIC FUNCTION OF RIGHT VENTRICULAR
AN IMPORTANT PREDICTOR OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION
THERAPY
Zlobina M.V., Sokolov A.A., Popov S.V., Savenkova G.M., Lebedev D.I. 214

EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE ENDOTHELIUM IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN PERIMENOPAUSE
Kaloeva A.E., Basieva O.O., Tsallagova L.V., Kaloev S.Z., Alborov D.K., Shavlokhova E.A. *218*

RESEARCH OF POLYMORPHISMS OF GENES GROWTH FACTORS TO THE DEVELOPMENT OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA
Kirilenko M.Y. *222*

MEDICAL-SOCIOLOGICAL RATIONALE OF THE SOCIALIZATION OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN THE CONTEXT OF SPATIAL APPROACH
Krom I.L., Baleva E.S. *226*

COMPARATIVE EVALUATION OF DIFFERENTIAL GENE EXPRESSION IN SEVERE ASTHMA
Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freydin M.B., Saltikova I.V., Deev I.A., Selivanova P.A. *231*

THE SIGNIFICANCE OF THE FACTORS OF NONSPECIFIC IMMUNITY LBP AND sCD14 AT CIRRHOSIS OF THE LIVER
Levitan B.N., Kasyanova T.R., Voloshina O.A. *235*

THE ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES AND CONDITION OF THE PLASMA HEMOSTASIS AT CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS
Levitan B.N., Larina N.N., Ivannikov V.V. *239*

RADICAL CYSTECTOMY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BLADDER CANCER. DIRECT AND REMOTE OUTCOMES
Lelyavin K.B. *243*

RISK MODELING OF SURGICAL TREATMENT OF MUSCLE-NON-INVASIVE BLADDER CANCER USING THE METHOD OF APPROXIMATION IN SHEPARD
Lelyavin K.B., Anikin A.S., Gornov A.Y. *250*

OPTIMIZATION OF MANAGEMENT OF QUALITY OF MEDICAL CARE DURING HEALTH CARE REFORM
Liutsko V.V., Stepanian A.Z., Karimova D.Y. *257*

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE CHEMOTHERAPY OF EXPERIMENTAL INFECTIONS CAUSED BY KLEBSIELLA PNEUMONIAE
Miroshnichenko A.G., Bryukhanov V.M., Butakova L.Y., Gossen I.E., Perfilyev V.Y., Smirnov P.V. *260*

RELATIONSHIP BETWEEN THE PSYCHODINAMIC PARAMETERS OF THE CONSTITUTION AND LABORATORY INSTRUMENTAL PARAMETRS IN PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION
Mikhel N.D., Persashvili D.G., Shvarts Y.G. *265*

SPONTANEOUS ALOPECIA AREATA IN OFFSPRING OF MURINE DAMS EXPOSED TO IMMUNOSTIMULATION IN EARLY PREGNANCY
Obernikhin S.S., Yaglova N.V. *273*

PHARMACOEPIDEMIOLOGY OF HOSPITAL ANTIHYPERTENSION TREATMENT IN CHRONIC LIVER DISEASE
Omarov S.M., Magomedova R.G., Ataev M.G. *279*

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR RISK
Oranskiy S.P. *285*

THE EFFECT OF AMINO ACID MIXTURE ON THE MORPHOMETRIC PARAMETERS OF VASCULAR COMPONENTS IN CBA MICE LIVER AFTER AN EXPERIMENTAL LEG BONE FRACTURE
Ocheretina R.I., Stogov M.V., Mkrtchan O.Z., Vysokogorskii V.E. *289*

THEORETICAL AND PRACTICAL PRO-/ANTIOXIDANT IMPORTANCE IN VITRO TESTING OF SOME PROPERTIES OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF COPD
Panasenkova Y.S., Pavluchenko I.I., Remenyakina E.I., Ohremenko O.S., Makarova M.O. *293*

MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH EXTRA- AND INTRAARTICULAR FRACTURES OF THE KNEE JOINT FROM THE POSITION OF RESTORATION OF HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE
Pankov I.O., Ryabchikov I.V. *298*

THE USE OF VOLUME PNEUMATIC VIBROMASSAGE PELVIC ORGANS IN PATIENT WITH CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS (CLINICAL SAMPLE)
Popkov V.M., Churakov A.A., Dolgov A.B., Deryugina L.A. *303*

THE ROLE OF CD68 CELLS IN HPV-ASSOCIATED CARCINOGENESIS.
Reva I.V., Reva G.V., Yamamoto T., Tolmachev V.E., Usov V.V., Bolotnaya V.N. *306*

CHARACTERISTICS OF MEDICAL SOCIAL FACTORS, CONDITIONS AND LIFESTYLE AS A RISK FACTOR FOR CHILDREN'S HEALTH
Romankova Y.N., Adzhigerimova G.S., Yaroslavtsev A.S. *314*

DEVELOPMENT OF MICRONEEDLES FOR BIOMEDICAL DIAGNOSTICS
Romanyuk A.V., Zvesdin V.N., Samant P., Zemlyanova M.A., Prausnitz M.R., Ustinova O.Y. *319*

ABOUT A CONDITION OF BLOOD COAGULATION AT GESTOSIS
Sergeeva O.N., Ponucalina E.V., Glukhova T.N. *327*

GENDER DIFFERENCES IN THE CHRONIC BACK PAIN SYNDROME EXPERIENCE
Sokov E.L., Kornilova L.E., Sokov R.S., Artiukov O.P., Nesterov A.I. *331*

PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF LOW INTENSIVE LASER RADIATION AND COMPLEX COMPOUND OF SUCCINIC ACID WITH 5-OXY-6-METHYLURACIL IN EXPERIMENTAL PERITONITIS
Srubilin D.V., Enikeyev D.A., Myshkin V.A., Isakov I.D., Ryahovsky A.E., Isakova A.V. *336*

THE INFLUENCE OF PROPRANOLOL, AMIODARONE AND VERAPAMIL ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE CNS RECEPTORS, CONJUGATED WITH ION CHANNELS
Turovaya A.Y., Uvarov A.V., Galenko-Yaroshevsky P.A., Dukhanin A.S., Kade A.K. *344*

MORBIDITY REGIONAL FEATURES OF THE TATARSTAN REPUBLIC RESIDENTS
Fomina S.F., Stepanova N.V., Svjatova N.V. 350

Scientific reviews

MOBILE COMMUNICATIONS AND PUBLIC HEALTH
Pchelnik O.A., Nefedov P.V. 356

MODERN WOUND DRESSINGS IN LOCAL TREATMENTS
OF DIFFERENT WOUNDS
Shablin D.V., Pavlenko S.G., Yevglevsky A.A., Bondarenko P.P., Khuranov A.A. 361

RULES FOR AUTHORS 366

УДК 616.1:612.13:615.225.2

ВЕГЕТАТИВНО-МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Андриенко А.В., Бубликов Д.С.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России», Барнаул, e-mail: bublikov.dim@yandex.ru

Цель исследования – изучить регионарную гемодинамику (микроциркуляцию) кисти и вегетативную регуляцию системы кровообращения у больных ревматоидным артритом по данным лазерной допплеровской флуометрии. Материалы и методы. В исследование включены две группы пациентов: больные ревматоидным артритом (n = 75) и группа контроля (n = 85). Все обследуемые были женского пола, средний возраст в двух группах не отличался. Регионарную микроциркуляцию кисти и вегетативную регуляцию системы кровообращения оценивали с помощью лазерной допплеровской флуометрии на аппарате «ЛАКК-2» в коже пальмарной поверхности IV пальце кисти. Полученные результаты. По сравнению с группой контроля больные ревматоидным артритом имеют статистически значимое изменение микроциркуляторного статуса, выражающееся в снижении показателя микроциркуляции и флаксметрических характеристик кровотока. Кроме того, у больных ревматоидным артритом присутствует вегетативная дисрегуляция кардиоваскулярной системы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, вегетативная регуляция кровообращения, лазерная допплеровская флуометрия, микроциркуляция

VEGETATIVE-MICROCIRCULATION DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Andrienko A.V., Bublikov D.S.

Altay state medical universiry, Barnaul, e-mail: bublikov.dim@yandex.ru

Research objective. To study regionary haemodynamics (microcirculation) of a hand and vegetative regulation of system blood circulation at patients with rheumatoid arthritis according to a laser Doppler flowmetry. Materials and methods. Research included two groups patients: patients with rheumatoid arthritis (n = 75) and group of control (n = 85). All surveyed were female, average increased in two groups didn't differ. Regionary microcirculation of a brush and vegetative regulation of system blood circulation estimated by means of a laser Doppler flowmetry on apparate «LAKK-2» in skin of a palmarny surface the IV finger of a hand. The received results. In comparison with group of control patients with rheumatoid arthritis have statistically significant change of the microcirculator status which is expressing in decrease in the index of microcirculation and flaxmetry characteristic of blood flow. Besides, patients with rheumatoid arthritis have a disorder with vegetative regulation of cardiovascular system.

Keywords: rheumatoid arthritis, vegetative regulation of blood circulation, laser Doppler flowmetry, microcirculation

Актуальность ревматоидного артрита (РА) – для общественного здравоохранения обусловлена высокой смертностью больных, прежде всего, связанной кардиоваскулярной патологией [7]. Сочетание классических факторов риска (оксидативный стресс на фоне хронического воспаления, атерогенная дислипидемия, симпатикотония) с внутринозологическми факторами риска (серопозитивность по ревматоидному фактору) создает прочную платформу кардиоваскулярного континуума при РА [6; 8; 11; 12; 13]. Поражение сосудистого русла у больных РА происходит на всех его уровнях, включая конечное звено – регионарную микроциркуляцию и гемореологию [2; 3].

Перспективной с позиции понимания патогенеза кардиоваскулярных катастроф при РА видится концепция нейрогуморальных факторов риска, в которой главенствующую роль отводят абсолютному или относительному избытку катехоламинов у больных РА [9].

Таким образом, мониторирование вегетативной дисфункции и состояния конечного звена гемодинамики является актуальным с целью выделения групп риска по сосудистым осложнениям РА.

Перспективным в области исследования микроциркуляции видится метод лазерной допплеровской флуометрии (ЛДФ), основанный на оптическом сканировании ткани лазерным лучом и восприятии его отражения датчиком по законам эффекта Допплера. Полученый сигнал подвергается сложному компьютерному анализу частотного спектра света лазера, который отражается от движущихся в микроциркуляторном регионе эритроцитов. Поглощение излучения молекулами гемоглобина приводит к сканированию зондируемого слоя ткани от 0,5 до 2 мм. Амплитуда сигнала, отраженного от гемоглобина эритроцитов формируется от эритроцитов, движущихся с разными скоростями и в разном количественном соотношении представленных в микроциркуляторном русле. Поэтому при формировании ЛДФ-грамм применяется алгоритм усреднения, который позволяет получить средний допплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область. Соответственно

аппарат ЛДФ показывает результат флоуметрии — сигнал, амплитуда которого пропорциональна скорости и количеству эритроцитов в единице объема ткани. [4;5;10].

Материалы и методы исследования

В исследование включены две группы пациентов: основная и контрольная. В основную группу вошли лица женского пола, находившиеся на стационарном лечении в городском ревматологическом центре г. Барнаула с диагнозом РА (n = 75), длительностью заболевания более одного года, серопозитивные по ревматиодному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, II–III степенью активности и II–III рентенологической стадией. Средний возраст их составил 57,04 ± 5,24 лет.

В группу контроля вошли лица женского пола, не имеющие по данным расспроса, анамнеза и объективного осмотра клиники суставных заболеваний (n = 85). Средний возраст в данной группе составил 53,21 ± 2,11 года. Обе группы статистически значимо не различались по возрасту ($p > 0,05$).

Критериями исключения из обеих групп стали возраст старше 65 лет, наличие злокачественных опухолей, декомпенсация сопутствующей сердечно-сосудистой, бронхолегочной и эндокринной патологии, беременность.

Микроциркуляторный статус оценивали при помощи ЛДФ на аппарате «ЛАКК-2» (НПП «Лазма», Россия) с соблюдением стандартных параметров исследования для методики лазерной допплеровской флоуметрии [4].

Исследования проводились в одно и то же время суток. Перед исследованием испытуемым было запрещено принимать пищу и напитки, изменяющие состояние микроциркуляции (кофеинсодержащие продукты в частности), курить. Микроциркуляцию оценивали в коже левого предплечья в зоне Захарьина-Геда для сердца, расположенной по срединной линии на 4 сантиметра выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей (индикаторная зона «общей» микроциркуляции).

Оценивались показатель микроциркуляции (ПМ), дающий представление о потоке эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани, флакс – среднеквадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от ПМ (величина временной изменчивости микроциркуляции). Кроме того, при помощи расчетных методик был вычислен микрососудистый тонус (МСТ), индекс флаксомоций (ИФМ) и внутрисосудистое сопротивление (ВСС) микроциркуляторного русла, рассчитываемый с помощью вейвлет-анализа. Данные ЛДФ-метрии получены в виде перфузионных единиц (пф.ед.), поскольку при калибровке метода ЛДФ in vitro и in vivo возникают принципиальные трудности, и поток крови, определяемый как ПМ, не может быть выражен в абсолютных единицах, например, в мл/с/куб.мм, так как при окклюзии регистрируется броуновское движение остаточной крови, так называемый «биологический ноль», который учесть при калибровке не представляется возможным. При калибровке in vitro организуется, как правило, движение эритроцитов в трубках малого диаметра, что увеличивает силу допплеровского сдвига частоты в результате эффектов многократного рассеяния фотона на гемоглобине эритроцитов. Кроме того, из-за неустойчивости калибровочной системы: так как в трубках малого диаметра происходит агрегация эритроцитов, что приводит к изменению динамической ситуации. [4; 5].

Интерпритация полученных данных микроциркулятрных нарушений проводилась по В.И. Козлову, 2006, с разделением полученных данных на типы нарушений микроциркуляции (см. табл. 1) [4].

Исследования проводились при одинаковой температуре окружающей среды от 20 до 25 °С. В течение 15 минут перед исследованием, ЛДФ-метрии лица, включенные в исследование, находились в положении лежа на спине для психо-эмоциональной и физической релаксации. ЛДФ-граммы регистрировались в течение 10 минут в положении испытуемых лежа на спине.

Для вычисления коэфициента вегетативной регуляции кровообращения (КВР) подсчитывали число сердечных сокращений за минуту и делили полученное значение на параметры микроциркуляции по специальной формуле, позволяющей произвести градацию тонуса вегетативной регуляции кровообращения.

Интерпритация полученного КВР производилась по градациям: 24,50–35,77 – выраженная симпатикотония, 19,50–24,99 – легковыраженная ваготония, 16,20–1949 – эйтония, 12,50–16,19 – легковыраженная ваготония, 8,55–12,49 – выраженная ваготония [1].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ MS Excell 2003 и программы Statistica-6.0. Для проверки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Так как выборка не соответствовала критериям нормального распределения, для статистического расчета применялся непараметрический метод Манна–Уитни: критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

Работа локальным биоэтическим комитетом при Алтайском государственном медицинском университете признана соответствующей стандартам Хельсинской декларации.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе больных РА нами получены статистически значимые по сравнению с группой контроля различия вегетативной регуляции деятельности системы кровообращения (табл. 2).

Исходя из полученных различий вегетативной регуляции деятельности системы кровообращения у больных РА можно сделать вывод о статистически значимом преобладании симпатикотонии разной степени выраженности: от легкой до выраженной ($p < 0,05$). Ваготония легкой степени выраженности, напротив, статистически значимо чаще встречалась у обследуемых группы контроля ($p = 0,0045$).

При исследовании микроциркуляции в группе больных РА ПМ составил 16,19 ± 3,16 пф.ед., что оказалось статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При проведении анализа флаксограммы в группе РА выявлено статистически значимое по сравнению с группой контроля снижение флакса до

2,05 ± 0,12 пф.ед. и МСТ до 0,85 ± 0,21 пф. ед. ($p < 0,05$). Кроме того, в группе больных РА выявлено статистически значимое повышение ИФМ до 5,18 ± 1,13 пф.ед. и ВСС до 4,05 ± 0,11 пф.ед. по сравнению с группой контроля при $p < 0,05$ (рисунок).

Таблица 1

Формы нарушений микроциркуляции по В.И. Козлову, 2006, с дополнениями

Форма нарушений микроциркуляции	Описание	ПМ	флакс	ИФМ	Типовой патологический процесс
Норма	–	= контрольной группе	= контрольной группе	= контрольной группе	–
Гиперемическая	повышение числа функционирующих капилляров, повышение проницеамости сосудистой стенки, расширение микрососудов	повышен	снижен	снижен	острые воспалительные процессы
Спастическая	агрегация эритроцитов, снижение числа функционирующих капилляров	снижен	снижен	снижен	окклюзия микрососудистого русла
Спастико-атоническая	выраженное нарушение артериоло-венулярных соотношений: уменьшение притока крови в сочетании с затруднением оттока	значимо снижен	значимо снижен	снижен	хронические воспалительные процессы, в частности, РА **(?)**
Застойная	венозная гиперемия	повышен	значимо снижен	снижен	затруднения венозного оттока и лимфатического дренажа
Стазическая	резкое снижение кровотока в микроциркуляторном русле и повышенная агрегация эритроцитов	выраженное снижение	выраженное снижение	значимо снижен	прекращение венозного оттока и лимфатического дренажа

Таблица 2

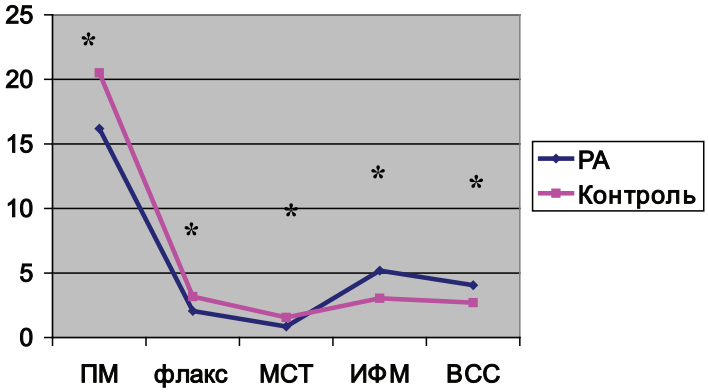
Вегетативная регуляция кровообращения у больных РА

Вегетативная регуляция деятельности системы кровообращения	Группа РА ($n = 75$)	Группа контроля ($n = 85$)	p
Выраженная симпатикотония	7%	4%	0,0052
Легковыраженная симпатикотония	21%	12%	0,0022
Эйтония	41%	43%	0,064
Легкая ваготония	18%	30%	0,0045
Выраженная ваготония	13%	11%	0,041

Полученные данные о кожной микроциркуляции крови у больных свидетельствуют о наличии у больных РА нарушений микроциркуляции по спастико-атоническому типу.

Вывод

В группе РА статистически значимая дисрегуляция деятельности кровообращения на фоне нарушения микроциркуляторного статуса по спастико-атоническому типу. Полученные данные требуют дальнейшего изучения как роли описанных нарушений в развитии кардиоваскулярной патологии при РА, так и их взаимосвязей между собой.



Микроциркуляторный статус больных РА по сравнению с группой контроля

Список литературы

1. Андриенко А.В., Лычев В.Г., Бубликов Д.С. Перспективы оценки вегетативного статуса при помощи лазерной допплеровской флуометрии // Вестник Алтайской науки. – 2013. – № 2–1. – С. 132–134.

2. Бубликов Д.С., Лычев В.Г., Андриенко А.В. Новые возможности в диагностике сосудистых осложнений ревматоидного артрита и контроле за эффективностью вазотропной терапии // Вестник Алтайской науки. – 2013. – № 2–1. – С. 132–134.

3. Гемореологические тромбофилии при ревматоидном артрите: состояние проблемы, пути фармакологической коррекции / А.В. Андриенко, В.Г Лычев, В.В. Усынин, Д.С. Бубликов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 4 (56). – С. 62–66.

4. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 84–101.

5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (руководство для врачей). – М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013. – 496 с.

6. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестник РАМН. – 2003. – № 7. – С. 6–10.

7. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, В.В. Писарев и др.//Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 3. – С. 4–11.

8. Современные представления о роли факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в атерогенезе / Е.Н. Воробьева, Д.С. Бубликов, А.В. Молчанов и др. // Известия Алтайского государственного университета. – 2012. – № 3–1.

9. Яковлева Е.В. Психовегетативные соотношения при ревматоидном артрите / Е.В. Яковлева, М.В. Зюзенков // Медицинские новости. – 2001. – № 2. – С. 47–49.

10. Braverman I.M. Correlatoin of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy / Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. // J. Invest. Dermatol. – 1990. – Vol. 95. – P. 3–16.

11. Giles J., Post W., Blumenthal R. et al. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid artritis // Nature Clin. Pract. Rheumatol. – 2006. – № 2, 6. – P. 320–9.

12. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? // Rheumatology. – 2005. – P. 2–10.

13. Teir J, Koduri G, Meadows A. et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factorsin patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. Rheumatology, 2008, 1–3.

References

1. Andrienko A.V., Lychev V.G., Bublikov D.S. Prospects in assessment of the vegetative status by means of laser Doppler flowmetry // Vestnik Altayskoy nauki. 2013. no. 2–1, pp. 132–134.

2. Bublikov D.S., Lychev V.G., Andrienko A.V. New opportunities in diagnostics of vascular complications of rheumatoid arthritis and control of efficiency of vascular therapy// Vestnik Altayskoy nauki. 2013. no. 2–1. pp. 132–134.

3. Haemorheological trombofylias at rheumatoid arthritis: condition of a problem, ways of pharmacological correction / A.V. Andriyenko, V.G Lychev, V.V. Usynin, D.S. Bublikov// Thrombosis, hemostasis and rheology. 2013. no. 4 (56). pp. 62–66.

4. Kozlov V.I. System of blood mikrocirkulation: klinikal and morphological aspects of studying // Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2006. T. 5, no. 1. pp. 84–101.

5. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of a condition of mikrotsirkulation-fabric systems: Fluctuations, information, nonlinearity (the management for doctors). M.: Book house of «LIBROKOM», 2013. 496 p.

6. Nasonov E.L. Problem of atherotrombosis in rheumatology // Vestnik RAMN. 2003. no. 7. pp. 6–10.

7. Risk factors of cardiovascular diseases at rheumatoid arthritis / T.V. Popkova, D.S. Novikov, V.V. Pisarev et al. // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2009. no. 3. pp. 4–11.

8. Vorobyeva E.N., Bublikov D.S., Molchanov A.V., et al. Modern Representations about Role of Cardiovascular Diseases Risk Factors in Atherogenesis // Izvestiya Altayskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012. no. 3–1. pp. 24–28.

9. Yakovleva E.V., Zyuzenkov M.V. Psychovegetative ratios at rheumatoid arthritis // Meditsinskie novosti. 2001. no. 2. pp. 47–49.

10. Braverman I.M. Correlatoin of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy / Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. // J. Invest. Dermatol.,1990. Vol. 95. pp. 3–16.

11. Giles J., Post W., Blumenthal R. et al. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid artritis. Nature Clin. Pract. Rheumatol., 2006, 2, 6, 320–9.

12. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin?Rheumatology, 2005, 2–10.

13. Teir J., Koduri G., Meadows A. et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factorsin patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. Rheumatology, 2008, 1–3.

Рецензенты:

Котовщикова Е.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России», г. Барнаул;

Федоров Д.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой сестринского дела ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.

УДК 618.36-06:543.866

ИССЛЕДОВАНИЕ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ГЕСТОЗАХ

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

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

Проведен анализ взаимосвязи уровней активности щелочной фосфатазы в водно-солевых и бутанольных экстрактах плацент, полученных при нормальных родах, и плацент, полученных при родах женщин, страдавших гестозами. Изучена концентрация специфической плацентарной щелочной фосфатазы методом ракетного иммуноэлектрофореза. Расчет удельной активности валовой термостабильной щелочной фосфатазы показывает, что в нормально развивающейся плаценте в водно-солевых экстрактах удельная активность щелочной фосфатазы составляет 1,3 ± 0,02 ед./мкг плацентарной щелочной фосфатазы, а в бутанольных экстрактах 1,43 ± 0,02 ед./мкг ПЩФ. В плацентах, полученных от женщин, страдавших гестозом, удельная активность щелочной фосфатазы в водно-солевых экстрактах составляет 1,18 ± 0,025 ед./мкг ПЩФ, а в бутанольных экстрактах 0,91 ± 0,01 ед./мкг ПЩФ. Анализ этих данных показывает, что самое значительное снижение удельной активности происходит при сравнении бутанольных экстрактов нормальной плаценты и плаценты женщин, страдавших гестозами. Здесь различие составляет более 36%. В нормальной плаценте отмечено недостоверное различие в удельной активности щелочной фосфатазы в водно-солевых и бутанольных экстрактах, несмотря на то, что при определении активности щелочной фосфатазы в водно-солевых и бутанольных экстрактах эти различия очень значительны и составляют более 230%.

Ключевые слова: гестоз, плацента, щелочная фосфатаза

STUDY OF ALKALINE PHOSPHATASE IN PLACENTAL TISSUE IN PREECLAMPSIA

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

Astrakhan State medical Academy Ministry of health of Russia», Astrakhan, e-mail: chimnik@mail.ru

The analysis of the relationship of the levels of alkaline phosphatase activity in water-salt and butanol extracts placentae, received normal birth and placentae received during childbirth, the women who suffered preeclampsia. Studied the concentration of specific placental alkaline phosphatase method rocket immunoelectrophoresis. Calculation of specific activity of gross thermostable alkaline phosphatase shows that in normally developing placenta in water-salt extracts specific activity of alkaline phosphatase is 1.3 ± 0,02 *ed.*/mcg placental alkaline phosphatase and butanol extracts 1,43 ± 0,02 UNITS/mcg PAP. In placentas obtained from women suffering from eclampsia specific activity of alkaline phosphatase in water-salt extracts is 1,18 ± 0,025 U/mcg PAP, and in butanol extracts 0,91 ± of 0,01 IU/mcg PAP. Analysis of these data shows that the most significant reduction of the specific activity occur when compared butanol extracts normal placenta and placenta of women suffering preeclampsia. Here the difference is more than 36*%*. In a normal placenta noted unreliable difference in specific alkaline phosphatase activity in water-salt and butanol extracts, despite the fact that during determination of alkaline phosphatase activity in water-salt and butanol extracts these differences are very significant and amounts to more than 230*%*.

Keywords: preeclampsia, placenta, alkaline phosphatase

Гестозы занимают второе место в статистике акушерских осложнений [3]. Их патогенез окончательно не изучен, а диагностика и прогнозирование до настоящего времени представляют собой трудную задачу [5].

В последние годы была экспериментально доказана связь между ишемией плаценты и повреждением эндотелия, вначале – в зоне маточно-плацентарного кровообращения, а затем – генерализованно. Авторы указывают на возможную связь между повышенным уровнем плацентарных изоферментов ЩФ и уровнем плацентарной недостаточности [6].

Плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ) продуцируется микроворсинками плаценты и эндотелием её новообразующихся сосудов, является органоспецифическим антигеном плаценты, в связи с чем логично предположить непосредственное участие этого фермента в указанных патологических процессах.

Исследованию ПЩФ как маркера эмбриональных и малигнизированных тканей, в последние десятилетия уделено большое внимание [8]. Однако в тени ПЩФ остаются другие ферменты этого органа, обладающие фосфатазной активностью.

Целью нашей работы стало комплексное исследование активности и концентрации щелочных фосфатаз в ткани плаценты здоровых женщин и при гестозах.

В работе использованы экстракты 14 плацент, полученных при нормальных родах, и 48 плацент, полученных при родах женщин, страдавших гестозами.

Для приготовления водно-солевого экстракта кусочки плаценты гомогенизировали до однородной массы, добавляя при этом 10 mM Tris-HCl, буфер pH 7,4 в соотношении 1:4. Гомогенат центрифугировали

и надосадочную жидкость использовали для исследования.

Для приготовления бутанольного экстракта осадок, полученный на 1 этапе, ресуспендировали в 10 mM Tris-HCl, буфер pH 7,4, содержащем бутанол (20 %,v/v), и перемешивали в течении 6–8 часов при температуре –2–4 °C. Через сутки указанную смесь центрифугировали с эфиром в течение 40–45 минут при 10000 об/мин в рефрижераторной центрифуге 2–3 раза в соотношении I часть эфира и 5 частей гомогената. После центрифугирования отделяли водную фазу, определяли общий белок и активность щелочной фосфатазы в надосадочной жидкости.

Активность щелочной фосфатазы определяли по расщеплению n-нитрофенилфосфата и нафтол-AS-фосфата, а количество органоспецифической плацентарной фосфатазы определяли методом ракетного электрофореза. Активность термостабильной плацентарной щелочной фосфатазы определяли после термической обработки водно-солевых и бутанольных экстрактов.

В водно-солевых экстрактах послеродовой плаценты содержится от 512 до 2048 МЕ общей активности щелочной фосфатазы и от 2048 до 4096 МЕ – в бутаноловых экстрактах. По нашим данным, использование субстратов n-нитрофенилфосфата и нафтол-AS-фосфата не оказывает достоверного влияния на уровень активности общей щелочной фосфатазы плаценты, и далее мы не акцентируем внимание на субстратной специфичности. Выявленная активность общей плацентарной щелочной фосфатазы соответствует 7,6 ± 1,0 МЕ/100 г ткани в водно-солевых экстрактах и 22,8 ± 3,0 МЕ/100 г – в бутаноловых экстрактах плаценты. То есть существует цитозольная (вероятно, она же – секретируемая в кровоток) плацентарная щелочная фосфатаза и мембраносвязанная плацентарная щелочная фосфатаза, обеспечивающая метаболизм фетоплацентарного комплекса.

В водно-солевых экстрактах плаценты при гестозах отмечается достоверное снижение активности термостабильной щелочной фосфатазы (табл. 1). Причем характерно значительное снижение различия между уровнем щелочной фосфатазы в водно-солевых и бутанольных экстрактах (более чем на 42 %). Наблюдается опережающее снижение уровня именно мембраносвязанного фермента, что, видимо, усугубляет функциональное состояние фетоплацентарного комплекса.

Таблица 1

Активность термостабильной щелочной фосфатазы в экстрактах плаценты здоровых женщин и страдающих гестозом

Донор плаценты	Водно-солевой экстракт МЕ	Бутанольный экстракт МЕ
Здоровые женщины (n = 14)	1316,57 ± 108,5	3120,27 ± 142,7
Женщины, страдавшие гестозом (n = 48)	998,55 ± 112,8	1677,57 ± 156,6

Получение поликлональных антител к очищенному препарату плацентарной щелочной фосфатазы позволило разработать моноспецифическую тест-систему на этот фермент.

Плацентарная щелочная фосфатаза по данным двумерного иммуноэлектрофореза состоит из 2-х иммунохимически идентичных компонентов с относительной электрофоретической подвижностью 0,65 ± 0,04 и 0,52 ± 0,02, что соответствует описанным в литературе [Mosbah A.A., 2011] F и S изоформам (рис. 1). Прогревание при 56 °C в течение 30 минут или 60 °C – 10–15 минут сохраняет активность ПЩФ, что свидетельствует о её основном отличии от других изоформ ЩФ свойстве – термостабильности .

В работе использован препарат плацентарной щелочной фосфатазы полученный в лаборатории кафедры химии Астраханской медицинской академии.

С помощью очищенного препарата ПЩФ нами были получены гипериммунные сыворотки к этому белку, которые позволили разработать методы количественного определения ПЩФ в экстрактах плаценты, используя минимальное количество биоматериала.

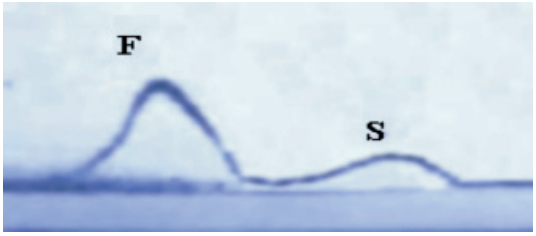


Рис. 1. Двумерный иммуноэлектрофорез экстракта плаценты. F-фракция с электрофоретической подвижностью 0,65, S-фракция с электрофоретической подвижностью 0,52. Агароза содержит антитела к плацентарной щелочной фосфатазе

Для количественного определения ПЩФ использовали метод ракетного иммуноэлектрофореза (РИЭФ). Метод

предполагает использование калибровочного графика при каждом анализе. В качестве стандартного образца используют одну из серий очищенного препарата ПЩФ.

Для стандартизации в этом случае может быть использован очищенный лиофилизированный ПЩФ: его раствор приготовлен по точной навеске. Однако разные серии ПЩФ различаются между собой в пределах ошибки препаративных методов, а образцы кроличьей сыворотки отличаются по концентрации антител, а это может влиять на результаты определения содержания ПЩФ методом РИЭФ.

На рис. 2 представлена типичная электрофореграмма данного эксперимента. С помощью программы Excel для каждого образца строили график зависимости «ПЩФ – высота «ракеты» и находили уравнение линейной регрессии. Для оценки значимости различий линий регрессии применяли регрессионный анализ, заключающийся в сравнении коэффициентов наклона *b*, коэффициентов сдвига *a*, сравнения двух линий в целом (по F-критерию) [1].

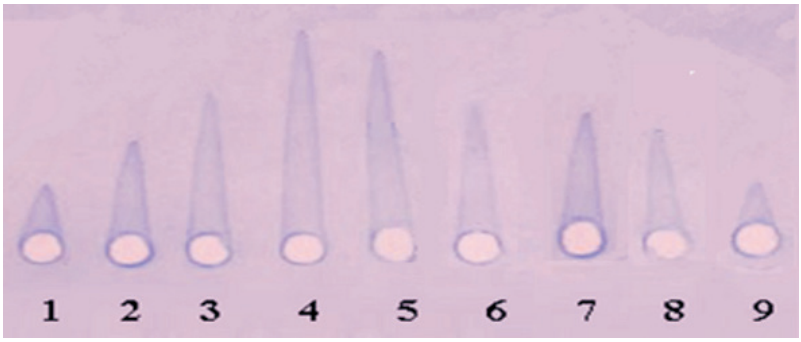


Рис. 2. Типичная электрофореграмма при определении ПЩФ; 1–4 – Разведения ПЩФ. Концентрации 5; 10; 15; 20 мкг/мл; 5, 6, 7, 8, 9 – образцы тканей плаценты

Таблица 2

Концентрация плацентарной термостабильной щелочной фосфатазы в экстрактах плаценты здоровых женщин и страдающих гестозом

Донор плаценты	Водно-солевой экстракт мкг/100 г ткани	Бутанольный экстракт мкг/100 г ткани
Здоровые женщины (n = 18)	1017,517 ± 14,5	2176,6 ± 42,1
Женщины, страдавшие гестозом (n = 48)	804,11 ± 12,3 *	1836,8 ± 26,0*

Примечание. * – $P \leq 0{,}01$.

На этих условиях было проведено 17 опытов ракетного иммуноэлектрофореза, в которых испытано 136 образцов ткани плацент и образцов биологических жидкостей.

В водно-солевых экстрактах плаценты при гестозах отмечается достоверное (более 20%) снижение концентрации ПЩФ, а бутанольных чуть менее 16% (табл. 2). Причем наблюдается заметное отличие в динамике изменений концентрации плацентарной щелочной фосфатазы, определенной иммунохимическими методами и изменения активности термостабильной щелочной фосфатазы (табл. 3).

Таким образом, на основании исследования водно-солевых и бутаноловых экстрактов послеродовой плаценты мы пришли к выводу, что существует цитозольная (вероятно, она же – секретируемая в кровоток) плацентарная щелочная фосфатаза и мембраносвязанная плацентарная щелочная фосфатаза, обеспечивающая метаболизм фетоплацентарного комплекса. Дисбаланс динамики активности термостабильной щелочной фосфатазы и концентрации специфической плацентарной щелочной фосфатазы подтверждает не только факт значительного присутствия фосфатаз различного происхождения в водно-солевой фракции, но и следует признать, что специфическая плацентарная фосфатаза не единственная мембрансвязанная фосфатаза.

Интересно, что снижение концентрации менее выражено (табл. 3), чем снижение активности. Расчет удельной активности валовой термостабильной щелочной фосфатазы показывает, что в нормально развивающейся плаценте в водно-солевых экстрактах удельная активность щелочной фосфатазы составляет 1,3 ± 0,02 ед./мкг плацентарной щелочной фосфатазы, а в бутанольных экстрактах 1,43 ± 0,02 ед./мкг ПЩФ. В плацентах, полученных от женщин, страдавших гестозом, удельная активность щелочной фосфатазы в водно-солевых экстрактах составляет 1,18 ± 0,025 ед./мкг ПЩФ, а в бутанольных экстрактах 0,91 ± 0,01 ед./мкг ПЩФ. Анализ этих данных показывает, что самое значительное снижение удельной активности происходит при сравнении бутанольных экстрактов нормальной плаценты и плаценты женщин, страдавших гестозами. Здесь различие составляет более 36%.

Таблица 3

Сравнительная активность плацентарной термостабильной щелочной фосфатазы в экстрактах плаценты здоровых женщин и страдающих гестозом

Донор плаценты	Водно-солевой экстракт			Бутанольный экстракт		
	Активность ТЩФ МЕ	Концентрация ПЩФ, мкг/100 г ткани	Удельная активность, ед./мкг	Активность ТЩФ МЕ	Концентрация ПЩФ, мкг/100 г ткани	Удельная активность, ед./мкг
Здоровые женщины (n = 21)	1316,57 ± 108,5	1017,517 ± 14,5	1,3 ± 0,02	3120,27 ± 142,7	2176,6 ± 42,1	1,43 ± 0,02
Женщины, страдавшие гестозом (n = 33)	998,55 ± 112,8	804,11 ± 12,3	1,18 ± 0,025	1677,57 ± 156,6	1836,8 ± 26,0	0,91 ± 0,01

В нормальной плаценте отмечено недостоверное различие в удельной активности щелочной фосфатазы в водно-солевых и бутанольных экстрактах, несмотря на то, что при определении активности щелочной фосфатазы в водно-солевых и бутанольных экстрактах эти различия очень значительны и составляют более 230%. Это кажущееся противоречие можно объяснить примерно равноценной долей специфической плацентарной фосфатазы в общем фосфатазном пуле как водно-солевого, так и бутанольного экстрактов. Эту точку зрения подтверждает и наблюдение Zhabin S.G., Луценко М.Т [9,2]

Резкое снижение на 36% удельной активности в бутанольных экстрактах плаценты женщин, страдавших гестозами, по сравнению с нормальной плацентой, свидетельствует об опережающем снижении уровня специфической плацентарной фосфатазы в мембрансвязанной фракции, а значительное увеличение различия между удельной активностью щелочной фосфатазы в водно-солевых и бутанольных экстрактах (более чем на 23%) может свидетельствовать в пользу представления о более активном вымывании именно специфической плацентарной фосфатазы в цитозольную фракцию [4].

Следовательно, при гестозах происходит не только количественное изменение уровня плацентарной щелочной фосфатазы, но и, во-первых, дисбаланс между цитозольной и мембранной фракциями щелочной фосфатазы и, во-вторых, изменение профиля многочисленных фосфатаз, клеток плаценты, с опережающим снижением уровня специфической плацентарной щелочной фосфатазы, что усугубляет функциональное состояние фетоплацентарного комплекса.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. – М.: Практика 1999. – 459 с.

2. Луценко М.Т. Цитологическая характеристика белкового обмена в цитозоле синцитиотрофобласта ворсинок плаценты у беременных, перенесших в период гестации обострение герпес-вирусной инфекции // Фундаментальные исследования 2012. – № 7. – С. 106–112.

3. Однокозова О.С. Прогнозирование и превентивное лечение гестоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2010. – 24 с.

4. Burlev V.A., Il'yasova N.A., Dubinskaya E.D. Proliferative activity of microvessels and angiogenesis in eutopic endometrium in patients with peritoneal endometriosis // Bull Exp Biol Med. – 2005. – Vol. 139. – № 6. – P. 727–731.

5. Davidson J.M., Lindheimer M.D. New develops in preeclampsia // Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 32. – P. 517–525

6. Ferianec V., Linhartová L. Extreme elevation of placental alkaline phosphatase as a marker of preterm delivery, placental insufficiency and low birth weight // Neuro Endocrinol Lett. – 2011. – Vol. 32. – № 2. – P. 154–157.

7. Mosbah A.A., Abd-Ellatif N.A., Sorour E.I., El-Halaby A.F. Placental alkaline phosphatase activity and its relation to foetal growth and nutrition in appropriate and small for gestational age newborns at term // J Egypt Soc Parasitol. – 2011. – Vol. 41. – № 3. – P. 745–52.

8. Tang X., Yang F., Jia L., Yao X.Y., Yang K.X. Placental proteins site trophoblastic cells in the pelvic wall: review of the literature // Indian J Pathol Microbiol. – 2013. – Vol. 56. – № 3. – P. 300–312.

9. Zhabin SG, Gorin VS, Judin NS. Review: immunomodulatory activity of pregnancy-associated protein // J Clin Lab Immunol. – 2011. – Vol. 52. – P. 41–50.

References

1. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika. Per. s angl., M.: Praktika 1999; 459 p.

2. Odnokozova O.S. Prognozirovanie i preventivnoe lechenie gestoza // Avtoreferat diss. kand. med. nauk. Volgograd. 2010. 24 p.

3. Lucenko M.T Citologicheskaja harakteristika belkovogo obmena v citozole sincitiotrofoblasta vorsinok placenty u beremennyh, perenes6ih v period gestacii obostrenie gerpesvirusnoj infekcii // Fundamental'nye issledovanija 2012 no. 7 pp. 106–112.

4. Burlev VA, Il'yasova NA, Dubinskaya ED Proliferative activity of microvessels and angiogenesis in eutopic endometrium in patients with peritoneal endometriosis // Bull Exp Biol Med. 2005 Vol. 139 no. 6 pp. 727–731.

5. Davidson J.M., Lindheimer M.D. New develops in preeclampsia // Am. Soc. Nephrol. 2011. Vol. 32. pp. 517–525.

6. Ferianec V., Linhartová L. Extreme elevation of placental alkaline phosphatase as a marker of preterm delivery, placental insufficiency and low birth weight // Neuro Endocrinol Lett. 2011. Vol. 32. no. 2. pp. 154–157.

7. Mosbah A.A., Abd-Ellatif N.A., Sorour E.I., El-Halaby A.F. Placental alkaline phosphatase activity and its relation to foetal growth and nutrition in appropriate and small for gestational age newborns at term // J Egypt Soc Parasitol. 2011 Vol. 41. no. 3. pp. 745–752.

8. Tang X., Yang F., Jia L., Yao X.Y., Yang K.X. Placental proteins site trophoblastic cells in the pelvic wall: review of the literature // Indian J Pathol Microbiol. 2013 Vol. 56 no. 3 pp. 300–312.

9. Zhabin S.G., Gorin V.S., Judin N.S. Review: immunomodulatory activity of pregnancy-associated protein // J Clin Lab Immunol. 2011. Vol. 52. p. 41–50.

Рецензенты:

Мажитова М.В., д.б.н., доцент, зав. кафедрой химии фармацевтического факультета 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 21.12.2013.

УДК 616.329-002 + 616.379-008.64

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕФЛЮКС ЭЗОФАГИТА У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Басиева З.К., Басиева О.О., Шавлохова Э.А.

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, e-mail: zari.basiewa@yandex.ru

Обследовано 103 пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа, группу контроля составили 32 пациента только с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Проведенное исследование больных показало, что выявленные изменения в слизистой оболочке пищевода при сочетанном течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сахарным диабетом отличались от контрольной группы более тяжелым течением патологического процесса с преобладанием эндоскопически позитивной формы, при этом чаще отмечалась степень эзофагита «В». При проведении суточного внутрипищеводного мониторирования в группах больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа наблюдались более высокие показатели pH-метрии по сравнению с группой контроля. В результате полученных данных в группах с сочетанной патологией более значительные изменения отмечались у группы больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет, эзофагогастродуоденоскопия, pH-метрия пищевода

DIAGNOSTIC FEATURES OF REFLUX ESOPHAGITIS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS

Basieva Z.K., Basieva O.O., Shavlokhova E.A.

North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: zari.basiewa@yandex.ru

Surveyed 103 patient with gastroesophageal reflux disease in combination with diabetes mellitus type 1 and 2, the control group consisted of 32 patients only with gastroesophageal reflux disease. Study patients showed that the revealed changes in the lining of the esophagus when combined within gastroesophageal reflux disease with diabetes differ from control group more severe course of pathological process with a predominance of endoscopically positive form, often marked degree of esophagitis. During daily intraesophageal monitoring in groups of patients with diabetes mellitus type 1 and 2 were higher pH-metry compared to the control group. As a result of the received data in groups with combined pathology of more significant changes were observed in the group of patients with gastroesophageal reflux disease with type 2 diabetes.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, diabetes, esophagogastroduodenoscopy, pH-metry of the esophagus

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины остается сахарный диабет (СД), количество таких больных увеличивается во всем мире и, по данным ВОЗ, в настоящее время их насчитывается более 130 млн. Специальные расчеты экспертов ВОЗ показывают, что к 2025 г. количество больных СД достигнет 300 млн человек [6]. Большая социальная значимость СД обусловлена как его высокой распространенностью, так и серьезными осложнениями, среди них следует, прежде всего, назвать макроангиопатии, микроангиопатии (ретинопатию и нефропатию) и нейропатии [5]. Вместе с тем при СД нередко встречаются поражения различных органов и систем, так, например, недостаточно изучены изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (кислотозависимые заболевания) при СД. Особое место в этом ряду занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), все возрастающая актуальность данной проблемы связана с клинической значимостью и широкой распространенностью заболевания во всем мире, как в европейских странах, странах Азии, так и среди жителей различных регионов России, распространенность ГЭРБ составляет до 40–60 % [1, 4]. Понятие «ГЭРБ» в клиническую практику вошло недавно и становится все более популярным [2, 3]. Причем сочетание ГЭРБ с другими видами патологий встречается довольно часто, сопутствующие заболевания могут влиять на течение друг друга и клинические проявления (принцип суперпозиции), что затрудняет диагностику.

Цель исследования: изучение особенностей течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни пищевода при сочетании с сахарным диабетом.

Материалы и методы исследования

Было проведено изучение ГЭРБ у 135 больных, которые были поделены на группы. Группа 1, которую составили больные с ГЭРБ в сочетании с СД 1 типа в количестве 21 пациента, их средний возраст составил 45,5 ± 3,2 лет, группа 2, которую составили 82 больных с ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа, при этом средний возраст равен 50,6 ± 1,1 годам, и группа контроля, в которую были включены 32 больных с ГЭРБ, средний возраст которых составил 47,1 ± 2,5 лет.

Длительность заболевания сахарным диабетом в первой группе составила 11,4 ± 0,7 лет, во второй группе – 10,8 ± 0,4 лет.

Всем пациентам проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС) на аппарате фирмы Pentax (Япония) для оценки локализации, характера и выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, наличия признаков ГЭР. В исследовании использовалась клинико-эндоскопическая классификация, принятая на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001 г.), которая подразделяет ГЭРБ на три группы:

1. **Неэрозивная форма** (эндоскопически негативная форма): ГЭРБ без признаков эзофагита; катаральный РЭ.

2. **Эрозивно-язвенная форма и ее осложнения** (эндоскопически позитивная форма): язва и стриктура пищевода.

3. **Пищевод Баррета**.

Степень повреждения пищевода при эндоскопически позитивной форме ГЭРБ (**эрозивно-язвенная форма**) оценивалась по Лос-Анджелесской классификации (1994):

Степень тяжести А – Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, каждое из которых длиной не более 5 мм, ограниченное одной складкой слизистой оболочки.

Степень тяжести В – Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки, причем повреждения не распространяются между двумя складками.

Степень тяжести С – Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки, причем повреждения распространяются между двумя складками, но занимают менее 75% окружности пищевода.

Степень тяжести D – Повреждения слизистой оболочки пищевода, охватывающие 75% и более по его окружности.

Осложнения – Язва, кровотечение, перфорация, стриктура, пищевод Баррета, аденокарцинома.

У всех пациентов с положительной ГЭРБ была проведена ФГДС с биопсией, биопсийный материал был взят из 3 участков нижней третьей пищевода.

Всем больным проводилась суточная pH-метрия пищевода, аппаратом «Гастроскан-ГЭМ» («Исток-Система», Россия). Это метод направлен на изучение pH-среды верхнего отдела пищеварительного тракта, позволяющем судить как о наличии рефлюкса, так и оценить его частоту, продолжительность.

Из исследования были исключены больные с заболеваниями органов пищеварения (язвенной болезни, хронического панкреатита, желчнокаменной болезни в фазе обострения); тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек.

Статистическая обработка результатов проводилась программой Microsoft Excel, 2007. С помощью стандартных методов вариационной статистики: рассчитывали M ± m, для сравнения данных использовали парный t-критерий (критерий Стьюдента).

Результаты исследования и их обсуждение

При эндоскопическом обследовании во всех группах больных наблюдались гастроэзофагеальные рефлюксы, полученные результаты (табл. 1) были охарактеризованы согласно классификационным критериям (Амстердам, 2001 г.), были выделены следующие формы ГЭРБ: эндоскопически негативная форма, которая значительно преобладала в контрольной группе – 6 человек (18,7%) с ГЭРБ без эзофагита и 15 человек (46,9%) катаральный рефлюкс эзофагит, над группами с сочетанной патологией. Эндоскопически позитивная форма встречалась в два раза чаще в группах с сочетанной патологией, так в группе 2 – у 62 больных (75,6%), в группе 1 – у 13 больных (61,9%), по сравнению с группой контроля – 11 пациентов (34,4%).

Таблица 1

Характеристика обследованных больных по формам ГЭРБ

№ п/п	Группы / ФормыГЭРБ	Группа 1 (n = 21)		Группа 2 (n = 82)		Контрольная группа (n = 32)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	ГЭРБ без эзофагита	2	9,5	9	11,0	6	18,7
2	Катаральный РЭ	6	28,6	11	13,4	15	46,9
3	Эрозии и язвы пищевода	13	61,9	62	75,6	11	34,4

При исследовании ни в одной из групп пищевод Баррета нами не обнаружен.

У всех больных с позитивной формой ГЭРБ степень тяжести РЭ определяли согласно критериям Лос-Анджелесской классификации, при исследовании было отмечено, что в группе больных степень тяжести РЭ «А» встречалась почти с одинаковой частотой у больных первой группы – 5 пациентов (38,5%) и контрольной группы – 4 больных (36,4%) по сравнению со второй группой, где данная степень наблюдалась у 12 больных (19,4%). Степень «В» встречалась чаще во второй группе – у 37 больных (59,7%) по сравнению с другими группами, следует отметить, что в первой группе

обнаружена у 6 больных (46,1%), а в группе контроля – у 5 пациентов (45,4%). Степень «С» наблюдалась у 1 больного (7,7%) первой группы и у 11 больных (17,7%) второй группы, а в контрольной группе у 2 пациентов (18,2%). Степень тяжести РЭ «Д» отмечалась лишь у 1 больного (7,7%) первой группы и у 2 больных (3,2%) второй группы, в группе контроля данная степень не выявлена.

Эндоскопическая картина больных с сочетанной патологией отличалась от группы с ГЭРБ выраженным генерализованным и стойким отеком и гиперемией наряду с множественными геморрагическими элементами. Особенности эндоскопической картины воспаления слизистой оболочки пищевода были одинаково выражены как у больных первой группы, так и у больных второй группы, что свидетельствует о существовании общих патогенетических факторов их развития, диабетическая полинейропатия по всей вероятности является одним из таких факторов.

При 24-часовой pH-метрии пищевода в исследуемых группах были получены данные, в которых отмечалось достоверное повышение показателей суточной pH-метрии пищевода между группами ГЭРБ в сочетании с СД 1 и 2 типа по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика pH-метрии по группам исследуемых больных

Группы / Показатели	Норма	Основная группа					КГ
		Группа 1 (n = 21)	p*	$p^{\#}$	Группа 2 (n = 82)	$p^{\#}$	ГЭРБ (n = 32)
Время с pH < 4,общее%	4,5	24,0 ± 4,5	<0,05	<0,05	34,5 ± 2,7	<0,001	13,0 ± 2,9
Число ГЭР с pH < 4	46,9	110,7 ± 11,2	<0,05	<0,01	137,0 ± 7,3	<0,001	68,8 ± 7,6
Число ГЭР более 5 минут	3,5	8,5 ± 1,1	<0,01	<0,01	12,4 ± 0,8	<0,001	4,9 ± 0,7
Наиболее длительный ГЭР, мин	19,8	57,1 ± 13,9	>0,1	н/д	94,8 ± 13,7	<0,01	37,4 ± 10,4
Показатель DeMeester	<14,7	65,8 ± 9,6	<0,02	<0,05	92,6 ± 6,3	<0,001	40,3 ± 6,0

Примечания:
p* – внутри основной группы между группой 1 и группой 2;
$p^{\#}$ – между группами 1 и 2 по сравнению с контрольной группой;
н/д – нет достоверности;
КГ – контрольная группа.

Как видно из табл. 2, была выявлена достоверность различия почти всех показателей основной группы по сравнению с группой контроля. Внутри основной группы была выявлена достоверность в четырех показателях (время с pH < 4, общее% и число ГЭР с pH < 4 – $p < 0,05$, в показателе DeMeester – $p < 0,02$ и число ГЭР более 5 минут – $p < 0,01$), и один показатель (наиболее длительный ГЭР, минуту ($p > 0,1$)) был близок к достоверному. Проанализировав полученные данные, следует отметить, что в группе 2 изменения показателей суточной pH-метрии носили более выраженный характер.

Выводы

При эндоскопическом исследовании установлено, что чаще наблюдались эндоскопически позитивная форма ГЭРБ, рефлюкс эзофагит отмечался с разной частотой, однако частой эндоскопической находкой явилась степень тяжести РЭ «В». При этом установлено, что во второй группе (ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа) она была значительно выше.

Установлено, что изменения слизистой оболочки пищевода у обследованных больных у групп ГЭРБ в сочетании с СД 1 и 2 типа эндоскопически более четко отражали тяжесть течения ГЭРБ.

Выявлено, что в группах с сочетанной патологией изменения суточной pH-метрии носили более выраженный характер в группе ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа, чем в группе ГЭРБ в сочетании с СД 1 типа и группе только с ГЭРБ.

Список литературы

1. Бурдули Н.М., Тадтаева Д.Я. Динамика показателей микроциркуляции, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью под влиянием лазерной терапии // Лазерная медицина. – 2012. – № 4. Т16. – С. 44–48.

2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: Триада-Х, 2000. – 179 с.

3. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г., Сергеева Т.А. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальнойрефлюксной болезни // ConsiliumMedicum. – 2006. – № 2. – С. 22–27.

4. Маев И.В., Трухманов А.С. Неэрозивнаярефлюксная болезнь // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 40–45.

5. Covie C.C., Eberhardt M.S. Diabetes 1996: vital statistics, Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1996.

6. King H, Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025. Prevalence, numerical estimates and projection // Diabetes Care. – 1998. – № 21. – P. 1414–1431.

References

1. *Burduli N.M.,Tadtaeva D.Ja. Lazernaja medicina* [Laser medicine] 2012, no. 4.Vol.16, pp. 44–48.

2. *Ivashkin V.T., Truhmanov A.S. Bolezni pishevoda* [Diseases of the Esophagus]. M.: Triada – H, 2000, 179 p.

3. *Maev I.V., Jurenev G.L., Burkov S.G., Sergeeva T.A. Consilium Medicum* [Consilium Medicum], 2006, no2, pp. 22–27.

4. *Maev I.V., Truhmanov A.S. Rossiiskii medicinskii zhurnal* [Russian Medical Journal], 2007, no 3, pp. 40–45.

5. *Covie C.C., Eberhardt M.S.* Diabetes 1996: vital statistics, Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1996.

6. *King H., Aubert R.E., Herman W.H.* Global burden of diabetes, 1995–2025. Prevalence, numerical estimates and projection, *Diabetes Care*, 1998, no. 21, pp. 1414–1431.

Рецензенты:

Бурдули Н.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней 5, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, РСО – Алания, г. Владикавказ;

Тотров И.Н., д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней 1, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, РСО – Алания, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 612.133:575.113

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ Т-786С ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА

[1,2]Бебякова Н.А., [1,2]Хромова А.В., [1]Феликсова О.М.

[1]ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск;
[2]Институт медико-биологических исследований ФГАОУ ВПО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова», e-mail: nbebyakova@mail.ru

Проанализированы результаты ПЦР-анализа в промоторе гена NO-синтазы на наличие Т-786С полиморфизма и ассоциация его с типом гемодинамической реакции на нагрузку у 168 юношей. В группе лиц с гипертонической реакцией на нагрузку частота встречаемости генотипа СС составила 23,5%, в то время как у лиц с нормотонической реакцией – только у 6,8%. Частоты генотипов ТТ составили 32,4 и 50,5% соответственно. Гетерозиготный генотип СТ встречался у 44,1% лиц с гипертонической реакцией и у 42,7% лиц с нормотонической реакцией. Таким образом, было выявлено, что генотип СС статистически значимо ($p < 0,05$) чаще встречается у лиц с гипертонической реакцией на нагрузку. Для лиц с данным генотипом характерен более высокий тонус периферических сосудов. Уровень вазоактивных агентов и величина индекса NO/ЭТ-1 статистически значимо отличается у лиц с генотипом СС. У данных лиц дисбаланс продукции основных вазоактивных факторов проявляется в повышении продукции эндотелина-1. Перестройка промоторной области гена eNOS, ведущая к незначительному снижению активности синтазы оксида азота приводит не только к некоторому снижению уровня NO, но и сопровождается повышением продукции вазоконстриктора эндотелина-1.

Ключевые слова: гемодинамика, вазоконстрикция, тип реакции на нагрузку, эндотелин-1, NO, индекс периферического сопротивления, полиморфизм Т-786С в гене NO-синтазы

T-786C POLYMORPHISM IN ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE IS ASSOTIATED WITH PERIPHERAL VASOCONSTRICTION

[1,2]Bebyakova N.A., [1,2]Khromova A.V., [1]Feliksova O.M.

[1]Northern State Medical University, Arkhangelsk;
[2]Institute for Biomedical Research FGAOU VPO «Northern (Arctic) Federal University. MV Lomonosov», e-mail: nbebyakova@mail.ru

168 male persons aged 18–22 years without complaints and heart problems were examined. We spent PCR analysis of T-786C polymorphism in promoters of NO-synthase gene and its association with the type of hemodynamic reaction to the load. We determined the basic parameters of hemodynamic and vascular tone. The study surveyed persons genotypes distribution of the studied polymorphism of NOS3 revealed that the ratio of normal homozygotes (TT), heterozygotes (TC) and pathological homozygotes (CC) – 42,6; 46,1 and 11,3%, respectively. The most rare genotype genotype is the CC, which according to several authors associated with the risk of CHD and arterial hypertension. All respondents were divided into groups depending on the type of reaction to the load. Hypertensive reaction was detected in 23% of subjects, normotensive u – 73%. In the group of patients with hypertensive reaction to the load frequency of occurrence of the CC genotype was 23,5%, while among persons with normotensive reaction – only 6,8%. Frequency of genotypes TT amounted to 32,4 and 50,5% respectively. Heterozygous genotype met at 44,1% of patients with hypertensive response and 42,7% of persons with normotensive reaction. Thus it was revealed that the CC genotype statistically significantly more often ($p < 0,05$) occurs in patients with hypertensive reaction to the load. For persons with CC genotype is characterized by more pronounced peripheral vasoconstriction, which they say high index values of peripheral resistance after load ($p < 0,05$) compared with other genotypes.

Keywords: hemodynamic, vasoconstriction, the type of reaction to the load, endotheline-1, NO the index of peripheral resistance, T-786C polymorphism in endothelial nitric oxide synthase

Детальная расшифровка механизмов регуляции периферического тонуса сосудов является фундаментальной научной задачей. Нарушение активности и взаимодействия различных систем регуляции сосудистого тонуса ведёт к развитию артериальной гипертензии. В настоящее время наблюдается «генетизация» данной сферы научных изысканий, то есть активно ведутся молекулярно-генетические исследования, позволяющие выявить особенности генотипа, обладающие негативным или протективным эффектом в отношении нарушений регуляции сосудистого тонуса. Ранним предиктором этих нарушений является эндотелиальная дисфункция, к наиболее важным маркёрам которой относят уровни оксида азота и эндотелина-1 [4]. При «нормальной» функции эндотелия баланс всегда сдвинут в сторону поддержания вазодилятации, который обеспечивается в том числе и за счёт стабильной, достаточной экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. Этот фермент участвует в синтезе NO и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления. Изменения экспрессии NO-синтазы ассоциируются с целым рядом сердечно-сосудистых забо-

леваний, в том числе и артериальной гипертензией [3, 6, 7]. Различная активность выработки NO связана с полиморфизмом гена NO-синтазы, в первую очередь, в зоне промотора гена. К настоящему моменту в этом гене выявлен полиморфизм в 11 местах, 8 их которых изучали в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии. Эти исследования, как правило, выполнялись на больных с патологией системы кровообращения. Кроме того, часть исследований полиморфизмов в гене NO-синтазы проводилась с целью установить распространенность полиморфизмов в разных популяциях человека без выявления ассоциативных связей с какой-либо патологией.

В связи с этим **целью** нашей работы явилось установление связи и патогенетического значения полиморфизма Т-786С промотора гена NO-синтазы с риском периферической вазоконстрикции у практически здоровых лиц.

Материалы и методы исследования

Объект исследования – практически здоровые мужчины в возрасте 18–22 лет, постоянно проживающие на территории Европейского Севера. Всего обследовано 168 человек. Группа обследуемых сформирована путем анализа амбулаторных карт, методом анкетирования, осмотра терапевта. Критериями исключения из исследования являлись: наличие у обследуемых острых воспалительных заболеваний, хронических заболеваний внутренних органов, в том числе и в стадии стойкой ремиссии, ожирения.

Материалы и методы. Тонус сосудов оценивался по данным периферической реовазографии с использованием индекса периферического сопротивления сосудов (ИПС). Параметры гемодинамики определялись до и после пробы с дозированной физической нагрузкой по Мартине–Кушелевскому [2] с выделением типов реакции сердечно-сосудистой системы. В группу были включены испытуемые, специально не занимающиеся спортом. Оценку концентрации оксида азота в сыворотке крови по суммарной концентрации стабильных метаболитов нитратов/нитритов проводили биохимическим методом с использованием набора «Total NO/Nitrite/Nitrate («R&D Systems», США)». Результаты выражали в мкмоль/л. Минимально определяемый уровень *NO* составил 0,25 мкмоль/л. Анализ плазменного содержания эндотелина-1 осуществляли методом ИФА с использованием диагностического набора «Enzyme immunoassay for the quantitative determination of human endothelin 1-21 («BIOMEDICA GRUPPE», Австрия)». Результаты выражали в фмоль/мл, минимально детектируемый уровень ЕТ-1 0,02 фмоль/мл. Рассчитывали индекс соотношения вазодилататор NO/вазоконстриктор ЭТ-1 по концентрации этих факторов в крови. ДНК выделяли из клеток крови при помощи набора «ДНК-экспресс кровь»(«Литех»). Детекцию полиморфизма Т-786С в гене NOS3 определяли методом полимеразной цепной реакции на базе генетической лаборатории ЦНИЛ СГМУ с использованием реактивов фирмы «Литех» (Москва).

Все результаты обследования обработаны вариационно-статистическими методами с использованием программы SPSS 17.0. Нормальность распределения количественных признаков проверялась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

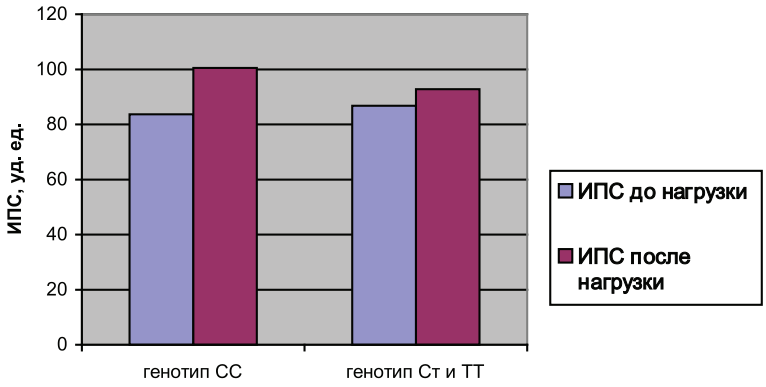
Изучение среди обследованных лиц распределения генотипов по изучаемому полиморфизму гена NOS3 выявило следующее соотношение нормальных гомозигот (ТТ), гетерозигот (ТС) и патологических гомозигот (СС) – 42,6; 46,1 и 11,3 % соответственно. Таким образом, наиболее редким генотипом является генотип СС, который, по данным ряда авторов, ассоциирован с риском развития ИБС, артериальной гипертензии и коронароспазмом. Наблюдаемое распределение частоты выявляемости генотипов соответствовало закону равновесия Харди–Вайнберга.

Все обследуемые были разделены на группы в зависимости от типа реакции на нагрузку. Гипертоническая реакция на нагрузку была выявлена у 23 % обследуемых, нормотоническая у – 73 %. Гипотоническая и дистоническая встречалась у 4 %.

В группе лиц с гипертонической реакцией на нагрузку частота встречаемости генотипа СС составила 23,5 %, в то время как у лиц с нормотонической реакцией – только у 6,8 %. Частоты генотипов ТТ составили 32,4 и 50,5 % соответственно. Гетерозиготный генотип СТ встречался у 44,1 % лиц с гипертонической реакцией и у 42,7 % лиц с нормотонической реакцией. Таким образом, было выявлено, что генотип СС статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречается у лиц с гипертонической реакцией на нагрузку.

Для лиц с генотипом СС характерна более выраженная периферическая вазоконстрикция, о которой говорят высокие значения индекса периферического сопротивления после нагрузки ($p < 0,05$) по сравнению с другими генотипами (рисунок). При анализе тонуса периферических сосудов у лиц с нормотонической реакцией статистических значимых различий в зависимости от генотипа выявлено не было (таблица), а у лиц с гипертонической реакцией наличие генотипа СС сопровождается более высоким ИПС в покое ($p < 0,05$), что может повышать риск развития у них в дальнейшем сосудистых нарушений. Известно, что на напряженность механизмов регуляции давления указывает и прирост СДД более чем на 15 % [1]. У лиц с гипертонической реакцией СДД увеличивалось

на 23% и составило 119,3 мм рт.ст. после нагрузки, в то время как у лиц с нормотонической наблюдался рост на на 9,7% до величины 106 мм рт.ст. Достоверных различий у лиц с разными генотипами выявлено не было.



Показатели индекса периферического сопротивления у лиц с разными генотипами до и после нагрузки

Значения исследуемых параметров у лиц с разными генотипами (Me (25-й; 75-й перцентили))

Параметры	Гипертоническая реакция		Нормотоническая реакция	
	Генотип СС	Генотипы СТ и ТТ	Генотип СС	Генотипы СТ и ТТ
ЭТ-1, фмоль/мл	0,7599* (0,6870; 1,0187)	0,6304 (0,4119;0,918	0,2689* (0,1744; 0,3437)	0,3385 (0,2641;4520)
NO, мкмоль/л	22,62 (18,15; 29,57)	21,67 (18,75;26,29)	20,54 (19,04;24,70)	22,62 (19,31;30,64)
NO/ЭТ-1	24,62 (22,89; 38,78)	36,41 (20,49;51,80)	78,5 (64,2;112,6)	70,7 (47,3;107,0)
САД в покое	128 (122; 132)	130 (124;140)	132 (120;142)	130 (124;138)
ДАД в покое	78 (72; 86)	80 (74; 86)	70 (65; 71)*	78 (73; 84)
САД после нагрузки	175 (160; 194)	176 (162-185)	156 (136; 160)	156 (145; 161)
ДАД после нагрузки	90 (82; 96)	95 (90; 100)	74 (66; 85)	80 (74; 90)
ПД в покое, мм рт.ст.	48 (41; 58)	51 (44; 58)	58 (49; 79)*	51 (44; 58)
ПД после нагрузки, мм рт.ст.	90 (76; 98)*	78 (65; 90)	74 (66; 85)	75 (65; 82)
ИПС в покое, уд.ед.	100** (85,8;102,6)	91 (85,2; 97,5)	80,9 (79,7; 81,6)	85,9 (81,3; 89,5)
ИПС после нагрузки, уд.ед.	108** (105,7; 122,5)	111 (101,3; 118,5)	87,1 (82.5; 93,5)	89,6 (84.1; 96.1)

Примечание. * – достоверные различия в зависимости от генотипа ($p < 0,05$); ** – достоверные различия в зависимости о типа реакции ($p < 0,05$).

При анализе уровня вазодилятатора оксида азота достоверных различий как в группах с разной гемодинамической реакцией, так и в группах с разными генотипами выявлено не было (см. таблицу). При этом наиболее низкий уровень NO выявлен у лиц с генотипом СС. При этом средний уровень вазоконстриктора ЭТ-1 у лиц с генотипом СС составил 0,4857 фмоль/мл, у лиц с генотипом СТ – 0,3601 фмоль/мл, с генотипом ТТ – 0,3897 фмоль/мл. В группе лиц с гипертонической реакцией этот показатель составил 0,7599 фмоль/мл у носителей генотипа СС и 0,6304 фмоль/мл

у лиц с генотипами CT и TT. В группе лиц с нормотонической реакций он был статистически ниже как у носителей генотипа CC, так и у носителей генотипов CT и TT (0,2689 и 0,3425 фмоль/мл соответственно). Таким образом, были выявлены достоверные различия в уровне эндотелина-1 у лиц с генотипом CC.

Величина индекса вазодилятатор NO/вазоконстриктор ЭТ-1, которая описывает соотношение эндотелиальных факторов, у лиц с генотипом CC была в 1,4 раза ниже, чем у лиц с генотипами TC и TT, что говорит о сдвиге баланса эндотелиальных факторов в сторону вазоконстрикции. При этом в группе лиц с нормотонической реакцией статистически значимых различий в зависимости от генотипа выявлено не было, в то время как в группе с гипертонической реакцией величина NO/ЭТ-1 была в 1,5 раза ниже, чем в группе с нормотонической реакцией. Таким образом, состояние вазомоторной функции эндотелия связано с полиморфизмом T-786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

Выводы

Таким образом, у лиц, имеющих гипертоническую реакцию на нагрузку, в 3,5 раза чаще встречался патологический генотип CC промотора гена эндотелиальной синтазы оксида азота. Для лиц с данным генотипом характерен более высокий тонус периферических сосудов. Таким образом, данный аллельный вариант гена можно рассматривать как фактор риска развития периферической вазоконстрикции.

Уровень вазоактивных агентов и величина индекса NO/ЭТ-1 статистически значимо отличается у лиц с патологическим генотипом CC. У данных лиц дисбаланс продукции основных вазоактивных факторов проявляется в повышении продукции эндотелина-1. Перестройка промоторной области гена eNOS, ведущая к незначительному снижению активности синтазы оксида азота, приводит не только к некоторому снижению уровня NO, но и сопровождается повышением продукции вазоконстриктора эндотелина-1.

Вероятно, полиморфизм опосредованно влияет либо на транскрипцию гена эндотелина EDN1, либо на посттранскрипционные и трансляционные механизмы синтеза ЭТ-1 [7]. Данные механизмы требуют дальнейшего детального изучения.

Список литературы

1. Кобалова Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония 2000: ключевые аспекты диагностики и дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. – М., 2001. – 208 с.

2. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). – 4-е изд. – СПб.: Сотис, 1995 – 311 с.

3. Пархоменко А.Н. и др. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда.// Український медичний часопис. –2008. – № 4(66). – С. 20–23.

4. Guiliano D., Marfella R., Verazzo G. et al. The vascular effects of L-arginine in humans: the role of endogenous insulin // J Clin Invest 1997; 99:433–438.

5. Hyndman M.E., Parsons H.G., Verma S. et al. (2002) The T-786C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. – Hypertension, 2002. – № 39(4). – P. 919–922.

6. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T-786C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2864–2870.

7. Wang X.L., Wang J. (2000) Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease. Molec. Genet. and Metabol., 70(4): 241–251.

References

1. Kobalova Zh.D., Kotovskaja Ju.V. Arterial'naja gipertonija 2000: kljuchevye aspekty diagnostiki i differencial'noj diagnostiki, profilaktiki, kliniki i lechenija. M., 2001. 208 p.

2. Kushakovskij M.S. Gipertonicheskaja bolezn' (jessencial'naja gipertenzija). 4-e izd. SPb.: Sotis, 1995 311 p.

3. Parhomenko A.N. i dr. Polimorfizm T-786S promotora gena jendotelial'noj NO-sintazy: svjaz' s jeffektivnost'ju tromboliticheskoj terapii u pacientov s ostrym infarktom miokarda.// Ukrains'kij medichnij chasopis, 2008. no. 4(66). pp. 20–23.

4. Guiliano D., Marfella R., Verazzo G. et al. The vascular effects of L-arginine in humans: the role of endogenous insulin // J Clin Invest 1997; 99:433–438.

5. Hyndman M.E., Parsons H.G., Verma S. et al. (2002) The T-786C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. Hypertension, 2002, 39(4): 919–922.

6. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T-786C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // Circulation. 1999. Vol. 99. pp. 2864–2870.

7. Wang X.L., Wang J. (2000) Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease. Molec. Genet. and Metabol., 70(4): 241–251.

Рецензенты:

Щеголева Л.С., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой экологической физиологии и биохимии Института естественных наук и биомедицины, ФГАОУ ВПО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», г. Архангельск;

Гудков А.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены и медицинской экологии СГМУ, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 616.233-003.6-007.271-089.878.615.832.98-053.2

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНО СТОЯЩИХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА КРИОДЕСТРУКЦИИ И МЕХАНИЧЕСКОГО РАЗРУШЕНИЯ ГРАНУЛЯЦИОННОГО СТЕНОЗА

[1]Бочарников Е.С., [2]Кугаевских В.Н., [1]Ситко Л.А., [2]Полещук В.В., [1]Пономарев В.И.

[1]ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Омск, e-mail: rector@omsk-osma.ru;

[2]БУЗОО «Городская детская клиническая больница № 3», Омск, e-mail: gdkb3omsk@rambler.ru

Проведен анализ результатов лечения 60 детей с длительным стоянием инородных тел бронхиального дерева, осложненных грануляционным стенозом. Пациенты были разделены на две однородные группы. Основная клиническая группа – это дети, которым проводилось лечение с применением криотехнологий (32 ребенка). Группа клинического сравнения – это пациенты, которым перед удалением инородного тела проводили механическое разрушение грануляционной ткани (28 детей). Криодеструкция грануляционного стеноза проводилась аппаратами собственной конструкции. В качестве хладагента использовали медицинскую закись азота. При использовании метода криодеструкции клинические проявления купировались раньше, количество бронхоскопий было меньше, оперативные методы лечения не применялись. Осложнений, возникающих во время и после удаления инородного тела, при применении данной методики было меньше, чем при механическом разрушении грануляционной ткани.

Ключевые слова: дети, инородные тела бронхов, бронхоскопия, криодеструкция

THE RESULTS OF TREATMENT OF LONG-STANDING FOREIGN BODIES IN BRONCHIAL TREE USING METHODS OF CRYODESTRUCTION AND MECHANICAL DESTRUCTION OF GRANULATION STENOSIS

[1]Bocharnikov E.S., [2]Kugaevskikh V.N., [1]Sitko L.A., [2]Poleschuk V.V., [1]Ponomarev V.I.

[1]Omsk State Medical Aacademy, Omsk, e-mail: rector@omsk-osma.ru;

[2]Municipal Pediatric Clinical Hospital № 3, Omsk, e-mail: gdkb3omsk@rambler.ru

We observed 60 children with long standing foreign body in the respiratory tract complicated by granulating stenosis. Patients were divided into two homogeneous groups. During the removal of a foreign body from bronchus we used the method of cryoablation of granulation tissue in 32 patients. We used the method of mechanical destruction of the granulation tissue in 28 patients. We used devices of our own design for cryoablation of granulation stenosis. We used a medical nitrous oxide as a refrigerant. When we used the method of cryoablation clinical manifestations were stopped earlier by bronchoscopy was less operative methods of treatment have not been applied. Complications which arose during and after the removal of a foreign body with the use method of cryoablation were less.

Keywords: children, foreign body in bronchi, bronchoscopy, cryolysis

Диагностика инородных тел дыхательных путей у детей не всегда бывает своевременной. Это объясняется отсутствием указаний на аспирацию в анамнезе, стертостью клинической картины. Немаловажным фактором является также недостаточная настороженность медицинского персонала в отношении инородных тел дыхательных путей при сборе анамнеза у родителей пациента. В этом случае обнаружение инородного тела зачастую бывает «случайной находкой» [3, 4, 5]. Процент поздних госпитализаций доходит до 47–51 % [1, 2].

При длительном стоянии инородного тела в дыхательных путях возможно развитие тяжелых осложнений, приводящих к инвалидизации. После удаления длительно стоящих инородных тел процент хронических гнойных заболеваний легких достигает 60 % [1, 4].

В литературе отсутствуют данные о тактике лечения детей с длительным стоянием инородных тел, нет анализа результатов лечения.

Мы провели анализ осложнений у детей с длительным стоянием инородных тел и выяснили, что грануляционная ткань как результат воспалительной реакции на длительное стояние инородного тела в структуре осложнений занимает одно из первых мест.

Нами разработана и внедрена в практику программа лечения детей с длительно стоящими инородными телами дыхательных путей, осложненных грануляционным стенозом, с применением криотехнологий.

Проведен анализ результатов лечения однородных групп больных, которым проводилось лечение с применением метода криодеструкции и простого механического разрушения грануляционной ткани. Криодеструкция грануляционного стеноза проводилась аппаратами собственной конструкции.

Для воздействия сверхнизкими температурами на грануляционную ткань мы

использовали криодеструктор КМТ–01, разработанный научно-производственной компанией «Криомедицинские технологии» (город Омск, директор компании Невельский И.В.). Аппарат КМТ-01 представлен на рис. 1.

Рис. 1. Аппарат КМТ – 01

В качестве хладагента использовали медицинскую закись азота. Аппарат рекомендован к применению комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ (протокол № 2 от 23 марта 1994 г.).

Нами (Полещук В.В., Ситко Л.А., Бочарников Е.С., Федотов В.К., Пономарев В.И., Кугаевских В.Н.) совместно с научно-производственной компанией разработан ряд криозондов разной длины и сменными рабочими наконечниками различной конфигурации и диаметра (рис. 2).

Аппарат КМТ-01 (Патент на полезную модель № 46648) состоит из штуцера, адсорбера, предназначенного для подключения криоаппарата к стандартному баллону с медицинской закисью азота. Адсорбер обеспечивает очистку и осушение поступающего в него газа и при открытом вентиле, газ поступает в гибкий газопровод (5). На рукоятке прибора (4) расположена педаль пускового микроклапана (3), при нажатии на которую закись азота попадает в криогенератор, находящийся в криозонде (2). Корпус криозонда имеет изоляцию, исключающую охлаждение его наружной поверхности, и заканчивается рабочим наконечником (8), куда попадает газожидкостная смесь, создавая на нем температуру −80°С (рис. 3). При прекращении нажатия на педаль прерывается подача газа и происходит отогрев наконечника за счет естественного подвода тепла, после чего наконечник легко отделяется от деструктируемой ткани.

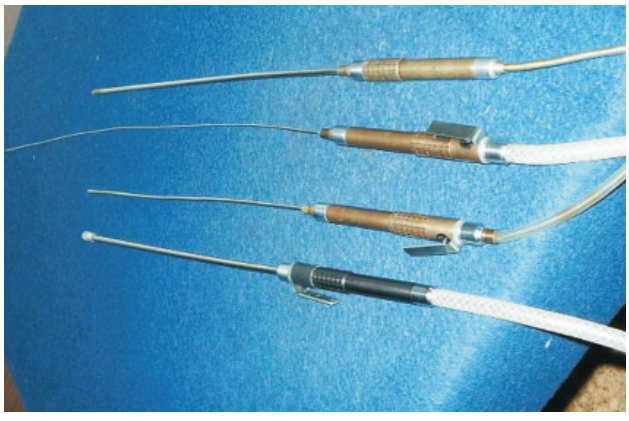


Рис. 2. Набор криозондов для выполнения эндоскопических манипуляций

Данный аппарат в процессе работы усовершенствовался для облегчения выполнения манипуляции, последняя модель снабжена оптической системой. Патент на полезную модель № 143201 (Полещук В.В., Бочарников Е.С., Пономарев В.И., Кугаевских В.Н).

Показанием для криодеструкции как метода лечения с использованием медицинской закиси азота в качестве хладагента являлся грануляционный стеноз бронхов вследствие длительного стояния инородного тела.

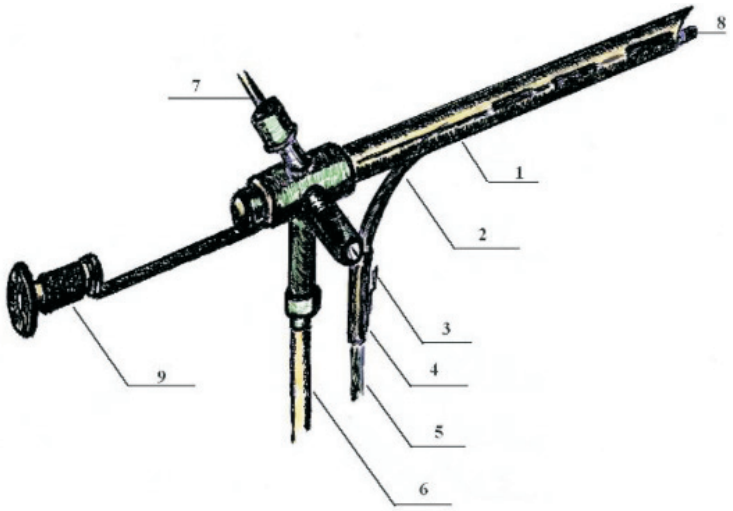


Рис. 3. Эндоскопический криодеструктор:
1 – тубус регидного бронхоскопа; 2 – вмонтированный в тубус криоаппликатор;
3 – педаль пускового клапана; 4 – рукоятка аппликатора; 5 – гибкий газопровод;
6 – световод; 7 – воздуховод; 8 – наконечник криоаппликатора; 9 – оптическая система

Манипуляция осуществлялась под общим обезболиванием с искусственной вентиляцией легких в высокочастотном режиме. После интубации трахеи пациента через тубус бронхоскопа определялся участок, подлежащий криовоздействию, вводился манипулятор КМТ-1 с жестким оптическим устройством и неподвижной рабочей частью криодеструктора (криоаппликатором). Под контролем зрения криоаппликатор подводился к грануляционной ткани в просвете бронха, и путем нажатия педали на пусковом микроклапане подавался хладагент (медицинская закись азота). Благодаря изоляции, исключающей охлаждение всего манипулятора, воздействие осуществлялось только в месте стояния криоаппликатора. Холодный газожидкостный поток интенсивно омывал полость криоаппликатора и быстро охлаждал его до –80 °С. Время экспозиции составляло от 40 до 60 секунд. При опускании педали микроклапана подача газа прекращалась, отогрев муфты происходил самостоятельно, после чего манипулятор удалялся из бронха. Каждому из больных, которым применялось лечение криодеструкцией грануляционных стенозов, выполнено не более двух процедур.

С использованием предлагаемого метода пролечено 32 пациента (основная клиническая группа) в возрасте от 9 месяцев до 14 лет, степень выраженности грануляционных препятствий, перекрывающих доступ к инородным телам, составляла не менее 1/3 просвета заинтересованного бронха, длительность стояния инородного тела более 7 дней и менее 5 месяцев.

Для оценки эффективности данной методики лечения детей с длительным стоянием инородных тел в трахеобронхиальном дереве, осложненных грануляционным стенозом, мы отобрали группу клинического сравнения в количестве 28 детей. В этой группе длительность стояния инородного тела более 7 суток и менее 5 месяцев, возраст пациентов составлял от 9 месяцев до 14 лет, грануляционная ткань в месте стояния инородного тела занимала не менее 1/3 просвета бронха. Лечение данной группы детей заключалось в механическом разрушении грануляционной ткани с последующим удалением инородного тела.

Таким образом, пациенты основной клинической группы и группы клинического сравнения были однотипны по длительности стояния ($t = 0,3$ $p = 0,76$), по возрастному составу ($t = 1,1$ $p = 0,26$), по степени разрастания грануляционной ткани ($t = 0,23$ $p = 0,82$). Для уровня значимости 0,05. Это подтверждается статистическими исследованиями, по данным признакам не получены значимые различия.

Оценка результатов лечения предлагаемых эндоскопических способов лечения проведена путем сопоставления полученных результатов.

Критериями эффективности лечения детей с длительным стоянием инородного тела, осложненного грануляционным стенозом, являлись:

а) наличие или отсутствие кровотечения при выполнении манипуляции;

б) отсутствие клинических проявлений (время исчезновения кашля, нормализация аускультативной картины (восстановление

везикулярного (пуэрильного) дыхания), исчезновение хрипов);

в) инструментально подтвержденная проходимость бронха и количество бронхоскопий у одного пациента;

г) наличие или отсутствие осложнения в виде ателектаза;

д) наличие или отсутствие осложнения в виде пневмонии;

е) необходимость в другом способе лечения;

ж) время от начала лечения до получения результата.

Кровотечение во время манипуляции определялось наличием кровоточивости слизистой бронха при попытке извлечения инородного тела. Кровотечений в основной клинической группе не было, в то время как в группе клинического сравнения оно встретилось в 4 случаях ($p = 0,0389$; $p < 0,05$, сравнение по точному одностороннему критерию Фишера). Данный показатель статистически значим.

По длительности клинических проявлений результаты представлены следующим образом. В основной клинической группе время исчезновения кашля уменьшилось на $1,9 \pm 5,1$ суток ($t = 0,86$; $p = 0,39$); восстановление дыхания на $2,4 \pm 4,9$ суток ($t = 1,21$; $p = 0,23$); время исчезновения хрипов на $2,4 \pm 4,5$ суток ($t = 1,46$, $p = 0,15$). Полученные различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

Проходимость бронха определялась путем бронхоскопии и бронхографии на момент окончания лечения.

Хорошей проходимостью бронха считалось свободное проведение бронхоскопа через стенозированный участок, отсутствие явлений бронхита.

Удовлетворительной проходимостью считали такую, при которой наблюдались явления катарального эндобронхита, грануляции заполняли менее 1/4 просвета бронха, при выполнении манипуляции возникала кровоточивость слизистой бронха, обнаруживались остатки инородного тела в просвете бронха или пролежень в месте его стояния, возникали осложнения в виде ателектаза или пневмонии.

Неудовлетворительной проходимостью считалось наличие гнойного или гнойно-фибринозного эндобронхита, заполнение грануляционной тканью более 1/4 просвета бронха, частичное удаление инородного тела, возникновение кровотечения при извлечении инородного тела, наличие осложнений в виде деформирующего бронхита или бронхоэктазов.

Хорошая проходимость бронхов в основной клинической группе имела место у 29 из 32 пролеченных детей, удовлетворительная у 3, неудовлетворительной проходимости не наблюдалось. В то время как в группе клинического сравнения хорошая проходимость имела место у 18 пациентов из 28, удовлетворительная у 9, неудовлетворительная у 1 ребенка. Значения статистически значимы ($\chi^2 = 6,34$; для уровня значимости $p < 0,05$).

Третья бронхоскопия проводилась не у всех пациентов, а только у которых клиническая картина сохранялась в течение 5 суток после проведения контрольного осмотра. Так, в основной клинической группе третья бронхоскопия была проведена у 8 пациентов, в то время как в группе клинического сравнения была выполнена у 12 пациентов. Кроме того, в группе клинического сравнения у 4 детей выполнялось по 4 процедуры, а у одного – 5. Значения статистически значимы ($\chi^2 = 10,37$; для уровня значимости $p < 0,05$).

Осложнение в виде ателектаза возникло у 1 пациента в основной клинической группе, и у 3 детей в группе клинического сравнения ($p = 0,2830$, данные различия не имеют статистического значения для $p < 0,05$, сравнение по точному одностороннему критерию Фишера).

Пневмония как осложнение длительно стоящего инородного тела с грануляционным стенозом встретилась в 2 случаях в основной клинической группе и в 5 случаях в группе клинического сравнения. Значения статистически не значимы ($p = 0,2013$ для $p < 0,05$, сравнение по точному одностороннему критерию Фишера).

По необходимости применения другого способа лечения сравнительные результаты представлены следующим образом. Из группы клинического сравнения оперирован 1 пациент, которому проведена нижняя лобэктомия при длительно стоящем инородном теле, осложненном мешотчатыми бронхоэктазами. Послеоперационный период у данного ребенка протекал без особенностей. В основной клинической группе операции не выполнялись. Различия статистически не значимы ($p = 0,4754$ для $p < 0,05$, сравнение по точному одностороннему критерию Фишера).

Это связано с малыми абсолютными значениями осложнений в виде ателектаза и пневмонии, необходимости в другом способе лечения в подгруппах и с относительно небольшим для оценки данного показателя объемом выборки.

Временной фактор включал в себя:

при простом механическом разрушении грануляционной ткани с последующим удалением инородного тела – период от первой

бронхоскопии до получения стойкого клинического эффекта, подтвержденного клинически либо эндоскопически;

при использовании метода криодеструкции – период от первой процедуры до получения стойкого клинического эффекта, подтвержденного клинически либо эндоскопически.

В основной клинической группе отмечено уменьшение длительности периода получения стойкого клинического эффекта на $4,5 \pm 3,6$ суток ($t = 2,08$, $p = 0,0419$) в сравнении с группой клинического сравнения. Полученные различия статистически значимы ($p < 0,05$).

В качестве примера успешного лечения ребенка с длительным стоянием инородного тела в бронхе с использованием криодеструкции приводим следующий случай.

Пациент Л., 10 месяцев, история болезни № 2448, поступила в клинику 19.02.2013 с жалобами на влажный кашель, явления бронхообструкции и ОРЗ. В анамнезе указаний на аспирацию не было. Лечились амбулаторно у участкового педиатра. В связи с неэффективностью терапии направлены к торакальному хирургу. Для уточнения диагноза была проведена компьютерная томография. Диагноз «инородное тело» подтвержден (рис. 4). При бронхоскопии обнаружена обтурация просвета промежуточного бронха правого легкого за счет грануляционного стеноза и инородного тела (рис. 5). Был применен метод криохирургического лечения. Проведен сеанс криодеструкции с одновременным удалением инородного тела – пластиковой детали от замка «молния». После удаления отошла мокрота серозно-гнойного характера, проведен лаваж бронхов. При контрольной бронхоскопии нормальная эндоскопическая картина (рис. 5). Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

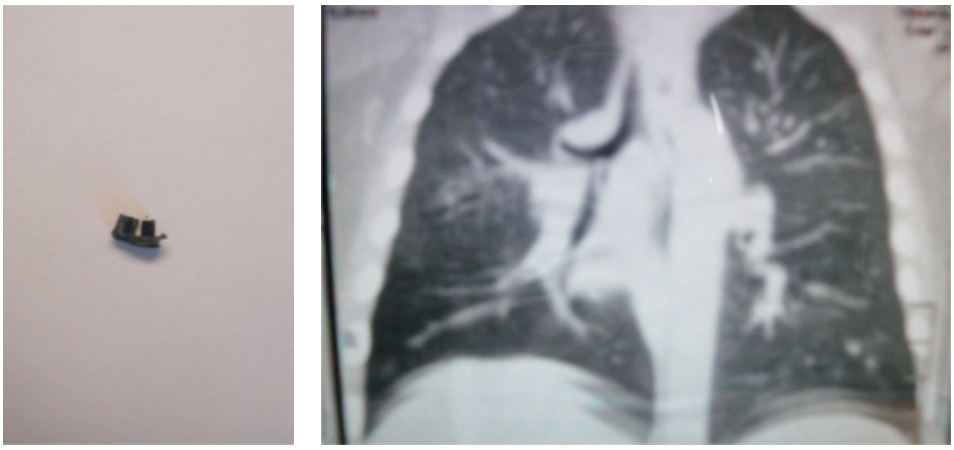


Рис. 4. Инородное тело, удаленное из правого межуточного бронха, и МСКТ органов грудной клетки пациента Л. (фронтальный срез, в проекции межуточного бронха правого легкого определяется инородное тело)

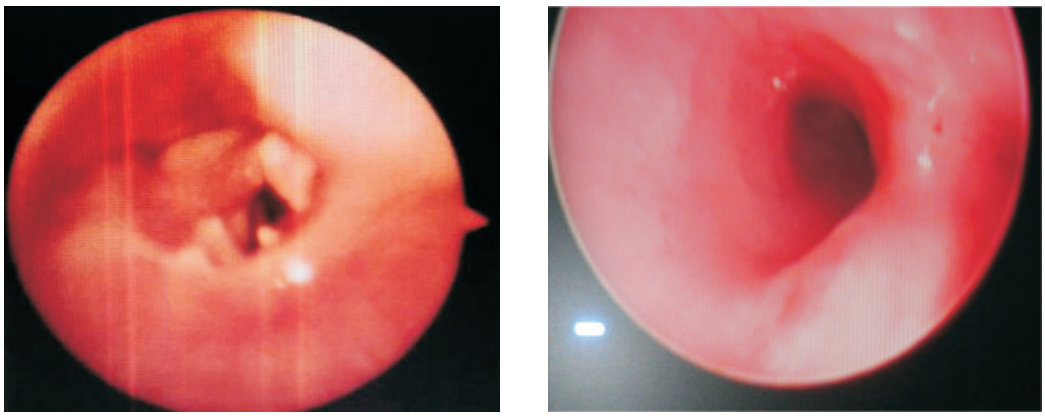


Рис. 5. Эндофото пациента: до и после выполнения манипуляции криодеструкции грануляционной ткани в правом межуточном бронхе

Сравнительно небольшой опыт позволяет нам считать, что применение криодеструкции при грануляционном стенозе у больных с длительным стоянием инородного тела позволяет уменьшить длительность клинических проявлений, избежать таких осложнений, как кровотечение, уменьшить количество пациентов с инородными телами, осложненными ателектазом и пневмонией.

Метод криодеструкции обладает высокой эффективностью и минимальной травматичностью. Кроме того, благодаря применению медицинской закиси в качестве хладагента и разработанных нами криозондов, он является малозатратным, легкодоступным, а самое главное – соответствует принципу щадящего отношения к тканям.

Список литературы

1. Абакумов М.М., Миронов А.В., Креймер В.Д. Диагностика и удаление инородных тел трахеи и бронхов // Вестник хирургии. – 1998. – № 1. – С. 70–73.

2. Девайкин Е.В. Инородные тела дыхательных путей у детей [Электронный ресурс] // ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, Областная детская клиническая больница № 1 г. Екатеринбург. 22.03.2010. – URL: http: // www.03-ektb.ru.

3. Зенгер В.Г. Инородные тела бронхов у детей // Лечащий врач. – 2005. – № 3. – С. 54–57.

4. Исаков Ю.Ф., Орловский С.П. Инородные тела дыхательных путей и легких у детей: монография. – М.: Медицина, 1979. – 168 с.: ил

5. Шустер М.А., Калинина В.О., Чумаков Ф.И. Неотложная помощь в оториноларингологии. – М.: Медицина, 1989. – Р. 89–98.

References

1. Abakumov M.M., Mironov A.V., Kreymer V.D. Diagnosis and removal of foreign bodies of the trachea and bronchi // Vestnik Surgery. 1998. no. 1. pp. 70–73.

2. Devaykin E.V. Foreign bodies of the respiratory tract in children [Electronic resource] // Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Regional Children's Hospital № 1. Yekaterinburg 22.03.2010. URL: http: // www.03-ektb.ru.

3. Zenger V.G. Bronchial foreign bodies in children // Lechashy vrach. 2005. no. 3. pp. 54–57.

4. Isakov Y.F., Orlovskiy S.P. Foreign bodies of the airways and lungs in children: a monograph. M.: Medical, 1979. pp. 168.

5. Shuster M.A., Kalinina V.O., Chumacov F.I. Emergency care in otorhinolaryngology. – M.: Medical, 1989. pp. 89–98.

Рецензенты:

Коржук М.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом торакальной хирургии, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Омск;

Писклаков А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии с курсом урологии и андрологии, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Омск.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 616.36-002.2-022:578.891]-07:616.36-008.1

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА 28В У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

[1]Булатова И.А., [2]Кривцов А.В., [1]Щёкотова А.П., [3]Ларионова Г.Г., [1]Щёкотов В.В.

[1]ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: bula.1977@mail.ru;

[2]ФБУН «Федеральный научный центр медикопрофилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора»;

[3]ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница»

Цель исследования. Изучить взаимосвязь лабораторных маркеров цитолиза, холестаза, фиброза, регенерации печени и полиморфизма гена интерлейкина 28В *(IL28B)* в участке rs12979860 у больных хроническим гепатитом С (ХГС). Материал и методы. Обследовано 100 больных ХГС и 90 здоровых доноров. В сыворотке крови оценивали функциональные печеночные тесты, концентрацию гиалуроновой кислоты, альфа-фетопротеина методом иммуноферментного анализа, уровень вирусной нагрузки и полиморфизм гена *IL28B* (rs12979860) методом полимеразной цепной реакции. Результаты. У пациентов с ХГС выявлены синдромы цитолиза, холестаза, а медиана концентрации гиалуроновой кислоты и альфа-фетопротеина более чем в 2 раза превышала уровни этих показателей в группе контроля ($p = 0,004$ и $p = 0,0001$). В целом не было установлено статистически значимого отличия частот генотипов и аллелей *IL28B* (rs12979860) между группами здоровых лиц и больных ХГС. Тем не менее у 71,4% больных гепатитом имелось неблагоприятное сочетание генотипов *CT* и *TT* и соответственно потенциальный риск развития отрицательного ответа на противовирусную терапию с максимальным его проявлением у гомозигот *TT*. При корреляционном анализе минорный аллель *T* гена *IL-28B* продемонстрировал достоверные взаимосвязи с аланиновой ($r = 0,25$, $p = 0,02$) и аспарагиновой ($r = 0,22$, $p = 0,019$) трансаминазами, прямым билирубином ($r = 0,25$, $p = 0,02$), гиалуроновой кислотой ($r = 0,17$, $p = 0,03$), альфа-фетопротеином ($r = 0,25$, $p = 0,02$), уровнем вирусной нагрузки ($r = 0,25$, $p = 0,021$). Заключение. Полиморфизм гена *IL-28B* ассоциирован с тяжестью поражения печени у больных ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, полиморфизм гена интерлейкина 28В, синдром цитолиза, холестаза, гиалуроновая кислота, альфа-фетопротеин

RELATION OF SEVERITY LIVER DAMAGE WITH INTERLEUKIN 28B GEN POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

[1]Bulatova I.A., [2]Krivtsov A.V., [1]Schekotova A.P., [3]Larionova G.G., [1]Schekotov V.V.

[1]SBEI HPE «Perm State Medical Academy named after ac. E. Wagner», Health Ministry of Russia, Perm, e-mail: bula.1977@mail.ru;

[2]FBSI «Federal Research Center of Preventive Technologies of Public Health Risk Control of Rospotrebnadzor»;

SHI «Regional Clinical Infectious Hospital»

Aim of research. Explore the relationship of laboratory markers of cytolysis, cholestasis, fibrosis, liver regeneration and gene polymorphisms of interleukin 28B (IL28B) in section rs12979860 in patients with chronic hepatitis C (CHC). Material and methods. 100 patients with CHC and 90 healthy donors were examined. Hepatic functional tests, the concentration of hyaluronic acid, alpha-fetoprotein by ELISA, the level of viral load and polymorphism of IL28V gene (rs12979860) by polymerase chain reaction were evaluated in blood serum. Results. Cytolysis syndrome, cholestasis were revealed in patients with CHC. The concentrations of hyaluronic acid and alpha-fetoprotein were more than two times higher than the levels of these parameters in the control group ($p = 0,004$ and $p = 0,0001$). In general, a statistically significant difference in genotype frequencies and allele marker of IL28V (rs12979860) between the groups of healthy individuals and patients with CHC were not revealed. Nevertheless, 71,4% of patients had unfavorable combination of genotypes rs12979860 ST and TT, and, respectively, the potential risk of a negative response to antiviral therapy with the maximum of its manifestation in TT homozygous. Correlation analysis of the minor T allele of the gene IL-28B (rs12979860) demonstrated reliable relationship with alanine ($r = 0,25$, $p = 0,02$) and aspartate ($r = 0,22$, $p = 0,019$) transaminases, direct bilirubin ($r = 0,25$, $p = 0,02$), hyaluronic acid ($r = 0,17$, $p = 0,03$), alpha-fetoprotein ($r = 0,25$, $p = 0,02$,) and viral load level ($r = 0,25$, $p = 0,021$). Conclusion. Polymorphism of IL-28B is associated with the severity of liver damage in patients with CHC.

Keywords: chronic hepatitis C, interleukin 28B gene polymorphism, cytolysis syndrome, cholestasis, hyaluronic acid, alpha-fetoprotein

Вирусный гепатит С входит в число социально значимых заболеваний и является одной из основных причин хронической болезни печени. По оценкам ВОЗ, в мире 170 млн людей, или 3% населения, инфицированы вирусом гепатита С (HCV) [9]. В настоящее время «золотым стандартом» противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) является пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином. Комбинированная противовирусная терапия обеспечивает устойчивый вирусоло-

гический ответ в среднем у 50–60 % больных хроническим гепатитом С, в том числе у 40–50 % пациентов с генотипом 1 HCV и 70–80 % – с генотипами 2 и 3. Индивидуальный подход к лечению, своевременная профилактика и коррекция нежелательных явлений повышают эффективность лечения, однако почти в 40 % случаев противовирусная терапия оказывается неэффективной [1]. Появился генетический маркер, позволяющий отчасти прогнозировать ее результат: полиморфизм гена интерлейкина 28В (*IL28B*) определяет в известной степени чувствительность иммунной системы пациента к стимуляции интерфероном [2].

В 2009 г. D. Ge и соавт. обнаружили в 19 хромосоме однонуклеотидную замену в *IL28B*, которая с учетом локализации была обозначена как rs12979860. В зависимости от азотистого основания, располагающегося в данном локусе, были выделены 2 аллеля: rs12979860 C (цитозин) и rs12979860 T (тимин). Исходя из комбинации аллелей, возможны 3 генотипических варианта полиморфизма гена *IL28B*: CC, CT и TT. В зависимости от частоты в популяции аллель rs12979860 C является мажорным, т.е. встречающимся чаще, а аллель rs12979860 T – минорным [6]. Доказано, что частота позитивного ответа на противовирусную терапию выше у пациентов с генотипами rs12979860 CC (70,5 %) и ниже у пациентов с генотипами rs12979860 CT и TT (32,0 % и 23,3 % соответственно) [10]. Носительство аллеля T, повышающее вероятность отрицательного ответа на противовирусную терапию, имеет большее значение, чем «защитный эффект» аллеля C. Тем не менее генотип CC способствует элиминации вируса. Определение полиморфизма гена *IL28B* позволило прогнозировать вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа с чувствительностью 65 % и специфичностью 78 % для маркера rs12979860 этого гена [6, 11].

Определение генетического полиморфизма этого маркера имеет наибольшее значение для пациентов с генотипом 1 HCV, учитывая более низкую частоту ответа на стандартную противовирусную терапию. В некоторых исследованиях не было выявлено четкой связи между полиморфизмом *IL28B* и частотой устойчивого вирусологического ответа у таких пациентов [7]. Определение генотипа *IL28B* имеет большое значение для оценки потенциального ответа на противовирусную терапию и отбора пациентов, у которых возможны более короткие курсы лечения. В целом полиморфизм *IL28B* – это один из факторов, позволяющих индивидуализировать лечение хронического гепатита С [10]. В литературе есть данные о том, что полиморфизм гена *IL28B* ассоциирован развитием с гепатоцеллюлярной карциномы, индуцированной HCV [5]. Таким образом, представляется интересным изучение взаимосвязи полиморфизма этого гена с тяжестью поражения печени, в частности, с нарушениями функциональных печеночных проб, лабораторными тестами фиброза и регенерации печени, что поможет уточнить роль полиморфизма *IL28B* в патогенезе и прогрессировании ХГС.

Цель исследования – изучить взаимосвязь лабораторных маркеров цитолиза, холестаза, гиалуроновой кислоты (ГК), альфа-фетопротеина (АФП), уровня вирусной нагрузки (ВН) и генетического полиморфизма *IL28B* в участке rs12979860 у больных ХГС.

Материалы и методы исследования

Обследовано 100 пациентов с ХГС в фазе реактивации, госпитализированных в Пермскую краевую инфекционную клиническую больницу для начала проведения комбинированной противовирусной терапии. Средний возраст больных составил 38,3 ± 10,4 года, из них 48 мужчин и 52 женщины. Этиологическая верификация диагноза проводилась качественным и количественным определением в крови у пациентов РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также серологических маркеров HCV. По генотипу HCV пациенты с ХГС разделились следующим образом: генотип 1 определен у 56 % больных, генотип 2 и 3 – у 44 %. Сопоставимая по полу контрольная группа включала 90 практически здоровых (доноров) лиц со средним возрастом 36,3 ± 7,9 лет, не имеющих заболеваний печени.

Биохимические показатели в сыворотке крови определяли на автоматическом анализаторе «Architect-4000» (США). Уровень ГК – прямого маркера фиброза печени – в сыворотке крови оценивали с помощью набора BCM Diagnostics методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat-Fax» (США) у 76 больных. Концентрацию АФП в сыворотке крови исследовали методом иммунохемилюминисцентного анализа с помощью набора «AFP» (Siemens) на анализаторе «Immulite-1000» (Германия) у 44 больных. В группе контроля концентрацию ГК и АФП исследовали у 20 практически здоровых лиц.

Для выявления полиморфных вариантов маркера rs12979860 гена *IL28B* использовали аллель-специфическую ПЦР с детекцией продуктов в режиме реального времени. Дизайн праймеров и зондов осуществляли сотрудники ЗАО «Синтол» (г. Москва) Термоциклирование проводили на детектирующем амплификаторе «CFX-96» Bio-Rad Laboratories, Inc. (США). Для определения генотипов указанного гена у всех пациентов с ХГС и 90 здоровых доноров проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови, предварительно стабилизированной ЭДТА.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft). Проверку распределения результатов поводили по критерию Колмогорова–Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентиля, минимума (min) и максимума

(max). Так как распределение показателей ГК и АФП отклонялось от нормального, для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для описания соотношения частот генотипов и аллелей генов использовали равновесие Харди–Вайнберга. Исследуемые группы находились в равновесном (устойчивом) состоянии по частотам генотипов изученного гена ($p > 0,05$). Различия в двух популяциях рассчитывались по отношению шансов (OR) с использованием подхода «случай-контроль» для различных моделей наследования: аддитивной, общей, мультипликативной, доминантной и рецессивной и считались достоверными при $p < 0,05$. Количественная оценка линейной связи между двумя независимыми величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Значимость взаимосвязей и различия между выборками считались достоверными при значении для $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

С учетом биохимических показателей крови у пациентов с ХГС был выявлен синдром цитолиза, который характеризовался увеличением в сыворотке крови активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой трансаминаз (АСТ), мезенхимально-воспалительный синдром (увеличение тимоловой пробы) и синдром холестаза (повышение активности щелочной фосфатазы, прямого билирубина).

В группе больных ХГС отмечено повышенное содержание ГК, что отражает активацию фиброза на фоне хронического воспаления печени, при этом медиана концентрации ГК в крови в 2 раза превышала уровень показателя в группе контроля ($p = 0,01$) (табл. 1). Концентрация АФП как маркера регенерации гепатоцитов у больных ХГС также была достоверно выше, чем в контрольной группе.

Вирусемия у больных ХГС демонстрировала большие разбросы показателей ВН. Уровень ВН у больных в 70% был высокий – выше $2 \cdot 10^6$ копий/мл, в 30% случаев низкий – ниже $2 \cdot 10^6$ копий/мл. При этом минимальная вирусемия составила $0,022 \cdot 10^6$, максимальная – $8800 \cdot 10^6$ копий/мл. Вариабельность вирусемии в группе обследованных при реактивации ХГС согласуется с литературными данными [8].

Таблица 1

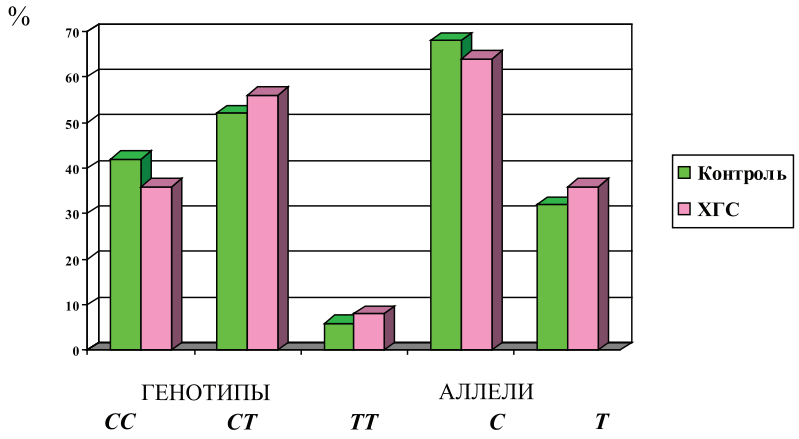
Гиалуроновая кислота и альфа-фетопротеин у больных ХГС и в группе контроля

Показатель, единица измерения	Значение медианы (25–75% перцентилей); [Min- и Max- величины показателя]		p
	Группа контроля	Пациенты с ХГС	
ГК, нг/мл	21(8,0–31,4); [0,0–63,0]	40,5(24,15–80,5); [7,4–498,2]	0,0023
АФП, МЕ/мл	1,13(0,8–1,49); [0,5–2,64]	2,2(1,66–2,92); [0,86–27,4]	0,0002

Примечание. p – значимость различий показателя в исследуемых группах рассчитана по тесту Манна–Уитни.

В настоящем исследовании мы проанализировали однонуклеотидную замену (SNP) в гене *IL-28B* (rs12979860) у 190 человек (90 доноров без хронических заболеваний печени и 100 пациентов с ХГС).

Распространенности гомозигот по аллелю С (СС) в группе здоровых и больных ХГС достоверно не отличались ($\chi^2 = 0,61$; $p = 0,44$) и составили соответственно 42 и 36% (рисунок). Встречаемость патологических гомозигот ТТ в группе здоровых и больных ХГС составила соответственно 6 и 8% ($\chi^2 = 0,35$; $p = 0,55$). В обеих группах преобладали гетерозиготы СТ ($\chi^2 = 0,79$; $p = 0,67$). Соотношение частот аллелей изучаемого маркера в исследуемых группах также не характеризовалось различием. Встречаемость патологического минорного аллеля Т в группе с ХГС составила 36%, в группе контроля 32% ($\chi^2 = 0,64$; p = 0,42). Полученные результаты по встречаемости генотипов и аллелей *IL-28B* (rs12979860) как для здоровых лиц, так и в группе ХГС среди популяции Пермского края практически не отличаются от данных других авторов. В частности, в России распространенность протективного аллеля С в популяции составляет 61–64%, в наших исследованиях – 64% у больных ХГС и 61% в группе контроля [5, 10]. Таким образом, в ходе исследования не было установлено статистически значимого отличия частот генотипов и аллелей маркера *IL-28B* (rs12979860) между группами здоровых индивидуумов и лиц с ХГС. В группе больных ХГС частота аллеля риска Т составила 0,359, что достоверно не отличалось от его частоты 0,319 среди здоровых. Из 56 больных, инфицированных HCV-1, у 40 человек было выявлено неблагоприятное сочетание генотипов rs12979860 СТ и ТТ (35 и 5 соответственно), что значимо отличалось от группы контроля ($\chi^2 = 4,55$; $p = 0,03$). Таким образом, потенциальный риск развития неустойчивого вирусологического ответа при 1 генотипе HCV составил 71,4%.



Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма гена IL-28B (rs12979860) у больных ХГС и в группе контроля

При корреляционном анализе минорный аллель Т гена *IL-28B* (rs12979860) продемонстрировал достоверные взаимосвязи с функциональными печеночными тестами: АЛТ, АСТ, общим и прямым билирубином, что указывает на взаимосвязь полиморфизма гена и тяжести поражения печени. Эти данные также свидетельствуют о неблагоприятном влиянии выраженности цитолиза и холестаза на прогноз противовирусной терапии (табл. 2). Полученные результаты согласуются с данными исследования Agundez J.A. и соавт. (2009), которые выявили взаимосвязь генного полиморфизма с АЛТ, гамма-глютамилтранспептидазой, соотношением АСТ/АЛТ [3].

Таблица 2

Взаимосвязи минорного аллеля Т гена *IL-28B* (rs12979860) с функциональными печеночными пробами, гиалуроновой кислотой и альфа-фетопротеином при ХГС

Показатели	*r*	*p*
Аллель Т гена *IL-28B* и АЛТ	0,25	0,02
Аллель Т гена *IL-28B* и АСТ	0,22	0,019
Аллель Т гена *IL-28B* и общий билирубин	0,19	0,049
Аллель Т гена *IL-28B* и прямой билирубин	0,25	0,02
Аллель Т гена *IL-28B* и ГК	0,17	0,03
Аллель Т гена *IL-28B* и АФП	0,25	0,02
Аллель Т гена *IL-28B* и уровень ВН	0,25	0,021

Примечания: *r* – взаимосвязь показателей; *p* – значимость корреляции.

Положительная достоверная корреляция аллеля Т и ГК указывает на то, что исследуемый ген может быть оценен как фактор прогрессирования фиброза печени. Корреляция с АФП предполагает также взаимосвязь полиморфизма гена с более выраженным поражением печени и риском гепатокарциномы. Eurich D. и соавт. (2012) выявили связь *IL-28B* с АФП при гепатокарциноме на фоне ХГС и с прогрессированием фиброза у пациентов с HCV-инфекцией после трансплантации печени [5]. Взаимосвязь аллеля Т с уровнем ВН может свидетельствовать о более тяжелом поражении гепатоцитов у пациентов с ХГС, что согласуется с выявленной взаимосвязью ГК и степени вирусемии [3]. В целом выявленные взаимосвязи минорного аллеля Т гена с изученными тестами указывают на тот факт, что генетический полиморфизм *IL-28B* может реализоваться опосредованно через ряд параметров, участвующих в патогенезе ХГС и оказывающих влияние на эффективность противовирусной терапии. К этим факторам относятся наличие синдромов цитолиза и холестаза, выраженность фиброза печени, активация регенерации гепатоцитов и уровень ВН.

Таким образом, полиморфизм гена *IL-28B* (rs12979860) ассоциирован с тяжестью поражения печени у больных ХГС, что необходимо учитывать для решения вопроса

об оптимизации лечения при неблагоприятном сочетании этих факторов, в особенности у пациентов с носительством минорного аллеля Т.

Выводы

1. У пациентов с ХГС в фазе реактивации выявлено повышение ГК и АФП, что свидетельствует об активации фиброза и регенерации в печени.

2. В ходе исследования не было установлено статистически значимого отличия частоты встречаемости генотипов и аллелей гена *IL-28B* (rs12979860) между группами здоровых индивидуумов и больных ХГС с различными генотипами вируса.

3. У 71,4% больных, зараженных HCV-1, имело место неблагоприятное сочетание генотипов rs12979860 CT и TT и соответственно потенциальный риск развития отрицательного ответа на противовирусную терапию с максимальным его проявлением у гомозигот TT.

4. У больных ХГС выявлена взаимосвязь минорного аллеля Т гена *IL-28B* (rs12979860) со степенью выраженности синдромов цитолиза и холестаза, маркерами фиброза и регенерации печени, а также с уровнем вирусемии.

5. Больным ХГС с 1 генотипом HCV для определения прогноза противовирусной терапии и решения вопроса оптимизации лечения необходимо оценивать совокупность факторов: выраженность цитолиза и холестаза, концентрацию ГК, АФП и исходный уровень виремии, в особенности у пациентов с носительством минорного аллеля Т гена *IL-28B*.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С // Клиническая гепатология. – 2010. – № 3. – С. 3–9.

2. Симанкова Т.В., Гармаш И.В., Аришева О.С., Манухина Н.В. Полиморфизм гена ИЛ-28В как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С // Клин. фармакол. тер. – 2012. – № 21 (1). – С. 17–22.

3. Щёкотова А.П. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза печени с вирусной нагрузкой при хроническом вирусном гепатите С // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). 2012. № 1. URL: www.science-education.ru/101-5458.

4. Agúndez J.A., García-Martin E., Maestro M.L., Cuenca F., Martínez C., et al. Relation of IL28B Gene Polymorphism with Biochemical and Histological Features in Hepatitis C Virus-Induced Liver Disease. http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0037998.

5. Eurich D., Boas-Knoop S., Bahra M., Neuhaus R., Somasundaram R., Neuhaus P., Neumann U., Seehofer D. Role of IL28B polymorphism in the development of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma, graft fibrosis, and posttransplant antiviral therapy. Transplantation/ 2012 Mar 27;93(6):644–9.

6. Ge D., Fellay J., Thompson A. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. 2009. Vol. 461. pp. 399–401.

7. McCarthy J., Li J., Thompson A. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin // Gastroenterology. 2010. Vol. 138. pp. 2307–2314.

8. Moliner L., Pontisso P., De Salvo G.L. et al. Serum and liver HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and histological features // Gut. 1998. Vol. 42. pp. 856–860.

9. Perz J., Armstrong G., Farrington L. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // J. Hepatol. 2006. Vol. 45 (4). pp. 529–538.

10. Stattermayer A.F., Stauber R., Hofer H., Rutter K. et al. Влияние генотипа IL28B на ранний и устойчивый вирусологические ответы у ранее не леченных больных хроническим гепатитом С // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2011. Т. 4. № 3. http://health.elsevier.ru / journals.

11. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus // Nature. 2009. Vol. 461(7265). pp. 798–801.

References

1. Abdurahmanov D.T. Perspektivy v lechenii hronicheskogo gepatita C. Klinicheskaja Gepatologija, 2010, no. 3, pp. 3–9.

2. Simankova T.V., Garmash I.V., Arisheva O.S., Manuhina N.V. Klin. farmakol. Ter, 2012, no. 21 (1), pp. 17–22.

3. Shhjokotova A.P. Vzaimosvjaz' markerov jendotelial'noj disfunkcii i fibroza pecheni s virusnoj nagruzkoj pri hronicheskom virusnom gepatite S // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija (jelektronnyj zhurnal). 2012. no. 1. URL: www.science-education.ru/101-5458.

4. Agúndez J.A., García-Martin E., Maestro M.L., Cuenca F., Martínez C., et al. PLoS ONE 7(5): e37998. doi: 10.1371/journal.pone.0037998 (2012).

5. Eurich D., Boas-Knoop S., Bahra M., Neuhaus R., Somasundaram R., Neuhaus P., Neumann U., Seehofer D.. Transplantation / 2012 Mar 27, no. 93(6), pp. 644–9. doi: 10.1097/TP.0b013e318244f774.

6. Ge D., Fellay J., Thompson A. Nature, 2009, no. 461, pp. 399–401.

7. McCarthy J., Li J., Thompson A. Gastroenterology, 2010, no. 138, pp. 2307–2314.

8. Moliner L., Pontisso P., De Salvo G.L. et al. Serum and liver HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and histological features. Gut, 1998, no. 42, pp. 856–860.

9. Perz J., Armstrong G., Farrington L. J. Hepatol, 2006, no. 45 (4), pp. 529–538.

10. Stattermayer A.F., Stauber R., Hofer H., Rutter K. et al. Klinicheskaja gastrojenterologija i gepatologija, 2011, no. 3(4). http://health.elsevier.ru/journals.

11. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. Nature, 2009, no. 461(7265), pp. 798–801.

Рецензенты:

Устинова О.Ю., д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Гейн С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии развития микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УРО РАН, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 617-001.17-022.7:579.84:615.33.015.8

ЗНАЧЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ СЕМЕЙСТВА ENTEROBACTERIACEAE В ЭТИОЛОГИИ РАНЕВОЙ ОЖОГОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Гординская Н.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В., Дударева Е.В., Некаева Е.С.
ФГБУ ННИИТО Минздрава России, Н. Новгород, e-mail: info@nniito.ru

Проанализирована частота выделения, видовой состав и антибиотикорезистентность раневых бактерий семейства Enterobacteriaceae в отделениях термической травмы за 2010–2013 годы. Наряду с известными «проблемными» возбудителями инфекции у обожженных возрастает значение энтеробактерий, количество которых выросло в 5,1 раза. Лидирующее положение принадлежит бактериям рода Klebsiella, их число выросло за период наблюдения в 11,2 раза и составляет 47,2% от всех энтеробактерий. Анализ продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у раневых клебсиелл показал: в 2011 году 62,5% штаммов были продуцентами БЛРС, в 2012 году – 89,7% штаммов, а за 9 месяцев 2013 года – 91,8%. Клиническую эффективность в отношении этих микроорганизмов могут сохранять ингибиторзащищенные бета-лактамы и карбапенемы.

Ключевые слова: раневая ожоговая инфекция, энтеробактерии, β-лактамазы расширенного спектра, антибиотикорезистентность

ROLE OF ENTEROBACTERIACEAE FAMILY MICROORGANISMS IN ETIOLOGY OF WOUND BURN INFECTION

Gordinskaja N.A., Sabirova E.V., Abramova N.V., Dudareva E.V., Nekaeva E.S.
Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nizhny Novgorod, e-mail: info@nniito.ru

Frequency of recovery, species composition and antibiotic resistance of Enterobacteriaceae family wound bacteria in heat injury units in 2010–2013 was analyzed. Alongside with known «problem» infectious matters in case of patients with burns the role of enterobacteria is of increasing importance (5,1 times increase). The leading position goes to bacteria of Klebsiella type –11.2 times increase recorded over the observation period, and their number is 47,2% of all enterobacteria. Analysis of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production in case of wound Klebsiella revealed: in 2011 62,5% of strains were ESBL producers, in 2012 – 89,7% of strains, and over a period of 9 months of 2013 – 91,8%. Clinical response with regard to these microorganisms can be kept by inhibitor-protected betalactams and carbapenems.

Keywords: resistance phenotype, resistance genes, wound burn infection, Enterobacteriaceae

Раневая инфекция у пострадавших с термической травмой представляет собой одну из главных составляющих патогенеза ожоговой болезни и является серьезной проблемой в комбустиологии. Проведение рациональной антибактериальной терапии при этом невозможно без современных знаний об этиологической структуре раневой ожоговой инфекции и антибиотикорезистентности ее возбудителей. Раневая ожоговая инфекция отличается полиэтиологичностью. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что первое место в структуре выделенных микроорганизмов традиционно принадлежит стафилококкам, второе место прочно занимают неферментирующие грамотрицательные бактерии [5]. Наряду с уже известными «проблемными» возбудителями инфекции у обожженных, такими как стафилококк, ацинетобактерии и синегнойная палочка, в настоящее время возрастает значение и других антибиотикорезистентных микроорганизмов, в частности, энтеробактерий. В литературе отсутствуют данные о значении энтеробактерий в этиологии раневой ожоговой инфекции. В этой связи нами проведено исследование, целью которого было изучение роли энтеробактерий в этиологии раневой ожоговой инфекции и определение молекулярных особенностей антибиотикорезистентных штаммов.

В задачи исследования входили анализ частоты обнаружения энтеробактерий, определение их видового спектра, изучение антибиотикорезистентности выделенных штаммов и детекция β-лактамазы расширенного спектра в отделениях термической травмы ФГБУ ННИИТО Минздрава России за 2010–2013 годы.

Материалы и методы исследования

В задачи исследования входили анализ частоты обнаружения энтеробактерий, определение их видового спектра, изучение антибиотикорезистентности выделенных штаммов и детекция β-лактамаз расширенного спектра в отделениях термической травмы ФГБУ ННИИТО Минздрава России за 2010–2013 годы.

Видовая идентификация микроорганизмов проводилась на анализаторе iEMS Reader FM (Labsystems, Финляндия) с помощью коммерческих тест-систем (Lachema, Чехия). Антибиотикорезистентность оценивалась диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтон (BD) с помощью сенси-дисков (Oxoid, Англия) в соответствии с методическими указаниями 4.2.1890-04 [3]. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) препаратов определялись на

анализаторе ADAGIO (Bio-Rad, США). С 2012 года энтеробактерии тестировали на предмет продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Детекцию БЛРС проводили с помощью Е-тестов с цефтазидимом и цефтазидимом/клавуланатом (BioMerieux, Франция) по инструкции. Для сравнения зоны задержки роста использовали штамм E.coli ATCC 25922, не продуцирующий бета-лактамазы и штамм E.coli ATCC 700603, продуцирующий БЛРС.

Результаты исследования и их обсуждение

Выделенные в анализируемый период бактерии семейства Enterobacteriaceae составили 359 штаммов. Удельный вес энтеробактерий в спектре других возбудителей раневой ожоговой инфекции относительно небольшой, вместе с тем прослеживается тенденция к его увеличению в 2013 году (рис. 1). Кроме того, абсолютное количество раневых энтеробактерий выросло в 5,1 раза (рис. 2).

Структура выделенных у пациентов с ожоговой инфекцией энтеробактерий отличается многообразием, среди них присутствуют Klebsiella sp., E.coli, Enterobacter sp., Citrobacter sp., Proteus sp. Лидирующее положение принадлежит бактериям рода Klebsiella, число которых выросло за период наблюдения в 11,2 раза и составило 47,2% от всех энтеробактерий (рис. 3). Количество штаммов E.coli увеличилось в два раза, это 9,8% представителей семейства Enterobacteriaceae, другие представители выделялись еще реже. Анализ видового состава микроорганизмов показал, что 89% всех клебсиелл составляет Klebsiella pneumoniae. Участие Klebsiella pneumoniae в развитии инфекций в хирургических стационарах и отделениях реанимации и интенсивной терапии обсуждается в научной литературе уже много лет [2]. Для ожоговых стационаров эта ситуация ранее не была актуальной, однако к настоящему времени раневая ожоговая инфекция, вызванная K. pneumoniae, становится самостоятельной проблемой не только в силу увеличения частоты обнаружения, но и нарастания антибиотикорезистентности K. pneumoniae (рис. 4).

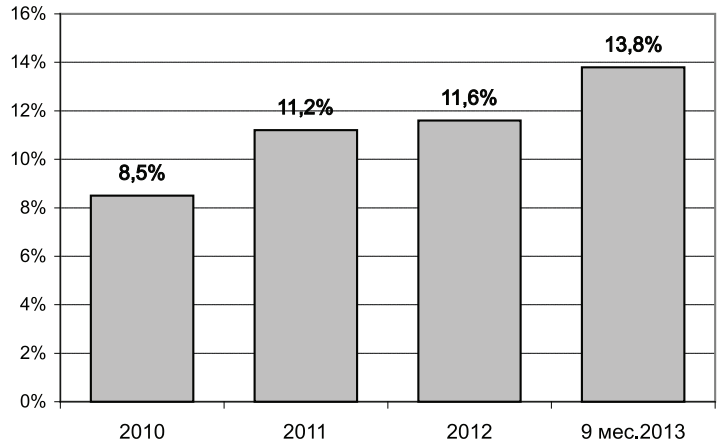


Рис. 1. Удельный вес энтеробактерий в структуре возбудителей раневой ожоговой микрофлоры

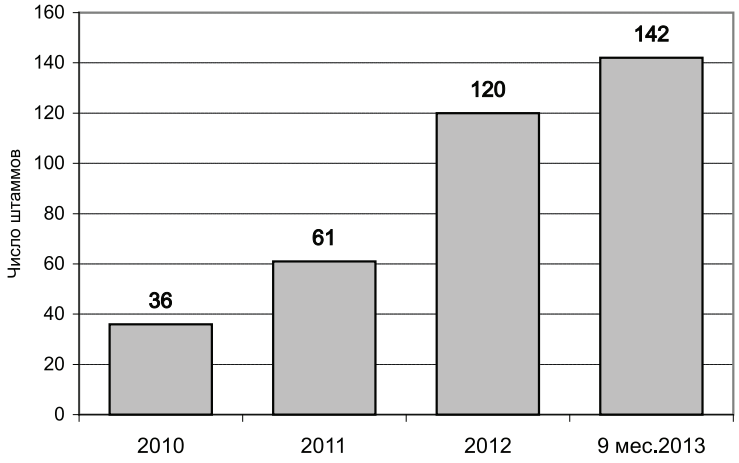


Рис. 2. Число штаммов энтеробактерий из раневого отделяемого пациентов с термической травмой

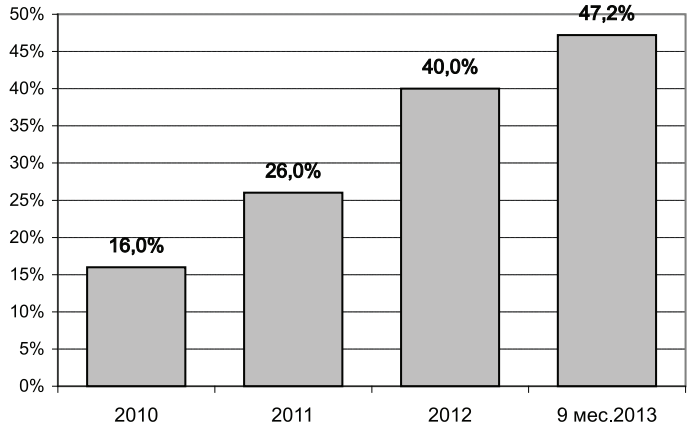


Рис. 3. Доля Klebsiella sp. среди раневых бактерий рода Enterobacteriaceae в ожоговом стационаре

Основные проблемы резистентности энтеробактерий связаны с выработкой бета-лактамаз расширенного спектра – ферментов, способных разрушать различные β-лактамные антибиотики. На сегодняшний день известно большое количество хромосомных и плазмидных β-лактамаз, разрушающих цефалоспорины I-IV поколений и азтреонам [4].

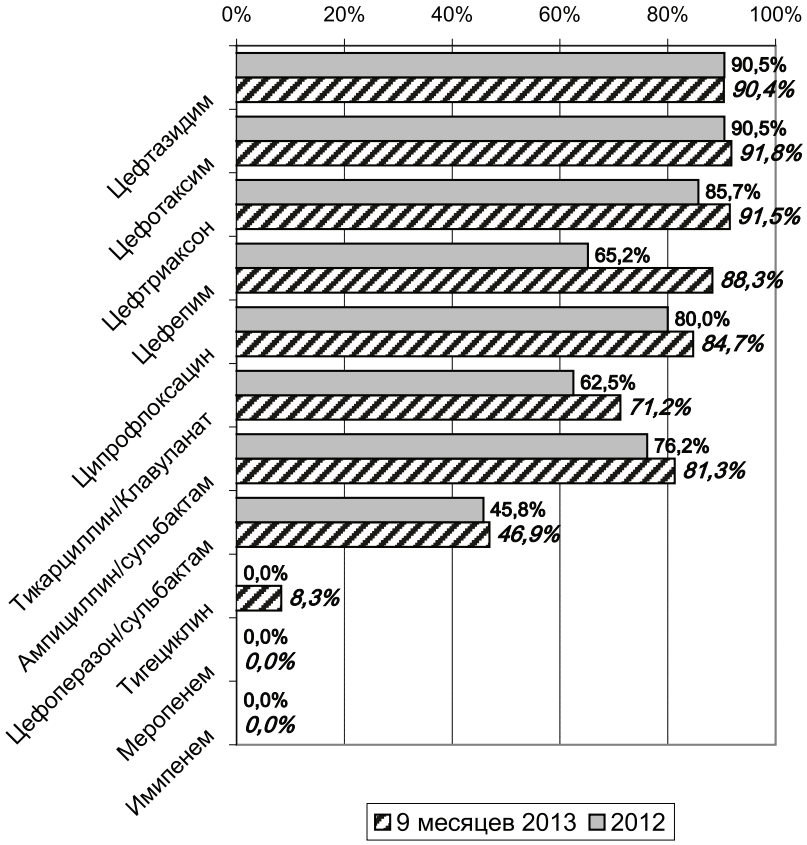


Рис. 4. Резистентность Klebsiella pneumoniae, выделенных у пациентов с термической травмой в 2012–2013 гг.

Анализ продукции бета-лактамаз расширенного спектра у раневых клебсиелл, выделенных у пациентов с тяжелой термической травмой, показал, что в 2011 году 62,5% штаммов были продуцентами БЛРС, в 2012 году – 89,7% штаммов, а за 9 месяцев 2013 года – 91,8%. Детекция БЛРС существенно затрудняется при наличии у микроорганизмов нескольких детерминант резистентности. Так, например, продукция хромосомных бета-лактамаз класса С обусловливает устойчивость микроорганизмов к клавуланату, маскируя при этом присутствие БЛРС [7]. Но даже без учета таких

штаммов фенотип резистентности и количество явных продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра свидетельствуют о том, что резистентные энтеробактерии становятся самостоятельной проблемой в лечении пострадавших с тяжелой термической травмой.

На практике крайне важно, что устойчивость штаммов Klebsiella pneumoniae – продуцентов БЛРС часто ассоциируется с устойчивостью к аминогликозидам и фторхинолонам [6]. Клиническую эффективность в отношении этих микроорганизмов могут сохранять ингибиторзащищенные бета-лактамы. Изучение резистентности БЛРС-продуцирующих штаммов к различным антибиотикам β-лактамного ряда доказывает, что большинство штаммов, устойчивых к цефоперазон/сульбактаму, проявляют высокую резистеность к ингибиторзащищенным пенициллинам. Вместе с тем большое число штаммов, не чувствительных к тикарциллин/клавуланату и ампициллин/сульбактаму, сохраняют чувствительность к цефоперазон/сульбактаму (рис. 4). Однако наиболее надежными являются карбапенемы, отличающиеся высокой активностью в отношении большинства β-лактамаз. В то же время широкое использование карбапенемов в качестве средств эмпирической терапии опасно в плане селекции микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы.

Использование цефепима в настоящее время не может рассматриваться как возможный вариант антибактериальной терапии инфекций, вызванных энтеробактериями, в силу широкого распространения CTX-M β-лактамаз, обусловливающих устойчивость ко всем цефалоспоринам, включая препараты IV поколения [1]. Повышение резистентности клебсиелл к цефепиму с 65,2 % в 2012 г. до 88,3 % в 2013 г. в ожоговом стационаре является тому подтверждением.

Таким образом, в последние годы среди возбудителей раневой ожоговой инфекции наблюдается увеличение частоты обнаружения микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae. В спектре энтеробактерий лидирующее место занимает K. pneumoniae. Более 90 % выделенных клебсиелл не чувствительны к цефалоспоринам, практически все они продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра. Антимикробные препараты для эмпирической стартовой терапии раневой инфекции в отделениях термической травмы должны назначаться на основе протоколов определения видового состава циркулирующей микрофлоры в определенный промежуток времени, данных о распространении антибиотикорезистентных возбудителей инфекции, а также тщательном анализе причин резистентности.

Список литературы

1. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России / М.В. Эйдельштейн [и др.] // Клинич.микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2005. – № 4. – С. 323–336.

2. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. – Смоленск, 2004. –296 с.

3. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: метод. указания МУК 4.2.1890-04. – М., 2004. – 93 с.

4. Сидоренко С.В. Бета-лактамазы расширенного спектра: клиническое значение и методы детекции // Инфекции и антимикроб. терапия. – 2002. – Т.4, № 6. – С. 164–170.

5. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности возбудителей раневой ожоговой инфекции / Н.А. Гординская [и др.] // Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2012. – № 4. – С. 342–347.

6. Яковлев С.В. Госпитальные инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами: клиническое значение и современные возможности терапии //Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – Т.6, № 4. – С. 133–137.

7. Queenan A.M., Folono B., Gownley C. [et.al.] Effect of inoculum and beta-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producting Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae clinical isolates tested by using NCCLS methodology /A.M. Queenan et.al. // J.Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 269–275.

References

1. Jejdel'shtejn M.V., Strachunskij L.S. *Klinich.mikrobiol. i antimikrob.himioterapija*. 2005. no. 4. pp. 323–336.

2. Efimenko N.A., Guchev I.A., Sidorenko S.V. *Infekcii v hirurgii. Farmakoterapija i profilaktika.* [Infections in surgery. Pharmacotherapy and preventive maintenance] Smolensk, 2004. 296 p.

3. *Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam: metod. ukazanija* MUK 4.2.189004. M., 2004. 93 p.

4. Sidorenko S.V. *Infekcii i antimikrob. terapija.*2002. T.4, no. 6. pp. 164–170.

5. Gordinskaja N.A., Sabirova E.V., Abramova N.V., Dudareva E.V., Skleenova E.Ju., Nekaeva E.S. *Klinich.mikrobiol. i antimikrob.himioterapija*. 2012. no. 4. pp. 342–347.

6. Jakovlev S.V. *Infekcii i antimikrobnaja terapija*. 2004. T.6. no. 4. pp. 133–137.

7. Queenan AM, Foleno B, Gownley C, Wira E, Bush K. *J.Clin. Microbiol.* 2004. Vol. 42. pp. 269–275.

Рецензенты:

Королев С.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии им. М.В. Колокольцева, ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород;

Никифоров В.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией микробиологии, ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 618.14-091.8:616-092.9:618.2/.4

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИОЦИТОВ МИОМЕТРИЯ МАТКИ КРЫС ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ

[1]Григорьева Ю.В., [1]Ямщиков Н.В., [2]Ренц Н.А., [2]Бормотов А.В.

[1]ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Самара, e-mail: JuliaG.va@yandex.ru;

[2]ГБУЗ СО ТГКБ № 5, Тольятти, e-mail: kadriya-garif@yandex.ru

Комплексное морфологическое исследование нижнего сегмента матки крыс при беременности и родах позволило установить наличие в миометрии трех субпопуляций миоцитов: малых, средних и больших. Количество последних увеличивается во время беременности и затрагивает преимущественно наружный слой миометрия тела матки, такое строение, на наш взгляд, обусловливает силу родовых схваток и потуг. В каудальном направлении, а именно в шейке матки, преобладают средние и малые миоциты. К концу беременности отмечается фенотипическая трансформация контрактильных лейомиоцитов в «синтезирующий» тип миоцитов, максимально выраженная в момент родов. Полученные морфологические данные дают основание предположить, что в период родов в шейке матки крыс наблюдается усиленный процесс биосинтеза белка, и что, возможно, этот процесс может лежать в основе так называемого феномена «созревания» шейки матки.

Ключевые слова: матка, нижний сегмент матки, миометрий, гладкие миоциты, лейомиоциты, фенотипическая трансформация миоцитов, созревание шейки

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS MYOCYTES MYOMETRIUM RAT UTERUS PREGNANCY AND CHILDBIRTH

[1]Grigorjeva Y.V., [1]Yamshchikov N.V., [2]Renz N.A., [2]Bormotov A.V.

[1]Samara State Medical University of the RF Health and Social Development Ministry, Samara, e-mail: JuliaG.va@yandex.ru;

[2]Clinical Hospital № 5, Togliatti, e-mail: kadriya-garif@yandex.ru

Comprehensive morphological study of the lower segment of the rat uterus during pregnancy and childbirth revealed as part of the myometrium three subpopulations of myocytes: small, medium and large. Found that during pregnancy, the number of large myocytes increases and affects mainly the outer layer of the myometrium uterine body, such a structure of the outer layer of the myometrium uterine body, in our opinion, causes force labor and pushing. In the caudal direction, namely in the cervix, medium and small predominate myocytes. By the end of pregnancy is marked phenotypic transformation in the contractile leyomiotsitov «Synthesizing» type myocytes maximally expressed at the time of delivery. The resulting morphological data suggests that during the birth of the cervix is observed in rats enhanced the process of protein biosynthesis, and that perhaps this process may underlie the phenomenon of so-called «maturation» of the cervix.

Keywords: the uterus, the lower segment of the uterus, myometrium, smooth myocytes, leyomiotsity, phenotypic transformation of myocytes cervical ripening

Роды – это естественный физиологический процесс. Течение беременности и родов, состояние плода и новорожденного во многом определяются характером сократительной деятельности матки, а именно слаженностью работы гладкомышечных клеток миометрия различных отделов матки [1, 7, 9, 11, 12].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что фундаментальные знания о строении миоцитов миометрия и механизмах их сокращения необходимы для разработки эффективных методов профилактики и терапии патологий родовой деятельности [8, 10, 13, 15].

Следует отметить, что трудность исследований данного органа у человека в определенные промежутки времени заключается в сложности получения материала, поэтому сравнительное изучение функциональной анатомии миометрия матки различных видов млекопитающих является единственным способом, который может помочь в поиске и раскрытии основных закономерностей реактивных изменений тканей матки. В этой связи диктуется необходимость в моделировании физиологических состояний на лабораторных животных.

Крысы являются наиболее доступными тест-объектами, при этом их ткани обладают сходными реактивными и репаративными свойствами с тканями человека.

Матка у крыс, как и у человека, слоистого типа и образована эндометрием, миометрием и периметрием [2]. Основная моторная функция матки преимущественно реализуется за счет деятельности миоцитов миометрия. С помощью иммуногистохимического исследования миометрия матки к гладкомышечному актину установлено, что он состоит из трех слоев: внутреннего (циркулярного); среднего с небольшим количеством гладких миоцитов, имеющих

косое направление; наружного, с клетками косопродольного направления [3].

Известно, что в последние недели и дни беременности в состоянии матки происходят существенные морфофункциональные преобразования. Наиболее важные из них происходят в миометрии нижнего сегмента [4, 7, 13, 14]. В этой связи **целью** исследования явилось изучение морфологических характеристик миоцитов нижнего сегмента матки крыс при беременности и родах.

Для реализации поставленной цели нам предстояло решить следующие задачи:

1. Изучить морфологию миоцитов нижнего сегмента матки крыс половозрелого возраста.

2. Сравнить основные морфологические характеристики миоцитов в конце беременности и в родах с миоцитами интактной матки.

3. Выяснить механизмы реактивных изменений миоцитов нижнего сегмента матки в родах при «созревании».

Объектом исследования служили матки половозрелых крыс с датированным сроком беременности. Работа выполнена на 15 белых беспородных крысах, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Забор материала производили на 15, 17, 19, 20 сутки беременности и в период течения родов. Контролем служил материал от интактных половозрелых самок. В работе использованы методы световой микроскопии с окраской срезов гематоксилином и эозином и по Массону. Для этого материал фиксировали в забуференном формалине, проводку осуществляли в гистологическом процессоре замкнутого типа с вакуумом Leica ASP 300. Заливали материал в парафин «Histomix» фирмы Bio Optica. Срезы толщиной 6 мкм готовили на роторном микротоме. Выполнены методы фазово-контрастной микроскопии и трансмиссионной электронной микроскопии. Для этого материал фиксировали в глутаровом альдегиде и заливали в эпон-аралдитовую смесь, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, а далее готовили полутонкие и ультратонкие срезы.

Результаты исследований и их обсуждения

Известно, что нижний сегмент матки образован нижним отделом тела и шейкой матки. В предыдущих исследованиях нами было установлено, что сформировавшийся нижний сегмент матки разделен срединной перегородкой, со стороны латеральных стенок максимальное развитие получает внутренний слой [3]. В структуре срединной перегородки миометрий имеет подслизистые слои и тонкую полоску сосудистого слоя. Подслизистые слои миометрия ближе к наружному зеву матки развиты сильнее, а сосудистый слой выражен в теле.

Миоциты миометрия нижнего сегмента матки у небеременных крыс преимущественно имеют веретеновидную форму с палочковидным ядром в центре (рис.1). Гладкие миоциты интегрированы в единую систему – функциональный синцитий. В структуре данного синцития встречаются и отростчатые миоциты. Участками лейомиоциты объединяются в мышечные пучки, окруженные тонкими прослойками соединительной ткани.

Гладкие миоциты в нижнем сегменте матки, также как и в других органах различаются по своим линейным параметрам [5]. Встречаются субпопуляции больших контрактильных, средних и малых лейомиоцитов, при этом преобладающими являются средние и малые клетки.

Электронно-микроскопически в миометрии выявляются миоциты, характеризующиеся различным уровнем плотности цитоплазмы [6], то есть темные и светлые, которые также объединены в единую систему и располагаются внутри функционального синцития.

Для темных клеток характерна упорядоченная организация филаментов, которая проявляется в их параллельной ориентации, более плотном расположении и однонаправленной локализации (рис. 2). В светлых гладкомышечных клетках контрактильный аппарат расположен более рыхло и беспорядочно, кортикальная зона свободна от миофиламентов (рис. 2).

Мембраны клеток взаимодействуют друг с другом посредством функционально значимых контактов, обеспечивающих как тесную механическую, благодаря десмосомам, так и проводящую связь, благодаря наличию щелевидных контактов – нексусов (рис. 2.).

При беременности и особенно в последние дни беременности отмечается выраженный полиморфизм миоцитов.

Такие преобразования миоцитов в матке расцениваются как вариант физиологической регенерации. Безусловно, такая адаптация осуществляется не столько на тканевом, сколько на клеточном и субклеточном уровнях.

При беременности в цитоплазме миоцитов появляется небольшое количество микропиноцитозных пузырьков. По мнению некоторых исследователей, увеличение микропиноцитозных пузырьков в гладких миоцитах свидетельствует об установлении метаболических взаимодействий между ними [15]. Мы же наблюдаем, что с увеличением срока беременности возрастает и количество контактов между клетками.

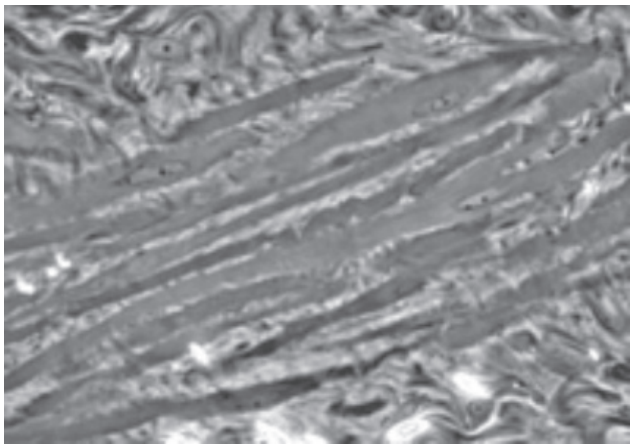


Рис. 1. Миометрий нижнего сегмента матки крыс половозрелого возраста. Веретеновидные и отростчатые лейомиоциты миометрия матки белых крыс половозрелого возраста. Фазово-контрастная микроскопия. Увел. 200Х

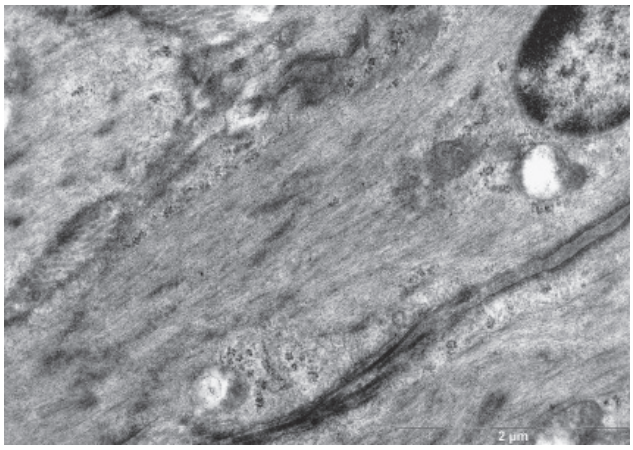


Рис. 2. Миометрий нижнего сегмента матки половозрелой крысы. Десмосомы и щелевидные контакты между миоцитами. Электронная микроскопия. Увел. 10000Х.

В родах ближе к наружному зеву количество крупных миоцитов значительно снижается, миоциты округляются, и начинают отделяться от соседних клеток. Ядра этих лейомиоцитов овальной и округой формы, преобладает эухроматин (рис. 6).

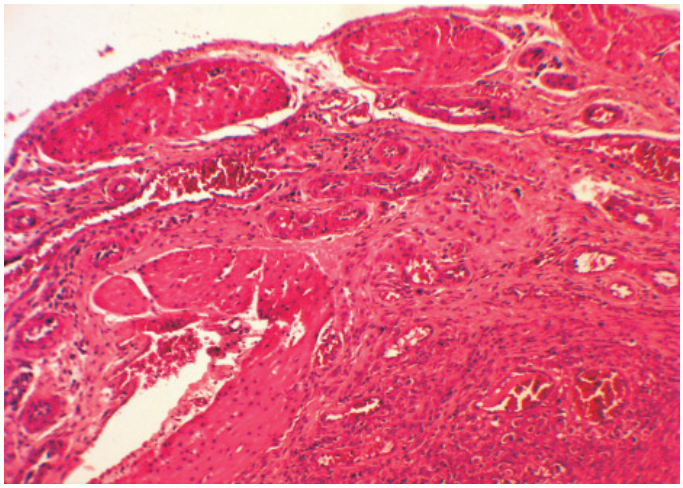


Рис. 3. Тело матки на 21 сутки беременности. Окраска: гематоксилин и эозин. Увел. 40Х

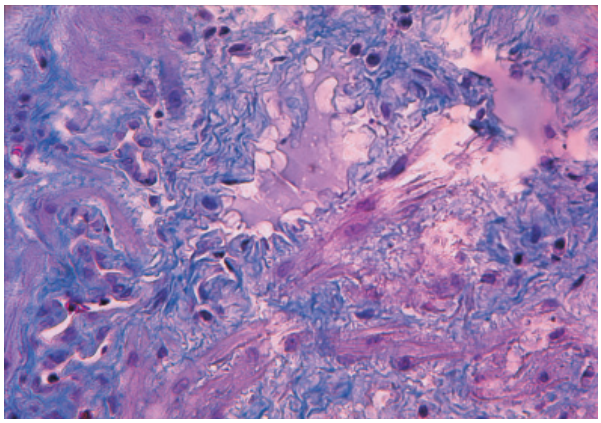


Рис. 4. Тело матки крысы на 21 сутки беременности. Гипертрофированные мышечные волокна с продольно идущими миофибриллами. Окраска по Массону. Увел. 200Х

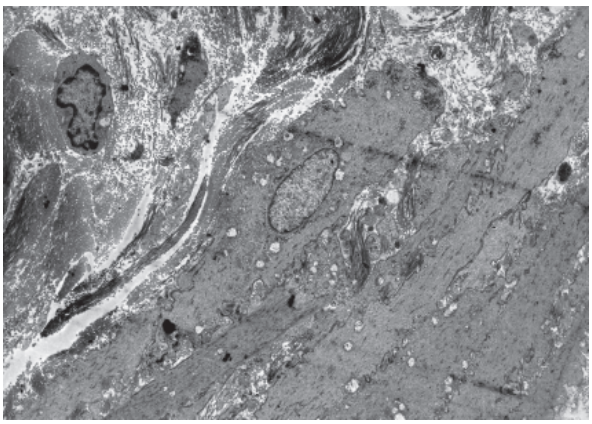


Рис. 5. Миометрий тела матки крысы в родах. Большие и малые миоциты. Электронная микроскопия. Увел. 1000Х

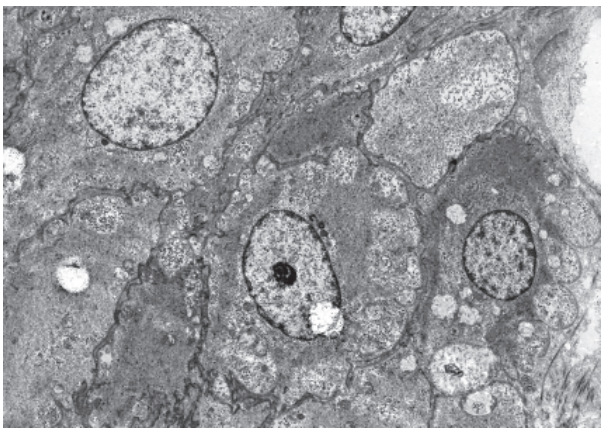


Рис. 6. Миометрий шейки матки крысы в родах. Темные и светлые миоциты округлой формы со светлыми ядрами. Электронная микроскопия. Увел. 2000Х

В ядрах встречается от 1 до 3 ядрышек. В цитоплазме этих клеток количество миофибрилл уменьшается, а развивается синтетический аппарат. Сарколемма образует большое количество выпячиваний, в цитоплазме появляются белковые гранулы и мелкие фибриллярные элементы, сходные с межклеточным матриксом. Интересным моментом является механизм выделения секрета. Он осуществляется путем отпочковывания участков цитоплазмы. Полученные нами данные свидетельствуют о высоком уровне дифференциации гладких миоцитов, как темных, так и светлых. Это не позволяет рассматривать и те, и другие как разновидность камбия.

Таким образом, на основании проведенного исследования установлено наличие в нижнем сегменте миометрия матки трех субпопуляций миоцитов: малых, средних и больших. Количество последних увеличивается во время беременности и затрагивает преимущественно наружный слой миометрия тела матки. Такое строение наружного слоя миометрия тела матки, на наш взгляд, обусловливает силу родовых схваток и потуг.

В каудальном направлении, а именно в шейке матки, преобладают средние и малые миоциты. К концу беременности отмечается фенотипическая трансформация контрактильных лейомиоцитов в «синтезирующий» тип миоцитов, максимально выраженная в момент родов. Полученные морфологические данные дают основание предположить, что в период родов в шейке матки крыс наблюдается усиленный процесс биосинтеза белка, и что, возможно, этот процесс может лежать в основе так называемого феномена «созревания» шейки матки.

Список литературы

1. Бахмач В.О., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е., Забозлаев Ф.Г., Гришаева Л.А. Изменения матки и шейки матки во время беременности и накануне родов (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 396–400.

2. Глаголев П.А., Ипполитова В.И.. Анатомия сельскохозяйственных животных с основами гистологии и эмбриологии. – 1977. – 450с.

3. Григорьева Ю.В., Ямщиков Н.В., Бормотов А.В., Гарифуллина К.Ф. Особенности строения миометрия нижнего сегмента матки лабораторных крыс // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12(1). – С. 48–51.

4. Григорьева Ю.В., Ямщиков Н.В., Кулакова О.В., Бормотов А.В. Полиморфизм миоцитов миометрия матки у крыс при беременности // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2013. – № 3 (19). – С. 81–84.

5. Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В. Структура популяции гладких миоцитов (аспекты внутриорганной организации гладкой мышечной ткани) // Морфология. – 1997. – Т.112, № 4. – С. 61–67.

6. Зашихин А.Л., Селин Я., Агафонов Ю.В. Структурно-функциональная организация темных и светлых миоцитов в составе мускулатуры висцеральных органов // Морфология. – 2004. – Т. 126, № 5. – С. 41–45.

7. Савицкий А.Г. Роль нижнего сегмента в родовом процессе / Савицкий А.Г., Абрамченко В.В., Савицкий Г.А. // Ж. акуш. жен. болезн. – 2005. – Т. LIV, Вып. 3. – С. 19–27.

8. Савицкий Г.А. О некоторых фундаментальных механических свойствах миометрия / Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. //Ж. акуш. жен. болезн. – 1999. – Вып. 2. – С. 12–16.

9. Старостина Т.А. Аномалии родовой деятельности / Т.А. Старостина, О.В. Голощапова // Акушерство и гинекология. – 1988. – № 2. – С. 73–76.

10. Cocks D.P. Significance of internal condition of cervics uteri to subsequent course of labour / D.P. Cocks // Brit. Med. J. – 1955. – Vol. 4909. – P. 327–328.

11. Daels J. Uterine contractility pattern of the outer and inner zones of the myometrium // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1974. – Vol. 44, № 3. – P. 315–326.

12. Whitehead NS. The relationship of socioeconomic status to preterm contractions and preterm delivery // Matern Child Health J. – 2012. – Nov 16(8). – P: 1645-56.

13. Gabbiani G. The biology of the myofibroblast // Kidney Int. – 1992. – Vol. 41. – P. 530–532.

14. Garrett Q., Khaw P.T. Involvement of CTGF in TGF-beta1-stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2004. – Vol. 45. – P. 1109–1116.

15. Uehara Y., Burnstock G. Demonstration of «gap junctions» between smooth muscle cells // From the Department of Zoology, University of Melbourne, Victoria, Australia. J Cell Biol. – 1970. – Vol. 44(1). – P. 215–217.

References

1. Bahmach V.O., Chehonackaja M.L., Jannaeva N.E., Zabozlaev F.G., Grishaeva L.A. Izmenenija matki i shejki matki vo vremja beremennosti i nakanune rodov (obzor) // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2011. T. 7, no. 2. pp. 396–400.

2. Glagolev P.A., Ippolitova V.I. Anatomija sel'skohozjajstvennyh zhivotnyh s osnovami gistologii i jembriologii. 1977. 450 p.

3. Grigor'eva Ju.V., Jamshhikov N.V., Bormotov A.V., Garifullina K.F. Osobennosti stroenija miometrija nizhnego segmenta matki laboratornyh krys // Fundamental'nye issledovanija. 2012. no. 12(1). pp. 48–51.

4. Grigor'eva Ju.V., Jamshhikov N.V., Kulakova O.V., Bormotov A.V. Polimorfizm miocitov miometrija matki u krys pri beremennosti // Aktual'nye voprosy veterinarnoj biologii. 2013. no. 3 (19). pp. 81–84.

5. Zashihin A.L., Agafonov Ju.V. Struktura populjacii gladkih miocitov (aspekty vnutriorgannoj organizacii gladkoj myshechnoj tkani) // Morfologija. 1997. T.112, no. 4. pp. 61–67.

6. Zashihin A. L., Selin Ja., Agafonov Ju. V. Strukturnofunkcional'naja organizacija temnyh i svetlyh miocitov v sostave muskulatury visceral'nyh organov // Morfologija. 2004. T. 126, № 5. pp. 41–45.

7. Savickij A.G. Rol' nizhnego segmenta v rodovom processe / Savickij A.G., Abramchenko V.V., Savickij G.A. // Zh. akush. zhen. bolezn. 2005. T. LIV, Vyp. 3. pp. 19–27.

8..Savickij G.A. O nekotoryh fundamental'nyh mehanicheskih svojstvah miometrija / Savickij G. A., Savickij A.G. //Zh. akush. zhen. bolezn. 1999. Vyp. 2. pp. 12–16.

9. Starostina T.A. Anomalii rodovoj dejatel'nosti / T.A. Starostina, O.V. Goloshhapova // Akusherstvo i ginekologija. 1988. no. 2. pp. 73–76.

10 Cocks D.P. Significance of internal condition of cervics uteri to subsequent course of labour / D.P. Cocks // Brit. Med. J. 1955. Vol. 4909. pp. 327–328.

11. Daels J. Uterine contractility pattern of the outer and inner zones of the myometrium // Amer. J. Obstet. Gynec. 1974. Vol. 44, no. 3. pp. 315–326.

12. Whitehead NS. The relationship of socioeconomic status to preterm contractions and preterm delivery // Matern Child Health J. 2012. Nov 16(8). pp. 1645–56.

13. Gabbiani G. The biology of the myofibroblast // Kidney Int. 1992. Vol. 41. pp. 530–532.

14. Garrett Q., Khaw P.T. Involvement of CTGF in TGF-beta1-stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. Vol. 45. pp. 1109–1116.

15. Uehara Y., Burnstock G. Demonstration of «gap junctions» between smooth muscle cells // From the Department of Zoology, University of Melbourne, Victoria, Australia. J Cell Biol. 1970. Vol. 44(1). pp. 215–217.

Рецензенты:

Суворова Г.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анатомии человека, СамГМУ, г. Самара;

Дробышева Р.А., д.м.н., профессор кафедры морфологии и патологии, НОУ ВПО СМИ «РЕАВИЗ», г. Самара.

Работа поступила в редакцию 19.12.2013.

УДК 616-008.9-056.52:616.697

СВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА И ГОРМОНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ БЕСПЛОДИЯ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И АБДОМИНАЛЬНЫМ ТИПОМ ОТЛОЖЕНИЯ ЖИРА У МУЖЧИН

[1,2]Епанчинцева Е.А., [1]Селятицкая В.Г., [2]Шеина Ю.И., [1]Лутов Ю.В.

[1]ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН, Новосибирск, e-mail: ccem@soramn.ru;

[2]ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», Новосибирск, e-mail: epane@yandex.ru

Обследовали 75 мужчин репродуктивного возраста с бесплодием, среди которых выделили три группы: группа 1 (24,0%) – с избыточной массой тела, ожирением и абдоминальным типом отложения жира; группа 2 (46,7%) – с избыточной массой тела и ожирением; группа 3 (29,3%) – с должной массой тела. С наибольшей частотой у всех обследованных мужчин встречались социальные факторы риска бесплодия и хронический простатит, частота которого в группе 1 была достоверно выше, чем в группах 2 и 3. В группах 1 и 2 доля мужчин, занимающих руководящие должности, составила 60%, а в группе 3 – 45%, при этом встречаемость часто испытываемого психоэмоционального стресса составила 50% в группах 1 и 2, и 36,4% в группе 3. В группе 3 у мужчин с должной массой тела достоверно чаще встречалось действие химического фактора. У мужчин групп 1 и 2 относительно мужчин группы 3 было ниже содержание в сыворотке крови глобулина, связывающего половые гормоны, что является компенсаторной реакцией, направленной на повышение содержания в крови свободного гормона в условиях его недостаточной секреции. Содержание тестостерона в сыворотке крови мужчин групп 1 и 2 достоверно не отличалось от величины этого показателя в группе 3, но имело тенденцию к снижению.

Ключевые слова: мужчины, бесплодие, факторы риска, гормональные механизмы, избыточная масса тела и ожирение, абдоминальный тип отложения жира

COMMUNICATION OF RISK FACTORS AND HORMONAL MECHANISMS INFERTILITY WITH OVERWEIGHT AND ABDOMINAL TYPE FAT DEPOSITION OF MEN

[1,2]Epanchintseva E.A., [1]Selyatitskaya V.G., [2]Sheina Y.I., [1]Lutov Y.V.

[1]Scientific Centre of Clinical and Experimental Medicine of SB RAMS, Novosibirsk, e-mail: ccem@soramn.ru;

[2]Ltd. «Novosibirsk Center of Reproductive Medicine», Novosibirsk, e-mail: epane@yandex.ru

75 men of reproductive age with infertility were examined, among them three groups were identified: group 1 (24,0%) – with overweight, obesity and abdominal fat deposition type, group 2 (46,7%) – with overweight and obesity, group 3 (29,3%) – with due body weight. With the highest rate of all men surveyed met social risk factors for infertility and chronic prostatitis, whose frequency in group 1 was significantly higher than in groups 2 and 3. In groups 1 and 2, the percentage of men in leadership positions was 60%, and in group 3 – 45%, while the incidence of often psychoemotional stress test was 50% in groups 1 and 2, and 36,4% in group 3. In group 3 men with due body weight significantly more often underwent chemical factor. In groups 1 and 2 relative to group 3 lower serum levels of binding globulin sex hormone was observed, this is a compensatory response aimed at increasing the blood levels of free hormone in conditions of inadequate secretion. Testosterone levels in the blood serum of men in groups 1 and 2 did not differ significantly from the value of this parameter in group 3, but tended to decrease.

Keywords: men, infertility, risk factors, hormonal mechanisms, overweight and obesity, abdominal type of fat deposition

Бесплодие становится все более важной медико-социальной проблемой общественного здоровья. По современным представлениям, бесплодие – это неспособность сексуально активной супружеской пары, не использующей методов контрацепции, достигнуть беременности в течение более чем одного года. Частота встречаемости бесплодия в мире составляет около 15% [14], при этом женский и мужской факторы его формирования составляют около 50, 30 и 20% составляет смешанное бесплодие. Следовательно, мужской фактор является причиной бесплодия практически в половине случаев, что заставляет активно искать причины этого феномена [4]. Факторы риска мужского бесплодия можно подразделить на врожденные патологии (генетические аномалии, нарушения в строении половых органов, крипторхизм и т.д.); приобретенные патологии (варикоцеле, травмы половых органов, соматическая патология, простатит и т.д.); производственные факторы (перегревание, переохлаждение, работа с вредными веществами и т.д.); социальные факторы (инфекции, передающиеся половым путем, курение, употребление алкоголя, наркотических веществ, эмоциональные стрессы и т.д.) [2].

В последние годы к факторам риска мужского бесплодия стали относить ожирение. По данным последних лет, в развитых странах распространенность ожирения составляет более 30% среди взрослого населения, включая и мужчин

репродуктивного возраста [11]. Частота бесплодия у мужчин с избыточной массой тела и ожирением выше, чем у мужчин с должной массой тела [12]. Выявлена зависимость показателей спермограммы от выраженности ожирения. Так, в работе [9] у мужчин с избыточной массой тела выявлено снижение концентрации, подвижности и количества морфологически нормальных форм сперматозоидов. Выявлена достоверная связь между ИМТ и степенью фрагментации ДНК сперматозоидов [15]. Большое значение имеют гормональные механизмы бесплодия [6, 8]. Известно, что ожирение сопровождается повышением активности ароматазы и гиперэстрогенией. Эстрогены уменьшают секрецию гонадолиберина и снижают продукцию фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, а также тестостерона, что вызывает нарушения фертильности у мужчин [5, 10].

Учитывая, что для развития патологических последствий ожирения значение имеет не только выраженность ожирения, но и тип распределения жира [6, 13], важно исследовать связь этого показателя с развитием бесплодия у мужчин. В этой связи целью работы было изучить ассоциацию избыточной массы тела и абдоминального типа отложения жира с факторами риска бесплодия и гормональными механизмами его патогенеза у мужчин с бесплодием – пациентов Новосибирского центра репродуктивной медицины.

Материалы и методы исследования

Обследовано 75 пациентов, обратившихся в период 2012–2013 годов в Новосибирский центр репродуктивной медицины с проблемой отсутствия беременности у супруги. В группу были включены соматически здоровые русские мужчины, проживающие в Новосибирске и Новосибирской области, средний возраст – 33,6 года (от 25 до 44 лет), средний стаж бесплодия – 5,3 года (от 1 до 20 лет). Критериями исключения были: наличие на момент обследования инфекции, передаваемой половым путем (ИППП), наличие соматической патологии в стадии обострения по результатам проведенного обследования; отказ пациента от проведения обследования на наличие ИППП и соматической патологии; наличие генетических аномалий.

Проведен анализ жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, осуществлен осмотр пациентов и измерение роста (см), массы тела (кг), окружности талии (ОТ, см), окружности бедер (ОБ, см); вычислены отношение величин окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) и индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела к росту в квадрате (кг/м^2). На основании антропометрического обследования все мужчины были разделены на 3 группы. В группу 1 вошли мужчины с избыточной массой тела, ожирением и абдоминальным типом отложения жира (ИМТ $\geq$ 25,0 кг/м^2, ОТ/ОБ $\geq$ 0,95 [13]), в группу 2 – мужчины с избыточной массой тела и равномерным типом отложения жира (ИМТ $\geq$ 25,0 кг/м^2, ОТ/ОБ < 0,95), в группу 3 – мужчины с нормальной массой тела (ИМТ < 25,0 кг/м^2).

Забор крови проводили из локтевой вены утром натощак. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС, нормативные величины Norm = 3,0–5,2 ммоль/л); триглицеридов (Norm = 0,45–1,7 ммоль/л); холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП, Norm > 1,0 ммоль/л), глюкозы (Norm = 3,5–6,1 ммоль/л) на биохимическом анализаторе BECKMAN COULTER AU480. Содержание гормонов в сыворотке крови определяли на закрытом автоматизированном анализаторе IMMULITE 2000 методом усиленной хемилюминесценции с использованием следующих наборов: пролактин (IMMULITE Prolactin, мМЕ/л, нормативные величины для мужчин Norm = 53–360); лютеинизирующий гормон (IMMULITE LH, мМЕ/мл, Norm = 0,8–7,6); фолликулостимулирующий гормон (IMMULITE FSH, мМЕ/мл, Norm = 0,7–11,1); тиреотропный гормон (IMMULITE Rapid TSH, мкМЕ/мл, Norm = 0,4–4); эстрадиол (IMMULITE Estradiol, пмоль/л, Norm = 0–206); общий тестостерон (IMMULITE Total Testosterone, нмоль/л, Norm = 12–35); глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ) (IMMULITE SHBG, нмоль/л, Norm = 13–71). Определение свободного тестостерона проводили расчетным методом с использованием специального калькулятора на веб-сайте Международного общества по изучению проблем пожилых мужчин ISSAM (www.issam.ch; Norm > 0,250 нмоль/л).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» v.6.0 (StatSoft, США). Абсолютные значения показателей представляли в виде средних величин и среднеквадратичного отклонения (M ± CD); частоту признаков в группах – в %. Сравнительный анализ величин показателей между группами проводили с использованием критериев χ^2, ANOVA Крускала–Уоллеса, критерия множественного сравнения Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Соотношение числа мужчин в группах 1, 2 и 3 составило 18:35:22. Суммарно среди мужчин групп 1 и 2 с избыточной массой тела число лиц с ожирением (ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2) составило 23 человека (12 из 18 в группе 1 и 11 из 35 в группе 2). В табл. 1 представлены данные о частоте встречаемости факторов риска бесплодия у мужчин в указанных группах.

С наибольшей частотой во всех трех группах у мужчин встречались социальные факторы, а также хронический простатит (ХП), который является одним из наиболее распространенных заболеваний простаты. В европейских странах его распространенность составляет 12–14 %, а в РФ им страдают в общей популяции порядка 20 %

мужчин [1], при этом полученные нами результаты указывают на значительно более высокую частоту случаев ХП среди мужчин с бесплодием. Частота ХП в группе 1 мужчин с избыточной массой тела и абдоминальным типом отложения жира была выше, чем в группах 2 и 3. Эти результаты соответствуют полученным ранее сведениям о выраженной связи наличия ХП у мужчин разных возрастных групп с метаболическим синдромом и его основным компонентом – абдоминальным ожирением [3]. Хронический простатит рассматривают преимущественно как воспалительное заболевание (часто инфекционного генеза); определенную роль в генезе данного заболевания играют также нейрогенные дисфункции и психологические факторы. Одним из симптомов простатита является снижение способности мужчины к продолжению рода, что обусловлено уменьшением количества сперматозоидов в эякуляте, снижением их подвижности и наличием морфологических дефектов [2].

Таблица 1

Частота встречаемости факторов риска бесплодия у мужчин в зависимости от наличия избыточной массы тела и абдоминального типа отложения жира (%)

Факторы риска	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Врожденные патологии: крипторхизм	0,0	2,9	0,0	
Приобретенные патологии: варикоцеле	27,8	22,9	22,7	
-//- травмы мошонки	5,6	5,7	9,1	
-//- хронический простатит	72,2	51,4	50,0	0,032
-//- эпидидимит	0,0	0,0	4,5	
-//- орхит	0,0	2,9	0,0	
-//- паротит	0,0	8,6	4,5	
Производственные факторы: вибрация	0,0	2,9	0,0	
-//- ионизирующее облучение	5,6	0,0	0,0	
-//- работа в условиях Крайнего Севера	0,0	5,7	4,5	
-//- химический фактор	0,0	5,7	27,3	0,025
-//- перегревание	5,6	17,1	4,5	
-//- переохлаждение	11,1	22,9	4,5	
Социальные факторы и социальные болезни**:** употребление наркотических веществ в анамнезе	11,1	40,0	27,3	
-//- инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе	72,2	57,1	63,6	
-//- гепатит в анамнезе	11,1	2,9	0,0	
-//- туберкулез в анамнезе	5,6	0,0	0,0	
-//- курение на момент обращения	27,8	51,4	40,9	
-//- употребление алкоголя на момент обращения	83,3	77,1	63,6	
-//- эмоциональные стрессы	50,0	51,4	36,4	

В группах 1 и 2 доля мужчин, занимающих руководящие должности, составила 60%, а в группе 3 – 45%, при этом встречаемость часто испытываемого выраженного психоэмоционального стресса составила около 50% в группах 1 и 2, и 36,4% в группе 3 соответственно. В настоящее время психологическим факторам отводят важную роль в формировании нарушений фертильности у мужчин [7]. В группе 3 у мужчин с должной массой тела достоверно чаще встречалось действие химического фактора, т.е. работа с вредными веществами, которые могут нарушать процессы сперматогенеза [14].

В табл. 2 представлены результаты гормонально-биохимического обследования мужчин с бесплодием. Видно, что средние величины большинства исследованных показателей не выходили за пределы нормативных величин и не различались между группами. Между величинами содержания ОХС, триглицеридов и ХС ЛПВП в сыворотке крови у мужчин групп 1 и 3 отмечено статистически значимое отличие. Это закономерно, так как в группе 1 большая часть обследованных мужчин – это лица с ожирением, а гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, а также снижение содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови,

сопутствуют ожирению [11]. У мужчин групп 1 и 2 относительно мужчин группы 3 ниже содержание в сыворотке крови ГСПГ, что можно расценить как компенсаторную реакцию, направленную на повышение содержания в крови биологически активного свободного гормона в условиях его недостаточной секреции. Содержание тестостерона в сыворотке крови мужчин групп 1 и 2, хотя достоверно и не отличалось от величины этого показателя в группе 3, но имело тенденцию к снижению. Содержание в сыворотке крови тропных гормонов гипофиза и пролактина не различалось между группами и не выходило за пределы нормативных величин.

Таблица 2

Биохимические и гормональные показатели у мужчин в зависимости от наличия избыточной массы тела и абдоминального типа отложения жира

Показатель	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 35)	Группа 3 (n = 22)
Общий холестерин, ммоль/л	**5,6 ± 0,7**[а]	5,5 ± 1,0	**5,0 ± 0,8**[а]
Триглицериды, ммоль/л	**2,0 ± 1,1**[б]	1,7 ± 1,0	**1,0 ± 0,4**[б]
Холестерин липопротеидов высокой плотности	**1,0 ± 0,2**[в]	1,1 ± 0,2	**1,4 ± 0,2**[в]
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,6	4,9 ± 0,5	4,9 ± 0,5
Иммунореактивный инсулин, мкМЕ/мл	8,2 ± 4,2	6,2 ± 4,4	5,6 ± 5,1
Индекс инсулинорезистентности HOMA, усл. ед.	2,0 ± 1,2	1,3 ± 0,9	1,0 ± 0,1
С-пептид, нг/мл	2,9 ± 0,8	2,3 ± 0,7	0,9 ± 0,1
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,6 ± 0,7	1,9 ± 0,8	1,9 ± 1,0
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,2	4,6 ± 1,7
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	3,0 ± 1,3	2,9 ± 1,3	3,2 ± 1,8
Пролактин, мМЕ/л	190 ± 100	167 ± 81	178 ± 82
Эстрадиол, пмоль/л	87,5 ± 34,2	113,6 ± 46,6	86,8 ± 34
Общий тестостерон, нмоль/л	15,0 ± 3,7	15,0 ± 4,8	17,2 ± 3,5
Глобулин, связывающий половые стероиды, нмоль/л	**25,1 ± 10,3**[г]	**26,4 ± 10,1**[д]	**37 ± 13,4**[гд]
Свободный тестостерон, нмоль/л	0,37 ± 0,13	0,35 ± 0,13	0,35 ± 0,08
Общий тестостерон / эстрадиол	0,19 ± 0,07	**0,15 ± 0,08**[е]	**0,23 ± 0,13**[е]

Примечание. Статистически значимая разница между группами: а – 1–3 = 0,033; б – 1–3 = 0,011; в – 1–3 = 0,015; г – 1–3 = 0,012; д – 2–3 = 0,017; е – 2–3 = 0,007.

Следовательно, можно говорить о том, что прямые и обратные связи в гипофизарно-гонадной системе у обследованных мужчин вне зависимости от наличия избыточной массы тела или абдоминального типа отложения жира сохраняют свое функциональное значение. Отсутствие изменений в содержании пролактина и тиреотропного гормона в сыворотке крови позволяет исключить также наличие других эндокринных патологий, таких как нарушения функции щитовидной железы или гиперпролактинемия, способствующих формированию андрогенного дефицита в организме [10]. В работе [8] показано, что уровни гонадотропных гормонов и пролактина не меняются при нарастании массы тела как у фертильных мужчин, так и у мужчин с бесплодием, при этом авторы выявили снижение содержания в сыворотке крови тестостерона, ГСПГ и величины отношения тестостерон/эстрадиол у мужчин с ожирением, но не с избыточной массой тела. В работе [5] авторы выявили достоверное снижение уровней тестостерона и ГСПГ, а также повышение содержания эстрадиола в сыворотке крови, у субфертильных мужчин только с выраженным ожирением. Можно предположить, что обнаруженное нами снижение содержания общего тестостерона у мужчин в группах 1 и 2 только на уровне тенденции может быть связано с тем, что к этим группам отнесли мужчин не только с ожирением, но и с избыточной массой тела.

Можно предположить, что эффекты изученных факторов риска и ожирения на формирование бесплодия у обследованных мужчин могут реализовываться в большей степени через нарушения процессов сперматогенеза. Так, в работе [14] суммированы сведения о негативных эффектах курения, приема алкоголя, приема лекарственных средств, радиации, различных химических соединений, включая пестициды и тяжелые металлы, других поллютантов, а также ожирения, на репродуктивную систему, а именно снижение количества сперматозоидов, нарушения их морфо-функциональных характеристик и т.д. В работе [6] выявлены

корреляционные взаимосвязи показателей, характеризующих качество спермы, с величинами массы тела, обхватов талии и бедер у бесплодных мужчин.

Заключение

Результаты проведенного исследования указывают, что с проблемой отсутствия беременности в браке чаще обращаются мужчины, имеющие избыточную массу тела и ожирение, занимающие руководящие должности и испытывающие постоянные эмоциональные стрессы. При этом абдоминальный тип отложения жировой ткани у них сопровождается высокой частотой хронического простатита. На относительный дефицит продукции половых стероидов у этих мужчин указывает снижение содержания ГСПГ в сыворотке крови, что является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание эффективной концентрации свободного тестостерона в крови.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Пшихачев А.М. Хронический абактериальный простатит: все ли нам известно? // Андрология и генитальная хирургия. – 2010. – № 3. – С. 90–94.

2. Клиническая андрология / под ред. В.Б. Шилла., Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 800 с.

3. Новикова Е.Г., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В. Связь хронического простатита с метаболическим синдромом у мужчин зрелого возраста // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5; URL: www.science-education.ru/99-4860 (дата обращения: 08.11.2011).

4. Ammar T., Sidhu P.S., Wilkins C.J. Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management // British J. Radiology. – 2012. – Vol. 85. – P. 59–68.

5. Chavarro J.E., Toth T.L., Wright D.L. et al. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic // Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 93, № 7. – P. 2222–2231.

6. Fejes I., Koloszar S., Szollosi J. et al. Is semen quality affected by male body fat distribution? // Andrologia. – 2005. – Vol. 37. – P. 155–159.

7. Fisher J.R., Hammarberg K. Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research // Asian J. Androl. – 2012. – Vol.14, № 1. – P. 121–129.

8. Hajshafiha M., Ghareaghaji R., Salemi S. et al. Association of body mass index with some fertility markers among male partners of infertile couples // Int. J. Gen. Medicine. – 2013. – Vol.6. – P. 447–451.

9. Hammiche F., Laven J.S.E., Twigt J.M. et al. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples // Human Reproduction. – 2012. – Vol.27, № 8. – P. 2365–2372.

10. Harisaran V., Cone E., Hwang K. Chapter 8. Specific endocrinopathies and male infertility / Clinical Urologic Endocrinology. P.K. Kavoussi et al (eds.). – Springer-Verlag, London, 2013. – P. 123–137.

11. Mitchell N., Catenacci V., Wyatt H.R., Hill J.O. Obesity: overview of an epidemic // Psychiatr. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 717–732.

12. Palmer N.O., Bakos H.W., Fullston T., Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition // Spermatogenesis. – 2012. – Vol.2, № 4. – P. 253–263.

13. Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R., Astrakhantseva E.L. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution // Health (Special issue on obesity research). – 2012. – Vol.4, № 12A. – P. 1381–1389.

14. Sharma R., Biedenharn K.R., Fedor J.M., Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility // Repr. Biology and Endocrinology. – 2013. – Vol.11. – P. 66–81.

15. Singh K., Jaiswal D. Human Male infertility: A Complex multifactorial phenotype // Reproductive Sciences. – 2011. – Vol. 18, № 5. – P. 418–425.

References

1. Alyaev Yu.G., Vinarov A.Z., Pshikhachev A.M. *Andrology and Genital surgery*, 2010, no. 3, pp. 90–94.

2. *Klinicheskaja andrologija* (Clinical andrology), *Ed. V.B. Shill, F. Komhair and T. Hargriv.* Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 800 p.

3. Novikova E.G., Selyatitskaya V.G., Lutov Yu.V. M*odern problems of science and education*, 2011, no. 5; URL^ www.science-education.ru/99-4860 (accessed: 08.11.2011).

4. Ammar T., Sidhu P.S., Wilkins C.J. *British J. Radiology*, 2012, vol.85, pp. 59–68.

5. Chavarro J.E., Toth T.L., Wright D.L., Meeker J.D., Hauser R. *Fertility and Sterility*, 2010, vol.93, no.7, pp. 2222–2231.

6. Fejes I., Koloszar S., Szollosi J., Zavaczki Z., Pal A. *Andrologia*, 2005, vol.37, pp. 155–159.

7. Fisher J.R., Hammarberg K. *Asian J. Androl.*, 2012, vol.14, no. 1, pp. 121–129.

8. Hajshafiha M., Ghareaghaji R., Salemi S., Sadegh-Asadi N., Sadeghi-Bazargani H. *Int. J. Gen. Medicine,* 2013, vol .6, pp. 447–451.

9. Hammiche F., Laven J.S.E., Twigt J.M., Boellaard W.P.A., Streegers E.A.P., Steegers-Theunissen R.P. *Human Reproduction*, 2012, vol.27, no. 8, pp. 2365–2372.

10. Harisaran V., Cone E., Hwang K. Chapter 8. / *Clinical Urologic Endocrinology. P.K. Kavoussi et al (eds.)*. Springer-Verlag, London, 2013, pp. 123–137.

11. Mitchell N., Catenacci V., Wyatt H.R., Hill J.O. *Psychiatr. Clin. North Am.,* 2011, vol. 34, no. 4, pp. 717–732.

12. Palmer N.O., Bakos H.W., Fullston T., Lane M. *Spermatogenesis*, 2012, vol. 2, no. 4, pp. 253–263.

13. Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R., Astrakhantseva E.L. *Health (Special issue on obesity research)*, 2012, vol. 4, no. 12A, pp. 1381–1389.

14. Sharma R., Biedenharn K.R., Fedor J.M., Agarwal A. *Repr. Biology and Endocrinology*, 2013, vol. 11, pp. 66–81.

15. Singh K., Jaiswal D. *Reproductive Sciences*, 2011, vol. 18, no. 5, pp. 418–425.

Рецензенты:

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, заместитель директора, ФГБУ «НИИ биохимии» СО РАМН по научной работе, руководитель лаборатории медицинских биотехнологий, г. Новосибирск;

Лушникова Е.Л., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией цитологии и клеточной биологии, ФГБУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.

УДК 616.96:57.04

ВЛИЯНИЕ АСКАРИДОЗНОЙ ИНВАЗИИ НА МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Есильбаева Б.Т., Джангильдинова С.А., Едильбаева Т.Т., Турмухамбетова А.А., Бритько В.В., Кинаятов М.А., Рогова Н.Р., Кенжин Ж.Д.

РГКП «Карагандинский государственный медицинский университет», e-mail: info@kgmu.kz

Здоровье является важной медицинской и социальной категорией, которая связана с развитием человеческих ресурсов в государстве. В число основных составляющих здоровья входит и репродуктивное здоровье. Здоровье лиц фертильного возраста, способность их к воспроизводству – важные аспекты здоровья населения. Гельминты оказывают системное действие на организм человека: у инвазированных людей происходят патоморфологические изменения в органах и тканях, нарушаются ферментативная, гормональная и детородная функции, страдает микрофлора кишечника, развивается иммунодефицит, что сказывается на приспособительных возможностях организма. Между тем в доступной литературе недостаточно данных о функциональном состоянии органов репродуктивной системы и влияния гельминтозных инвазий на морфофизиологические показатели эякулята мужчин репродуктивного возраста. Установлено, что у мужчин, страдающих аскаридозной инвазией, происходит изменение физиологических и морфологических показателей сперматозоидов. Наблюдается повышенная вязкость эякулята, увеличивается время разжижения эякулята, а также снижается концентрация сперматозоидов в эякуляте по сравнению с показателями контрольной группы.

Ключевые слова: гельминтозная инвазия, сперматозоиды, аскаридоз, репродуктивное здоровье, эякулят

THE IMPACT OF ASCARIDOSIS INVASION ON MORPHOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL INDICATORS OF MEN SPERMATOGENESIS OF REPRODUCTIVE AGE

Yessilbaeva B.T., Jangildinova S.A., Yedilbaeva T.T., Turmukhambetova A.A., Britko V.V., Kinayatov M.A., Rogova N.R., Kenzhin Z.D.

Karaganda State Medical University, Department of Molecular Biology and Medical Genetics, Karaganda, e-mail: info@kgmu.kz

Health is an important medical and social category that is associated with the development of human resources in the state. The main components include health and reproductive health. Health of people of child-bearing age, their ability to reproduce – the important aspects of public health. Helminths have a systematic effect on the human body: people that are infested pathological changes in organs and tissues, violated the enzymatic, hormonal and genital functions, suffers from intestinal microflora develops immune deficiency, which affects the body's adaptive capabilities. Meanwhile, in the available literature is insufficient data on the functional status of the reproductive system and the impact of helminth infection on morphological and physiological parameters of ejaculate men of reproductive age. It is found, that men, with the sick of ascaridosis invasions, have a change of physiological and morphological parameters of sperm. There is a high viscosity of ejaculate liquefaction time increases, and decreases the concentration of sperm in the ejaculate as compared with control group.

Keywords: helminthic infestation, spermatozoids, askaridosis, reproductive health, ejaculate

Здоровье является важной медицинской и социальной категорией, которая связана с развитием человеческих ресурсов в государстве. В число основных составляющих здоровья входит и репродуктивное здоровье. Здоровье лиц фертильного возраста, способность их к воспроизводству – важные аспекты здоровья населения [1]. Улучшение демографической ситуации в Казахстане возможно при увеличении уровня рождаемости, снижения смертности, улучшения репродуктивного здоровья населения.

Увеличение численности населения является целью демографической политики Республики Казахстан на 2010–2020 гг. Государственная демографическая политика находится в тесной взаимосвязи с вопросами благосостояния народа, предусмотренных в Стратегии «Казахстан-2030».

Проблемы бесплодия как показателя репродуктивного здоровья остаются актуальной проблемой медицины. Частота бесплодного брака в мире значительна – до 10–15 %, а в Казахстане достигает 16 % [3].

На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения, паразитарные и инфекционные заболевания ежегодно являются причиной более чем 16 миллионов смертей. По числу больных заражения кишечными гельминтозами занимают третье место в этой группе заболеваний.

Гельминты оказывают системное действие на организм человека: у инвазированных людей происходят патоморфологические изменения в органах и тканях, нарушаются ферментативная, гормональная и детородная функции, страдает микрофлора кишечника, развивается иммунодефицит,

что сказывается на приспособительных возможностях организма [2].

Одним из актуальных и малоизученных вопросов современной медицины является разработка способов медикаментозной коррекции нарушений репродуктивного здоровья при гельминтозной инвазии.

В структуре паразитарной заболеваемости большая часть приходится на группу гельминтозов. Между тем в доступной литературе недостаточно данных о функциональном состоянии органов репродуктивной системы и влияния гельминтозных инвазий на морфофизиологические показатели эякулята мужчин репродуктивного возраста [5].

Цель исследования – оценить эпидемиологическую ситуацию с аскаридозной инвазией в Карагандинской области и изучить влияние аскаридозной инвазии на морфофизиологические показатели сперматогенеза у мужчин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования

Для оценки эпидемической ситуации проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости аскаридозом Карагандинской области за период с 2007 по 2011 гг. Среди жителей Карагандинской области регистрируются такие гельминтозы, как энтеробиоз, аскаридоз, описторхоз, тениаринхоз, тениоз, эхинококкоз, гименолепидоз и трихоцефалез. Наиболее распространены энтеробиоз и аскаридоз. Целью данного этапа работы являлось изучение особенностей проявления эпидемического процесса при аскаридозе среди населения Карагандинской области за период с 2007–2011 годы. Исследования проводились по архивным и отчетным материалам по гельминтозным инвазиям по данным республиканской СЭС, Департамента государственного санитарно-эпидемиологического надзора Карагандинской области, карты гельминтоносителей, карты эпидемиологического обследования очагов.

Объектом исследования влиянии аскаридозной инвазии на репродуктивную функцию являлись мужчины репродуктивного возраста 18–45 лет с диагнозом «аскаридоз». У всех пациентов диагноз был подтвержден обнаружением яиц в фекалиях методом нативного мазка. Контрольную группу составили условно-здоровые лица, не страдающие аскаридозом.

Исследование эякулята проводили по стандартным методикам [4, 6, 7]. Для микроскопического исследования использовалось световой микроскоп «Биолам» с 400-кратным увеличением и камера Горяева.

В качестве разводящей жидкости использовались вода и физиологический раствор. Для микроскопии использовалось 10-кратное разведение эякулята. Определялись следующие показатели: количество активных и неактивных форм сперматозоидов (с быстрым и медленным поступательным движением, с непоступательным движением, неподвижных); концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята, общее количество сперматозоидов в эякуляте.

Для качественной и количественной характеристики сперматозоидов эякулята использовались критерии фертильного эякулята, предложенные ВОЗ [7].

Для исследования морфологии сперматозоидов использовалась окраска по Романовскому–Гимза с предварительной фиксацией мазков этиловым спиртом.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами изучена многолетняя динамика заболеваемости аскаридозом (определены тенденции, периодичность).

При анализе многолетней динамики заболеваемости аскаридозом населения в Центральном Казахстане выявлено, что уровень заболеваемости составляет от 28,2 до 61,7 $^{0}/_{0000}$ на 100 тыс. населения.

Наибольшие показатели заболеваемости были зарегистрированы в 2004, 2005, 2006 годах и составили 96,0; 134,4; 161,7 $^{0}/_{0000}$ соответственно. Многолетняя динамика заболеваемости аскаридозом имеет тенденцию к росту и оценивается как выраженная (среднегодовой темп прироста составил 10,8%).

Заболеваемость аскаридозом детей до 14 лет за анализируемый период составляет от 56,4 до 302,2 $^{0}/_{0000}$ на 100 тыс. населения. С 2002 года и по настоящее время наблюдается рост заболеваемости среди детского населения.

Динамика заболеваемости аскаридозом среди взрослого населения показала, что, начиная с 2003 года, наблюдается рост заболеваемости. Самые высокие показатели регистрировались в 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 годах и составили 34,7; 97,4; 108,2; 161,7; 63,7 $^{0}/_{0000}$ на 100 тыс. населения соответственно.

Эпидемиологический анализ заболеваемости аскаридозом по факторам и группам риска населения Карагандинской области выявил, что группой риска среди взрослого населения являются лица в возрасте 21–44 лет, у которых заболеваемость составляет 78,7% случаев. Чаще гельминтозами болеют женщины – в 57,97% случаев.

Для достижения поставленной цели нами были проведены исследования эякулята у 80 мужчин с гельминтозной инвазией в возрасте от 18 до 45 лет. При этом определялись объем, вязкость, запах, цвет, кислотность спермы, время ее разжижения, концентрация сперматозоидов, количество подвижных и неподвижных форм, количество нормальных и атипичных форм сперматозоидов в сперме (табл. 1 и 2).

Степень вязкости эякулята, определяемая длиной нити, образующейся между поверхностью эякулята и стеклянной палочкой, в норме не должна превышать 2 см, а у большинства исследованных мужчин составила от 2,4 до 2,6 см.

Время разжижения эякулята у мужчин с аскаридозной инвазией в среднем на

10 минут продолжительнее, чем в норме. Таким образом, повышение вязкости эякулята у мужчин с аскаридозной инвазией сочеталось с увеличением времени разжижения, что негативным образом сказывалось на скорости движения сперматозоидов.

В среднем объем эякулята в группе исследуемых лиц составил более 2 мл, т.е. соответствовал нормальным значениям. Олигоспермия (объем эякулята менее 2 мл) наблюдалась у 15% мужчин с аскаридозной инвазией. У большинства исследованных мужчин (более 80%) концентрация сперматозоидов составила менее 16 млн./мл, что на 20% меньше, чем в сперме, имеющей нормальную оплодотворяющую способность. Общее количество сперматозоидов в эякуляте большинства исследованных мужчин соответствовало нижним границам нормы.

Таблица 1

Показатели эякулята у мужчин с аскаридозной инвазией

Микро- и макроскопические показатели эякулята	Мужчины с аскаридозом	Норма
Объем эякулята, мл	2,4 ± 0,2	2,0 мл и более
Время разжижения эякулята, мин	40,5 ± 4,7	30 мин
Консистенция (вязкость), см	2,5 ± 0,1	до 2 см
pH	7,5 ± 0,3	7,2–8,0
Цвет эякулята (% обследованных лиц): бледно-желтый молочный прозрачный	 25,6% 23,7% 50,7%	серовато-белый
Запах эякулята (количество образцов с отсутствием характерного запаха)	35,5%	специфический
Количество сперматозоидов: концентрация сперматозоидов (млн/мл) общее количество в эякуляте (млн)	 16,2 ± 1,6 38,9 ± 5,0	 20×10^6 и более 40×10^6 и более

Микроскопическое исследование эякулята показало также, что у 56% исследованных лиц наблюдается склеивание подвижных сперматозоидов.

Преобладал смешанный тип агглютинации, при котором сперматозоиды склеиваются и хвостами, и головками. Изучение подвижности сперматозоидов у мужчин с аскаридозной инвазией выявило наличие существенных отклонений от нормы. Степень подвижности сперматозоидов у большинства мужчин с аскаридозной инвазией не соответствовала критериям ВОЗ.

В эякуляте исследуемой группы мужчин обнаруживалось недостаточное количество сперматозоидов с быстрым поступательным движением (согласно критериям ВОЗ их должно быть не менее 25%), большое количество сперматозоидов с непоступательным движением, а также близкое к предельно допустимой норме количество неподвижных сперматозоидов.

Большое значение при оценке качества эякулята придается подвижности половых клеток, так как вероятность оплодотворения снижается с уменьшением количества активно-подвижных сперматозоидов с поступательным движением. Изучение подвижности сперматозоидов у мужчин с аскаридозной инвазией выявило наличие существенных отклонений от нормы (табл. 2).

Оплодотворяющая способность эякулята также зависит от соотношения нормальных и морфологически измененных форм сперматозоидов в эякуляте.

Увеличение количества патологических форм сперматозоидов выше референтных значений (тератозооспермия) резко снижает шансы оплодотворения и увеличивает вероятность развития пороков у плода, если оплодотворение произошло. У здоровых мужчин эякулят должен содержать не менее 50% нормальных сперматозоидов или не менее 30% сперматозоидов с деформациями головки.

Согласно результатам микроскопического исследования эякулята, морфологически измененные сперматозоиды составляют у большинства мужчин с гельминтозной инвазией 45-49%, что несколько ниже нормативных значений.

Исследование морфологически измененных форм сперматозоидов в эякуляте мужчин с гельминтозной инвазией показало, что количество сперматозоидов с дефектами головки у мужчин с аскаридозом составляет около 35%, что превышает допустимые значения.

Таблица 2

Морфофизиологическая характеристика сперматозоидов
у мужчин с аскаридозной инвазией

Показатели подвижности и морфологического строения сперматозоидов	Мужчины с аскаридозом	Норма
Агглютинация	присутствует у 56% обследованных лиц	нет
Подвижность сперматозоидов: а) быстрое поступательное движение, % б) медленное поступательное движение, % с) непоступательное движение, % d) неподвижные сперматозоиды, %	 15,5 ± 1,1 26,1 ± 3,4 30,6 ± 4,2 27,3 ± 4,3	 > 25% $a + b > 50\%$
Морфология сперматозоидов: нормальные, % с дефектами головки, % с дефектами шейки, % с дефектами хвоста, % с цитоплазматической каплей, %	 47,1 ± 1,4 35,2 ± 2,3 7,0 ± 2,2 7,3 ± 1,1 4,1 ± 0,9	 > 50% < 30%

Выводы

Таким образом, проведенные исследования показали, что у большинства мужчин с аскаридозной инвазией наблюдаются отклонения микро- и макроскопических показателей эякулята.

У мужчин, страдающих аскаридозной инвазией, происходит изменение физиологических и морфологических показателей сперматозоидов. Наблюдается повышенная вязкость эякулята, увеличивается время разжижения эякулята, а также снижается концентрация сперматозоидов в эякуляте по сравнению с показателями контрольной группы.

Список литературы

1. Белозеров Е.С., Джасыбаева Т.С. Социально-экологические аспекты здоровья человека. – Алматы: Гылым, 1993. – 220 с.

2. Гасанова Т.А. Токсокароз: распространенность и влияние на репродуктивное здоровье // Медицинская паразитология. – 2003. – № 4. – С. 11–15.

3. Жуматова М.Г., Локшин В.Н. Проблемы репродуктивного здоровья женщин в Казахстане // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 24–27.

4. Долгов В.В. Луговская С.А., Фанченко Н.Ж. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. – М.: Триада, 2006. – 144 с.

5. Зайков С.В. Методы диагностики аллергических заболеваний // Здоровья Украины. – 2010. – Тематичний номер (червень). – С. 51–53.

6. Зубков А.Ю., Ситдыкова М.Э., Патрина А.Р. Клиническое исследование эякулята. – Казань: КГМУ, 2001. – 22 с.

7. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования. – М.: Триада, 2005. – С. 165–195.

References

1. Belozerov E.S., Dzhasybaeva T.S. *Sotsialno-ekologicheskie aspekty zdorovya cheloveka*. Almaty: Gylym, 1993, 220 p.

2. Gasanova T.A. *Toksokaroz: rasprostranennost i vliyanie na reproduktivnoe zdorove здоровье* // Meditsinskaya parazitologiya, 2003, no 4, pp. 11–15.

3. Zhumatova M.G., Lorshin V.N. *Problemy reproduktivnogo zdorovya zhenschin v Kazakhstane* // Problemy reproduktsii, 2010, no 3, pp. 24–27.

4. Dolgov V.V. Lugovskaya S.A., Fanchenko N.ZH. *Laboratornaya diagnostika muzhskogo besplpdiya.* M.: Triada, 2006, 144 p.

5. Zaykov S.V. *Metody diagnostiki allergicheskikh zabolevaniy* // Zdorovya Ukrainy, 2010, Tematichniy nomer (cherven), pp. 51–53.

6. Zubkov A.YU., Sitdykova M.E., Patrina A.R. *Klinicheskoe issledovanie eyakulyata.* Kazan: KGMU, 2001, 22 p.

7. Mironova I.I., Romanova L.A., Dolgov V.V. *Obscheklinicheskie issledovani.* M.: Triada, 2005, pp. 165–195.

Рецензенты:

Култанов Б.Ж., д.б.н., профессор, заведующей кафедры молекулярной биологии и медицинской генетики Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда;

Ибраева Л.К., д.м.н., доцент, начальник отдела научной работы Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда.

Работа поступила в редакцию 25.11.2013.

УДК [612.17–072.7:612.017.2]:[355:612.014.5]

ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ РАЗНЫХ СОМАТОТИПИЧЕСКИХ ГРУПП

Загородников А.Г., Попов В.И., Загородников Г.Г., Горичный В.А.

ФГВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации», Санкт-Петербург, e-mail: garik1501@mail.ru

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и адаптационных резервов организма часто используются нагрузочные пробы как провокационные диагностические тесты. Адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы военнослужащих-курсантов разных соматотипических групп оценивалась в конце первого года обучении с помощью данных, полученных при ортостатической нагрузочной пробе. Установлено, что у курсантов мезоморфного типа наблюдается статистически достоверное увеличение адаптационных резервов организма по сравнению с курсантами эктоморфного типа. Полученные данные свидетельствуют, что адаптационные возможности организма военнослужащего в полной мере реализуются в процессе обучения, когда он уже включился в учебный процесс, его физиологические резервы начинают приспосабливаться к обучению и жизнедеятельности в условиях военно-учебного заведения. Показано, что функциональные нагрузочные пробы должны использоваться для тренировки военнослужащего в целях повышения устойчивости организма к воздействию отрицательных профессиональных, социально-бытовых и метеорологических факторов. Доказано, что чем меньше изменения частоты сердечных сокращений и артериального давления во время пробы с физической нагрузкой, чем быстрее эти изменения восстанавливаются до исходного уровня, тем надёжнее физиологические резервы организма военнослужащего в период адаптации к новой среде обитания.

Ключевые слова: адаптационные резервы, сердечно-сосудистая система, военнослужащие-курсанты, соматотипические группы, военно-учебное заведение, частота сердечных сокращений, артериальное давление

THE ASSESSMENT OF THE ADAPTATION RESERVES CARDIOVASCULAR SYSTEM IN THE MILITARY SERVICEMEN OF VARIOUS SOMATIC TYPES

Zagorodnikov A.G., Popov V.I., Zagorodnikov G.G., Gorichnyi V.A.

Military Medical Academy after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sainkt Petersburg, e-mail: garik1501@mail.ru

To assess functional state of the cardiovascular system and the body adaptation reserves are often used stresses testing as provocative tests diagnostics. Adaptation reserves cardiovascular system of military students of different somatic type groups was assessed at the end of the first year of study by data obtained from the sample of orthostatic stresses testing. By morphologic characteristics of the students were divided into four somatic typical groups: type leaves mesomorphic, ectomorphic type, mesomorphic-ectomorphic type and leaves mesomorphic-endomorphic type. Established that at students mesomorphic type a statistically reliable increase adaptation of body reserves in comparison with students ectomorphic type. Obtained data testify that adaptation abilities servicemen to fully implement in the learning process, as he was involved in the learning process, its physiological reserves are beginning to adapt to learning and life in a military education establishment. It is shown that functional stress testing should be used to train military personnel in order to increase resistance to the negative effects of the professional, social-communal and meteorological factors. Proved less changes in heart rate and arterial blood pressure during exercise test, the faster these changes are restored to the original level, more reliable physiological body military personnel in adaptation to the new environment.

Keywords: adaptation reserves, cardiovascular system, military students, somatic type groups, military education establishment, heart rate, arterial blood

Профессиональная деятельность военнослужащих, как правило, протекает в условиях неблагоприятных климатических и профессиональных факторов, на фоне выраженных нервно-психических и физических нагрузок, которые влияют на их психофизиологическую адаптацию и могут способствовать формированию ряда пограничных состояний между здоровьем и болезнью [1–3].

Анализ литературных источников свидетельствует, что при исследовании сердечно-сосудистой системы человека широко применяются стандартизированные дозированные нагрузочные пробы, которые для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы часто используются как провокационные диагностические тесты. Первая реакция организма на функциональную нагрузочную пробу отмечается увеличением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления, при этом динамика указанных показателей у здоровых и больных военнослужащих различна [4, 6, 8, 10].

В работе был использован опыт Ю.К. Малахова [9], который с помощью методики соматотипирования выявлял первичные компоненты телосложения курсантов, что позволило автору разделить

курсантов на различные соматотипические группы и сравнить их морфофункциональные показатели.

Известно, что особенности соматотипа человека взаимосвязаны с функциональным состоянием его организма и профессионально значимыми качествами [5, 7]. Поэтому одной из задач работы явилось установление влияния значимых особенностей антропометрических показателей и физиологического состояния организма курсантов различных соматотипов на психофизиологические компоненты адаптации в период обучения.

Приведенные литературные данные свидетельствуют об интересе к проблеме, объекту исследования и прогнозированию – состоянию здоровья организма курсанта при его психофизиологической адаптации к условиям обучения в военно-учебном заведении.

Цель исследования – оценить адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы курсантов разных соматотипических групп при адаптации в течение первого года обучения.

Материалы и методы исследования

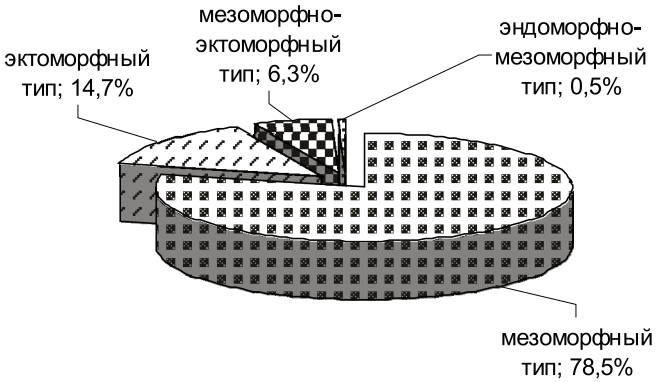
В конце первого года обучения обследованы 457 курсантов 1 курса факультетов подготовки врачей Военно-медицинской академии в возрасте 18,5 ± 0,2 лет, проживающих в условиях общежития и получающих трёхразовое питание в столовой. Обследование курсантов проводилось в два этапа: на первом – в первой половине дня проводились измерения: антропометрические, артериального давления и пульса; на втором – во второй половине дня, через 2 часа после приёма пищи, проводилась ортостатическая проба. Для морфологической характеристики соматотипов курсантов использовали полученные данные при антропометрических и физиологических измерениях.

Систолическую функцию сердца и адаптационные возможности организма определяли по результатам измерения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), частоты пульса (ЧП). На основании этих данных производили расчёты коэффициентов и индексов, характеризующих систолическую функцию сердца и адаптационные возможности организма курсанта.

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ «Statistica 8.0».

Результаты исследования и их обсуждение

По данным обследования курсанты были разделены на четыре группы: мезоморфный тип (n = 359); эктоморфный тип (n = 67); эндоморфно-мезоморфный тип, имеющий одинаковое количество баллов по шкалам мезоморфии и эндоморфии (n = 3); мезоморфно-эктоморфный тип, имеющий одинаковое количество баллов по шкалам мезоморфии и эктоморфии (n = 28). В процентном соотношении четыре группы показаны на рисунке.



Распределение курсантов по соматотипическим группам

Исследования физиологических резервов организма курсантов с помощью нагрузочной ортостатической пробы представлены в табл. 1–3.

На ортостатическую пробу (табл. 1) организм курсантов реагирует увеличением частоты пульса, причём средние показатели частоты пульса у курсантов разных соматотипов имеют определённые различия. Так, увеличение частоты пульса у лиц эктоморфного соматотипа наблюдается на 20-й, 25-й и 30-й мин исследования соответственно на 6,3; 6,5 и 5,6 % по сравнению с курсантами мезоморфного типа ($p < 0,05$). Увеличение частоты пульса у курсантов эктоморфного соматотипа отмечается также через 5 минут отдыха на 6,0 % по сравнению с группой курсантов мезоморфного типа ($p < 0,05$).

Увеличение систолического артериального давления (табл. 2) у лиц эктоморфного соматотипа наблюдается на всех этапах ортостатической пробы соответственно на 5,3; 5,5; 6,5; 6,2 и 5,8 % по сравнению с курсантами мезоморфного типа ($p < 0,05$).

Увеличение диастолического артериального давления (табл. 3) у лиц эктоморфного соматотипа наблюдается на 20-й и 25-й минутах ортостатической пробы на 5,2% по сравнению с курсантами мезоморфного типа ($p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика частоты пульса (уд/мин) при ортостатической пробе у курсантов разных соматотипических групп, M ± m

Этапы ортостатической пробы	Соматотип		
	мезоморфный	эктоморфный	мезоморфно-эктоморфный
Исходные данные, сидя, в конце 5-й мин	72 ± 1	71 ± 1	73 ± 1
Стоя, в конце:			
20-й мин	96 ± 1	102 ± 1*	99 ± 2
25-й мин	92 ± 2	98 ± 2*	95 ± 2
30-й мин	90 ± 2	95 ± 1*	92 ± 1
Отдых, сидя, в конце 5-й мин	84 ± 1	89 ± 2*	87 ± 1

Примечание: * – различия достоверны при ($p < 0,05$) по сравнению с мезоморфным типом.

Таблица 2

Динамика систолического артериального давления (мм рт. ст.) при ортостатической пробе у курсантов разных соматотипических групп, $M \pm m$

Этапы ортостатической пробы	Соматотип		
	мезоморфный	эктоморфный	мезоморфо-эктоморфный
Исходные данные, сидя, в конце 5-й мин	120,4 ± 1,5	126,8 ± 2,6*	121,2 ± 3,3
Стоя, в конце:			
20-й мин	136,2 ± 1,7	143,7 ± 1,2*	138,1 ± 2,4
25-й мин	131,1 ± 1,3	139,6 ± 2,5*	134,3 ± 2,1
30-й мин	127,5 ± 1,1	135,4 ± 2,6*	130,5 ± 1,6
Отдых, сидя, в конце 5-й мин	123,2 ± 2,6	130,3 ± 2,1*	125,2 ± 1,7

Примечание: * – различия достоверны при ($p < 0,05$) по сравнению с мезоморфным типом.

Таблица 3

Динамика диастолического артериального давления (мм рт. ст.) при ортостатической пробе у курсантов разных соматотипических групп, M ± m

Этапы ортостатической пробы	Соматотип		
	мезоморфный	эктоморфный	мезоморфо-эктоморфный
Исходные данные, сидя, в конце 5-й мин	76,1 ± 0,7	78,4 ± 1,5	77,1 ± 2,1
Стоя, в конце:			
20-й мин	81,3 ± 1,4	85,5 ± 2,5*	83,7 ± 2,3
25-й мин	79,1 ± 2,6	83,2 ± 2,7*	80,2 ± 2,4
30-й мин	76,5 ± 1,1	80,1 ± 2,2	77,6 ± 2,6
Отдых, сидя, в конце 5-й мин	77,2 ± 2,3	78,8 ± 1,4	77,3 ± 1,5

Примечание: * – различия достоверны при (p < 0,05) по сравнению с мезоморфным типом.

По полученным при ортостатической пробе данным артериального давления и пульса рассчитывались коэффициенты и индексы, характеризующие адаптационные возможности организма курсантов разных соматотипических групп (табл. 4–6).

Увеличение среднего динамического давления (СДД) и пульсового артериального давления (АДп) в группе курсантов эктоморфного типа (табл. 4) на 5,1 и 8,5% по сравнению с курсантами мезоморфного типа ($p < 0,05$) свидетельствует об ослаблении функции сердечно-сосудистой системы организма. У курсантов эктоморфного типа наблюдается увеличение двойного произведения (ДП) и коэффициента экономичности кровообращения (КЭК) на 5,1 и 8,5% по сравнению с группой курсантов мезоморфного типа ($p < 0,05$). Принято считать, что КЭК характеризует затраты организма

на передвижение крови в сосудистом русле, чем он больше, тем менее экономичнее происходит расходование резервов сердечно-сосудистой системы, также доказано, чем больше показатель ДП, тем большую работу производит сердечная мышца.

Таблица 4

Количественная оценка адаптационных возможностей организма курсантов разных соматотипов по данным ортостатической пробы, полученным в конце 5 минуты, в положении сидя, M ± m

Показатели систолической функции сердца	Соматотип		
	мезоморфный	эктоморфный	мезоморфо-эктоморфный
Среднее динамическое давление (СДД), мм рт.ст.	94,4 ± 2,1	99,2 ± 1,3*	95,7 ± 2,2
Пульсовое артериальное давление (АДп), мм рт.ст.	43,7 ± 0,6	47,4 ± 1,2*	45,1 ± 1,2
Двойное произведение (ДП), усл.ед.	87,7 ± 1,4	92,1 ± 0,4*	88,9 ± 1,6
Коэффициент экономичности кровообращения (КЭК), усл.ед.	31,9 ± 2,3	34,6 ± 2,1*	32,9 ± 2,5

Примечание: * – различия достоверны при ($p < 0,05$) по сравнению с мезоморфным типом.

Наблюдается увеличение среднего динамического давления и пульсового артериального давления (табл. 5) в группе курсантов эктоморфного типа на 5,4 и 5,3% по сравнению с группой курсантов мезоморфного типа ($p < 0,05$). У курсантов эктоморфного типа наблюдается увеличение двойного произведения (ДП) и коэффициента экономичности кровообращения (КЭК) на 12,6 и 13,0% по сравнению с группой курсантов мезоморфного типа ($p < 0,01$).

Таблица 5

Количественная оценка адаптационных возможностей организма курсантов разных соматотипов по данным ортостатической пробы, полученным в конце 20 минуты, в положении стоя, M ± m

Показатели систолической функции сердца	Соматотип		
	мезоморфный	эктоморфный	мезоморфо-эктоморфный
Среднее динамическое давление (СДД), мм рт.ст.	105,0 ± 2,2	110,7 ± 1,3*	106,8 ± 1,5
Пульсовое артериальное давление (АДп), мм рт.ст.	54,5 ± 0,5	57,4 ± 1,2*	53,8 ± 1,2
Двойное произведение (ДП), усл.ед.	131,2 ± 1,7	147,7 ± 0,6**	135,2 ± 1,3
Коэффициент экономичности кровообращения (КЭК), усл.ед.	52,3 ± 2,1	59,1 ± 2,3**	52,7 ± 2,3

Примечание: * – различия достоверны при ($p < 0,05$); ** – различия достоверны при ($p < 0,01$) по сравнению с мезоморфным типом.

В группе курсантов эктоморфного типа (табл. 6) наблюдается увеличение пульсового артериального давления, двойного произведения и коэффициента экономичности кровообращения соответственно на 10,8; 11,0 и 17,3% по сравнению с мезоморфным типом ($p < 0,01$).

Выводы

1. В группе курсантов эктоморфного типа во время проведения ортостатической пробы наблюдается статистически достоверное увеличение частоты пульса и артериального давления по сравнению с курсантами мезоморфного типа. Полученные данные свидетельствуют, что в группе курсантов эктоморфного соматического типа на первом этапе адаптации наблюдается напряжение физиологических резервов организма по сравнению с курсантами мезоморфного типа.

2. Представленные в работе данные показывают, что адаптационные возможности организма курсанта в полной мере реализуется в процессе обучения, когда он уже включился в учебный процесс, его физиологические резервы начинают приспосабливаться к обучению и жизнедеятельности в условиях военно-учебного заведения.

Таблица 6

Количественная оценка адаптационных возможностей организма курсантов разных соматотипов по данным ортостатической пробы в конце 5 минуты отдыха, $M \pm m$

Показатели систолической функции сердца	Соматотип		
	мезоморфный	эктоморфный	мезоморфо-эктоморфный
Среднее динамическое давление (СДД), мм рт.ст.	96,8 ± 1,5	100,5 ± 2,2	97,2 ± 2,4
Пульсовое артериальное давление (АДп), мм рт.ст.	46,2 ± 0,5	51,2 ± 1,4**	48,5 ± 1,1
Двойное произведение (ДП), усл.ед.	105,1 ± 1,2	117,2 ± 1,1**	107,7 ± 1,5
Коэффициент экономичности кровообращения (КЭК), усл.ед.	39,3 ± 2,3	46,1 ± 2,1**	41,7 ± 2,1

Примечание: ** – различия достоверны при ($p < 0,01$) по сравнению с мезоморфным типом.

3. Полученные данные свидетельствуют о том, что функциональные нагрузочные пробы должны использоваться для тренировки военнослужащего в целях повышения устойчивости организма к воздействию отрицательных профессиональных, социально-бытовых и метеорологических факторов. Содержательная интерпретация приведенных данных означает, что чем меньше изменения частоты сердечных сокращений и артериального давления во время пробы с физической нагрузкой, чем быстрее эти изменения восстанавливаются до исходного уровня, тем надёжнее физиологические резервы организма военнослужащего в период адаптации к новой среде обитания.

Список литературы

1. Андрусенко А.Н. Функциональное состояние курсантов высших военно-морских учебных заведений при проведении спасательной подготовки: дис. ... канд. мед. наук. – СПб.: ВМедА, 2010. – 240 с.
2. Апчел В.Я. Психофизиологический аспект функциональных состояний // Актуальные проблемы психофизиологического сопровождения учебного процесса в военно-учебных заведениях: материалы науч.-практ. конф. – СПб., 2002. – С. 99–103.
3. Войтенко А.М. Классификация и характеристика средств и методов сохранения и восстановления профессиональной работоспособности человека // Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека: материалы I междунар. конф. – СПб., 2010. – С. 71–76.
4. Загородников А.Г. Особенности пограничного функционального состояния организма лётного состава в условиях Крайнего Севера и эффективность его коррекции: дис. … канд. мед. наук. – СПб.: ВМА, 2006. – 205 с.
5. Казначеев С.В. Конституциональная гетерогенность как метод изучения здоровья популяции / С.В. Казначеев, Л.В. Молчанова, С.В. Удалова // Конституция и здоровье человека: тез. докл. 3-го Всесоюз. науч. симп. – Л., 1987. – С. 15–17.
6. Кантур В.А. Профессиональное здоровье лётного состава авиации ТОФ: дис. … д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 371 с.
7. Кеткин А.Т. Антропометрические показатели и физическая работоспособность / А.Т. Кеткин, Н.Г. Варламова, В.Г. Евдокимов // Физиология человека. – М., 1984. – Т. 10, № 1. – С. 112–116.
8. Лютов В.В. Состояние и реактивность системного кровообращения при высокой предрасположенности к гипертонической болезни и в начальной стадии первичной артериальной гипертензии у военнослужащих: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 34 с.
9. Малахов Ю.К. Антропофизиологическая характеристика соматотипов курсантов: дис… канд. мед. наук. – СПб., 1995. – 240 с.
10. Baker B. Marital cohesion and ambulatory blood pressure in early hypertension / B. Baker, K. Helmers, B. O'Kelly et al. // Amer. J. Hypertension. – 1999. – Vol. 12. – P. 227–230.

References

1. Andrusenko A.N. Funkcional'noe sostojanie kursantov vysshih voenno-morskih uchebnyh zavedenij pri provedenii spasatel'noj podgotovki / A.N. Andrusenko: dis. ... kand. med. nauk. SPb.: VMedA, 2010. 240 p.
2. Apchel V.Ja. Psihofiziologicheskij aspekt funkcional'nyh sostojanij / V.Ja. Apchel // Materialy nauch.-prakt. konf. «Aktual'nye problemy psihofiziologicheskogo soprovozhdenija uchebnogo processa v voenno-uchebnyh zavedenijah». SPb., 2002. pp. 99–103.
3. Vojtenko A.M. Klassifikacija i harakteristika sredstv i metodov sohranenija i vosstanovlenija professional'noj rabotosposobnosti cheloveka / A.M. Vojtenko // Materialy I mezhdunar. konf. «Innovacionnye tehnologii upravlenija zdorov'em i dolgoletiem cheloveka». SPb., 2010. pp. 71–76.
4. Zagorodnikov A.G. Osobennosti pogranichnogo funkcional'nogo sostojanija organizma ljotnogo sostava v uslovijah Krajnego Severa i jeffektivnost' ego korrekcii / A.G. Zagorodnikov: dis. … kand. med. nauk. SPb.: VMA, 2006. 205 p.
5. Kaznacheev S.V. Konstitucional'naja geterogennost' kak metod izuchenija zdorov'ja populjacii / S.V. Kaznacheev, L.V. Molchanova, S.V. Udalova // Konstitucija i zdorov'e cheloveka: tez. dokl. 3-go Vsesojuz. nauch. simp. L., 1987. pp. 15–17.
6. Kantur V.A. Professional'noe zdorov'e ljotnogo sostava aviacii TOF / V.A. Kantur: dis. … d-ra med. nauk. SPb., 2005. 371 p.
7. Ketkin A.T. Antropometricheskie pokazateli i fizicheskaja rabotosposobnost' / A.T. Ketkin, N.G. Varlamova, V.G. Evdokimov // Fiziologija cheloveka. M., 1984. T. 10, no. 1. pp. 112–116.
8. Ljutov V.V. Sostojanie i reaktivnost' sistemnogo krovoobrashhenija pri vysokoj predraspolozhennosti k gipertonicheskoj bolezni i v nachal'noj stadii pervichnoj arterial'noj gipertenzii u voennosluzhashhih / V.V. Ljutov: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. SPb., 2005. 34 p.
9. Malahov Ju.K. Antropofiziologicheskaja harakteristika somatotipov kursantov / Ju.K. Malahov: dis… kand. med. nauk. SPb., 1995. 240 p.
10. Baker B. Marital cohesion and ambulatory blood pressure in early hypertension / B. Baker, K. Helmers, B. O'Kelly et al. // Amer. J. Hypertension. 1999. Vol. 12. pp. 227–230.

Рецензенты:

Язенок А.В., д.м.н., доцент кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, полковник медицинской службы, г. Санкт-Петербург;

Ганапольский В.П., д.м.н., доцент, начальник научно-исследовательского отдела (обитаемости) научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, подполковник медицинской службы, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 616.123

СОХРАННОСТЬ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА – ВАЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ОТВЕТА НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

Злобина М.В., Соколов А.А., Попов С.В., Савенкова Г.М., Лебедев Д.И.
ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, Томск, e-mail: zlobinam@rambler.ru

Проведена оценка роли систолической дисфункции правого желудочка (ПЖ) у больных ишемической и дилатационной кардиомиопатией для отбора кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ). Для оценки систолической функции ПЖ измеряли систолическую скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана на стороне свободной стенки ПЖ методом импульсной тканевой допплерографии (TDI) до проведения ресинхронизирующей терапии. Критерием положительного ответа на СРТ (группа респондеры) считалось обратное ремоделирование левого желудочка в виде снижения конечно-систолического объема КСО ≥ 15 % по сравнению с исходным значением и через 6 мес. после СРТ. С помощью ROC-анализа было определено пороговое значение систолической скорости трикуспидального клапана (cut off < 10 см\с), которое позволяет выделить больных нереспондеров до имплантации кардиоресинхронизирующих устройств с чувствительностью 85 % и специфичностью 83 %.

Ключевые слова: кардиоресинхронизирующая терапия, дисфункции правого желудочка, респондеры

PRESERVATION OF SYSTOLIC FUNCTION OF RIGHT VENTRICULAR AN IMPORTANT PREDICTOR OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

Zlobina M.V., Sokolov A.A., Popov S.V., Savenkova G.M., Lebedev D.I.
FSBI «RI Cardiology» SB RAMS, Tomsk, e-mail: zlobinam@rambler.ru

The evaluation of the role of right ventricular (RV) systolic dysfunction in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy for the selection of candidates for cardiac resynchronization therapy (CRT). To assess RV systolic function was measured systolic velocity of tricuspid valve annulus at the side of the RV free wall by tissue Doppler (TDI). The criterion of positive response to CRT (responder group) considered reverse remodeling of the left ventricle, in the form of reduced end-systolic volume CSR ≥ 15 % compared to baseline and 6 months after CRT. Using ROC- analysis was determined threshold systolic velocity of the tricuspid valve (cut off < 10 cm\c), which allows you to select patients non-responder before implantation cardiac resynchronization devices with a sensitivity of 85 % and a specificity of 83 %.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, right ventricular systolic dysfunction, responders

Одним из новых перспективных способов лечения сердечной недостаточности (СН) является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) путем бивентрикулярной электрической стимуляции. Важным вопросом применения СРТ является отбор больных с прогнозом хорошего ответа на вмешательство [1, 4, 10].

В последнее время при отборе кандидатов на ресинхронизацию большой упор делается на использование не электрокардиографических, а эхокардиографических признаков диссинхронии, особенно основанных на использовании тканевой допплерографии [3, 6, 12]. Среди эхокардиографических предикторов успешности применения СРТ важное значение имеет наличие детектируемой различными ультразвуковыми методиками внутри- и межжелудочковой диссинхронии. Однако 30 % больных ХСН не отвечают адекватно на терапию СРТ, несмотря на наличие диссинхронии [10]. Вполне возможно, что ответ или отсутствие ответа на СРТ включает в себя несколько взаимосвязанных механизмов (наличие жизнеспособного миокарда, степень фиброза, местоположение стимулирующего электрода), а не единый механизм диссинхронии ЛЖ [9].

В настоящее время нет оптимальных параметров для отбора кандидатов и предсказания ответа на СРТ.

Цель – оценить роль систолической функции ПЖ для отбора кандидатов на СРТ.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 46 человек в возрасте 51 ± 12 лет, СН III-IV ФК по NYHA, 75 % составили мужчины; 24 человека включены в группу дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), 22 человек – группу ишемической кардиомиопатии (ИКМП). Пациенты соответствовали всем требованиям к применению СРТ, рекомендованные ВНОК. Маркером наличия диссинхронии считалось внутри-и межжелудочковая диссинхрония (дисперсия) > 40 мс [6].

Всем пациентам выполнялась коронаровентрикулография для верификации ИБС. Для проведения СРТ использовали имплантируемые устройства: аппараты Insync III Protect, Insync SentryAtlos + HF, Medtronic, Stratos LV. Для стимуляции правого желудочка электрод устанавливали в проекции верхушки или перегородочную область правого желудочка, для стимуляции левого желудочка (ЛЖ) – в наиболее латеральную коронарную вену. Результаты эффективности СРТ оценивали спустя 5–7 дней и к 6–12 месяцу после имплантации бивентрикулярного стимулятора.

Эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковой системе EnVisor cv HDI фирмы Philips. Для оценки систолической функции ПЖ измеряли систолическую скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана (Sпж) на стороне свободной стенки ПЖ методом импульсной тканевой допплерографии (TDI). Согласно рекомендациям ASE при помощи двумерной эхокардиографии оценивали объемы камер и функцию желудочка, измеряли КДО и КСО по методу Симпсона с оценкой ФВ, УО, МОК. Также для оценки насосной функции ПЖ рассчитывался интеграл кровотока в выводном тракте ПЖ (VTI). Оценивали наличие внутри- и межжелудочковой диссинхронии методом тканевой импульсно-волновой допплерографии от фиброзных колец АВ клапанов (6 точек), определяя интервал между началом комплекса QRS ЭКГ и началом систолической скорости в миокардиальном сегменте. Наличие диссинхронии считалось при задержке сокращения, наиболее позднего по отношению к наиболее раннему сегменту > 40 мс. Для оценки межжелудочковой механической задержки (IVMD) определяли разницу периодов предызгнания ЛЖ и ПЖ. До и после бивентрикулярной стимуляции определялась толерантность к физической нагрузке с применением стандартного теста с 6-минутной ходьбой. Критерием положительного ответа на СРТ (группа респондеры) считалось обратное ремоделирование левого желудочка в виде снижения конечно-систолического объема КСО ≥ 15% по сравнению с исходным значением и через 6 мес. после СРТ[8].

Полученные данные обрабатывали методами статистического анализа с помощью программы SPSS 19,0. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро–Вилка, а также визуально – методом гистограмм. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни. Для оценки диагностической значимости предикторов ответа на СРТ использовали ROC-анализ. Диагностическая эффективность (или предсказательная способность) предиктора оценивалась по общепринятой экспертной шкале для значений площади под характеристической ROC-кривой AUC (Area Under the Curve). Данные представлялись в виде: среднее ± стандартное отклонение. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходно группы пациентов с ИКМП и ДКМП достоверно не различались. Клиническими респондерами через 6 месяцев после СРТ оказались 29 больных(63%). Не ответили на СРТ 17 больных (37%), из них с ДКМП – 6 больных (25%), с ИКМП – 11(50%). В таблице представлены исходные характеристики респондеров и нереспондеров. Наибольшая доля нереспондеров наблюдалась в группе ИКМП.

Сравнение исходных характеристик респондеров и нереспондеров

Показатель	Нереспондеры (n = 17)	Респондеры (n = 29)	Р-уровень значимости
1	2	3	4
Возраст (год)	52 ± 11,2	50 ± 13,1	0,31
мужчин (%)	75	66	0,68
NYHA III (%)	85	88	0,99
6-мин. тест (м)	296 ± 84	332 ± 63	0,11
QRS (мс)	157,2 ± 22,8	153,2 ± 13,6	0,98
Лечение			
– ингибиторы АПФ (%)	95	94	0.67
– β-блокаторы (%)	90	92	0.68
– диуретики (%)	100	97	0.81
– антагонисты альдостерона (%)	74	78	0.93
ФВ (%)	28,7 ± 6,1	30,1 ± 5,1	0,09
УО(мл)	78,6 ± 17,9	72.8 ± 21,2	0,34
КДО(мл)	270,8 ± 70,2	235,04 ± 74,1	0,10
КСО (мл)	193,33 ± 57,89	163,2 ± 59,02	0,09
IVMD (мс)	49 ± 24,0	50,7 ± 28,2	0,86
ВЖдисс (мс)	91,4 ± 30,9	64,3 ± 18,5	0,02
МЖдисс (мс)	86,7 ± 44,6	68,5 ± 16,1	0,04
ЧСС уд.в мин	72,0 ± 6,0	73,8 ± 7,2	0,155
Sпж (см/с)	9,5 ± 1,9	12,5 ± 2,1	0,001
ПЖ(мм)	30 ± 3,9	29 ± 5,2	0,85

Окончание таблицы

1	2	3	4
СДПЖ(mmHg)	43,1 ± 13,9	37 ± 13,2	0,15
LV dP/dt max (mmHg/s)	515,8 ± 247,4	476,3 ± 160,5	0,89
ИСдиаст	0,72 ± 0,06	0,7 ± 0,05	0,40
ВИР(мс)	96,7 ± 38,3	109,3 ± 37,8	0,44
ЛП (мм)	52,4 ± 7,2	50,9 ± 4,8	0,38
КДД(mmHg)	14,9 ± 5,2	11 ± 6	0,04

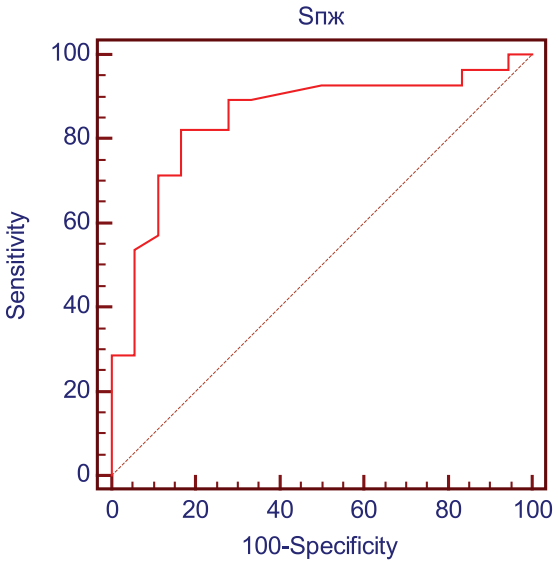
Примечание: ФВ – фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), КСО-конечно-ситолический объем ЛЖ; УО – ударный объем кровотока, $Dp\backslash dt_{max}$ – скорость увеличения давления в полости ЛЖ, вычисленный по форме допплеровского спектра митральной регургитации; IVMD – межжелудочковая механическая задержка, Вждисс – внутрижелудочковая диссинхрония; МЖдисс – межжелудочковая диссинхрония, ЧСС – частота сердечных сокращений: Sпж – систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана ЛП – размер левого предсердия, ПЖ – передне-задний размер правого желудочка, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, КДД – конечно-диастолическое давление ЛЖ, ИСдиаст – индекс сферичности; ВИР – время изоволюметрического расслабления ЛЖ

Из таблицы следует, что желудочковая диссинхрония является важнейшей детерминантой хорошего ответа на СРТ. Однако существуют и другие факторы, влияющие на эффект СРТ, в частности, сохранность систолической функции ПЖ. У нереспондеров отмечалась его дисфункция до имплантации бивентрикулярного стимулятора в виде снижения систолической скорости движения трикуспидального клапана Sпж. Данная группа пациентов имела более высокие значения систолического давления в ПЖ(СДПЖ) и размеры ПЖ.

Ведущее значение в формировании насосной недостаточности ПЖ играет легочная гипертензия и повышение постнагрузки ПЖ. Следует отметить, что в группе пациентов с дисфункцией ПЖ во время суточного мониторирования ЭКГ до СРТ у 7(41%) пациентов зарегистрированы эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), а у 5(29%) – эпизоды неустойчивой ЖТ. Таким образом, все пациенты этой группы входили в группу высокого риска развития внезапной сердечной смерти.

Важно отметить, что группа нереспондеров имела более выраженную внутрижелудочковую диссинхронию ВЖдисс и более высокие значения КДД, что свидетельствует о повышении жесткости миокарда у данных больных. Наши данные подтверждают данные, опубликованные в работе Bernard A. et.al, посвященной влиянию дисфункции ПЖ на диссинхронию ЛЖ. Bernard A et.al. показал корреляционную зависимость продольной ЛЖ диссинхронии ($\underline{r} = 0,47$ $\underline{p} = 0,001$) от функции ПЖ в отличие от радиальной диссинхронии, не зависящей от функции ПЖ [7]. Взаимосвязь продольной систолической функции ПЖ с продольной функцией ЛЖ была показана в работе Павлюковой Е.Н. и соавт. [5].

В ходе корреляционного анализа по результатам нашего исследования было обнаружено, что существует достоверная прямая корреляция между систолической скоростью движения свободной стенки левого желудочка и систолической скоростью трикуспидального клапана Sпж $r = 0,7$ ($p < 0,001$)[2]. Эти данные подтверждают факт о важности межжелудочкового взаимодействия. Santamore W.P. et.al показал, что изменение сократимости свободной стенки ЛЖ может напрямую влиять на давление в ПЖ [11].



ROC-кривая систолической скорости движения трикуспидального клапана. AUC 0,85 95% ДИ (0,71–0,93) p < 0,0001, cut off < 10 чувствительность 85%, специфичность 83%

При проведении корреляционного анализа мы выявили, что существует достоверная обратная корреляция между Sпж и КДД $r = –0,47$ $p = 0,002$, СДПЖ r = –0,48 $p = 0,036$; прямая корреляционная зависимость между Sпж и интегральным показателем насосной функции ПЖ VTI $r = 0,8$ $p = 0,00001$.

Приведенные данные свидетельствуют о тесной взаимозависимости желудочков сердца, которая, вероятно, усиливается при ХСН. Таким образом, дисфункция ПЖ играет существенную роль в механизмах прогрессирования ХСН.

ROC-анализ показал, что систолическая функция ПЖ является важным предиктором для отбора кандидатов на СРТ (рисунок).

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что важное прогностическое значение в выявлении респондеров СРТ имеет не только наличие диссинхронии ЛЖ, но и сохранность систолической функции ПЖ. Систолическая скорость $S_{пж}$ менее 10 см/с с чувствительностью 85% и специфичностью 83% позволяет выделить больных нереспондеров до имплантации кардиоресинхронизирующих устройств.

Список литературы

1. Бокерия О.Л. Ресинхронизационная терапия при застойной сердечной недостаточности – мнение экспертов и предварительные результаты последних рандомизированных исследований // Анналы Аритмологии. – 2006. – № 1. – С. 11–21.

2. Злобина М.В., Соколов А.А., Попов С.В. Диагностическое значение постурального теста при отборе пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии// Вестник аритмологии. – 2012. – № 68. – С. 45–49.

2. Кузнецов В.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: избранные вопросы. – М.: Изд-во Полиграфическая компания «Абис», 2007. – 128 с.

3. Попов С.В, Савенкова Г.М., Антонченко И.В., Минин С.М., Соколов А.А. Эффекты кардиоресинхронизирующей терапии в лечении застойной сердечной недостаточности // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – Т. 25. – № 2. – С. 25–32.

4. Павлюкова Е.Н., Гусева О.В., Карпов Р.С. Продольная функция левого и правого желудочков у больных гипертонической болезнью, идиопатической кардиомиопатией (данные импульсного тканевого допплеровского исследования) // Тез. докл. 4-го Съезда Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – Москва, 27–30 октября 2003. – С. 68–69.

5. AbrahamW.T. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure:the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) // J. Card. Fail. – 2000. – Vol.6, № 4. – P. 369–380.

6. Bernard A., Donal E., Leclercq C., et al. Impact of right ventricular contractility on left ventricular dyssynchrony in patients with chronic systolic heart failure // J. Cardiol. – 2011. – Vol. 148, № 3. – P. 289–383.

7. Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L., Sun J.P., Nihoyannopoulos P., Merlino J. et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial // Circulation. – 2008. – Vol. 117(20). – P. 2608–2624.

8. Gürel E., Tigen K. Selection of candidates for cardiac resynchronization therapy: late gadolinium enhanced cardiac magnetic resonance as a new and promising predictor of intraventricular dyssynchrony // Anadolu Kardiyol Derg. – 2011. – Vol. 11(3). – P. 263–271.

9. Linde C., Ellenbogen K., McAlister F.A. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations // Heart Rhythm. – 2012. – Vol.9, № 8. – P. S3–S13.

10. Santamore W.P., Lynch P.R., Heckman J.L., et al. Left ventricular effects on right ventricular developed pressure // J. Appl. Physiol. – 1976. – Vol. 117. – P. 211–221.

11. Yu, C. M. Tissue Doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy / C. M. Yu, Q. Zhang, Y.S. Chan et al. // Heart. – 2006. – Vol. 19. – P. 422–428.

References

1. Bokerija O.L. Resinhronizacionnaja terapija pri zastojnoj serdechnoj nedostatochnosti mnenie jekspertov i predvaritel'nye rezul'taty poslednih randomizirovannyh issledovanij // Annaly Aritmologii. 2006. no. 1. pp. 11–21.

2. Zlobina M.V., Sokolov A.A., Popov S.V. Diagnostricheskoe znachenie postural'nogo testa pri otbore pacientov dlja serdechnoj resinhronizirujushhej terapii// Vestnik aritmologii. 2012. no. 68. pp. 45–49.

2. Kuznecov V.A. Serdechnaja resinhronizirujushhaja terapija: izbrannye voprosy. M.: Izd-vo Poligraficheskaja kompanija «Abis», 2007. 128 p.

3. Popov S.V, Savenkova G.M., Antonchenko I.V., MininS.M., SokolovA.A. Jeffekty kardioresinhronizirujushhej terapii v lechenii zastojnoj serdechnoj nedostatochnosti // Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk). 2010. T. 25. no.2. pp. 25–32.

4. Pavljukova E.N., Guseva O.V., Karpov R.S. Prodol'naja funkcija levogo i pravogo zheludochkov u bol'nyh gipertonicheskoj bolezn'ju, idiopaticheskoj kardiomiopatiej (dannye impul'snogo tkanevogo dopplerovskogo issledovanija) // Tez. dokl. 4-go S#ezda Associacii specialistov ul'trazvukovoj diagnostiki v medicine. Moskva, 27–30 oktjabrja 2003. pp. 68–69.

5. AbrahamW.T. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure:the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) // J. Card. Fail. 2000. Vol.6, no. 4. pp. 369–380.

6. Bernard A., Donal E., Leclercq C., et al. Impact of right ventricular contractility on left ventricular dyssynchrony in patients with chronic systolic heart failure // J. Cardiol. 2011. Vol. 148, № 3. pp. 289–383.

7. Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L., Sun J.P., Nihoyannopoulos P., Merlino J. et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial // Circulation. 2008. Vol. 117(20). pp. 2608–2624.

8. Gürel E., Tigen K. Selection of candidates for cardiac resynchronization therapy: late gadolinium enhanced cardiac magnetic resonance as a new and promising predictor of intraventricular dyssynchrony // Anadolu Kardiyol Derg. 2011. Vol. 11(3). pp. 263–271.

9. Linde C., Ellenbogen K., McAlister F.A. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations // Heart Rhythm. 2012. Vol.9, no. 8. pp. S3–S13.

10. Santamore W.P., Lynch P.R., Heckman J.L., et al. Left ventricular effects on right ventricular developed pressure // J. Appl. Physiol. 1976. Vol. 117. pp. 211–221.

11. Yu, C. M. Tissue Doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy / C. M. Yu, Q. Zhang, Y.S. Chan et al. // Heart. 2006. Vol. 19. pp. 422–428.

Рецензенты:

Репин А.Н., д.м.н., профессор, руководитель отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск;

Кайгородова Е.В., д.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.

УДК 616.1/.4-618.1

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Калоева А.Э., Басиева О.О., Цаллагова Л.В., Калоев С.З., Алборов Д.К., Шавлохова Э.А.

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России», Владикавказ, e-mail: Kaloev.doc@yandex.ru

Для исследования показателей функции сосудистого эндотелия было отобрано 130 женщин в перименопаузе с артериальной гипертензией. Из них 100 женщин вошли в основную группу и были разделены на 3 подгруппы в зависимости от степени артериальной гипертензии. 30 женщин, не страдающих артериальной гипертензией, вошли в контрольную группу. Было выявлено, что с нарастанием степени гипертензии у пациенток достоверно снижалась концентрация оксида азота, увеличивалось количество циркулирующих эндотелиальных клеток. А по результатам допплерографии плечевой артерии с той же закономерностью происходило увеличение диаметра артерии и снижение начальной скорости кровотока в сравнении с женщинами в перименопаузе, но без артериальной гипертензии. Полученные данные свидетельствуют о прогрессирующей эндотелиальной дисфункции в большей мере у женщин с 3-й степенью артериальной гипертензии. Одновременно показатели группы женщин с 1-й степенью артериальной гипертензией приближены к норме, что дает возможность при своевременном обследовании принять меры по профилактике возможной в скором времени эндотелиальной дисфункции, и, как ее следствие, сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, перименопауза, оксид азота, циркулирующие эндотелиальные клетки, плечевая артерия

EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE ENDOTHELIUM IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN PERIMENOPAUSE

Kaloeva A.E., Basieva O.O., Tsallagova L.V., Kaloev S.Z., Alborov D.K., Shavlokhova E.A.

North-Ossetian state medical Academy Ministry of health of Russia», Vladikavkaz, e-mail: Kaloev.doc@yandex.ru

For the study of the functions of the vascular endothelium were selected 130 women in perimenopause with arterial hypertension. Of these, 100 women were included in the main group, and were divided into 3 groups based on the degree of arterial hypertension. 30 women are not suffering from arterial hypertension were included in the control group. It was found that with the increase of the degree of hypertension in patients significantly reduced the concentration of nitric oxide, increased the number of circulating endothelial cells. And the results of the dopplerography of the brachial artery, with the same regularity, there was an increase in the diameter of the artery and the decrease in the initial speed of blood flow in comparison with women in perimenopause, but without arterial hypertension. Obtained data testify to progressive endothelial dysfunction in greater extent in women with the 3rd degree of arterial hypertension. Simultaneously, indicators of the group of women with a 1st degree of arterial hypertension close to the norm that gives possibility, in case of timely examination, to take measures on prevention of possible soon endothelial dysfunction, and in consequence of cardiovascular events.

Keywords: arterial hypertension, perimenopause, nitric oxide, circulating endothelial cells, brachial artery

На сегодняшний день неоднозначность патогенеза артериальной гипертензии (АГ) широко обсуждается в научном мире [4, 5]. С каждым годом возрастает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений среди лиц обоих полов. Особенного внимания заслуживает частота и тяжесть последствий сердечно-сосудистой патологии у женщин. АГ является одним из ведущих факторов риска и вносит существенный вклад в показатели ССЗ и смертности [8]. Признается наличие связи увеличения сердечно-сосудистого риска у женщин в менопаузе, но характер и выраженность этой связи требуют дальнейшего изучения, так как сочетание АГ и климактерических симптомов существенно ухудшает состояние больных [1].

Известно, что в одной и той же возрастной группе артериальное давление (АД) у мужчин выше, чем у женщин до периода менопаузы. Это позволяет предполагать, что в отношении развития АГ женские половые гормоны оказывают защитное действие [6, 3]. В кровеносных сосудах содержатся эстрогенные рецепторы, которые играют существенную роль в поддержании нормального сосудистого тонуса и АД. Эстрогены могут противодействовать повышению систолического АД в перименопаузе посредством эндотелийзависимого сосудорасширяющего эффекта как следствие повышения плазменных уровней оксида азота [9]. Нарушение баланса между вазоконстрикторами и проагрегантами, а также между вазодилататорами и антиагрегантами и есть основная причина так называемой эндотелиальной дисфункции [2, 10].

Цель исследования – комплексное исследование сосудистого эндотелия, функционального состояния некоторых показателей системного гемостаза у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе.

Материалы и методы исследования

Обследовано 137 женщин в возрасте от 45 до 53 лет (медиана 49,2 года) в перименопаузе. Отбирались пациентки по уровню фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Достоверным признаком приближающейся менопаузы является концентрация его более 30,0 мМЕ/мл, а в последующем исследуемая группа женщин была разделена на 2 группы: основную и контрольную. В 1-ю группу вошли женщины, страдающие АГ с 1–3 степени тяжести течения. 1-я степень (с систолическим артериальным давлением (САД) 140–159 мм рт.ст., диастолическим артериальным давлением (ДАД) 90–99 мм рт.ст), 2-й степени (САД 160–179 мм рт.ст., ДАД 100–109 мм рт.ст.). АГ 3-й степени (САД 180 мм рт.ст. и выше, ДАД 110 мм рт.ст. и выше). Причем количество больных с 1 степенью АГ составило 53 человека (53%), средний возраст 47,1 ± 1,2 года; со 2 степенью АГ – 34 человека (34%), средний возраст 49,3 ± 1,8 года; и с 3 степенью соответственно – 13 человек (13%), средний возраст 51,2 ± 0,4 года. Во 2-ю группу (контрольную) были отобраны 30 женщин в перименопаузе, не страдающих АГ. Группа здоровых женщин была сопоставима с основной группой по гормональному статусу и по возрасту. 7 женщин находились на заместительной гормональной терапии (ЗГТ), в связи с чем они не вошли в основную группу, так как этот факт мог бы помешать оценке результатов исследований. Наличие у пациентов симптоматической артериальной гипертензии, эндокринных и онкологических заболеваний являлись критериями исключения. Всем пациенткам проводилось: ультразвуковое и допплерографическое исследования плечевой артерии по методу Celermajer D. (1992) на аппарате Toshiba Aplio XG; подсчет циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) проводился во всем объеме камеры Горяева (10 мкл); для измерения концентрации оксида азота использовали метод оценки в сыворотке крови уровня его стабильных метаболитов – нитритов и нитратов по реакции их восстановления в присутствии хлористого ванадия.

Обработка полученных данных проводилась при помощи программы Microsoft Excel, 2007, стандартного пакета прикладных статистических программ (Statistica for Windows). Вычислялись: среднеарифметическая (M), ошибка средней арифметической (m), данные представлены в виде средних величин ± ошибки средней (M ± m) критерий достоверности Стьюдента (t). Данные считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При определении уровня оксида азота (NO_x) и его метаболитов в основной и контрольной группах нами было выявлено прогрессирующее снижение его концентрации в зависимости от роста степени АГ, как видно из табл. 1.

Таблица 1

Показатели функциональной активности эндотелия у женщин с АГ в перименопаузе

Показатель	I группа			II группа
	1 ст АГ (n = 53)	2 ст АГ (n = 34)	3 ст АГ (n = 13)	(n = 30)
NO_x мкмоль/л	31,41 ± 1,6$^{\#}$	27,32 ± 0,6***	20,3 ± 1,2*** $^{\#\#}$	36,4 ± 2,1
NO_2 мкмоль/л	6,8 ± 0,2*	5,1 ± 0,5*	4,7 ± 0,25$^{\#}$	7,1 ± 1,3
NO_3 мкмоль/л	24,61 ± 1,4*	22,22 ± 0,1**	15,6 ± 0,95***. $^{\#\#}$	29,3 ± 3,4

Примечания: *$p > 0,05$; **$p < 0,05$; $^{\#}$p = 0,1; ***p < 0,001 – степень достоверности различий между основной и контрольной группами. $^{\#\#}$ш < 0,001 – степень достоверности различий между больными со 2-й и 3-й степенями АГ.

Достоверность различий между основной и контрольной группами у больных с 1 степенью АГ уровень NO_x составляет 31,41 ± 1,6 и 36,4 ± 2,1 (p = 0,1); при 2 степени АГ уровень NO_x – 27,32 ± 0,6 достоверно меньше показателей контрольной группы 36,4 ± 2,1 (p < 0,001); при 3 ст АГ уровень NO_x также достоверно ниже 20,3 ± 1,2 показателей контрольной группы 36,4 ± 2,1 (p < 0,001), и с той же достоверностью ниже показателей больных со 2-й степенью АГ 27,32 ± 0,6 (p < 0,001). Известно, что прогрессирующее снижение продукции оксида азота и его метаболитов приводит к эндотелийзависимой вазоконстрикции и, как следствие, к повышению АД, что способствует увеличению риска ССЗ и высокой смертности.

При определении количества ЦЭК в плазме крови, в I группе уровень ЦЭК составил 4,23 ± 1,7 (10^4/л), (p > 0,05); 10,6 ± 0,7 (10^4/л), (p < 0,001); 13,6 ± 0,87 (10^4/л), (p < 0,001). Как видно из полученных данных, количество ЦЭК достоверно больше у больных со 2-й и 3-й степенями АГ относительно показателей контрольной группы, в соответствии с нарастанием степени АГ. Показатели II группы находились в пределах нормы – 3,8 ± 1,4 (10^4/л) соответственно. Исходя из полученных данных, можно судить о тенденции к увеличению ЦЭК параллельно с увеличением степени АГ, преимущественно у больных с 3 степенью АГ. Данную тенденцию можно рассматривать как признак эндотелиальной дисфункции у исследуемых нами больных основной группы.

При изучении функционального состояния плечевой артерии методом

допплерографии было выявлено, что у больных с АГ определяется достоверное увеличение показателя КИМ, его утолщение, более выраженное у больных с 3-й степенью АГ 0,61 ± 0,01 относительно контрольной группы 0,38 ± 0,1 ($p < 0,05$).

Исходный диаметр ПА (d ПА) достоверно увеличивался у больных с 3-й степенью АГ 4,0 ± 0,02 относительно контрольной группы 3,67 ± 0,05 (p < 0,001). Как следствие, отмечалось снижение начальной скорости кровотока в большей степени у больных с 3-й степенью. АГ 0,59 ± 0,03 против 0,68 ± 0,01 контрольной группы ($p < 0,05$).

Просвет ПА увеличивался и в систолу (ПСs) 3,9 ± 0,02, и в диастолу (ПСd) 3,8 ± 0,02, более выраженное увеличение наблюдалось у больных с 3-й степенью. АГ против 3,3 ± 0,05 и 3,2 ± 0,03 контрольной группы соответственно (p < 0,001). При проведении манжеточной пробы отмечалось достоверное снижение потокзависимой вазодилатации, в систолу и диастолу у больных со 2-й и 3-й степенями АГ. При 2-й степени АГ в систолу показатель 9,25 ± 0,4 достоверно ниже показателя контрольной группы 12,41 ± 0,5 (p < 0,001), и в диастолу 8,91 ± 0,5 против 13,2 ± 0,5 соответственно (p < 0,001). При 3 степени АГ в систолу потокзависимая вазодилатация 6,34 ± 0,7 достоверно ниже как контрольной группы 12,41 ± 0,5 (p < 0,001), так и группы со 2-й степенью АГ (p < 0,01). И в диастолу соответственно также отмечено достоверное снижение показателя больше у больных с 3-й степенью АГ 5,43 ± 1,4 относительно контрольной группы 13,2 ± 0,5 (p < 0,001), и больных со 2-й степенью АГ 8,91 ± 0,5 (p < 0,02).

Реакция плечевой артерии на пробы с нитроглицерином была снижена как в систолу 13,1 ± 1,4, так и в диастолу14,0 ± 1,4 у больных с 3 степенью АГ относительно контрольной группы в систолу 17,4 ± 0,7 (p < 0,01) и диастолу18,0 ± 0,39 (p < 0,01) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели функционального состояния плечевой артерии у больных с АГ в перименопаузе

Показатель	I группа			II группа
	1 степень АГ ($n = 53$)	2 степень АГ ($n = 34$)	3 степень АГ ($n = 13$)	($n = 30$)
КИМ, мм	0,43 ± 0,02*	0,54 ± 0,03*	0,61 ± 0,01$^{\#}$	0,38 ± 0,1
d ПА	3,66 ± 0,05*	3,67 ± 0,03*	4,0 ± 0,02**	3,67 ± 0,05
ПСs, мм	3,3 ± 0,01*	3,38 ± 0,03*	3,9 ± 0,02**	3,3 ± 0,05
ПСd, мм	3,2 ± 0,01*	3,3 ± 0,03$^{\#\#\#}$	3,8 ± 0,02**	3,2 ± 0,03
Начальная скорость кровотока	0,69 ± 0,01*	0,65 ± 0,03*	0,59 ± 0,03 $^{\#\#}$	0,68 ± 0,01
%ПСs	12,4 ± 1,8*	9,25 ± 0,4**	6,34 ± 0,7**	12,41 ± 0,5
%ПСd	13,0 ± 1,97*	8,91 ± 0,5**	5,43 ± 1,4**	13,2 ± 0,5
Проба с нитроглицерином в систолу	17,21 ± 0,6*	16,5 ± 0,38*	13,1 ± 1,4 $^{\#\#}$	17,4 ± 0,7
Проба с нитроглицерином в диастолу	17,81 ± 0,7*	16,92 ± 0,37$^{\#}$	14,0 ± 1,4 $^{\#\#}$	18,0 ± 0,39
ОСП	0,031 ± 0,0005	0,024 ± 0,0003**	0,026 ± 0,0004**	0,031 ± 0,0005

Примечания : *$p > 0,05$; $^{\#}p < 0,05$; $^{\#\#}$ p < 0,01 $^{\#\#\#}$p < 0,02 **p < 0,001– степень достоверности различий между основной и контрольной группами.

Что касается женщин контрольной группы, их показатели функционального состояния плечевой артерии находились в пределах нормы, как видно из табл. 2, несмотря на идентичный с основной группой гормональный статус.

Изменения показателей функционального состояния эндотелия находятся в прямой зависимости от степени АГ. Причем чем выше степень АГ, тем более значимые показатели были получены, говорящие в пользу эндотелиальной дисфункции.

Выводы

1. Выявленные изменения представляют серьезную угрозу для развития сосудистых осложнений. Наиболее значимые из них: снижение уровня оксида азота и его метаболитов, увеличение просвета плечевой артерии в систолу и в диастолу, снижение потокзависимой вазодилатации после нитроглицериновой пробы.

2. Рост количества циркулирующих эндотелиальных клеток в сыворотке крови

свидетельствует о прогрессирующей эндотелиальной дисфункции.

3. Показатели функционального состояния эндотелия изменяются в зависимости от степени АГ. Более значительные изменения, свидетельствующие об эндотелиальной дисфункции, характерны для больных с 3 степенью АГ.

4. Стратегия дальнейшего лечения этих больных предусматривает как нормализацию АД, так и коррекцию выявленных нарушений.

Список литературы

1. Багрий А.Э., Дядык А.И, Артериальная гипертензия у женщин 2011. http://med2.ru.

2. Бурдули Н.М, Александрова О.М. Роль дисфункции эндотелия в развитии микроциркуляторных нарушений у больных гипертонической болезнью // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. – № 4. – С. 22–26.

3. Морозова Т.Е Артериальная гипертония и менопауза // Справочник поликлинического врача. – М., 2010. – № 4.

4. Чукаева И.И., Шургая М.А. Особенности терапии артериальной гипертонии у женщин в климактерическом периоде // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 2. – С. 29–32.

5. Шапощник О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания: учебное пособие для врачей. – Челябинск, 2005. – С. 72.

6. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Жукова В.А. Клиническое значение артериальной гипертонии у женщин в период менопаузы // Качество жизни Медицина. – М., 2005.

7. Guidelines Committee. 200 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. – 2003. – Vol 21. – P. 1011–53.

8. Majmudar N.G., Robson S.C., Ford G.A. Effects of the menopause, gender, and estrogen replacement therapy on vascular nitric oxide activity // J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – Vol 85. – P. 1577–83.

9. Mendelsone M.E. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: 2005 update. Ed. A.R. Genazzani, J. Schenker, P.G. Artini, T. Simoncini. Human Reproduction. 12th World Congress. Venice, March 10-13, 2005; P. 102–104.

References

1. Bagrij A.Je., Djadyk A.I, Arterial'naja gipertenzija u zhenshhin. (Arterial hypertension in women), 2011, http://med2.ru.

2. Burduli N.M., Aleksandrova O.M. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2007, no4, pp. 22-26

3. Morozova T.E., Spravochnik poliklinicheskogo vracha. [Directory of outpatient physician]. Moscow, no4, 2010.

4. Chukaeva I.I., Shurgaja M.A. Bolezni serdca i sosudov. [Diseases of heart and vessels], 2006, no 2, pp. 29–32.

5. Shaposhhnik O.D. Uchebnoe posobie dlja vrachej. [A manual for physicians]. Cheljabinsk, 2005, pp. 72.

6. Shevchenko O.P., Praskurnichij E.A., Zhukova V.A. Klinicheskoe znachenie arterial'noj gipertonii u zhenshhin v period menopauzy. [The clinical significance of arterial hypertension in menopausal women]. Moscow, Life quality, Medicina Pub, 2005.

7. Guidelines Committee. 200 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension J Hypertens 2003, Vol 21, pp. 1011–53.

8. Majmudar N.G., Robson S.C., Ford G.A. Effects of the menopause, gender, and estrogen replacement therapy on vascular nitric oxide activity // J Clin Endocrinol Metab. 2000. Vol 85, pp. 1577–83.

9. Mendelsone M.E. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: 2005 update. Ed. A.R. Genazzani, J. Schenker, P.G. Artini, T. Simoncini. Human Reproduction. 12th World Congress. Venice, March 10–13, 2005, pp. 102–104.

Рецензенты:

Тотров И.Н., д.м.н., зав. кафедрой «Внутренние болезни 1», ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ;

Бурдули Н.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Внутренние болезни 5», ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 617.7-007.681:575.174.015.3

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФАКТОРОВ РОСТА С РАЗВИТИЕМ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Кириленко М.Ю.

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: 021085@list.ru

Сосудистая теория развития глаукоматозного процесса в настоящее время является наиболее распространенной. Одним из важнейших механизмов, поддерживающих кровоток в головке зрительного нерва (ГЗН) является ауторегуляция гемодинамики. Значительную роль в ауторегуляции кровообращения играет эндотелий, продуцирующий фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и инсулиноподобный фактор (IGF). Проведено исследование ассоциаций полиморфизмов эндотелиального (–460 T/C VEGF-A) и инсулиноподобного фактора роста (–G1245A IGF-1) с развитием первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Материалом для исследования послужила выборка из 453 индивидуумов: 252 больных первичной открытоугольной глаукомой и 191 человек контрольной группы. Анализ генетических полиморфизмов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. В результате проведенного комплексного анализа аллелей и генотипов исследуемых локусов факторов роста установлена ассоциация сочетания генотипа –1245GA IGF-1 и аллеля –460C VEGF-A с формированием предрасположенности к ПОУГ.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), ПЦР-анализ, полиморфизм генов, эндотелиальный фактор роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF)

RESEARCH OF POLYMORPHISMS OF GENES GROWTH FACTORS TO THE DEVELOPMENT OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Kirilenko M.Y.

Belgorod State National Research University, Belgorod, e-mail: 021085@list.ru

Vascular theory of development of the glaucomatous process is currently the most common. One of the most important mechanisms for maintaining blood flow to the optic nerve head is a hemodynamic autoregulation. Significant role in the autoregulation of blood flow plays endothelium producing endothelial (VEGF) and insulin-like (IGF) growth factors. We researched an analysis of association of polymorphisms of endothelial (–460 T/C VEGF-A) and insulin-like growth factor (-G1245A IGF-1) with a predisposition to primary open-angle glaucoma (POAG). Material for the study served as a sample of 453 individuals: 252 patients with primary open-angle glaucoma and 191 people in the control group. Analysis of genetic polymorphisms was performed by polymerase chain reaction (PCR) DNA synthesis. As a result of a comprehensive analysis of alleles and genotypes studied loci of growth factors established association of genotype combinations -1245GA IGF- 1 and allele –460C VEGF-A predisposition to the formation of POAG.

Keywords: primary open-angle glaucoma (POAG), PCR analysis, gene polymorphism, endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor (IGF)

Глаукома – группа хронических заболеваний глаз с различной этиологией, характеризующихся постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления (ВГД), вызванных нарушением оттока водянистой влаги, сопровождающихся оптической нейропатией, которая проявляется атрофией зрительного нерва (с экскавацией) и характерными изменениями поля зрения [1]. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – наиболее часто встречающаяся форма глаукоматозного процесса, составляет от 72,3 до 96,1 % всех видов глауком [2].

Предложены многочисленные теории патогенеза глаукомной оптической нейропатии (ГОН), в которых снижению кровотока, гипоксии и ишемии в головке зрительного нерва (ГЗН), т.е. сосудистым факторам отводится существенная роль [10]. Одним из важнейших механизмов, поддерживающих кровоток в ГЗН, является ауторегуляция кровообращения в питающих ее сосудах. При колебаниях перфузионного давления именно ауторегуляция контролирует гемодинамику. Значительную роль в ауторегуляции кровообращения играет эндотелий, продуцирующий ряд вазоактивных субстанций, среди которых наибольшее значение придается оксиду азота, эндотелину-1, фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) и инсулиноподобному фактор (IGF) [12].

Факторами роста (ФР) называют группу белковых молекул, индуцирующих синтез ДНК в клетке. Подобно гормонам эти факторы обладают широким спектром биологического действия на многие клетки – стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис и дифференцировку [7]. Установлено что важная роль в этиопатогенезе ПОУГ принадлежит ФР, регулирующим деление, миграцию клеток, экспрессию белка и продукцию ряда ферментов, а также участвующим в процессах репарации, стимулируя ангиогенез и пролиферацию клеток [3]. Гены ФР обладают высокой степенью полиморфизма и ассоциированы с риском развития различных хронических заболеваний [4–6, 13, 14].

Целью нашего исследования явилось изучение ассоциаций полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста (-460 T/C VEGF-A) и инсулиноподобного фактора роста (–G1245A IGF-1) у больных ПОУГ.

Материалы и методы исследования

Анализ полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста (–460 T/C VEGF-A) и инсулиноподобного фактора роста (–G1245A IGF-1) проводили у 453 индивидуумов: 252 больных первичной открытоугольной глаукомой и 191 человек контрольной группы. Среди больных ПОУГ мужчин было 125 (49,6%), женщин – 127 (50,4%) ($p > 0,05$). В контрольной группе распределение по полу было следующим: мужчины – 93 человека (48,7%), женщины – 98 (51,3%) ($p > 0,05$). Средний возраст больных составил 70,53 ± 8,43 лет (варьировался от 46 до 89 лет), в контрольной группе – 68,55 ± 10,57 лет (варьировался от 48 до 87 лет) ($p > 0,05$). Таким образом, группа контроля не отличалась от группы больных ПОУГ как по полу, так и по возрасту.

Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование индивидуумов изучаемых групп проводилось на базе офтальмологического отделения Областной клинической больницы Святителя Иоасафа г. Белгорода.

Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществлялось в лаборатории «Молекулярной генетики человека» медицинского факультета Белгородского государственного национального исследовательского университета. Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 4 мл, взятая из локтевой вены пробанда.

Забор венозной крови производили в пробирки с консервантом, содержащим 0,5 М раствор ЭДТА (pH = 8,0), тщательно перемешивали и хранили при температуре 4°С не более одной недели.

Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществлялось методом фенольно-хлороформной экстракции в два этапа. На первом этапе к 4 мл крови добавляли 30 мл лизирующего буфера, содержащего 320 г сахарозы, 1% тритон X-100, 5 мл $MgCl_2$, 10 мл трис-HCl (pH = 7,6). Полученную смесь перемешивали и центрифугировали при 4°С, 4000 об/мин. в течение 20 минут. После центрифугирования надосадочную жидкость сливали, осадок ресуспензировали. Затем прибавляли 4 мл ЭДТА-Soline, 400 мкл 10% SDS, 35 мкл протеиназы К (10 мг/мл) и инкубировали образец при 40°С в течение 16 часов.

На втором этапе из полученного лизата последовательно проводили экстракцию ДНК равными объемами фенола, фенол-хлороформа (1:1) и хлороформа с центрифугированием при 4000 об/мин. в течение 10 минут. После каждого центрифугирования производили отбор водной фазы. ДНК осаждали из раствора двумя объемами охлажденного 96% этанола. Сформированную ДНК растворяли в бидистиллированной, деионизованной воде и хранили при –20°С. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза (ПЦР) ДНК.

Анализ генетических полиморфизмов -460 T/C VEGF-A (rs 833061) и –G1245A IGF-1 (rs35767) проводили методом ПЦР синтеза ДНК на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов (для детекции методом TaqMan) [8, 11].

Для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди–Вайберга (HWE), использовали критерий χ^2. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеванию судили по величине отношения шансов (OR). Рассчитывался доверительный интервал (CI) – интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение рассматриваемого параметра.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA 6.0», «Microsoft Excel 2007», «APSampler/Cygwin».

Результаты исследования и их обсуждение

Изучено распределение полиморфных маркеров генов –460 T/C VEGF-A (rs833061), –G1245A IGF-1 (rs35767) больных ПОУГ и индивидуумов контрольной группы. Результаты анализа ассоциаций данных генетических маркеров с развитием первичной открытоугольной глаукомы представлены в таблице.

Исследование распределения генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов показало, что для всех изученных локусов в группе больных ПОУГ и в популяционной выборке эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Уровень аллельного разнообразия по изученным локусам составил: от $H_0 = 0,24$ – для локуса –G1245A IGF-1 до $H_0 = 0,49$ – для локуса –460 T/C VEGF-A среди больных ПОУГ и от $H_0 = 0,31$ – для локуса – G1245A IGF-1 до $H_0 = 0,51$ для локуса –460 T/C VEGF-A в популяционной выборке.

При сравнительном анализе частот генетических вариантов исследуемых полиморфных маркеров достоверных различий между больными ПОУГ и контрольной группой не выявлено ($p > 0,05$).

В результате проведенного комплексного анализа носительства сочетаний аллелей и генотипов исследуемых локусов факторов роста с помощью программного обеспечения APSampler [15], использующего метод Монте-Карло марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [9], установлена ассоциация сочетания генотипа –1245GA IGF-1 и аллеля –460C VEGF-A с формированием предрасположенности к первичной открытоугольной глаукоме. Выявлено, что среди больных ПОУГ частота данного сочетания составляет 24,89%, что в 1,5 раза превышает аналогичный показатель в контрольной группе (16,57%). Данная комбинация является фактором риска развития ПОУГ ($p = 0,03$; $OR = 1,67$, 95% CI 1,02-2,74).

Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации полиморфных маркеров генов факторов роста среди больных ПОУГ и в контрольной группе

Локусы, показатели			Контрольная группа (*n* = 191)	Больные ПОУГ (*n* = 252)
–460 T/C VEGF-A (rs833061)	ΣN		179	244
	$N_o(N_e)$	–460 TT	48 (46,77)	55 (56,10)
		–460 TC	87(89,46)	124 (121,80)
		–460 CC	44(42,77)	65 (66,10)
	$\chi^2_{(HWE)}$ (p)		0,13 (> 0,05)	0,08 (> 0,05)
	$H_o(H_e)$		0,49 (0,50)	0,51 (0,50)
–G1245A IGF-1 (rs35767)	ΣN		185	238
	$N_o(N_e)$	–1245 AA	9 (5,36)	7 (8,13)
		–1245 GA	45 (52,27)	74 (71,73)
		–1245 GG	131 (127,36)	157 (158,13)
	$\chi^2_{(HWE)}$ (p)		3,58 (> 0,05)	0,24 (> 0,05)
	$H_o(H_e)$		0,24 (0,28)	0,31 (0,30)

Примечания: ΣN – объем выборки; N_0 – наблюдаемое распределение генотипов; N_E – ожидаемое распределение генотипов; $\chi^2_{(HWE)}$ – показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди–Вайнберга; *p* – достигнутый уровень значимости для $\chi^2_{(HWE)}$; H_0 – наблюдаемая гетерозиготность; H_E – ожидаемая гетерозиготность.

Выводы

Генетические полиморфизмы эндотелиального (–460 T/C VEGF-A) и инсулиноподобного фактора роста (–G1245A IGF-1) ассоциированы с формированием заболевания, комбинация генетических вариантов –1245GA IGF-1 и –460C VEGF-A является фактором риска развития первичной открытоугольной глаукомы (OR = 1,67).

Список литературы

1. Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егорова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 824 с.

2. Нестеров А.П. Глаукома. – М.: Медицина, 2008. – 255 с.

3. Никитин Н.А., Кузбеков Ш.Р. Роль TGFβ в офтальмологии // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 3–9.

4. Рыжков И.И. Полиморфизм генов тканевых факторов роста и его влияние на развитие и клиническое течение идиопатического сколиоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Белгород, 2011. – 25 с.

5. Bidwell J., Keen L., Gallageher G. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 1. // Genes Immun. – 2001. – № 2. – P. 61–70.

6. Bloor C. A., Knight A. R., Ravindra K. Differential mRNA Expression of Insulin-like Growth Factor-1 Splice Variants in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164, № 2. – P. 265–272.

7. Ching Y.-H. The Use of growth factors and other humoral agents to accelerate and enhance burn wound healing / Y.-H. Ching, T. L. Sutton, Y. N. Pierpont // Journal of Plastic Surgery. – 2011. – № 11. – P. 429–449.

8. Ester W.A., van Meurs J.B., Arends N.J. The -G1245A IGF1 polymorphism is related with small head size and less brain sparing in small for gestational age born children // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – № 160 (4). – P. 549–55.

9. Favorov A.V. A Gibbs sampler for identification of symmetrically structured, spaced DNA motifs with improved estimation of the signal length / Favorov A.V., Gelfand M. S., Gerasimova A. V. // Bioinformatics. – 2005. – № 21. – P. 2240–2245.

10. Flammer J., Orgul S., Costa V. The impact of ocular blood flow in glaucoma // Prog. Ret. Eye Res. – 2002. – № 21. – P. 359–393.

11. Ray David, Mishra Manoj, Ralph Shirley Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. // Diabetes. 2004. № 53(3). P. 861–864.

12. Resch H., Garhofer G., Fuchsjager-Mayrl G. Endothelial dysfunction in glaucoma. // Acta Opthalmologica. – 2009. – № 87. – P. 4–12.

13. Rivera E. J., Goldin A., Fulmer N. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine // Journal of Alzheimer's Disease. – 2005. – P. 247–268.

14. Szaflik J.P., Wysocki T., Kowalski M. An association between vascular endothelial growth factor gene promoter polymorphisms and diabetic retinopathy // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 246. – № 1. – P. 39–43.

15. APSampler, Available at: http://sources.redhat.com/cygwin.

References

1. Egorov E.A. Glaukoma. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.A. Egorova. M.: GJeOTAR-Media, 2013. 824 p.

2. Nesterov A.P. Glaukoma. M.: Medicina, 2008. 255 p.

3. Nikitin N.A., Kuzbekov Sh.R. Rol' TGFβ v oftal'mologii // Citokiny i vospalenie. 2009. T. 8, no. 1. pp. 3–9.

4. Ryzhkov I.I. Polimorfizm genov tkanevyh faktorov rosta i ego vlijanie na razvitie i klinicheskoe techenie idiopaticheskogo skolioza: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Belgorod, 2011. 25 p.

5. Bidwell J., Keen L., Gallageher G. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 1. // Genes Immun. 2001. no. 2. pp. 61–70.

6. Bloor C. A., Knight A. R., Ravindra K. Differential mRNA Expression of Insulin-like Growth Factor-1 Splice Variants in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 164, no. 2. pp. 265–272.

7. Ching Y.-H. The Use of growth factors and other humoral agents to accelerate and enhance burn wound healing / Y.-H. Ching, T. L. Sutton, Y. N. Pierpont // Journal of Plastic Surgery. 2011. no. 11. pp. 429–449.

8. Ester W.A., van Meurs J.B., Arends N.J. The -G1245A IGF1 polymorphism is related with small head size and less brain sparing in small for gestational age born children // Eur. J. Endocrinol. 2009. no. 160 (4). pp. 549–55.

9. Favorov A.V. A Gibbs sampler for identification of symmetrically structured, spaced DNA motifs with improved estimation of the signal length / Favorov A.V., Gelfand M. S., Gerasimova A. V. // Bioinformatics. 2005. no. 21. pp. 2240–2245.

10. Flammer J., Orgul S., Costa V. The impact of ocular blood flow in glaucoma // Prog. Ret. Eye Res. 2002. no. 21. pp. 359–393.

11. Ray David, Mishra Manoj, Ralph Shirley Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. // Diabetes. 2004. no. 53(3). pp. 861–864.

12. Resch H., Garhofer G., Fuchsjager-Mayrl G. Endothelial dysfunction in glaucoma. // Acta Opthalmologica. 2009. no. 87. pp. 4–12.

13. Rivera E. J., Goldin A., Fulmer N. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine // Journal of Alzheimer's Disease. 2005. pp. 247–268.

14. Szaflik J.P., Wysocki T., Kowalski M. An association between vascular endothelial growth factor gene promoter polymorphisms and diabetic retinopathy // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008. Vol. 246. no. 1. pp. 39–43.

15. AR Sampler, Available at: http://sources.redhat.com/cygwin.

Рецензенты:

Чурносов М.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета, г. Белгород;

Сорокина И.Н., д.б.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.

УДК 616.1: 316.61: 001.8 (045)

МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЦИАЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В КОНТЕКСТЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО ПОДХОДА

[1]Кром И.Л., [2]Балева Е.С.

[1]ФГБО ВПО «Российский государственный социальный университет» Институт социального образования (филиал) РГСУ, Центр медико-социологических исследований, Саратов;
[2]ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, Саратов, e-mail: kromil@km.ru

Ишемическая болезнь сердца занимает ведущее место в структуре хронических неинфекционных заболеваний, является одной из причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира. Анализ социализации лиц в ситуации болезни представляется актуальным в условиях роста заболеваемости, инвалидизации больных, страдающих социально детерминированной патологией. В статье исследование социализации больных ишемической болезнью сердца осуществляется в контексте пространственного подхода. Исследование социализации лиц в ситуации болезни может быть осуществлено, по мнению авторов, как анализ особого социального пространства – пространства социализации. Пространство социализации выступает в качестве относительно автономного фрагмента социального пространства. Авторами предпринята попытка создания объяснительной модели социализации, основанной на анализе взаимодействия различных уровней и полей социального пространства. Применение данной категории позволяет показать единство функционирования субъекта и социума.

Ключевые слова: пространственный подход, социальное пространство, антропогенное пространство, социализация, ишемическая болезнь сердца, адаптивные барьеры, личностный потенциал, ситуация болезни

MEDICAL-SOCIOLOGICAL RATIONALE OF THE SOCIALIZATION OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN THE CONTEXT OF SPATIAL APPROACH

[1]Krom I.L., [2]Baleva E.S.

[1]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Russian State Social University», Institute of Social Education (branch) of Russian State Educational Institution, Centre for Medical-Sociological Studies, Saratov;
[2]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky», Saratov, e-mail: kromil@km.ru

Coronary heart disease takes a leading place in the structure of chronic noninfectious diseases; it is one of the causes of morbidity, disability and mortality in most countries of the world. Analysis of the socialization of persons in the situation of disease is submitted actual in the conditions of growing of morbidity, disability of patients suffering from socially determined diseases. In the article the study of socialization of the patients with coronary heart disease is carried out in the context of spatial approach. The study of socialization of the persons in the situation of the disease can be carried out, according to the authors, as the analysis of a specific social space – the space of socialization. The space of socialization acts as a relatively autonomous fragment of social space. The authors attempt to create an explanatory model of socialization based on the analysis of the interaction of various levels and fields of social space. Application of this category allows to show the unity of functioning of the subject and society.

Keywords: spatial approach, social space, anthropogenic space, socialization, coronary heart disease, adaptive barriers, personal potential, the situation of the disease

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место в структуре хронических неинфекционных заболеваний, является одной из причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира. ИБС – мультифакторное заболевание, варианты течения и клинические исходы которого определяются ассоциируемостью предикторов. Анализ предикторов медико-социального прогноза и перспектив социализации больных ИБС представляется актуальным.

В исследование социализации больных ИБС включены на основе случайной выборки лица мужского и женского пола трудоспособного возраста (женщины до 55 и мужчины до 60 лет), страдающие ИБС. Диагноз был поставлен на основании критериев, разработанных экспертами Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов (2000 г.) и основывался на жалобах, анамнестических, клинических данных, результатах инструментального обследования.

238 наблюдавшихся нами больных ИБС перенесли инфаркт миокарда, причем в 46% случаях это был Q инфаркт миокарда. Диагноз инфаркта миокарда был подтверждён при комплексном клинико-инструментальном обследовании больных в стационарах Саратовской области. Наибольшее число больных (81,92%) имели среднее образование,

в большинстве случаев (53,62%) больным установлена группа инвалидности. В 11 случаях больные были направлены на медико-социальную экспертизу после повторного инфаркта миокарда, что объяснялось более тяжелым течением повторного инфаркта миокарда, развитием у больных острой, а затем хронической сердечной недостаточности. Чаще инфаркт миокарда переносили лица мужского пола (86%). У большинства больных в постинфарктном периоде отмечена стенокардия. ИБС стенокардия напряжения II–III функционального класса диагностирована у 7% больных, стенокардия напряжения III и III–IV функционального класса – у 93% больных.

Социализация рассматривается в качестве базовой, формообразующей характеристики современного общества [1, с. 19]. Исследование социализации больных ИБС осуществляется нами в рамках пространственного подхода, трактующего социализацию как процесс взаимодействия личности и социального пространства через усвоение субъектом определённых знаний, ценностей, установок, ролей, статусных характеристик, действий и функций, присущих социальным группам, социальным институтам, социуму и позволяющих ему (*субъекту*) активно функционировать в общественных отношениях [2].

Исследование социализации лиц в ситуации болезни может быть осуществлено как анализ особого социального пространства – пространства социализации. Категорию «социальное пространство» разрабатывал П. Сорокин, основываясь на концепции социальной стратификации и социальной мобильности. В соответствии с последней выдвигался тезис о существовании некой системы координат, посредством которой можно измерить положение различных социальных групп и тем самым очертить пределы социального пространства [3, с. 369].

П. Бурдье отмечал многомерность социального пространства: «можно изобразить социальный мир в форме многомерного пространства, построенного по принципам дифференциации и распределения, сформированным совокупностью действующих свойств в рассматриваемом социальном универсуме» [4, с. 120].

Социальное пространство «есть пространство статусных различий, ролевых экспектаций, форм социальной идентификации, институционализации социального взаимодействия» [5, с. 122]. Выступая в качестве относительно автономного фрагмента социального пространства, пространство социализации является пространством антропогенным [6, с. 88].

Антропогенные пространства неразрывно связаны с феноменом человеческой телесности. Наиболее ярко связь между антропогенным пространством и телесностью можно проследить на примере человеческих пространств на уровне отдельных субъектов. К основным источникам организации и ограничениям антропогенного пространства помимо человеческого тела относится субъективная сфера. При наличии соматических патологий она представлена внутренней картиной болезни, через которую воспринимается вся пространственная реальность болезни.

Влияние внутренней картины болезни на эффективность социализации, социальный прогноз больных соматическими заболеваниями рассматривается в концепции внутренней картины болезни (проф. А.Р. Лурия, 1929 г.). В.В. Николаева дополнила схему внутренней картины болезни эмоциональным и мотивационным компонентами, дифференцирующими опосредованную, психологическую сторону болезни [7]. Предложенная схема учитывает весьма важный факт: болезнь – это не только болезненные ощущения и их переживания, но и изменения мотивации.

Р.М. Войтенко [8] выделяет следующую систему факторов, обусловливающих внутреннюю картину болезни: биологические факторы; социогенные (изменение роли больного в семье, референтной группе, изменение отношения окружающих к больному); аутопсихологические (снижение самооценки, потеря жизненной перспективы, чувство неполноценности, беспокойство за свою судьбу и судьбу родных и близких).

По мнению М.М. Орловой [9], в основе внутренней картины болезни лежит самосознание человека и механизмы социально-психологической адаптации. Переживание индивидом своего здоровья или болезни формируется в рамках его жизненного опыта и позволяет ориентироваться в своем состоянии. Понятие внутренней картины болезни рассматривается М.М. Орловой как субъективное отражение болезни в сознании здорового или больного человека. Этот подход остается, по мнению автора, одним из наиболее продуктивных в этом отношении.

Попытка объективизации внутренней картины болезни предпринята нами при оценке качества жизни больных ИБС, отражающего субъективную оценку больным своего состояния. Исследование качества жизни проводилось с использованием международного опросника WHOQOL-100 (ВОЗ КЖ-100). Полученные результаты подтверждают, что величина показателя качества жизни, вычисленного на основании

оценок самого больного, как выяснилось, коррелирует с рядом объективных характеристик, в том числе устанавливаемых в ходе инструментального обследования больных [10].

Полученные результаты показали, что качество жизни следует рассматривать как самостоятельный и объективный многофакторный показатель, отражающий состояние больных вследствие соматического заболевания. Проведённый математический анализ подтвердил существенность статистической зависимости суммарного показателя качества жизни от клинических характеристик, являющихся предикторами клинического прогноза у данной категории больных. Была доказана прогностическая значимость показателя качества жизни.

Социализация является базовым условием для социальной адаптации. Адаптация относится к хорошо организованным способам справляться с типичными проблемами, к приемам, которые кристаллизуются путем последовательного ряда приспособлений.

М.В. Ромм различает адаптивные ситуации по признаку модальности субъекта взаимодействия:

1. Взаимодействия на уровне «личность-личность» (микроуровневая адаптивная ситуация) характерны для широкого круга индивидов интеллектуального, психологического типа. Не выходят за рамки интересов отдельной личности. Определяющим в адаптивной ситуации данного типа является межличностный характер взаимодействий.

2. Взаимодействия на уровне «социальная группа-личность» (мезоуровневая адаптивная ситуация) выходят за рамки интересов отдельной личности и свойственны всем ситуациям смешанного социально-психологического типа.

3. Взаимодействия на уровне «общество-личность» (макроуровневая адаптивная ситуация) затрагивает интересы социума в целом. Изменения в данной ситуации могут быть спровоцированы войнами, революциями, государственными реформами и т.п. [11, с. 101].

Адаптивные ситуации могут быть простыми и сложными. Простая адаптивная ситуация возникает при изменении одного или нескольких параметров реальной ситуации (т.е. ситуация, которую субъект оценивает как привычную и не требующую приспособления). Изменения проявляются на индивидуально-личностном уровне и связаны с переменой установок, мотивации, обретением новой социальной роли и т.д.

Сложная адаптивная ситуация возникает при изменениях в образе жизни, моральных нормах и нравственных ценностях общества.

М.В. Ромм [11] предполагает существование трех видов адаптивных ситуаций, имея в виду их ориентации, степени и направленности их влияния на процесс и итог адаптации личности:

1. Позитивная адаптивная ситуация стимулирует прогрессивное развитие и отличается совпадением колебаний, благоприятных для адаптации, а также включает в себя ситуативные влияния, активизирующие ее процесс;

2. Нейтрально-адаптивная ситуация без выраженной позитивной или негативной направленности;

3. Негативная адаптивная ситуация отличается наличием нескольких или комплекса негативных факторов, препятствующих адаптации.

Одна и та же ситуация способна оказать на субъекты различное влияние, которое связано с индивидуальной реакцией на социальную реальность, зависящей от возрастных, интеллектуальных, психологических и других особенностей. В результате этого всегда имеется некоторое несовпадение между объективным характером адаптивной ситуации и ее субъективным восприятием. Ч.А. Томас писал, что «…среда, которая на него (*субъекта)* влияет и к которой он адаптируется, это его мир, а не объективный мир науки, природы и общества… Индивидуальный субъект реагирует только на данное в его собственном опыте, а его опыт включает в себя не то, что объективный наблюдатель может обнаружить в части мира, доступной индивиду, но только то, что обнаруживает там сам индивид» [12, с. 65].

Важнейшим элементом адаптивной ситуации являются адаптивные барьеры, которые «отражают систему объективных и субъективных внутренних и внешних факторов, тормозящих адаптацию личности к разноуровневым адаптивным ситуациям либо препятствуют ей» [12, с. 104]. В качестве основных адаптивных барьеров рассматриваются возрастной, эмоционально-психологический, мировоззренческий, знаковый, тезаурусный, контрсуггестивный, ситуативный (включающий в себя наибольшее количество переменных, непосредственно влияющих на приспособительные процессы в социуме). Среди перечисленных в наибольшей степени к возникающим в ходе социализации лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, адаптивным барьерам относятся:

1) психологический (личностный), определяемый, в частности, состоянием когнитивных функций субъекта;

2) ситуативный, связанный с качественной спецификой адаптирующей социальной среды [11, с. 100].

Особенностью больных ишемической болезнью сердца является существование соматических барьеров, обусловленных ограничением жизнедеятельности вследствие заболевания.

Особый интерес заслуживает попытка создания модели, связывающей различные уровни социального пространства с индивидуальными социальными фактами [13]. По мнению Г. Штайнкампа, элементы в причинной цепи от положения в системе социального неравенства до индивидуальной болезни и продолжительности жизни представлены на различных уровнях социального пространства, расставленного в многоуровневой модели. В указанной цепи более высокий уровень определяет релевантные условия для других уровней. На высшем уровне (макроуровень) – социальная стратификация определяет неравные условия жизни и жизненные шансы. Средний (мезо-) уровень охватывает конкретные жизненные обстоятельства, в которых проявляется действие неодинаковых нагрузок и ресурсов. На нижнем (микро-) уровне фиксируется процесс взаимоотношения индивида с нагрузками и ресурсами.

В процессе социализации субъекта в условиях соматических ограничений формируются как элементы конкретного уровня, так и структурные связи между ними. Поэтому исследование содержания уровней требует определенной ретроспективы и соотнесения с ситуацией болезни.

Анализ социализации больных ИБС проводится нами в контексте реализации субъектом личностного потенциала. Проблема личностного потенциала неоднократно обсуждалась в литературе. По мнению Л. Фиглина, личностный потенциал, определяемый рядом объективных и субъективных факторов, оптимальностью их сочетания, можно оценить как процесс сущностной самореализации в различных формах жизнедеятельности, прежде всего в трудовой, профессиональной, процесс формирования определенного социального образа и индивидуального стиля жизни субъекта и его качества жизни [14]. Характер сложного процесса, конструирующего жизнедеятельность личности в социальном пространстве, формируется ценностной структурой, будучи в то же время отражением внешних условий и факторов, в различной степени влияющих на его развитие. Личностный потенциал имеет известную социальную обусловленность. Взаимодействие когнитивных возможностей и мотивационной направленности определяет уровень социальной активности личности.

Нами предпринята попытка определения личностного потенциала как габитуса. Габитус по П. Бурдье – это усвоенные субъектом социальные установки, которые включают социально сложившееся отражение «реального мира», обладают собственной конструирующей силой [4]. По мере изменения позиций субъекта в социальном пространстве меняются и диспозиции, социальные установки, определяющие габитус субъекта. Согласно Бурдье, габитус представляет собой системы моделей: воспроизводства поведения и восприятия и оценки поведения. Использование данных моделей отражает социальную позицию субъекта. Авторская концепция личностного потенциала позволяет согласиться с утверждением Л. Яковлева о социализации как процессе реализации личностного потенциала, развитии субъекта во взаимодействии с окружающим его миром [15, с. 105].

Исследование перспектив социального функционирования больных ИБС предполагает введение дефиниции личностного потенциала. Авторская концепция личностного потенциала предполагает его определение как габитус, но в отличие от habitus- понятия, используемого в медицине для обозначения телосложения, габитус, как определил его П. Бурдье, – социальная структура когнитивных и мотивационных систем, позволяющих действовать в социальном мире. Усвоение субъектом социальных установок, включающих социально сложившееся отражение «реального мира», связано с состоянием когнитивных функций, в частности, с мышлением в качестве процесса, связывающего субъект и общество в ходе взаимодействия.

В современной науке существует два альтернативных подхода в оценке функционирования личности в социальной системе. Один рассматривает отдельных индивидов как элементы социального пространства, действия которых детерминированы их положением в социальной системе. Другой подход определяет их социально активными, «рациональными акторами». Исходя из последней позиции, активность в процессе социализации во многом определяется его преморбидными и коморбидными личностными характеристиками.

Социальное пространство лиц в условиях болезни обозначено как пространство антропогенное.

Исследовательские перспективы предложенной пространственной методологии опираются на изучение объективных и субъективных условий формирования

изменений личности, складывающихся в ходе соматического заболевания, предполагают анализ всей совокупности условий развития личности, той объективной ситуации развития, в которую ставит человека хроническое соматическое заболевание.

Список литературы

1. Арон Р. Этапы развития социологической мысли. – М.: Прогресс Универс, 1993. – 606 с.

2. Хайруллина Ю.Р. Социализация личности в условиях трансформации российского общества. – Казань: ИСЭПН АНТ, 1998. – 370 с.

3. Сорокин П.А. Человек, цивилизация, общество. – М.: Политиздат, 1992. – 542 с.

4. Бурдье П. Начала = Choses dites: пер. с фр. – М.: Socio-Logos, 1994. – 285 с.

5. Пространство и время социальных изменений / В.Н. Ярская и др. – М.: Саратов: Научная книга, 2004. – 280 с.

6. Антропогенное пространство как социально-философская категория // Саратовский научно-медицинский вестник. Альманах. – 2002. – № 1 (1).

7. Николаева В.В. Психологические аспекты рассмотрения внутренней картины болезни // Психологические проблемы психогигиены, психопрофилактики и медицинской деонтологии. – Л., 1976. – С. 95–98.

8. Войтенко Р.М. Психологические аспекты болезни и инвалидности: Значение в клинике и экспертизе трудоспособности : метод. пособие. – Таллин: Валгус, 1981. – 48 с.

9. Орлова М.М. Внутренняя картина болезни как частный случай социально-психологической адаптации в трудной жизненной ситуации: сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. / РГСУ. – Саратов, 2008. – С. 237–243.

10. Кром И.Л. Медико-социологическая концептуализация феномена инвалидности при болезнях системы кровообращения: дис. … д-ра мед. наук. – Волгоград, 2007. – 275 с.

11. Ромм М.В. Адаптация личности в социуме. – Новосибирск: Наука, 2002. – 272 с.

12. Цит. по: Ионин Л.Г. Понимающая социология (Историко-критический анализ). – М.: Наука, 1979. – 207 с.

13. Штайнкамп Г. Смерть, болезнь и социальное неравенство // Журнал социологии и социальной антропологии. – 1999. – № 1(5). – С. 136–137.

14. Фиглин Л.А. Социальное управление и развитие на основе качества: дис… д-ра социол. наук. – Саратов, 2003. – 412 с.

15. Яковлев Л.С. Пространство социализации: дис. … д-ра социол. наук. – Саратов, 1998. – 396 с.

References

1. Aron R. Jetapy razvitija sociologicheskoj mysli. M.: Progress Univers, 1993. 606 p.

2. Hajrullina Ju.R. Socializacija lichnosti v uslovijah transformacii rossijskogo obshhestva. Kazan': ISJePN ANT, 1998. 370 p.

3. Sorokin P.A. Chelovek, civilizacija, obshhestvo. M.: Politizdat, 1992. 542 p.

4. Burd'e P. Nachala = Choses dites: per. s fr. M.: Socio-Logos, 1994. 285 p.

5. Prostranstvo i vremja social'nyh izmenenij / V.N. Jarskaja [i dr.]. M.: Saratov: Nauchnaja kniga, 2004. 280 p.

6. Antropogennoe prostranstvo kak social'no-filosofskaja kategorija // Saratovskij nauchno-medicinskij vestnik. Al'manah. 2002. no. 1 (1).

7. Nikolaeva V.V. Psihologicheskie aspekty rassmotrenija vnutrennej kartiny bolezni // Psihologicheskie problemy psihogigieny, psihoprofilaktiki i medicinskoj deontologii. L., 1976. pp. 95–98.

8. Vojtenko R.M. Psihologicheskie aspekty bolezni i invalidnosti: Znachenie v klinike i jekspertize trudosposobnosti : metod. posobie. Tallin : Valgus, 1981. 48 p.

9. Orlova M.M. Vnutrennjaja kartina bolezni kak chastnyj sluchaj social'no-psihologicheskoj adaptacii v trudnoj zhiznennoj situacii: sb. st. mezhdunar. nauch.-prakt. konf. / RGSU. Saratov, 2008. pp. 237–243.

10. Krom I.L. Mediko-sociologicheskaja konceptualizacija fenomena invalidnosti pri boleznjah sistemy krovoobrashhenija: dis. … d-ra med. nauk. Volgograd, 2007. 275 p.

11. Romm M.V. Adaptacija lichnosti v sociume. Novosibirsk: Nauka, 2002. 272 p.

12. Cit. po: Ionin L.G. Ponimajushhaja sociologija (Istoriko-kriticheskij analiz). M.: Nauka, 1979. 207 p.

13. Shtajnkamp G. Smert', bolezn' i social'noe neravenstvo // Zhurnal sociologii i social'noj antropologii. 1999. no. 1(5). pp. 136–137.

14. Figlin L.A. Social'noe upravlenie i razvitie na osnove kachestva : dis… d-ra sociol. nauk. Saratov, 2003. 412 p.

15. Jakovlev L.S. Prostranstvo socializacii: dis. … d-ra sociol. nauk. Saratov, 1998. 396 p.

Рецензенты:

Андриянова Е.А., д.соц.н., профессор, зав. кафедрой философии, гуманитарных наук и психологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Еругина М.В., д.м.н., зав кафедрой организации здравоохранения, общественного здоровья и медицинского права, проректор по лечебной работе, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 25.12.2013.

УДК 616.248-079.4:575.117.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

[1]Куликов Е.С., [1]Огородова Л.М., [2]Фрейдин М.Б., [1]Салтыкова И.В., [1]Деев И.А., [1]Селиванова П.А.

[1]ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com;
[2]ФГБУ НИИ медицинской генетики СО РАМН, Томск, e-mail: mfreidin@rambler.ru

Введение. В настоящее время доминирующие механизмы тяжелой формы и терапевтической резистентности при астме пока не определены. Целью нашего исследования была оценка дифференциальной экспрессии генов при тяжелой бронхиальной астме. Методы. Проведено проспективное интервенционное исследование в параллельных группах с продолжительностью лечебного периода 24 недели. Апостериорно в соответствии с критериями ATS группа пациентов с тяжелой астмой была разделена на терапевтически чувствительных и резистентных пациентов. Глобальный уровень экспрессии генов определен в лимфоцитах периферической крови с помощью микрочипа Affymetrix HuGene ST1.0. Результаты. Исходно в сравниваемых группах больных БА идентифицированы 1388 генов, экспрессия которых статистически значимо различалась. К окончанию периода наблюдения (24 недели) на фоне базисной противовоспалительной терапии их количество достигло 4041 гена. Также к окончанию лечебного периода зарегистрировано 1209 генов, характеризующихся отличием в уровне экспрессии у больных ТРБА по сравнению с пациентами других сравниваемых групп. Заключение. Исходно сравниваемые группы характеризуются различными профилями экспрессии генов, а в течение периода наблюдения на фоне базисной противовоспалительной терапии эти различия нарастают преимущественно за счет изменения экспрессии в группе ТРБА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, терапия, тяжелая бронхиальная астма, терапевтическая резистентность, экспрессия генов

COMPARATIVE EVALUATION OF DIFFERENTIAL GENE EXPRESSION IN SEVERE ASTHMA

[1]Kulikov E.S., [1]Ogorodova L.M., [2]Freydin M.B., [1]Saltikova I.V., [1]Deev I.A., [1]Selivanova P.A.

[1]Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com;
[2]Research Institute of Medical Genetics SB RAMS, Tomsk, e-mail: mfreidin@rambler.ru

Background and objective: The leading mechanisms and causes of severe and therapy resistant asthma are poorly understood. The aim of this study was to define differential gene expression in severe asthma. Methods: Performed 24-week prospective interventional study in parallel groups. Severe asthma patients was aposterior divided at therapy sensitive and resistant patients according to ATS criteria. Global transcriptome profile was characterized using the Affymetrix Hu Gene ST1.0 chip. Results: 1388 genes were differentially expressed in one or several compared groups – mild, severe and therapy resistant asthma. At the end of treatment period (basis therapy) amount of differentially expressed genes were 4041. 1209 genes were differentially expressed in therapy resistant asthma compare to other groups, these result supported the view that therapy resistant asthma characterized by a unique set of genes compared with the other two groups. Conclusion: Mild, severe and therapy resistant asthma characterized by different gene expression profiles and during treatment period these differences increased, predominantly in therapy resistant asthma group.

Keywords: bronchial asthma, therapy, severe bronchial asthma, therapy resistance, gene expression

Тяжелая астма составляет 18% в общей структуре заболевания [4]. Наряду с высокими показателями потребления ресурсов здравоохранения тяжелая бронхиальная астма (БА) ассоциирована с частыми жизнеугрожающими состояниями и высоким риском смерти, что позволяет отнести ее к одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [2].

В течение последнего десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении молекулярных механизмов тяжелой БА. Так, в многочисленных доказательных исследованиях определены наиболее вероятные причинные факторы и молекулы, лежащие в основе формирования тяжелой БА и терапевтической резистентности, которые могли бы быть использованы как в диагностических целях, так и стать новыми таргетными мишенями терапии БА [8].

В то же время утверждать, что сегодня имеется полное понимание механизмов формирования тяжелой астмы и терапевтической резистентности, не представляется возможным.

Большинство опубликованных исследований обладает рядом ограничений, во-первых, они разнородны по своим целям и задачам, выполнены на неоднородных выборках пациентов с точки зрения степени тяжести и/или уровне контроля болезни субъектов, все это не позволяет объединить результаты этих исследований и сформировать полную теоретическую концепцию.

Во-вторых, опубликовано ограниченное количество работ, в которых в качестве

субъектов выступали пациенты с тяжелой терапевтически резистентной БА или представители фенотипов тяжелой астмы.

В этой связи представляется актуальным планирование и выполнение транскриптомного исследования тяжелой астмы, которое позволит оценить профили экспрессии генов, что даст возможность определить механизмы формирования терапевтической резистентности.

Материалы и методы исследования

Было спланировано и проведено по единому протоколу проспективное интервенционное исследование в параллельных группах с продолжительностью лечебного периода 24 недели. Протокол исследования был разработан в соответствии со стандартом ICH GCP и прошел этическую экспертизу.

Диагноз БА был установлен в соответствии с критериями GINA [1]. Было сформировано 2 группы пациентов – легкая персистирующая и тяжелая БА. Клиническое течение заболевания на момент включения в исследование в соответствии с критериями контроля должно было быть расценено как неконтролируемое. В рамках исследования в соответствии с протоколом пациенту назначались следующие фармакотерапевтические режимы: легкая персистирующая БА – флутиказона пропионат (ФП) 250 мкг/сут, тяжелая астма – сальметерол/ФП – 1000 мкг/сут по ФП.

По окончании лечебного периода, в соответствии с оценкой эффективности терапии и критериями ATS (2000), группа пациентов с тяжелой БА апостериорно разделена на терапевтически чувствительных (ТЧБА) и резистентных пациентов (ТРБА) [6]. Клиническая характеристика представлена в таблице.

Глобальный уровень экспрессии генов определен в лимфоцитах периферической крови у исследованных больных с помощью микрочипа Affymetrix HuGene ST1.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA), содержащего пробы для 28875 генов. Выделение РНК, пробоподготовку, гибридизацию и сканирование микрочипов проводили в соответствии с протоколами Affymetrix. Гибридизация, окрашивание, промывка и сканирование микрочипов выполнена с помощью устройства GeneTitan. Полученные после сканирования изображения микрочипов конвертировали в экспрессионные сигналы с помощью программного обеспечения компании Affymetrix. Эти файлы затем использовали для оценки качества мечения и гибридизации микрочипов, а также препроцессинга, включающего коррекцию на фон, квантильную нормализацию и суммирование экспрессионных сигналов с помощью программы Affymetrix Power Tools 1.12.0. Последующий анализ проводили в программной среде R. Уровень экспрессии генов в различных группах сравнивали путем построения линейных моделей с помощью пакета limma [7], включая анализ линейных контрастов между сравниваемыми группами (легкая БА, ТЧБА, ТРБА). Поправку на множественные сравнения проводили с помощью подхода False Discovery Rate (FDR) [3].

Для построения перечня генов с дифференциальной экспрессией значение $p < 0,05$ после поправки на множественные сравнения расценивали как статистически значимое в любом из трех сравниваемых контрастов.

Клиническая характеристика групп сравнения

Показатель	Легкая БА ($n = 5$)	ТЧБА ($n = 20$)	ТРБА ($n = 20$)
Возраст (лет)	53,80 ± 0,97	47,15 ± 3,20	51,40 ± 2,52
Кол-во дневных симптомов за последние 7 дней	6,00 ± 1,97	12,45 ± 1,51	21,35 ± 2,13*
Кол-во ночных симптомов за последние 7 дней	0,80 ± 0,20	2,55 ± 0,47	5,05 ± 1,15
Стаж заболевания (лет)	9,00 ± 2,24	9,75 ± 1,94	16,65 ± 1,88*
Частота вызовов скорой помощи за последние 12 мес.	–	0,15 ± 0,15	2,60 ± 1,23*
ОФВ1 (%)	99,36 ± 5,57	68,10 ± 1,89	61,97 ± 1,97*
PC20 (мг/мл)	4,01 ± 3,01	0,06 ± 0,00	0,06 ± 0,00
АСТ-тест (балл)	20,40 ± 0,98	15,30 ± 0,58	12,40 ± 0,89*

Примечание. * – $p < 0,05$ – в сравнении с ТЧБА.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ транскриптома образцов идентифицировал 1388 генов, экспрессия которых статистически значимо отличалась между сравниваемыми группами.

Согласно полученным данным, наибольшее число генов со специфичной дифференциальной экспрессией зарегистрировано между ТРБА и легкой персистирующей БА ($n = 1201$). Значительно меньшее количество генов со специфичной экспрессией зарегистрировано при сравнении ТЧБА и ТРБА ($n = 18$), а также ТЧБА и легкой БА ($n = 49$).

Для 43 генов установлены различия в уровне экспрессии одновременно при сравнении ТЧБА и ТРБА, а также резистентной формой и легкой БА. Таким образом, ТРБА специфическим образом характеризуется отличием в уровне экспрессии 43 генов от других исследованных групп. Также по результатам проведенного анализа установлено, что ТЧБА и легкая персистирующая астма характеризуются отличием в уровне экспрессии 22 и 55 генов соответственно (рис. 1).

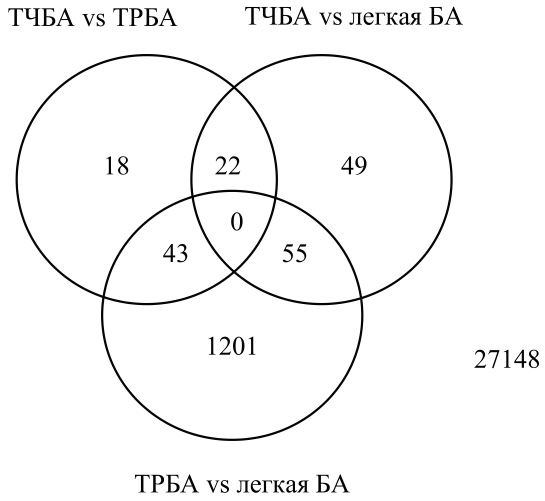


Рис. 1. Количество генов с отличающейся экспрессией на Визите 1 ($p < 0,05$)

Анализ транскриптома образцов, полученных на Визите 4 (24 недели терапии), идентифицировал 4041 ген, экспрессия которых статистически значимо различалась между сравниваемыми группами.

Согласно полученным данным, наибольшее число генов со специфичной дифференциальной экспрессией зарегистрировано между ТЧБА и ТРБА ($n = 1664$). Меньшее количество генов со специфичной экспрессией зарегистрировано между ТРБА и легкой БА ($n = 1035$) и ТЧБА и легкой БА ($n = 39$).

Для 1209 генов установлены различия в уровне экспрессии одновременно при сравнении ТЧБА и ТРБА, а также ТРБА и легкой БА. Таким образом, ТРБА специфическим образом характеризуется отличием в уровне экспрессии 1209 генов от других исследованных групп. Также по результатам проведенного анализа установлено, что ТЧБА и легкая персистирующая астма характеризуются отличием в уровне экспрессии 44 и 45 генов соответственно (рис. 2).

Заключение

В рамках данного исследования исходно в сравниваемых группах больных БА идентифицированы 1388 генов, экспрессия которых статистически значимо различалась. Необходимо отметить, что такая «количественная» характеристика различий сопоставима с результатами исследования Orsmark-Pietras C., проведенного в 2013 году, которое выполнено на детской популяции [5].

Наблюдаемые в нашем исследовании различия в количестве генов со специфичной экспрессией, вероятно, могут свидетельствовать о том, что легкая и тяжелая форма болезни отличаются большим количеством возможных механизмов, лежащих в основе формирования тяжести, а в основе формирования терапевтической резистентности в группе тяжелой астмы лежит значительно меньшее количество вероятных механизмов.

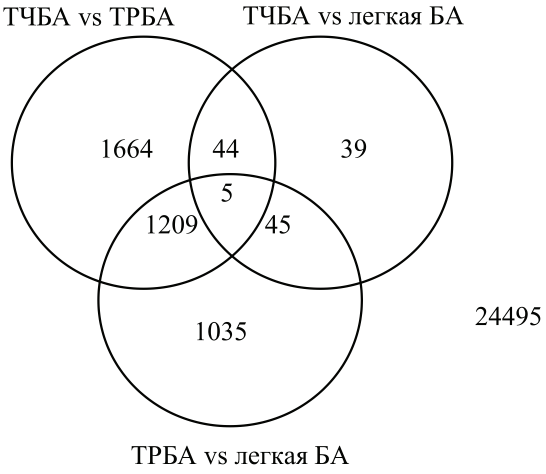


Рис. 2. Количество генов с отличающейся экспрессией на Визите 4 (24 недели) ($p < 0,05$)

В течение периода наблюдения (24 недели) общее количество генов с дифференциальной экспрессией изменялось и к окончанию периода наблюдения на фоне базисной противовоспалительной терапии их количество достигло 4041 гена. Необходимо отметить, что к окончанию лечебного периода зарегистрировано 1209 генов, характеризующихся отличием в уровне экспрессии у больных ТРБА по сравнению с пациентами других сравниваемых групп.

Полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что исходно сравниваемые группы характеризуются различными профилями экспрессии генов, а в течение периода наблюдения на фоне базисной противовоспалительной терапии эти различия нарастают преимущественно за счет изменения экспрессии в группе ТРБА.

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с., ил.

2. Чучалин А.Г., Пыжева Е.С., Колганова Н.А. Социально-экономическая значимость заболеваемости бронхиальной астмой и ее стоимостное определение // Экономика здравоохранения. – 1997. – № 4–5. – С. 29–37.

3. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // J R Stat Soc B. – 1995. – 57. P 289–300.

4. Bergquist P., Crompton G.K. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study // Eur Respir J. – 2001. – Jul;18(1). – P. 248.

5. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R. et al. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics // Eur Respir J. – 2013. – 42(1). – P. 65–78.

6. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions // American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – Dec;162(6). – P. 2341–2351.

7. Smyth, G. K. (2005). Limma: linear models for microarray data. In: Bioinformatics and Computational Biology Solutions using R and Bioconductor, R. Gentleman, V. Carey, S. Dudoit, R. Irizarry, W. Huber (eds.), Springer, New York, P. 397–420.

8. Voelkel N., Spiegel S. Why is effective treatment of asthma so difficult? An integrated systems biology hypothesis of asthma // Immunol Cell Biol. – 2009. – 87 (8). – P. 601–605.

References

1. Global'naja strategija lechenija i profilaktiki bronhial'noj astmy / Pod red. A.S. Belevskogo. M.: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, 2012. 108 P., illustrated.

2. Chuchalin A.G., Pyzheva E.S., Kolganova N.A. Jekonomika zdravoohranenija. 1997. no. 4–5. pp. 29–37.

3. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // J R Stat Soc B. 1995. 57. pp. 289–300.

4. Bergquist P., Crompton G.K. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study // Eur Respir J. 2001. Jul;18(1). pp. 248.

5. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R. et al. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics // Eur Respir J. 2013. 42(1). pp. 65–78.

6. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions // American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 2000. Dec; 162(6). pp. 2341–2351.

7. Smyth G.K. (2005). Limma: linear models for microarray data. In: Bioinformatics and Computational Biology Solutions using R and Bioconductor, R. Gentleman, V. Carey, S. Dudoit, R. Irizarry, W. Huber (eds.), Springer, New York, pp. 397–420.

8. Voelkel N., Spiegel S. Why is effective treatment of asthma so difficult? An integrated systems biology hypothesis of asthma // Immunol Cell Biol. 2009. 87 (8). pp. 601–605.

Рецензенты:

Кобякова О.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск;

Федорова О.С., д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.

УДК 616.36-004: 616.149-008.341.1

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА LBP И sCD_{14} ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р., Волошина О.А.

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru

У 120 больных циррозом печени проведено исследование крови на содержание липополисахаридсвязывающего белка и растворимого кластера дифференцировки. Изменения данных показателей варьируются в большом диапазоне и могут возрастать у больных циррозом печени в среднем в 3–5 раз. Уровень факторов неспецифического иммунитета в целом превышает нормальные значения у 88% и 87% обследованных пациентов и его содержание в крови зависит от активности печеночного процесса, выраженности печеночно-клеточной недостаточности и проявлений портальной гипертензии. Наличие асцита и варикозно расширенных вен пищевода III–IV ст. в большей мере оказывали влияние на содержание изучаемых показателей, что вероятно, связано с наличием обширной сети порто-кавальных анастомозов и сбросом крови с эндотоксинами по ним в общий кровоток со стимуляцией эндотоксинового иммунитета.

Ключевые слова: цирроз печени, липополисахаридсвязывающий белок, растворимый кластер дифференцировки, портальная гипертензия

THE SIGNIFICANCE OF THE FACTORS OF NONSPECIFIC IMMUNITY LBP AND sCD14 AT CIRRHOSIS OF THE LIVER

Levitan B.N., Kasyanova T.R., Voloshina O.A.

Astrakhan State Medical Academy, Health Ministry of Russia, Astrakhan, e-mail:agma@astranet.ru

In 120 patients with cirrhosis of the liver, conducted a study of the blood on the content of protein connecting lipopolysaccharide and soluble cluster of differentiation. Changes of these indicators varies in wide range and may increase in patients with cirrhosis of the liver in average 3–5 times. The level of inherent immunity factors in general exceeds the normal values of 88% and 87% of patients studied, and its content in the blood depends on the activity of hepatic process, the severity of hepatocellular insufficiency and manifestations of portal hypertension. The presence of ascites and esophageal varices III-IV century largely influenced the content of the studied indexes, which was probably related to the presence of an extensive network of porto-cavernous anastomoses, and the dumping of blood them into the blood endotoxin stream with the stimulation of endotoxin immunity.

Keywords: liver cirrhosis, protein connecting lipopolysaccharide, soluble cluster of differentiation, portal hypertension

Эндотоксины грамотрицательных бактерий и синдром эндотоксемии являются важными факторами патогенеза цирроза печени (ЦП), в значительной степени определяющими особенности течения заболевания и его прогноз [1, 3, 4]. Наиболее густо заселенной экосистемой человеческого организма является микробиоценоз толстого кишечника, ведущее место в котором занимают грамотрицательные бактерии [4, 5, 6]. Основным компонентом их внешней оболочки является липополисахарид (LPS), состоящий из иммуногенной полисахаридной части и консервативной липидной, связанной с токсичностью LPS. В настоящее время общепризнанным является факт наличия физиологической системной эндотоксинемии, которая поддерживает физиологическую активацию иммунной системы [2, 5, 7, 9].

Нарушение барьерной функции кишечника, имеющее место при развитии у больных ЦП синдрома портальной гипертензии (ПГ), приводит к транслокации LPS в системный кровоток [2, 8, 9, 10, 11].

Доказано, что позитивные и негативные эффекты LPS опосредуются рецепторным комплексом, состоящим из нескольких молекул [1, 2, 3]. В организме LPS вступает в контакт с LPS-связывающим протеином (LBP), мембранным кластером дифференцировки CD_{14} (mCD_{14}) и растворимой формой CD_{14} (sCD_{14}) [2, 4, 6, 7]. Взаимодействие CD_{14} с эндотоксином запускает каскад реакций, в результате которых происходит активация всех основных клеточных функций, связанных с развитием фагоцитоза, продукцией оксида азота и свободных форм кислорода, синтезом медиаторов воспаления и группы провоспалительных цитокинов. [3, 7, 11]. CD_{14} и LBP являются интегральными составляющими врожденного иммунного ответа на инфекцию [3].

Необходимость изучения маркеров эндотоксемии обусловлена ее важной ролью в развитии патологического процесса в печени и его прогрессирования. Причем диагностическое значение имеет не только определение уровня эндотоксина в крови, но и оценка состояния энтиэндотоксинового иммунитета (АЭИ), ведущими показателями которого являются LBP и sCD_{14}.

Целью работы стало установление диагностической ценности исследования концентрации LBP и sCD_{14} как показателей неспецифического иммунитета, участвующих в патогенетических механизмах при ЦП.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 120 больных ЦП (66 мужчин и 54 женщины в возрасте от 20 до 70 лет), проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении ГУЗ «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани. Группу контроля (ГК) составили 25 практически здоровых людей.

Больные обследованы в стационаре в стадии обострения их основного заболевания. Диагностика ЦП осуществлялась на основании комплекса клинико-лабораторных и инструментальных показателей в соответствии с существующими стандартами.

Умеренная степень активности воспалительного процесса в печени диагностирована у 87 пациентов, высокая степень – у 33. Преобладала вирусная и смешанная (вирусно-алкогольная) этиология заболевания.

Уровень LBP и sCD_{14} исследовался в ЭДТА-плазме методом иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментных систем фирмы HyCult biotechnology (Нидерланды).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для количественного сравнения признаков 3-х и более несвязанных групп использовались непараметрический критерий Краскела–Уоллиса (λ), а также параметрический критерий Стьюдента (t). Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмана. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты обследования и их обсуждение

В ГК уровень LBP составил 13,5 ± 0,9 нг/мл, а sCD_{14} – 2,7 ± 0,3 нг/мл. При сравнении средних величин LBP и sCD_{14} у больных ЦП с результатами, полученными в ГК, выявлен рост обоих показателей. Так, концентрация LBP возрастала до 43,0 ± 1,4 нг/мл ($p = 0,0001$) с достаточно большим разбросом значений – от 10,4 до 58,3 нг/мл, а sCD_{14} – до 5,4 ± 0,2 нг/мл ($p = 0,0002$) с вариабельностью показателя – от 1,4 до 8,6 нг/мл. В целом превышение нормальных значений LBP отмечено у 88 %, sCD_{14} – у 87 % пациентов с ЦП.

Этиология заболевания существенного влияния на изменения изучаемых показателей не оказывала, хотя у больных со смешанными (вирус + алкоголь) ЦП средние значения были максимальными ($p = 0,12$). При анализе больных ЦП вирусной этиологии выявлено, что сочетание вирусов HBV и HCV, наблюдалось в 15% случаев. При таком неблагоприятном варианте этиологического воздействия достаточно значимо увеличивался LBP до 49,8 ± 1,3 нг/мл при меньшем росте sCD_{14}. Такие изменения, вероятно, связаны с влиянием аутоиммунной агрессии в патогенезе болезней печени и большей активацией антиэндотоксиновой защиты.

Активность патологического процесса в печени в целом влияла на изменения плазменных уровней обоих изучаемых показателей, и эти изменения были более характерны для LBP ($p = 0,08$), чем для sCD_{14} ($p = 0,33$). Выявлены положительные корреляции между LBP и АЛТ ($r = 0,45$), общим билирубином ($r = 0,36$), непрямой фракцией билирубина ($r = 0,34$), ЦИК ($r = 0,47$), а также между sCD_{14} и АЛТ ($r = 0,34$), общим билирубином ($r = 0,37$). Корреляция между LBP и sCD_{14} составила $r = 0,52$.

Для характеристики ЦП важное значение имеет такой интегративный показатель, как класс тяжести заболевания по Child-Pugh. Для выяснения влияния степени функциональной недостаточности печени в соответствии с данной классификацией больные с ЦП были распределены по трем классам (A, B, C). Большинство больных относились к классу «B» (55,8 %), в меньшей степени – к классам «A» (24,2 %) и «C» (20 %). Выяснилось, что во всех трех подгруппах значения LBP существенно отличались от нормы и составили при ЦП класса «A» 37,9 ± 2,1 нг/мл, класса «B» – 43,8 ± 2,5 нг/мл, класса «C» – 53,6 ± 2,3 нг/мл ($\lambda^2 = 5,61$, $p = 0,048$).

Аналогичные результаты получены и при анализе средних значений sCD_{14}: 4,8 ± 0,3 нг/мл у больных ЦП класса «A»; 5,3 ± 0,5 нг/мл – класса «B» и 5,9 ± 0,7 нг/мл – класса «C» ($\lambda^2 = 6,3$, $p = 0,042$). Распределение показателей LBP и sCD_{14} у больных ЦП **в** зависимости от градации по Child-Pugh отражено на рисунке.

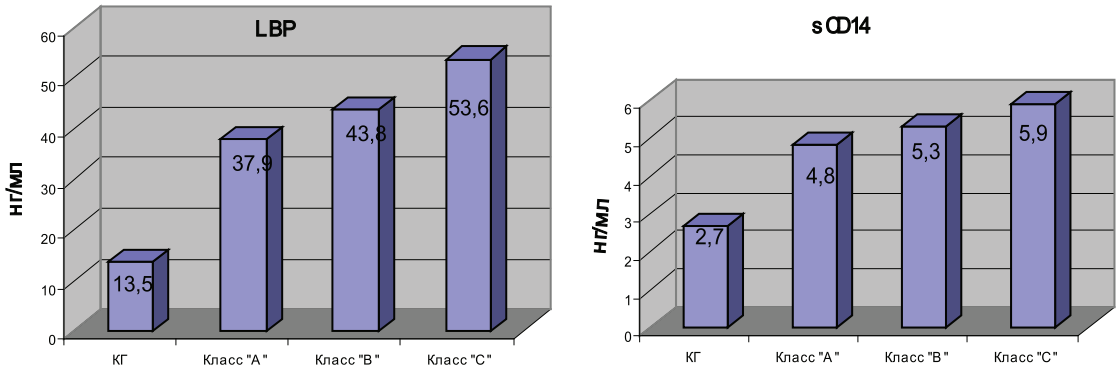
Как известно, тяжесть ЦП и его прогноз во многом зависят от выраженности проявлений ПГ. В связи с этим были сопоставлены уровни исследуемых показателей неспецифического иммунитета у пациентов с наличием таких проявлений ПГ, как асцит, варикозно-расширенные вены пищевода (ВРВП), гиперспленизм и без них. Результаты представлены в таблице.

Полученные данные свидетельствуют о различиях средних значений обоих показателей при асците и ВРВП. Причем уровень LBP при наличии асцита статистически достоверно повышался по сравнению с подгруппой больных без асцита ($p = 0,02$), в отличие от sCD_{14}, где достоверность различий отсутствовала ($p = 0,6$).

Гиперспленизм не оказывал, по нашим данным, существенного влияния на концентрацию обоих изучаемых показателей. Даже после распределения больных на подгруппы с гиперспленизмом I ст. ($n = 42$) и II–III ст. ($n = 17$) статистически достоверных различий по LBP ($p = 0,3$) и sCD_{14} ($p = 0,6$) не найдено.

С учетом того, что ВРВП у обследованных больных были обнаружены в 84 %

случаев, уровень показателей неспецифического иммунитета был проанализирован в зависимости от степени варикоза. Для этого сравнению были подвергнуты подгруппы больных ЦП с ВРВП I–II и III–IV ст. Полученные данные свидетельствуют о росте средних значений и LBP, и sCD_{14} при более высоких градациях флебэктазий. Если в первой подгруппе уровень LBP составил 41,5 ± 1,3 нг/мл, а sCD_{14} 5,0 ± 0,1 нг/мл, то во второй соответственно – 46,1 ± 1,4 нг/мл (p = 0,09) и 5,6 ± 0,2 мкмоль/л (p = 0,04). Вероятно, рост концентраций обоих показателей при прогрессировании ПГ, о чем свидетельствует нарастание ВРВП, связан с увеличением сброса крови, содержащей микробные эндотоксины через порто-кавальные шунты, что стимулирует антиэндотоксиновый иммунитет.



LBP и sCD_{14} у больных ЦП в зависимости от градации по Child-Pugh

Показатели LBP и sCD_{14} в зависимости от проявлений портальной гипертензии

Показатель	Асцит		Гиперспленизм		ВРВП	
	+ (n = 53)	– (n = 67)	+ (n = 59)	– (n = 61)	I–II ст. (n = 59)	III–IV ст. (n = 42)
LBP (нг/мл)	45,5 ± 1,4*	41,1 ± 1,4	43,7 ± 1,3	43,3 ± 1,4	41,5 ± 1,3	46,1 ± 1,4
sCD_{14} (нг/мл)	5,5 ± 0,2	5,3 ± 0,1	5,4 ± 0,2	5,3 ± 0,2	5,0 ± 0,1*	5,6 ± 0,2

Примечание. * – p < 0,05 в сравниваемых подгруппах.

Таким образом, проведенное исследование показало, что больные ЦП с выраженными проявлениями ПГ и печеночной недостаточности предрасположены к развитию синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации, о чем косвенно свидетельствует реакция гуморального звена иммунной системы в виде повышенной выработки факторов неспецифического иммунитета – LBP и sCD_{14}.

В развитии эндотоксемии при печеночной патологии играют роль такие механизмы, как снижение дезинтоксикационной функции клеток Купфера [2, 3], развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и нарушения микробиоценоза в толстой кишке, повышение проницаемости кишечной стенки для эндотоксинов и бактерий [1, 3, 10, 11]. При наличии ПГ нарастанию эндотоксемии способствуют также нарушение перистальтики кишечника, венозный застой в стенке кишки, нарушение защитного слизистого барьера [3, 4, 10, 11]. В результате, эндотоксины попадают в системный кровоток, запуская синдром эндотоксемии и реакцию антиэндотоксинового иммунного ответа. При этом обнаружение у больных ЦП повышенных концентраций в крови LBP и sCD_{14} может быть использовано при оценке выраженности у них синдрома эндотоксемии и состояния антиэндотоксинового иммунитета.

Выводы

У больных ЦП выявлено 4–5-кратное увеличение LBP и 2–3-кратное увеличение sCD_{14} по сравнению с нормой.

Антиэндотоксиновый иммунитет проявляет себя повышенной выработкой LBP и sCD_{14} уже на начальных этапах ЦП, достигая еще больших значений в его терминальную стадию. Нарастание концентрации изучаемых показателей находилось в связи с активностью патологического процесса в печени, выраженностью печеночно-клеточной недостаточности и проявлений ПГ. Повышение значений LBP и sCD_{14} может свидетельствовать, с одной стороны,

о выраженности синдрома эндотоксемии, с другой стороны – об активации антиэндотоксинового иммунитета. Исследование LBP и sCD_{14} при ЦП может быть использовано при прогнозировании течения заболевания и назначении патогенетической терапии.

Список литературы

1. Волчкова Е.В., Пак С.Г., Умбетова К.Т. Гуморальные и клеточные адаптационные механизмы при развитии интоксикационного синдрома у больных острыми вирусными гепатитами // Тер. архив. – 2004. – № 11. – С. 61–65.

2. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18. – № 4. – С. 4–13.

3. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Основные причины лихорадки у пациентов с нарушением функции печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т.20. – № 1. – С. 21–29.

4. Левитан Б.Н., Умерова А.Р., Левитан Г.Б. Антитела к микробным липополисахаридам кишечной экосистемы при хронических гепатитах и циррозах печени // Вестн. С.-Петерб. гос. мед. академии им. И. И. Мечникова. – 2008. – № 3. – С. 135–138.

5. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIR-синдром и полиорганная недостаточность, как звенья одной цепи //Бюллетень ВНЦ РАМН. – 2005. – № 1. – С. 15–18.

6. Alexander C., Rietschel E. T. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity // J. Endotoxin. Res. – 2001. – № 7. – P. 167–202.

7. Medzhitov R., Janeway C. Innate immune recognition: mechanisms and pathways // Immunol. Rev. – 2000. – Vol. 173. – P. 89–97.

8. Garcia-Tsao G. Bacterial infection in cirrhosis: treatment and prophylaxis // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42.– P. 585–592.

9. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 41.– P. 522–527.

10. Steib C.J, Hartmann A.C., Hesler C. et al. Intraperitoneal LPS amplifies portal hypertension in rat liver fibrosis // Lab Invest. – 2010. – V.90. – № 7. – P. 1024–1032.

11. Thieblemont N., Wright S.D. Transport of bacterial lipopolysaccharide to the golgiapparatus // J. Exp.Med. – 1999. – Vol. 190. – № 4. – P. 523–534.

References

1. Volchkova E.V. Pak S.G. Umbetova K.T. Gumoralnye i kletochnye adaptatsionnye mekhanizmy pri razvitii intoksikatsionnogo sindroma u bolnykh ostrymi virusnymi gepatitami. Ter. Arkhiv. 2004. no. 11. pp 61–65.

2. Ivashkin V.T. Osnovnye ponyatiya i polozheniya fundamentalnoy immunologii. Rossiiskiy zhurnal gastroenteralogii, gepatologii, koloproktologii. 2008. T. no. 4. pp. 4–13.

3. Ivashkin V.T., Morozova M.A., Maevskaya M.V. Osnovnye prichiny likhoradki u patsientov s narusheniem funktsii pecheni. Rossiiskiy zhurnal gastroenteralogii, gepatologii, koloproktologii. 2010. T. no. 20. pp. 21–29.

4. Levitan B.N., Umerova A.R., Levitan G.B. Antitela k mikrobnym lipopolisakharidam kishechnoy ekosistemy pri khronicheskikh gepatitakh i tsirozakh pecheni. Vestn. S.-Peterb. Gos.med. akademii im. I.I. Mechnikova. 2008. no. 3. pp. 135–138.

5. Yakovlev M.YU. Kishechnyy lipopolisakharid: sistemnaya endotoksinemiya- endotoksinovaya agressiya-SIR-sindrom i poliorgannaya nedostatochnost, kak zvenya odnoy tsepi. Byulleten VNTS RAMN. 2005. no. 1. pp 15–18

6. Alexander C., Rietschel E. T. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity // J. Endotoxin.Res. 2001. no. 7. pp. 167–202.

7. Medzhitov R., Janeway C. Innate immune recognition: mechanisms and pathways // Immunol. Rev.2000. Vol. 173. pp. 89-97.

8. Garcia-Tsao G. Bacterial infection in cirrhosis: treatment and prophylaxis // J. Hepatol. 2005. Vol. 42. pp. 585–592.

9. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective // J. Hepatol. 2004. Vol. 41. pp. 522–527.

10. Steib C.J, Hartmann A.C., Hesler C. et al. Intraperitoneal LPS amplifies portal hypertension in rat liver fibrosis // Lab Invest. 2010. Vol. 90. no. 7 pp. 1024–1032.

11. Thieblemont N., Wright S.D. Transport of bacterial lipopolysaccharide to the golgiapparatus // J. Exp.Med. 1999. Vol. 190. no. 4. pp. 523–534.

Рецензенты:

Астахин А.В., д.м.н., профессор, зам. глав. врача по клинико-экспертной работе, ГУЗ «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань;

Попов Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи, ГБОУ «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 19.12.2013.

УДК 616.36-004-036.12-005.1-08

АНТИТЕЛА К КАРДИОЛИПИНУ И СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ И ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

Левитан Б.Н., Ларина Н.Н., Иванников В.В.

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

В данной статье представлены результаты исследования антител к кардиолипину и ряда ведущих показателей системы плазменного гемостаза и фибринолиза у 31 больного хроническим гепатитом и 41 – циррозом печени. Установлено, что концентрация антител к кардиолипину при хронических гепатитах в 58% случаев была в норме или умеренно повышена, а при циррозах печени, напротив, в 61,1% случаев наблюдалось высокое содержание антител. Наиболее высокие средние значения антител к кардиолипину имелись у больных вирусными хроническими гепатитами и циррозами печени, а наименьшие – алкогольными. У больных циррозом печени с высокими значениями антител к кардиолипину часто выявлялись признаки гипокоагуляции, гиперфибринолиза и маркеры гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного свертывания крови.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, антитела к кардиолипину, гемостаз, фибринолиз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

THE ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES AND CONDITION OF THE PLASMA HEMOSTASIS AT CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

Levitan B.N., Larina N.N., Ivannikov V.V.

Astrakhan State Medical Academy, Health Ministry of Russia, Astrakhan, e-mail:agma@astranet.ru

The results of the research of anticardiolipin antibodies and a number of main indicators of plasma hemostasis and fibrinolysis system are presented in this article. 31 patients with chronic hepatitis and 41 – with liver cirrhosis were involved in this study. It was determined that the concentration of anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis was in norm or moderately raised in 58% of the cases. And vice versa, there was high level of antibodies in 61,1% of the cases in liver cirrhosis. The highest average values of anticardiolipin antibodies were determined in viral chronic hepatitis and liver cirrhosis and the lowest anticardiolipin antibodies level was in patients with alcoholic disorder. In liver cirrhosis patients with high anticardiolipin antibodies concentration, there were frequently revealed such symptoms as hypocoagulation, hyperfibrinolysis and disseminated intravascular coagulation syndrome in hypocoagulation stage.

Keywords: chronic hepatitis, liver cirrhosis, anticardiolipin antibodies, hemostasis, fibrinolysis, disseminated intravascular coagulation

В настоящее время важное значение в патогенезе тромбофилий придается антифосфолипидному синдрому (АФС), который характеризуется рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами, тромбоцитопенией и гиперпродукцией антифосфолипидных антител (АФЛ) [1, 6, 8, 9].

АФЛ – гетерогенная группа аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков плазмы крови [1, 6, 10]. АФЛ являются патогенетическим медиатором тромбозов в связи с их способностью повреждать эндотелиальный барьер, подавлять функциональную активность факторов свертывания, эндогенный фибринолиз, активировать тромбоцитарное звено гемостаза [1, 8, 12].

Одним из ведущих диагностических маркеров АФС являются антитела к кардиолипину (АКЛ) – фосфолипидам клеточных мембран. Определенный уровень АКЛ присутствует в крови здоровых людей, но при его повышении происходит активация тромбоцитов и эндотелия сосудов, что способствует возникновению тромбозов и тромбоэмболий. Повышение уровня АКЛ является фактором риска первого венозного тромбоза, а также повторных тромбоэмболий в популяции [1, 2, 8, 9]. Согласно международным критериям классификации АФС (Сидней, Австралия, 2006), определение АКЛ относят к обязательным методам лабораторной диагностики АФС [12].

В литературе имеются отдельные немногочисленные данные об изменениях содержания АКЛ в крови при хронических гепатитах и циррозах печени, однако они носят противоречивый характер [4, 7, 11, 13]. Практически не изучена связь антител с показателями плазменного гемостаза, фибринолиза, маркерами синдрома диссеминированного свертывания (ДВС), что указывает на необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования – изучить концентрацию антител к кардиолипину у больных хроническим гепатитом и циррозом печени и установить их связь с изменениями плазменного гемостаза и фибринолиза.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование 31 больного хроническим гепатитом (ХГ) и 41 – циррозом печени (ЦП), проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Группу контроля (ГК) составили 25 практически здоровых доноров.

Больные обследованы в стационаре в стадии обострения их основного заболевания. Диагностика ХГ и ЦП осуществлялась на основании комплекса клинико-лабораторных и инструментальных показателей в соответствии с существующими стандартами.

Определение концентрации АКЛ в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы производства компании Orgentec (Германия). При оценке результатов исследования АКЛ в соответствии с международными рекомендациями выделялись нормальный (M ± 2 SD), умеренно повышенный (от M ± 2 SD до M ± 5 SD) и высокий (> M ± 5 SD) уровни АКЛ, где M-средняя концентрация АКЛ у здоровых лиц, а SD – стандартное отклонение [169].

Согласно полученным данным нормальный уровень АКЛ составил от 6,0 до 16,8 МЕ/мл; умеренно повышенный – от 16,9 до 24,9 МЕ/мл; высокий – от 25,0 МЕ/мл и выше.

Всем больным проводилось исследование ведущих показателей системы гемостаза и фибринолиза, а также маркеров синдрома внутрисосудистого свертывания крови.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний уровень АКЛ у здоровых лиц составил 11,4 ± 0,5 МЕ/мл. Значения АКЛ в группе больных ЦП были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при ХГ (соответственно 41,5 ± 4,6 МЕ/мл и 28,9 ± 3,8 МЕ/мл). Разброс значений АКЛ при ХГ составлял от 6,6 МЕ/мл до 91,1 МЕ/мл, при ЦП – от 6,6 МЕ/мл до 157,2 МЕ/мл, что указывает на гетерогенность выборки.

На рис. 1 представлено распределение больных ХГ и ЦП в зависимости от уровня у них АКЛ: нормального, умеренно повышенного или высокого. Нормальная концентрация АКЛ в группе больных ХГ наблюдалась в 35,4% случаев, умеренное повышение – в 22,6% случаев, а значительное повышение – в 42,0%. В группе больных ЦП соответственно 21,9% случаев, 17,0 и 61,1%. Следовательно если при ХГ содержание АКЛ более, чем у половины больных было в норме или повышено умеренно, то при ЦП количество больных с высоким уровнем антител превысило 60%.

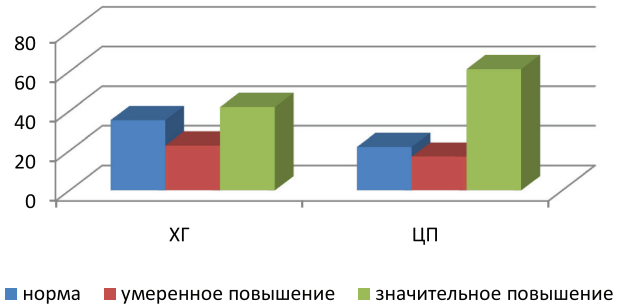


Рис. 1. Распределение больных хроническим гепатитом и циррозом печени (% случаев) в зависимости от концентрации АКЛ

Концентрация АКЛ в крови зависела от этиологии ХГ и ЦП. У больных ХГ вирусной этиологии средние значения АКЛ составили 40,8 ± 5,3 МЕ/мл, алкогольной этиологии – 15,4 ± 2,4 МЕ/мл, смешанной (вирус + алкоголь) этиологии – 22,3 ± 3,7 МЕ/мл. При вирусных ЦП средние значения АКЛ составили 45,5 ± 5,9 МЕ/мл, при алкогольных – 17,7 ± 3,4 МЕ/мл, при смешанных (вирус + алкоголь) – 31,4 ± 7,4 МЕ/мл. Следовательно, наиболее высокие средние значения АКЛ имелись в подгруппах больных ХГ и ЦП вирусной этиологии, а наименьшие – алкогольной. У пациентов смешанными ХГ и ЦП средний уровень антител приближался к значениям у лиц с вирусной этиологией заболевания.

Результаты исследования концентрации АКЛ при ЦП в зависимости от класса тяжести по Child-Pugh показало, что у больных компенсированным ЦП класса А ($n = 12$) уровень АКЛ составил в среднем 17,0 ± 2,5 МЕ/мл. По мере прогрессирования заболевания наблюдалось существенное нарастание концентрации антител и при субкомпенсированном ЦП класса В ($n = 17$) их содержание составило в среднем 44,5 ± 7,3 МЕ/мл, а при декомпенсированном ЦП класса С ($n = 12$) – 43,4 ± 11,6 МЕ/мл.

При этом, как следует из рис. 2, нормальный уровень АКЛ имелся у 66,6% больных ЦП класса «А», 17,6% класса «В» и 25,0% класса «С». Умеренное повышение АКЛ наблюдалось у 16,7% больных ЦП класса «А», 11,8% класса «В» и 8,3% класса «С». Значительное повышение АКЛ выявлено у 16,7% больных ЦП

класса «А», 70,6% класса «В» и 66,7% класса «С». Следовательно, у пациентов с компенсированным ЦП класса «А» повышение концентрации» АКЛ наблюдается редко в отличие от больных ЦП класса «В» и «С», у которых в большинстве случаев имелось значительное нарастание количества антител в крови, причем различия между данными подгруппами практически отсутствовали.

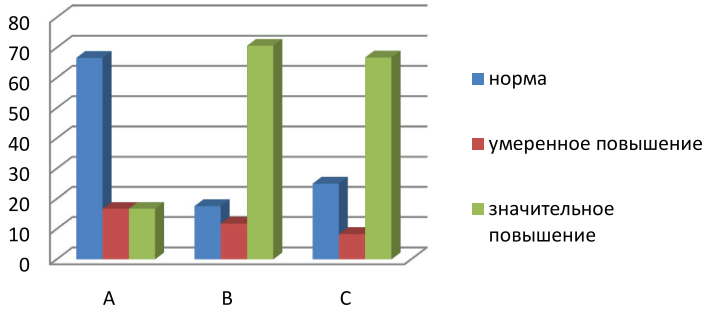


Рис. 2. Распределение больных циррозом печени класса «А», «В» и «С» по Child-Pugh (% случаев) в зависимости от концентрации АКЛ

Достоверных корреляционных связей между величиной АКЛ в крови и показателями исследованных факторов плазменного гемостаза, фибринолиза и маркеров ДВС – синдрома при ХГ и ЦП выявлено не было. В связи с этим были проанализированы средние значения ряда ведущих показателей гемостаза и фибринолиза в группах больных ХГ и ЦП в зависимости от величины АКЛ. Обследованные пациенты с ХГ и ЦП соответственно были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа – с нормальным и умеренным повышением уровня АКЛ, 2 подгруппа – с значительным повышением уровня АКЛ. Результаты исследования представлены в таблице.

Величина АКЛ и изменения показателей гемостаза и фибринолиза при хронических гепатитах и циррозах печени

Показатель	Норма и умеренное повышение АКЛ		Значительное повышение АКЛ	
	ХГ (n = 18)	ЦП (n = 16)	ХГ (n = 13)	ЦП (n = 25)
Фибриноген (г/л)	2,9 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,5 ± 0,2**	1,7 ± 0,1*
XIII фактор (с)	68,5 ± 2,4	65,9 ± 3,0	65,7 ± 2,9	57,1 ± 2,6*
Протромбиновый индекс (%)	87,3 ± 2,1	82,9 ± 2,2	84,2 ± 2,3	75,3 ± 2,4
Фибринолитическая активность (мин)	224,3 ± 6,8	224,2 ± 8,1	218,1 ± 7,2	181,3 ± 6,4*
Фибронектин (мкг/мл)	264,1 ± 16,9	237,4 ± 12,1	224,4 ± 16,3	198,1 ± 11,7*
Фибрин-мономер (% случаев)	41,6	56,2	46,3	32,0
ПДФ (мкг/мл)	22,3 ± 3,1	24,3 ± 3,2	31,4 ± 4,2	54,8 ± 5,1*

Примечания: *$p < 0,05$ между подгруппами ЦП; ** $p < 0,05$ между подгруппами ХГ.

Как следует из таблицы, при ХГ практически отсутствовали достоверные различия показателей гемостаза и фибринолиза, включая маркеры ДВС-синдрома, в зависимости от степени повышения концентрации АКЛ. При ЦП, напротив, у больных из первой и второй подгрупп имелись достоверные ($p < 0,05$) различия практически по всем исследованным параметрам, за исключением протромбинового индекса. В подгруппе больных ЦП со значительным повышением концентрации АКЛ наблюдалось достоверное снижение значений фибриногена, XIII фактора свертывания, фибронектина, повышение фибринолитической активности, уровня продуктов деградации фибриногена-фибрина (ПДФ). Циркулирующие фибрин-мономеры (ФМ) у них встречались значительно реже, чем в 1 подгруппе. Следовательно, при ЦП, несмотря на высокие значения АКЛ, наблюдаются сдвиги показателей в сторону гипокоагуляции, гиперфибринолиза и развития признаков ДВС в фазе гипокоагуляции.

По нашему мнению, это не противоречит устоявшимся представлениям, что гиперпродукция антифосфолипидных антител способствует усилению гиперкоагуляции, рецидивированию микротромбозов. В современной литературе имеются данные, что

влияние АКЛ распространяется, прежде всего, на тромбоцитарные факторы гемостаза и в меньшей степени на плазменные. Так, согласно современным представлениям ключевым звеном тромбообразования при антифосфолипидном синдроме является CD_{40} лиганд, биологически активная (растворимая) форма которого, циркулирующая в крови, более чем на 95% высвобождается из активированных тромбоцитов [5]. Нами же состояние тромбоцитарного гемостаза при ХГ и ЦП не изучалось, хотя в литературе имеются данные о снижении количественных и функциональных показателей тромбоцитов при хронических диффузных заболеваниях печени [3]. По-видимому, повышение АКЛ у больных ХГ и особенно ЦП является одним из пусковых механизмов ДВС-синдрома, но не приводит к существенному росту тромбозов. Так, ни у одного из 72 обследованных нами больных ХГ и ЦП достоверных клинических признаков развития венозных и артериальных тромбозов обнаружено не было.

Выводы

1. Концентрация антител к кардиолипину при ХГ в 58% случаев была в норме или умеренно повышена, а при ЦП, напротив, в 61,1% случаев наблюдалось высокое содержание антител.

2. Несмотря на отсутствие корреляционных связей между концентрацией АКЛ и ведущими показателями системы гемостаза при ХГ и ЦП, у больных циррозом с высокими значениями АКЛ часто выявлялись признаки гипокоагуляции, гиперфибринолиза и маркеры гипокоагуляционной фазы ДВС-синдрома.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.:Литерра, 2004. – 440 с.

2. Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные аспекты антифосфолипидного синдрома // Клин. медицина. – 2008. – № 9. – С. 4–12.

3. Ягода А.В., Корой П.В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ). – Ставрополь: СтГМА, 2008. – 273 с.

4. Aldawood A., Arabi Y., Aljumah A. et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients // Thrombosis J. – 2011. – Vol. 9. – № 1. – P. 1–10.

5. Andre P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S.K. Platelet-derived CD40L. The switch-hitting player of cardiovascular disease // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 896–899.

6. Bick R.L., Baker W.F. Antiphospholipid syndrome and thrombosis //Semin. Thromb. Hemost. – 1999. – Vol. 25. – № 3. – P. 333–50.

7. Branger S., Schleinitz N., Veit V. Auto-immune hepatitis and antiphospholipids // Rev. Med. Interne. – 2007. – Vol. 28. – № 4. – P. 218–24.

8. De Groot P.G., Derksen R.H. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome // J. Thromb. Hemost. – 2005. – Vol. 5. – P. 1854–60.

9. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism / Edited by E.J.R. van Beek, H.R. Buller, M. Oudkerk. 2009: John Wiley & Sons, Ltd., 562 p.

10. Giannakopoulos B., Passam F., Ioannou Y. How we diagnose the antiphospholipid syndrome // Blood. – 2009. – Vol. 113. – № 5. – P. 985–94.

11. Mangia A., Margaglione M., Cascavilla I. Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – № 10. – P. 2983–7.

12. Miyakis S., Lockshin M.D., Atmusi T. et al. International consensus statement on an update of classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J. Thromb. Hemost. – 2006. – Vol. 4. – P. 295–306.

13. Zachou K., Liaskos Ch., Rigopoulou E. Presence of high avidity anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune cholestatic liver diseases // Clin. Immune. Orlando Fla. – 2006. – Vol. 119. – № 2. – P. 203–212.

References

1. Nasonov E.L. Antifosfolipidnyj sindrom / E.L.Nasonov. M.:Literra, 2004. 440 p.

2. Reshetnjak T.M., Seredavkina N.V.,Nasonov E.L. Kardiovaskuljarnye aspekty antifosfolipidnogo sindroma // Klin. Medicina. 2008. № 9. pp. 4–12.

3. Jagoda A.V., Koroj P.V. Patologija pecheni i funkcija trombocitov (kliniko-patogeneticheskij analiz) /. Stavropol': StGMA, 2008. 273 p.

4. Aldawood A., Arabi Y., Aljumah A. et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients // Thrombosis J. 2011. Vol. 9. no.1. pp. 1–10.

5. Andre P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S.K. Platelet-derived CD40L. The switch-hitting player of cardiovascular disease // Circulation. 2002. Vol. 106. pp. 896–899.

6. Bick R.L., Baker W.F. Antiphospholipid syndrome and thrombosis // Semin. Thromb. Hemost. 1999. Vol. 25. no.3. pp. 333–50.

7. Branger S., Schleinitz N., Veit V. Auto-immune hepatitis and antiphospholipids // Rev. Med. Interne. 2007. Vol. 28., no.4. pp. 218–24.

8. De Groot P.G., Derksen R.H. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome // J. Thromb. Hemost. 2005. Vol.5. pp. 1854–60.

9. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism / Edited by E.J.R. van Beek, H.R. Buller, M. Oudkerk. 2009: John Wiley & Sons, Ltd. 562 p.

10. Giannakopoulos B., Passam F., Ioannou Y. How we diagnose the antiphospholipid syndrome // Blood. 2009. Vol. 113. no. 5. pp. 985–94.

11. Mangia A., Margaglione M., Cascavilla I. Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94. no.10. pp. 2983–7.

12. Miyakis S., Lockshin M.D., Atmusi T. et al. International consensus statement on an update of classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J. Thromb. Hemost. 2006. Vol. 4. pp. 295–306.

13. Zachou K., Liaskos Ch., Rigopoulou E. Presence of high avidity anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune cholestatic liver diseases // Clin. Immune. Orlando Fla. 2006. Vol.119. no. 2. pp. 203–212.

Рецензенты:

Орлов М.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань;

Умерова А.Р., д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 25.12.2013.

УДК 616. 62-089.87

РАДИКАЛЬНАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (T1-T4B). НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Лелявин К.Б.

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск, e-mail: LelyavinK@rambler.ru

Изучены непосредственные и отдаленные результаты одномоментной радикальной цистэктомий (РЦЭ) выполненной в отделении урологии ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» у 277 больных по поводу рака мочевого пузыря (T1-T4b). Выполнение одномоментной радикальной цистэктомии с различными методами отведения мочи обеспечивает общую – 51,6% (медиана 16,9 мес.), скорректированную – 88,7% (медиана 26,5 мес.), безрецидивную – 48,1% (медиана 24,8 мес.) и безрецидивную скорректированную – 78,7% (медиана 29,6 мес.) выживаемость больных РМП (T1-T4b). Использование для реконструкции нижних мочевых путей после РЦЭ современных пластических методик позволяет ожидать у большинства больных раком мочевого пузыря (T1-T4b) статистически значимого повышения 5-летней безрецидивной скорректированной выживаемости с 68,2% после УКС и 75,0% после УСС до 91,4% после операции Bricker, до 93,8% после Studer, до 92,3 ***% после*** Mainz pouch II, до 91,7% после Reddy ***и до*** 100,0% после ортотопической и гетеротопической пластики желудком по Митчеллу (p = 0,00314). Наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости отмечаются у больных с опухолями, ограниченными мочевым пузырем, скорректированная 5-летняя выживаемость – 95,2%. При распространении опухоли за пределы органа данный показатель снижается: при pT2a до 89,4%, pT3a до 71,1%, pT3b до 77,5%, pT4a до 60,5% и при pT4b до 75,0% (p = 0,00004).

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, кишечная пластика, выживаемость

RADICAL CYSTECTOMY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BLADDER CANCER. DIRECT AND REMOTE OUTCOMES

Lelyavin K.B.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Academy of Postgraduate Medical Studies, Irkutsk, e-mail: LelyavinK@rambler.ru

We have studied the direct and farthest results of the one-stage radical cystectomy (RC) which was made for 227 patients because of bladder cancer at department of urology in SBIH «Regional Oncology Dispensary» in Irkutsk. The performance of the one-stage radical cystectomy with different methods of urine separation provided general – 51,6% (median survival is 16,9 months), corrected – 88,7% (median survival is 26,5 months), disease-free – 48,1% (median survival is 24,8 months) and disease-free corrected – 78,7% (median survival is 29,6 months) 5 years survival. The using of modern plastic methods for lower urinary tract reconstruction after RC allows to expect the statistically significant increase of 5 years disease-free corrected survival for patients with bladder cancer(T1-T4b). The survival increased from 68,2% after UCS and from 75,0% after USS to 91,4% after the Bricker operation, to 93,8% after the Studer operation, to 92,3% after the Mainz pouch II, to 91,7% after the Reddy and to 100,0% after the orthotopic and heterotopic plastic by stomach according to Mitchell (p = 0,00314). The highest indexes of 5 years survival are noticed for the patients with tumors, with a limited bladder, the corrected survival is 95,2%. With an extension of tumor outward the organ this index decline with pT2a to 89,4%, pT3a to 71,1%, pT3b to 77,5%, pT4a to 60,5% and with pT4b to 75,0% (p = 0,00004).

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, radical cystectomy, intestinoplasty, survival

Фундаментальные основы радикального хирургического лечения рака мочевого пузыря (РМП) изложены в работах М.И. Когана, В.А. Перепечай (2002), А.С. Переверзева, С.Б. Петрова (2002), И.В. Чернышева (2004), В.Р. Латыпова (2005), С.А. Красного (2010), Б.П. Матвеева (2011), E.W. Gerharz et al., 2004; J.P. Stein, D.G. Skinner (2005), R.E. Hautmann (2005), A. Stenzl (2005), U.E. Studer (1997) и мн. др. Несоответствие в показателях периоперационной смертности (от 2,0 до 26,9%) при выполнении радикальной цистэктомии (РЦЭ) у больных мышечно-инвазивным РМП, в частоте развития осложнений раннего (от 11 до 70%) и позднего (от 12 до 23,4%) послеоперационного периода, количестве повторных операций (от 8,7 до 30%) не может удовлетворять онкоурологов [1, 2, 4, 5, 6].

Разноречивые результаты радикального хирургического лечения РМП высвечивают пробелы и отсутствие единой позиции различных школ в отношении необходимого и достаточного объёма оперативного вмешательства. В то же время при оценке результатов лечения РМП следует быть прагматичным и различать, с одной стороны, результаты так называемых «авторских серий» и данные отдельных высокоспециализированных центров и, с другой стороны, результаты многоцентровых рандомизированных исследований, метаанализов

и национальных регистров. Имеющийся клинический материал, значительный период наблюдения за больными позволяют проанализировать собственный опыт радикального хирургического лечения больных злокачественными опухолями МП в практике специализированного стационара – ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска.

Нами была поставлена цель: на основании изучения результатов 5-летней выживаемости (общей, скорректированной, безрецидивной и безрецидивной скорректированной) и анализа послеоперационных осложнений оценить эффективность радикального хирургического лечения больных РМП (T1-T4b), включающего проведение одномоментной радикальной цистэктомии с различными методами реконструкции нижних мочевых путей.

Материалы и методы исследования

Изучены непосредственные и отдаленные результаты одномоментной радикальной цистэктомии (РЦЭ), выполненной в отделении урологии ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» у 277 больных по поводу РМП (T1-T4b). Возраст больных находился в пределах от 34 до 82 лет (медиана 59; интерквартильный диапазон от 50 до 66 лет; 95% ДИ: [57,0–59,4]). В возрастной структуре пациентов преобладали больные РМП в возрасте от 60 до 69 лет – 38,6%, далее следовала возрастная группа от 50 до 59 лет – 28,9%, на третьем месте были больные в возрасте от 40 до 49 лет – 18,4%. Мужчин было 232 (83,8%), женщин 45 (16,2%). Опухоль, ограниченная МП, диагностирована у 152 (54,9%) пациентов: pT1 – 22,7%, pT2a – 17,0%, pT2b-15,2. Опухоль МП распространялась за пределы органа у 125 (45,1%) пациентов: pT3a – 13,7%, pT3b – 14,4%, pT4a – 15,5%, pT4b – 1,4%. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) выявлено у 45 (16,2%). Отдаленные метастазы (M1) в 9 (3,2%) случаях. По гистологической градации случаи низкодифференцированного рака отмечены – у 48,4%, высоко и умеренно дифференцированные опухоли МП зарегистрированы в 10,1% (G1) и 41,5% (G2) случаях соответственно.

Для реконструкции нижних мочевых путей после РЦЭ использовали различные сегменты желудочно-кишечного тракта: накожное инконтинентное отведение мочи (операция Бриккера) выполнено у 70 (25,3%) больных; наружное отведение мочи с созданием влажной стомы (уретерокутонеостомия, далее УКС) – у 148 (53,4%); внутреннее отведение мочи в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, далее УСС) – у 12 (4,3%); отведение мочи в сигморектальный резервуар (по Mainz pouch-2) – у 13 (4,7%) больных; ортотопическое отведение мочи в сформированный кондуит из сигмовидной кишки (по Reddy) – у 12 (4,3%); ортотопическая пластика мочевого пузыря (илеоцистопластика по Штудеру) – в 16 (5,8%) случаях, ортотопическая и гетеротопическая пластика желудком по Митчеллу у 4 (1,4%) и 2 (0,7%) больных соответственно. Следует отметить, что УКС и УСС, выполненные у 160 (57,8%) больных, чаще применяли в период освоения методики и у ослабленных больных. Во многих случаях этот метод деривации мочи был выбран пациентом (низкий уровень комплаенса).

Основные результаты исследования представлены с использованием доверительных интервалов, включающих истинное значение рассматриваемого параметра во всей популяции с вероятностью 95%. Все анализируемые в работе показатели были формализованы и введены в единую электронную базу данных. Их статистическая обработка проводилась с помощью программ: Statistica 6.0; Statistica 7.0 (StatSoft, USA); SPSS 16.0 (SPSS Inc., USA); Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, USA). При проверке гипотез использовался 5% уровень значимости. При анализе 5-летней выживаемости использовали общепринятые методы, рекомендованные Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П.А. Герцена – это прямой метод расчета выживаемости и актуриальные методы [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 6 (0,8%) оперированных: ранение прямой кишки – у 9 (3,2%) пациентов, профузное кровотечение из варикозно расширенных вен таза – у 5 (1,8%) и острая сердечно-сосудистая недостаточность – у 6 (2,2%) пациентов. Смерть в течение 30 дней после радикальной хирургии наступила у 17 больных, послеоперационная летальность составила 6,1%. Во время операции скончались 2 (0,7%) пациента, причиной смерти явились кровотечения и последующая острая сердечно-сосудистая недостаточность.

После 277 РЦЭ в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано 119 (43,0%) осложнений у 88 (31,8%) пациентов. В 38 (13,7%) случаях потребовалось выполнение повторного хирургического вмешательства. В структуре ранних осложнений превалировали: обострение хронического пиелонефрита – у 23 (8,3%) больных; перитонит и эвентерация кишечника – у 14 (5,1%); нагноение послеоперационной раны – у 11 (4,0%); несостоятельность межкишечного анастомоза – у 7 (2,5%). Ранние послеоперационные осложнения встречались при всех видах отведения мочи за исключением гетеротопической пластики желудком по Митчеллу.

Из поздних послеоперационных осложнений возникших у 137 (52,7%) пациентов, представительной группой являлись: камни мочевыводящих путей – у 33 (13,0%) больных, стенозирование стом – у 5 (1,9%), острый и обострение хронического пиелонефрита – у 11 (4,2%) и 16 (6,2%) больных соответственно; послеоперационная грыжа передней брюшной стенки – у 7 (2,7%);

стриктура уретро-кишечного соустья – у 3 (1,2 %); стриктура уретеро-кишечного соустья – у 6 (2,3 %); спаечная кишечная непроходимость – у 10 (3,8 %); лимфоцеле – у 4 (1,5 %); кишечные свищи – 4 (1,5 %) больных. Применение оперативных методов лечения при возникновении поздних послеоперационных осложнений потребовалось у 58 (22,3 %) больных.

Продолжительность одномоментной РЦЭ с различными вариантами отведения мочи составила: средняя 235,3 мин, мода 250; минимум 102; 1 – квартиль 150; медиана 240; 3 – квартиль 300; максимум 645; размах 543 (95 % ДИ: [223,6–246,8]).

Интраоперационная кровопотеря не зависела от метода отведения мочи и составила: средняя 1639,9 мл, мода 1000; минимум 100; 1 – квартиль 800; медиана 1600; 3 – квартиль 2400; максимум 5800; размах 5700 (95% ДИ: [1525,5–1754,3]). Установлено, что средний объем интраоперационной кровопотери при выполнении РЦЭ до 2005 г. составил 2228,9 ± 1118,9 мл. (95 % ДИ: [1998,5–2459,4]), а после 2005 г. 1342,2 ± 718,6 мл. (95 % ДИ: [1237,6–1446,7]).

Местные рецидивы чаще возникали в малом тазу – у 21 (37,5 %), в регионарные лимфатические узлы – у 11 (19,6 %) пациентов. Отдаленными метастазами были поражены легкие, печень и кости – у 18 (32,1 %) больных. Возникновение рецидивов в верхних отделах мочевого тракта мы наблюдали реже – у 6 (10,7 %) больных. Длительность безрецидивного периода (мес.): среднее 23,3; мода множ.; минимум 5,6; 1 – квартиль 13,5; медиана 22,1; 3 – квартиль 34,0; максимум 49,5; размах 43,9 (95 % ДИ: [20,3–26,4]).

Общая 5-летняя выживаемость больных, включенных в исследование, составила 51,6 % (n = 143), медиана времени жизни – 16,9 мес. (рис. 1).

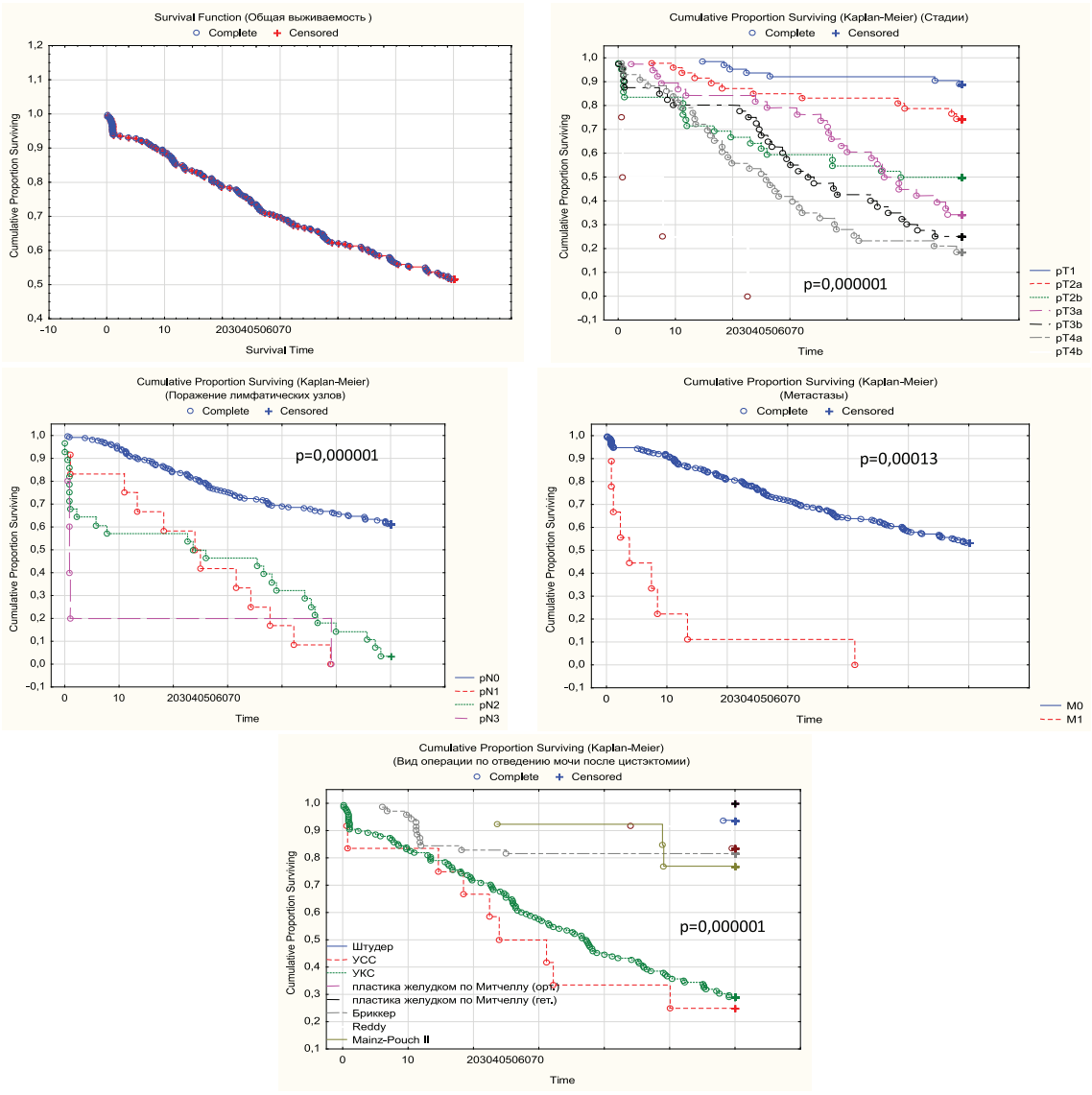


Рис. 1. Общая 5-летняя выживаемость больных после РЦЭ (Каплан-Майер)

Скорректированный (поправленный) показатель 5-летней выживаемости больных РМП после РЦЭ составил 88,7% (*n* = 795). От прогрессирования основного заболевания в течение пяти лет скончалось 49 (17,7%) пациентов (рис. 2).

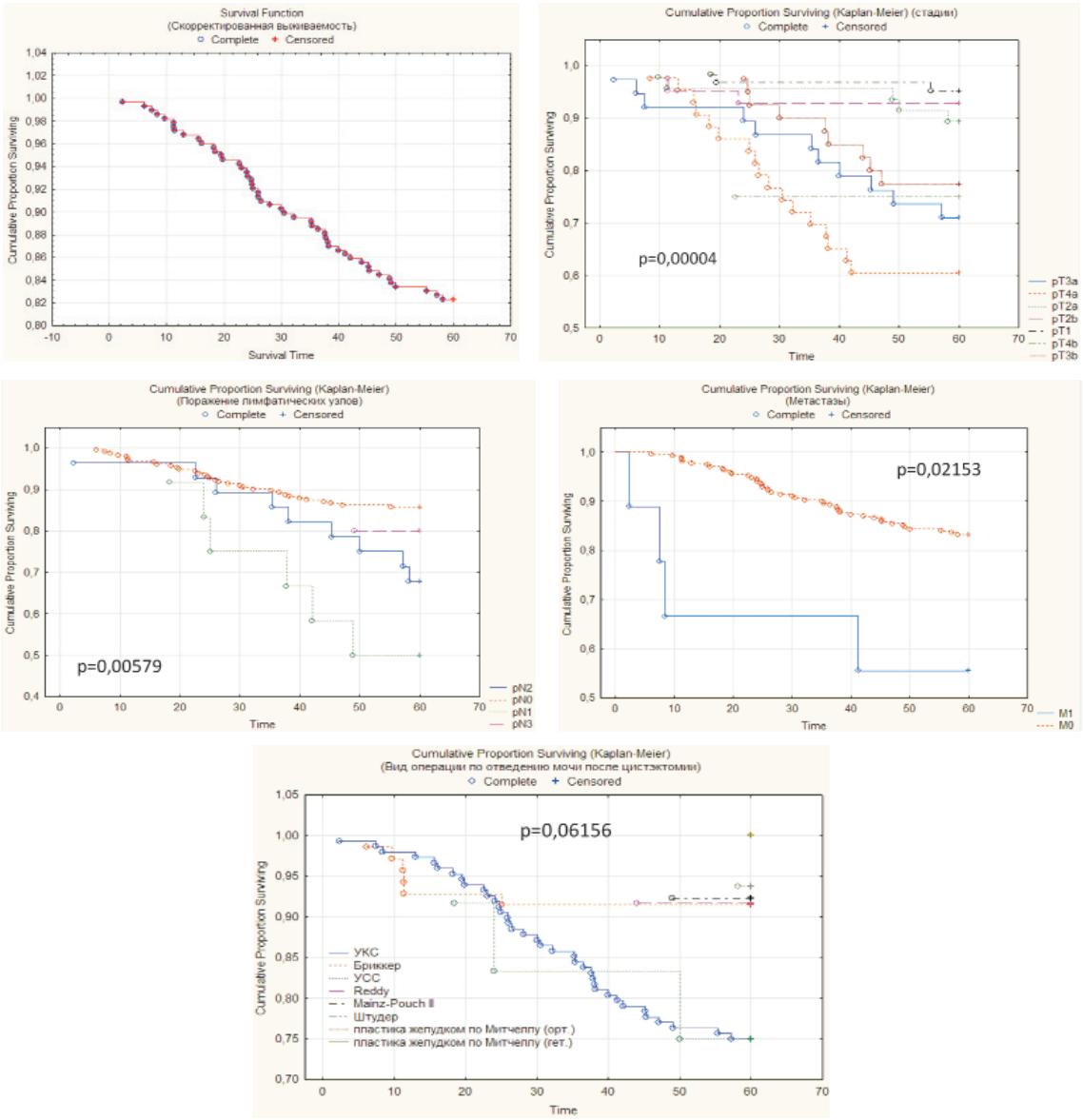


Рис. 2. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных после РЦЭ (Каплан–Майер)

Лучшие показатели скорректированной выживаемости достигнуты при РМП с глубиной инвазии опухоли T1 (95,2%) и T2b (92,9%). При опухолевой инвазии поверхностного мышечного слоя (T2a) данный показатель составил 89,4%. В случае инвазии опухоли за пределы МП с прорастанием в паравезикальную клетчатку (pT3) скорректированная 5-летняя выживаемость снижалась до 71,1%, при pT3b – до 77,5%, а при опухолевой инвазии соседних органов (pT4a) – до 60,5% и при распространении онкологического процесса на стенку таза или брюшную стенку – до 75,0%. Различия между сравниваемыми выборками признаны статистически значимыми (p = 0,00004).

Статистически значимые результаты получены при изучении зависимости скорректированной пятилетней выживаемости от степени вовлечения в онкологический процесс ЛУ: pN0 – 85,8%, pN1 – 50,0%, pN2 – 67,8%, при pN3 размер выборки недостаточный (p = 0,00579). Установлено, что метод реконструкции мочевого резервуара не оказывает статистически значимого влияния на показатель 5-летней скорректированной выживаемости больных РМП (p = 0,06156).

Показатель 5-летней общей безрецидивной выживаемости после радикального хирургического лечения РМП (n = 277) составил 48,1 % (n = 133) и имел выраженную тенденцию к улучшению при глубине инвазии РМП T1 (85,7 %) и T2a (72,3 %), а также при отсутствии регионарного (56,9 %) и отдаленного (49,6 %) метастазирования. При всех анализируемых выборках больных различия признаны статистически значимыми. Медиана времени жизни – 24,8 месяца. Установлено, что метод реконструкции мочевого резервуара оказывает статистически значимое влияние на показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных РМП (T1-T4b), p = 0,000001 (рис. 3).

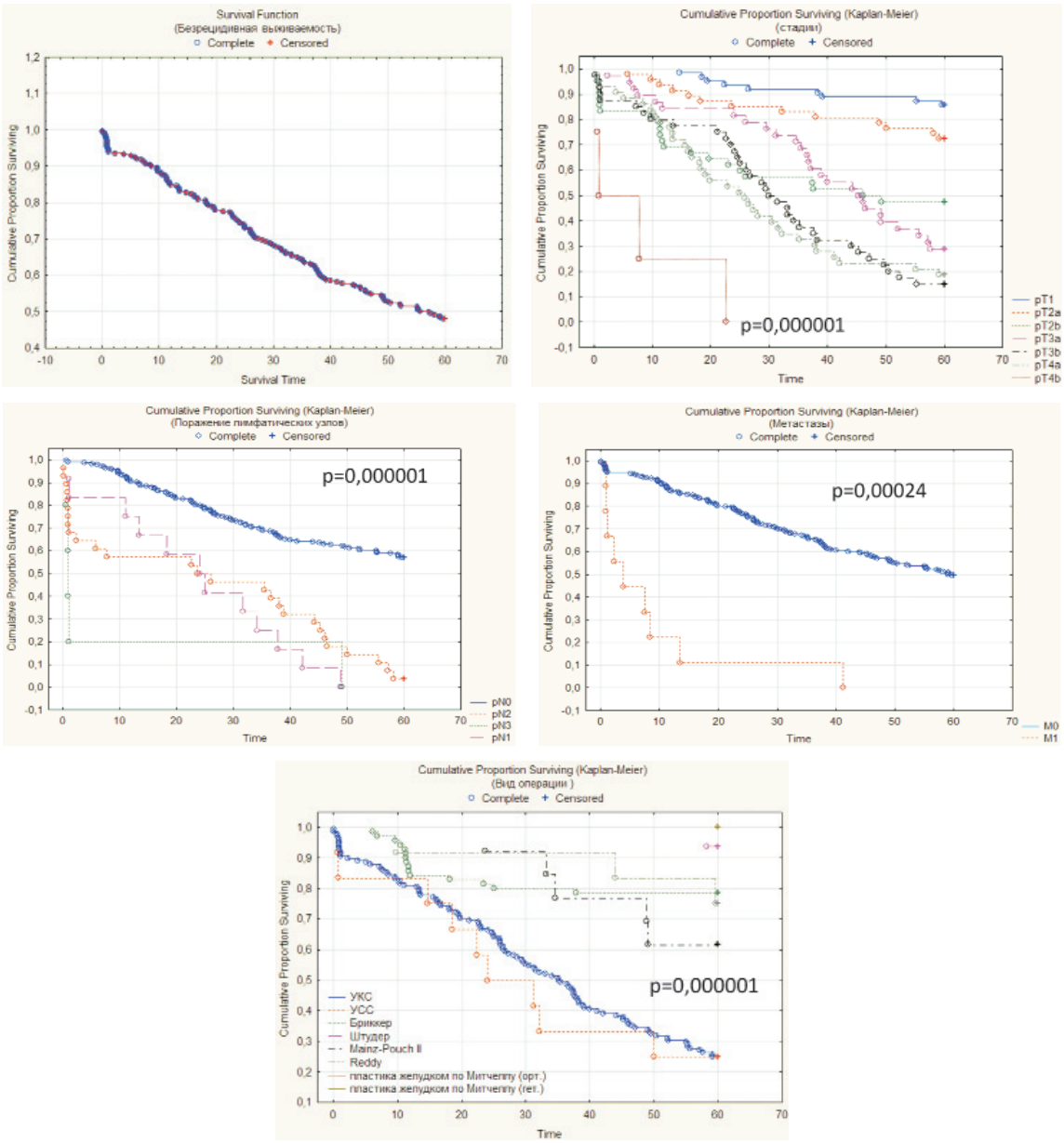


Рис. 3. Общая безрецидивная выживаемость больных после РЦЭ (Каплан–Майер)

Наиболее точным показателем, отражающим излеченность от РМП, является безрецидивная скорректированная выживаемость. Безрецидивная скорректированная 5-летняя выживаемость составила 78,7% (n = 218), медиана выживаемости 29,6 мес. (рис. 4).

Высокая безрецидивная скорректированная выживаемость отмечена у больных с опухолями, ограниченными мочевым пузырем – 89,8 %. При распространении опухоли за пределы мочевого пузыря этот показатель значительно снижался до 67,2 %. При прорастании опухоли в поверхностную мышцу (T2a) 5-летняя безрецидивная скорректированная выживаемость после цистэктомии составила 87,2 %, а при инвазии

глубокого мышечного слоя (T2b) – 90,5%. В случае инвазии опухоли за пределы МП с макроскопическим прорастанием в паравезикальную клетчатку (pT3b) 5-летняя безрецидивная скорректированная выживаемость снижалась до 67,5%. Аналогичная тенденция отмечена и при изучении зависимости 5-летней безрецидивной скорректированной выживаемости от степени поражения регионарных лимфоузлов. Выполнение в ходе РЦЭ регионарной лимфодиссекции позволяло при единичных и множественных регионарных метастазах добиться пятилетней безрецидивной скорректированной выживаемости, сравнимой с выживаемостью пациентов с интактными лимфоузлами, однако полученные различия не имели статистической значимости (p = 0,06703).

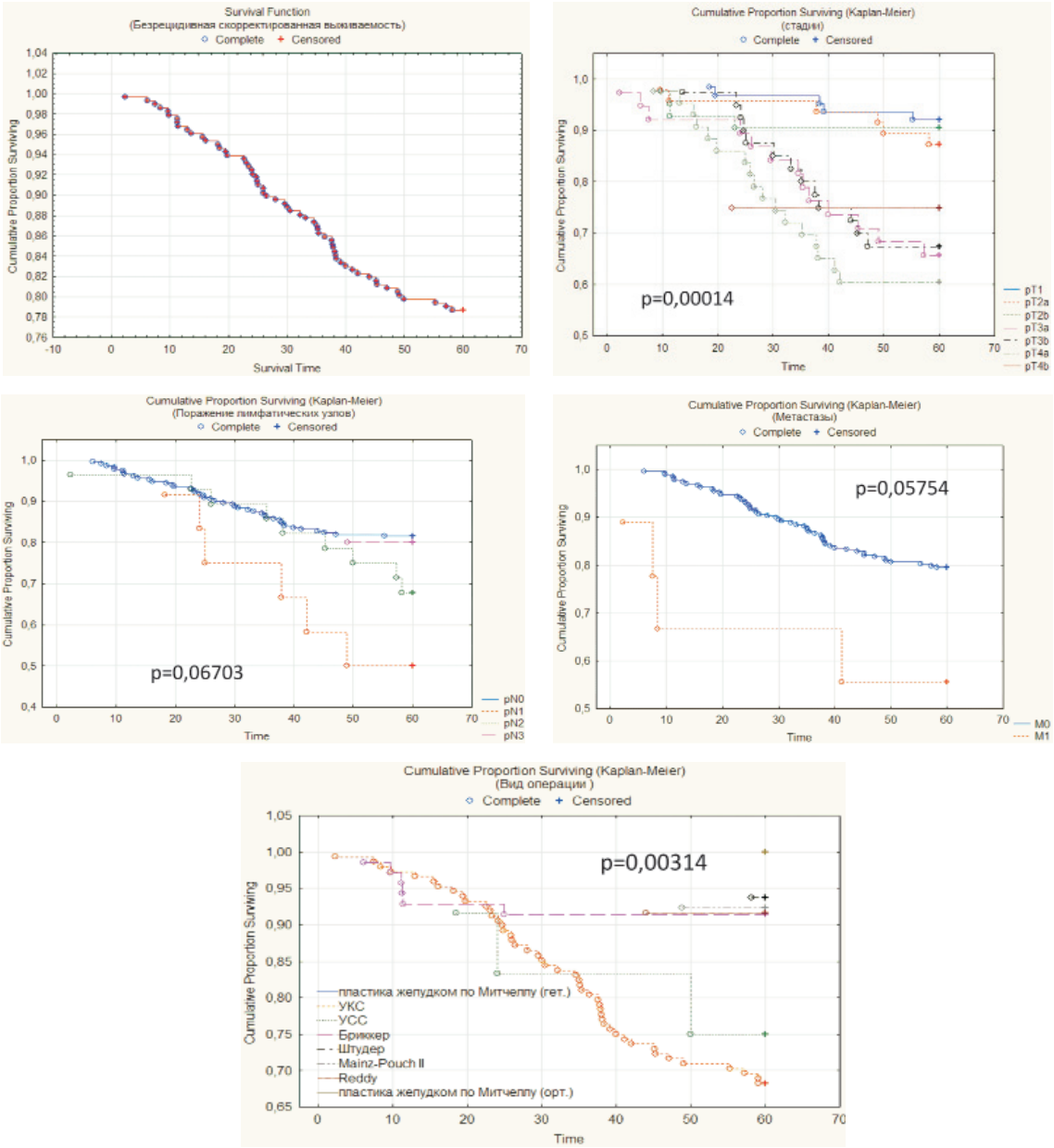


Рис. 4. Безрецидивная скорректированная выживаемость больных после РЦЭ (Каплан–Майер)

Несмотря на крайне низкую общую (наблюдаемую) пятилетнюю выживаемость больных РМП после РЦЭ с последующей уретрокутанео- и уретросигмостомией (28,4% и 25,0% соответственно), были достигнуты приемлемые показатели скорректированной (75,0 и 75,0% соответственно) и безрецидивной скорректированной (68,2 и 75,0% соответственно) выживаемости. Столь низкие показатели общей пятилетней выживаемости больных РМП связаны с неблагоприятными онкологическими

характеристиками, наличием тяжелой интеркурентной патологии и преклонным возрастом больных.

Выводы

Таким образом, выполнение одномоментной радикальной цистэктомии с различными методами отведения мочи обеспечивает общую – 51,6% (медиана выживаемости 16,9 мес.), скорректированную – 88,7% (медиана выживаемости 26,5 мес.), безрецидивную – 48,1% (медиана выживаемости 24,8 мес.) и безрецидивную скорректированную – 78,7% (медиана выживаемости 29,6 мес.) выживаемость больных РМП (T1-T4b). Неблагоприятными факторами, оказывающими влияние на показатели общей выживаемости, являются распространение онкологического процесса за пределы органа, поражение лимфатических узлов и метастатическое распространение процесса. Использование для реконструкции нижних мочевых путей после РЦЭ современных пластических методик позволило добиться статистически значимого повышения 5-летней безрецидивной выживаемости больных РМП (T1-T4b) с 25,0% после УКС и 75,0% после УСС до 78,6% после операции Bricker, до 93,8% после Studer, до 61,5 ***% после*** Mainz pouch II, до 75,0% после Reddy и ***до*** 100,0% после ортотопической и гетеротопической пластики желудком по Митчеллу ($p = 0,000001$) и безрецидивной скорректированной выживаемости с 68,2% после УКС и 75,0% после УСС до 91,4% после операции Bricker, до 93,8% после Studer, до 92,3 ***% после*** Mainz pouch II, до 91,7% после Reddy и ***до*** 100,0% после ортотопической и гетеротопической пластики желудком по Митчеллу ($p = 0,00314$). Метод реконструкции мочевого резервуара не оказывает статистически значимого влияния на показатель 5-летней скорректированной выживаемости больных РМП ($p = 0,06156$).

Наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости отмечаются у больных с опухолями, ограниченными МП, скорректированная 5-летняя выживаемость – 95,2%. При распространении опухоли МП за пределы органа данный показатель снижается при pT2a до 89,4%, pT3a до 71,1%, pT3b до 77,5%, pT4a до 60,5% и при pT4b до 75,0% ($p = 0,00004$).

Список литературы

1. Красный С.А. Радикальная цистэктомия в лечении злокачественных опухолей мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков // Онкологический журнал. 2009. – Т.3. – № 4 (12). – С. 7–15.

2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. – М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2011. – 934 с.

3. Петрова Г.В. Характеристика и методы расчета статистических показателей применяемых в онкологии. Практическое пособие / Г.В. Петрова, О.В. Грецова, В.В. Старинский и др. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. – 39 с.

4. Gerharz E.W., Mansson A., Hunt S., Skinner E.C., Mansson W. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis // J. Urol. 2005. no. 174(5). pp. 1729–36.

5. Hautmann R.E., De Petriconi Ft., Gottfried H.W. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup // J. Urol. 1999. no. 161(2). pp. 422–8.

6. Konety B.R., Dhawan V., Allareddy V., Joslyn S.A. Impact of malpractice caps on use and outcomes of radical cystectomy for bladder cancer: data from the surveillance, epidemiology, and end results program // J. Urol. 2005. no. 73(6). pp. 2085–9.

References

1. Krasnyi S.A., Sukonko O.G., Polyakov S.L. Radical cystectomy in the treatment of malignant tumors of the bladder. Journal of Oncology. 2009. V.3. no. 4 (12). pp. 7–15.

2. Matveev B.P. Clinical Oncourology. Moscow: Publishing House «ABC Press», 2011. 934 p.

3. Petrova G.V., Gretsova O.V., Starinsky V.V. Characteristics and methods of calculation of statistical indicators used in oncology. Practical guide. M.: P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, 2005. 39 p.

4. Gerharz E.W., Mansson A., Hunt S., Skinner E.C., Mansson W. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. J. Urol. 2005. no. 174(5). pp. 1729–36.

5. Hautmann R.E., De Petriconi Ft., Gottfried H.W. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J. Urol. 1999. no. 161(2). pp. 422–8.

6. Konety B.R., Dhawan V., Allareddy V., Joslyn S.A. Impact of malpractice caps on use and outcomes of radical cystectomy for bladder cancer: data from the surveillance, epidemiology, and end results program. J. Urol. 2005. no. 73(6). pp. 2085–9.

Рецензенты:

Дворниченко В.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Российская Федерация, г. Иркутск;

Лалетин В.Г., д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии, ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Российская Федерация, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.

УДК 616. 62-089

МОДЕЛИРОВАНИЕ РИСКОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИК АППРОКСИМАЦИИ ПО ШЕПАРДУ

[1]Лелявин К.Б., [2]Аникин А.С., [2]Горнов А.Ю.

[1]ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск, e-mail: LelyavinK@rambler.ru;

[2]Институт динамики систем и теории управления СО РАН, Иркутск, e-mail: anton.anikin@gmail.com, gornov@icc.ru

Проведено одноцентровое, рандомизированное, открытое, ретроспективное, обсервационное, когортное клиническое исследование, в котором приняли участие 896 больных мышечно-неинвазивным (Ta, T1 и Tis) раком мочевого пузыря. Из них у 256 (28,6%) пациентов (группа А) применены биполярные технологии эндоуретрального удаления опухолей мочевого пузыря в 0,9% растворе NaCl (TURis-vap), а 640 (71,4%) больных (группа Б) были оперированы с помощью эталонного метода – монополярной трансуретральной резекции и вапоризаци (TUR-vap) опухоли мочевого пузыря. Проанализированы возможности и ограничения использования метода Шепарда для моделирования рисков хирургического лечения рака мочевого пузыря. Для ряда показателей (общее число осложнений) модели имеют довольно хорошие характеристики при минимальном объеме «чистки». Для других показателей (срок возникновения рецидивов) модели *аппроксимации по Шепарду* имеют весьма низкое качество и требуют гораздо более тщательной процедуры обработки исходных данных. Проведение процедуры «чистки» позволяет существенно повысить точность работы созданных моделей *аппроксимации по Шепарду*. Для достижения приемлемой точности (≥80%) в среднем потребовалось удаление порядка 40% данных исходных выборок. Проведение дальнейшей чистки позволяет создавать модели, имеющие точность работы, превосходящую 95%.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, эндоуретральное хирургическое лечение, метод Шепарда

RISK MODELING OF SURGICAL TREATMENT OF MUSCLE-NON-INVASIVE BLADDER CANCER USING THE METHOD OF APPROXIMATION IN SHEPARD

[1]Lelyavin K.B., [2]Anikin A.S., [2]Gornov A.Y.

[1]Irkutsk State Medical University, e-mail: LelyavinK@rambler.ru;

[2]Institute of System Dynamics and Theory of Management SB RAS, Irkutsk, e-mail: anton.anikin@gmail.com, gornov@icc.ru

The study was conducted as a single-center, randomized, open, retrospective, observational, cohort clinical, which was attended by 896 patients with muscle- non-invasive (Ta, T1 and Tis) bladder cancer. With respect to 256 (28,6%) patients (group A) used bipolar technology endo-urethral removal of bladder tumors in 0,9% solution of NaCl (TURis-vap), and 640 (71,4%) patients (group B) were operated using the reference method – monopolar transurethral resection and vaporization (TUR-vap) bladder tumors . The possibilities and limitations of using Shepard's method, the risks of surgical treatment of bladder cancer was modeled. For a number of indicators (total number of complications) models have pretty good performance with a minimum amount of «cleaning». For other indicators (term recurrence) model approximation by Shepard have a very poor quality and require much more thorough procedure of processing raw data. Carrying out the procedure of «cleaning» can significantly improve the accuracy of the approximation models created by Shepard. To achieve acceptable accuracy (≥ 80%) there was needed to remove an average of about 40% of raw data samples. Further cleaning undertake will allow to create models with accuracy that exceeds 95%.

Keywords: non-muscle invasive bladder tumor, endourethral surgery, the method of Shepard

Современный уровень развития медицинской науки, в частности, онкологии, требует проведения широкомасштабных междисциплинарных клинических исследований и связан с обработкой большого количества результатов (показателей, факторов) диагностики и лечения заболеваний, которая не представляется возможной без применения современных средств вычислительной техники и соответствующих методов анализа имеющихся данных [2; 3; 6; 9].

Рак мочевого пузыря (РМП), являясь распространенным урологическим заболеванием, по-прежнему привлекает пристальное внимание ученых во всем мире, так как вопросы диагностики и лечения данного заболевания и сегодня далеки от окончательного решения.

Основным и первым этапом в диагностике и лечении мышечно-неинвазивным РМП является монополярная трансуретральная резекция (ТУР) опухоли мочевого пузыря (МП), признанная во всем мире эталонным (стандартным) методом лечения заболевания [5; 8]. Однако, несмотря на все преимущества, монополярная ТУР не может претендовать на исключительную роль в лечении описываемой патологии [5; 8]. В последние годы в эндоуретральной хирургии прочные позиции заняла

биполярная трансуретральная резекция (TURis) в 0,9 % растворе NaCl [5; 8]. Количество исследовательских работ, в которых оценивались возможности нового описанного выше метода эндоуретрального лечения мышечно-неинвазивного РМП, в том числе непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов, незначительное [1; 4].

Накапливаемые данные и разрабатываемые методики их обработки открывают перед клиническими исследователями широкие возможности для решения медицинских задач различного уровня сложности. Однако разнородность имеющейся информации и многообразие методов ее обработки заметно усложняют процесс анализа и сопоставления получаемых результатов лечения больных.

На данный момент в хирургии РМП нет методик, позволяющих с высокой степенью достоверности принимать правильное решение в лечебной тактике у конкретного больного на основе моделирования рисков и исходов оперативного лечения. Перспектива использования метода D. Shepard при моделировании и анализе клинических медицинских данных, в частности, у больных РМП для прогнозирования рисков и контроля эффективности эндоуретрального хирургического лечения описываемой патологии является актуальной и перспективной проблемой, требующей изучения.

Цель исследования: проанализировать возможности и ограничения использования методик аппроксимации по D. Shepard для моделирования рисков и исходов различных видов эндоуретрального хирургического лечения больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря.

Материалы и методы исследования

Поставленная задача была реализована в рамках одноцентрового, рандомизированного, открытого, ретроспективного, обсервационного, когортного клинического исследования, в котором приняли участие 896 пациентов, страдающих РМП (Ta, T1 и Tis) находившихся на оперативном лечении в урологическом отделении ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутскав период с 2000 по 2011 гг., главный врач – докт. мед. наук, профессор В.В. Дворниченко

Согласно критериям включения и учетом вида использованного эндоуретрального хирургического вмешательства полученная выборка рандомизировалась на 2 клинические группы. В основную группу (далее А) вошли 256 (28,6 %) больных, оперированных с использованием биполярных технологий эндоуретрального удаления опухоли МП – трансуретральной резекции (TURis) и электровапоризации (vap) в 0,9 % растворе NaCl (UES-40 Surg. Master, Olympus). В группу клинического сравнения (далее Б) вошли 640 (71,4 %) пациентов, оперированных с использованием эталонной техники эндоуретрального удаления опухолей МП – монополярной трансуретральной резекции (TUR) и электровапоризации (vap) (Autocon, серии 350, Karl Storz). Для снижения риска рецидивирования и прогрессирования РМП в исследуемых группах после операции (при отсутствии противопоказаний) проводилась адьювантная внутрипузырная лекарственная химио- или иммунотерапия в монорежиме. Адьювантная внутрипузырная лекарственная терапия выполнялась немедленно (доксорубицин – 50 мг, митомицин С – 40 мг) или отсроченно (вакцина БЦЖ «Имурон») после оперативного лечения с обязательным учетом объективных данных о распространённости РМП (данных патологоанатомического исследования), радикальности хирургического вмешательства и анализа прогностических факторов течения заболевания. В зависимости от вида адьювантной внутрипузырной лекарственной терапии среди больных мышечно-неинвазивным РМП в каждой группе (А и Б) было выделено по 4 подгруппы. Стандартный план обследования и показания к выполнению операции определяли согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов. Распределение по группам и подгруппам изучаемой выборки больных РМП представлено в табл. 1.

Под аппроксимацией понимается замена одних математических объектов другими, в том или ином смысле близких к исходным [7]. В данном случае широкое понятие аппроксимации использовано в узком смысле – как «восстановление функциональной зависимости по клиническим данным, полученным в ходе исследования эффективности эндоуретрального хирургического лечения 896 больных мышечно-неинвазивным РМП».

Таблица 1

Распределение пациентов, включенных в исследование, по группам и подгруппам, абс. /%

Группы и подгруппы	Вид эндоуретрального лечения	Число больных
Основная (А)	Биполярная TURis-vap	256/28,6
подгруппа 1	только TURis-vap	76/29,7
подгруппа 2	TURis-vap + доксорубицин	56/21,9
подгруппа 3	TURis-vap + митомицин С	76/29,7
подгруппа 4	TURis-vap + БЦЖ	48/18,7
Клинического сравнения (Б)	Монополярная TUR-vap	640/71,4
подгруппа 1	Только TUR-vap	214/33,4
подгруппа 2	TUR-vap + доксорубицин	241/37,7
подгруппа 3	TUR-vap + митомицин С	130/20,3
подгруппа 4	TUR-vap + БЦЖ	55/8,6
Всего	896/100	

Моделирование является частью клинического исследования, ставящей целью использование построенной модели для практического применения (обобщения клинических данных, выявления значимых факторов процессов, построения моделей для

дальнейшего прогнозирования и др.) или для дальнейшего развития какой-либо теории медико-биологической науки.

Для решения рассматриваемой задачи был применен метод создания статических моделей с использованием оператора D. Shepard [10], который предполагает построение интерполянта в виде отношения двух дробно-рациональных функций, опирающихся на клинические данные (обучающую выборку), полученных при изучении эффективности эндоуретрального хирургического лечения мышечно-неинвазивного РМП.

$$f(x)=\begin{cases} f_k, \text{ если } x=x_k \text{ при некотором } k; \\ \dfrac{\sum_k \dfrac{f_k}{\left(r_k(x)\right)^2}}{\sum_k \dfrac{1}{\left(r_k(x)\right)^2}}; \end{cases}$$

где $r_k(x)=\|x-x_k\|^2$.

Метод Шепарда, идеологически близкий к методу обратных расстояний и методу радиально-базисных функций, которые широко применяются в нейромоделировании, достаточно редко используется для задач, связанных с анализом клинических данных. Изначально метод был создан для обработки картографической информации, но его возможности, по нашему мнению, гораздо шире. К достоинствам метода следует отнести невысокую вычислительную сложность, что позволяет с успехом применять его для обработки больших массивов экспериментальных данных, содержащих тысячи и десятки тысяч показателей и прецедентов.

Используя принцип тестирования данных на самих себе («метод комитетов»), из исходных данных, полученных при лечении больных РМП, сформированы две выборки – обучающая и тестирующая. На обучающей части выборки при помощи технологии D. Shepard строилась аппроксимирующая функция, а тестирующая выборка использовалась для оценки качества этой функции.

Тестирование сводилось к процедуре оценки значения функции в каждой точке тестирующей выборки и вычисления среднего и максимального «разброса». Для того, чтобы результаты такого тестирования можно было считать достаточно правдоподобными, исходные данные случайным образом разбиваются в пропорции 80/20, где 80% попадают в обучающую выборку, а 20% – в тестирующую, а процедура тестирования повторяется достаточно большое количество раз (например, 1000). Погрешность построенной модели в процентах оценивается по формуле $\Delta=\dfrac{CE}{C\tau}\cdot 100$, где C_E – число «число промахов» (неудачных точек аппроксимации), $C\tau$ – число элементов обучающей выборки. Естественно считать, что чем меньше данная величина, тем более точной является построенная аппроксимация.

В ретроспективном массиве описание каждого больного РМП состояло из значений 190 переменных, содержащих ряд ключевых признаков: паспортные данные, пол, возраст, факторы риска, данные анамнеза и результаты проведенных инструментальных методов исследования, наличие сопутствующих заболеваний, клинико-морфологические признаки злокачественного новообразования (размер опухоли, ее локализация и характер роста, степень распространенности заболевания по системе TNM, гистологическая структура опухоли и ее гистопатологическая градация), вид проведенного эндоуретрального лечения и последующей адъювантной внутрипузырной терапии, непосредственные и отдаленные результаты лечения.

На первом этапе предлагаемой методики оказалось целесообразным выявить элементы обучающей выборки (прецеденты), вносящие наибольший «шум» в генерируемые модели, произвести «чистку» исходных данных по горизонтали.

На основе исходных данных больных мышечно-неинвазивным РМП были созданы три обучающие выборки: все больные, включенные в исследование (n = 896); основная группа больных (группа А) и группа клинического сравнения (группа Б).

В дальнейшем для каждой такой выборки были созданы модели из интересующих нас показателей: длительность эндоуретрального вмешательства (мин.); общее число интра- и послеоперационных осложнений; общее количество рецидивов опухоли МП; длительность безрецидивного периода (мес.) и общая пятилетняя выживаемость (да/нет).

Для оценки качества построенных моделей применялся метод комитетов, заключающийся в том, что для каждого элемента выборки проводился расчет значения интересующего нас показателя при помощи многомерной аппроксимирующей функции, построенной методом Шепарда на всех остальных элементах исходной выборки. Поскольку истинные значения показателя для всех таких элементов известны, становится возможным вычислить погрешность проводимого расчета и, соответственно, погрешность всей модели. При оценке погрешности модели учитывается количество элементов выборки, для которых вычисленное значение показателя отличается от истинного не более, чем на заданное отклонение Δ_{max}.

В данной работе производилось удаление до 90% исходных данных для получения более общей информации о поведении моделей. Одним из разумных критериев может быть удаление минимального количества элементов выборки, которое обеспечивает требуемое качество работы модели. Алгоритмы, реализующие предложенные подходы и методики, реализованы на языке C++ и функционируют под операционными системами семейств Linux, Windows и Mac OS X.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам проведенных вычислительных экспериментов были получены следующие данные.

Из приведенных в табл. 2 данных очевидно, что качество работы моделей является неудовлетворительным, что однозначно сигнализирует о необходимости предварительной обработки исходных данных.

По опыту предыдущих работ было принято решение о проведении так называемой «горизонтальной чистки», заключающейся в постепенном удалении элементов выборки, которые вносят большой шум, т.е. увеличивают погрешность модели. Выпол-

нение данной операции позволяет в большинстве случаев существенно повысить качество модели. Максимальное количество удаляемых при «чистке» элементов может быть различным – это зависит от выбранной стратегии и постановки задачи.

Таблица 2

Обучающие выборки и точность методик аппроксимации по D. Shepard, %

Модель	Точность работы модели, %		
	Все пациенты	Группа А	Группа Б
Длительность эндоуретральной операции. $\Delta_{max} = 5$ мин	45,062	41,473	38,615
Общее число интра- и послеоперационных осложнений. $\Delta_{max} = 0,5$	91,850	83,241	79,199
Общее количество рецидивов опухоли МП. $\Delta_{max} = 0,5$	69,272	79,283	55,300
Длительность безрецидивного периода. $\Delta_{max} = 1$ мес.	0,888	1,615	8,719
Общая пятилетняя выживаемость $\Delta_{max} = 0,5$	62,837	58,566	52,744

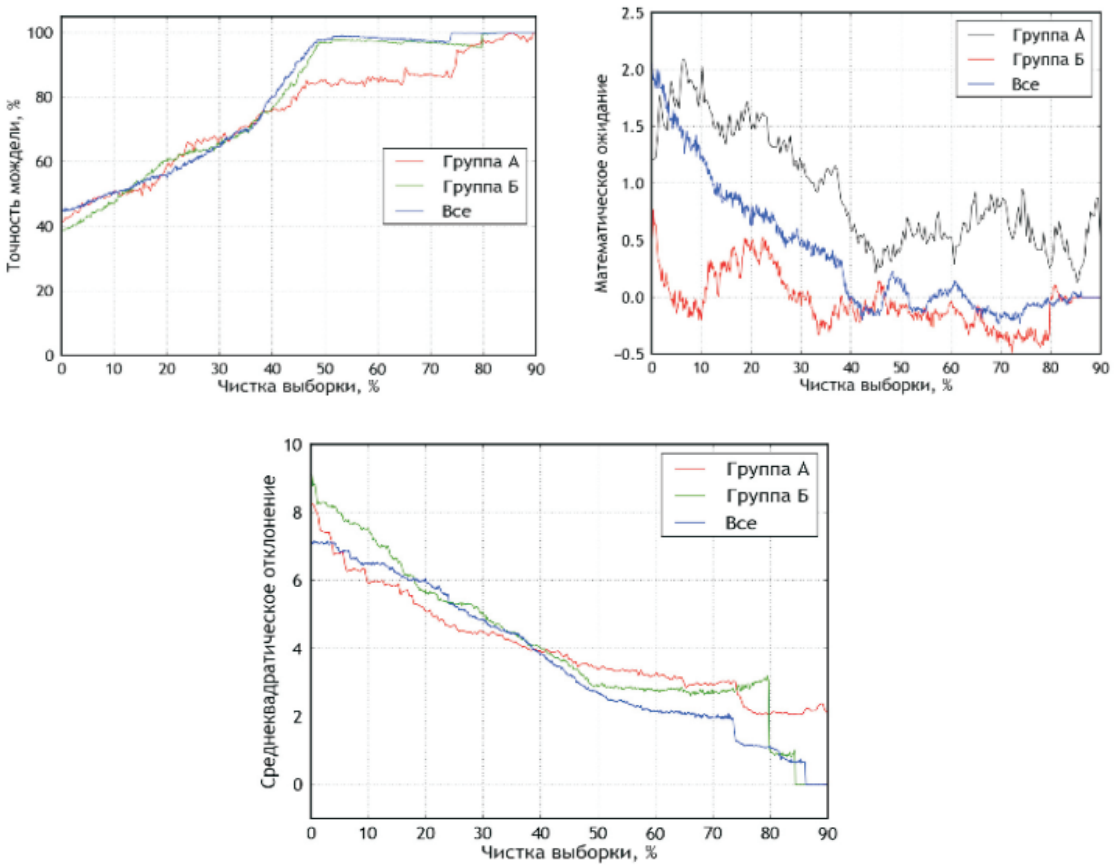


Рис. 1. Многомерные аппроксимирующие функции по признаку длительность эндоуретрального хирургического вмешательства, $\Delta_{max} = 5$ мин

Выводы

Установлено, что поведение различных моделей *аппроксимации по* D. Shepard отличается существенным образом. Для ряда показателей (общее число осложнений) модели имеют довольно хорошие характеристики при минимальном объеме «чистки». Для других показателей (срок возникновения рецидивов) модели *аппроксимации по* D.Shepard имеют весьма низкое качество и требуют гораздо более тщательной процедуры обработки исходных данных.

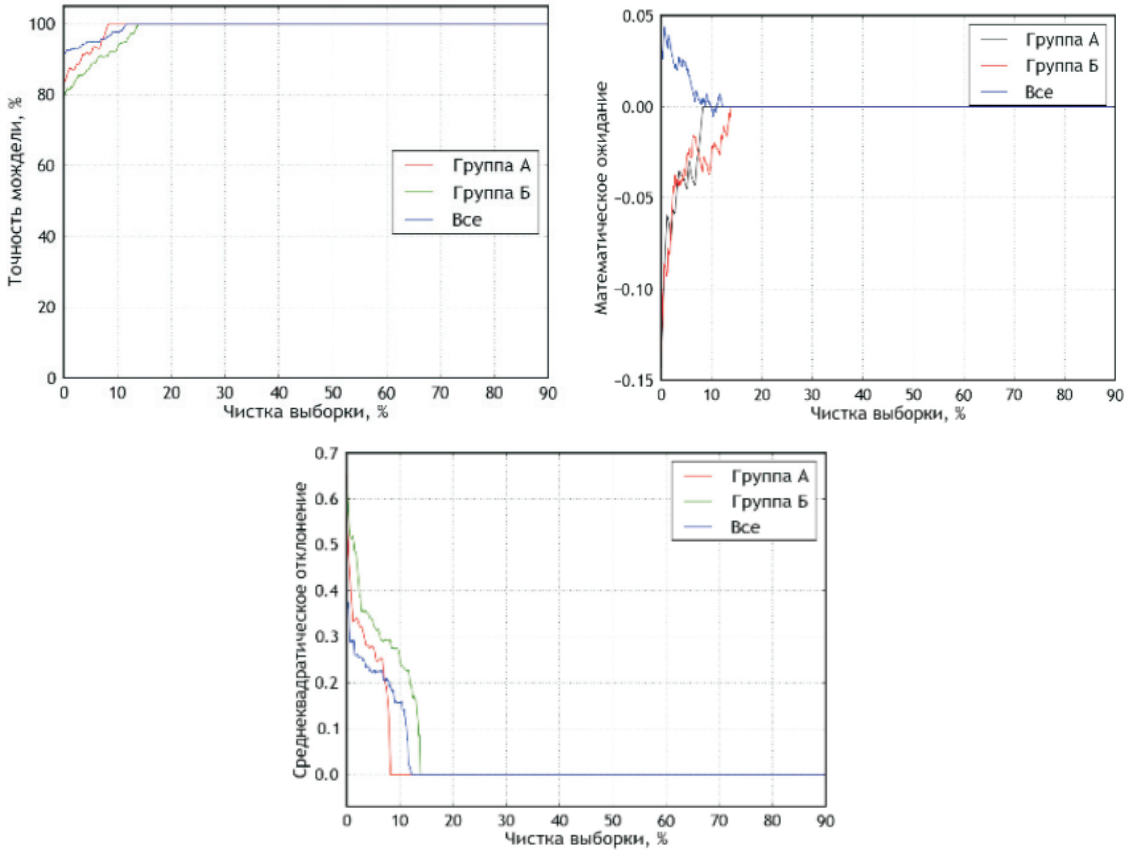


Рис. 2. Многомерные аппроксимирующие функции по признаку «общее число интра- и послеоперационных осложнений», $\Delta_{max} = 0,5$

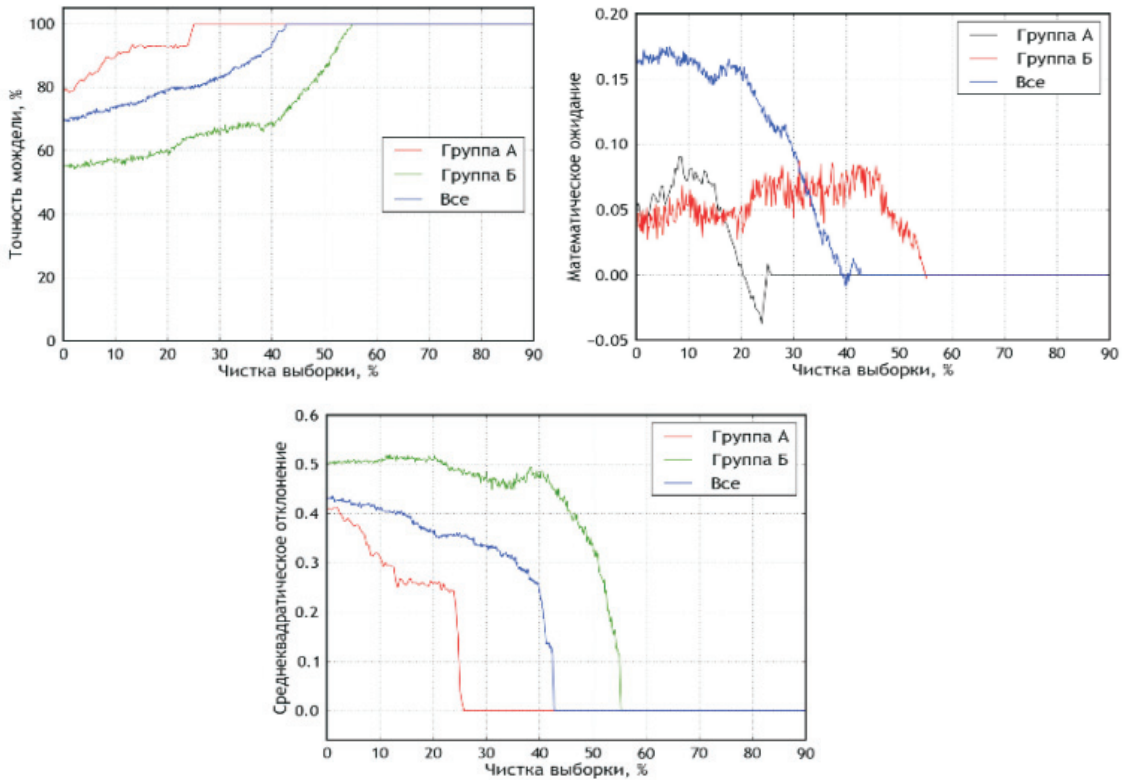


Рис. 3. Многомерные аппроксимирующие функции по признаку «общее количество рецидивов», $\Delta_{max} = 0,5$

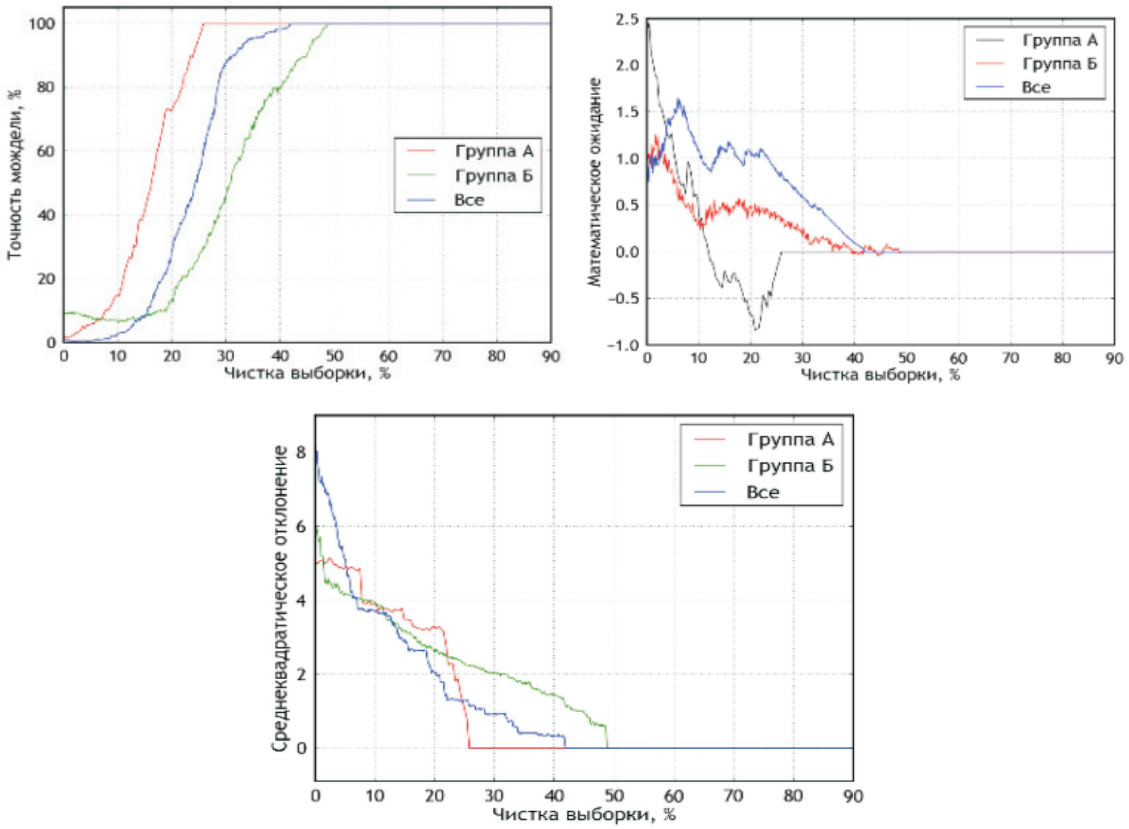


Рис. 4. Многомерные аппроксимирующие функции по признаку «длительность безрецидивного периода», Δ_{max} = 1 мес

Таблица 3

Точность моделей аппроксимации по D. Shepard

Модель	Чистка, %					
	0	10	20	30	40	50
Длительность эндоуретрального хирургического вмешательства						
Все пациенты	45,062	50,587	55,104	64,554	80,257	97,787
Группа А	41,473	51,147	59,748	67,749	76,722	85,551
Группа Б	38,615	47,294	61,063	65,634	77,308	97,042
Общее число интра- и послеоперационных осложнений						
Все пациенты	91,850	97,676	100,000	100,000	100,000	100,000
Группа А	83,241	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000
Группа Б	79,199	94,008	100,000	100,000	100,000	100,000
Общее количество рецидивов						
Все пациенты	69,272	73,329	78,932	82,949	93,910	100,000
Группа А	79,283	89,998	92,791	100,000	100,000	100,000
Группа Б	55,300	57,925	60,309	66,981	68,960	86,851
Длительность безрецидивного периода						
Все пациенты	0,888	2,791	29,223	87,760	98,389	100,000
Группа А	1,615	14,502	74,359	100,000	100,000	100,000
Группа Б	8,719	6,370	13,775	46,532	80,065	100,000
Общая пятилетняя выживаемость						
Все пациенты	62,837	65,312	71,046	82,726	100,000	100,000
Группа А	58,566	63,355	73,029	94,199	100,000	100,000
Группа Б	52,744	58,443	64,108	75,769	100,000	100,000

Проведение процедуры «чистки» позволяет существенно повысить точность работы созданных моделей *аппроксимации по* D. Shepard. Для достижения приемлемой точности (≥ 80 %) в среднем потребовалось удаление порядка 40 % данных исходных выборок. Проведение дальнейшей чистки позволяет создавать модели, имеющие точность работы, превосходящую 95 %.

Оценка в 40 % «чистки» выборок свидетельствует как о сложности постановки задачи, так и необходимости более тщательного анализа исходных данных. В дальнейших исследованиях планируется применение различных методов кластерного анализа и ряда других подходов, направленных на декомпозицию исходной задачи для создания более адекватных моделей исследуемой предметной области.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Калантаров Р.А. Опыт использования биполярной трансуретральной резекции в лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря // Онкоурология. – 2009. – № 1. – С. 32–34.

2. Аникин А.С. Решение задачи факторного анализа с использованием аппроксиманта Шепарда // Ляпуновские Чтения. Презентация информационных технологий. Материалы конференции. – Иркутск, 2008. – С. 1–2.

3. Горнов А.Ю., Кузьменко Е.Т., Аникин А.С., Зароднюк Т.С. Применение алгоритмов аппроксимации экспериментальных данных в задаче выявления значимых медико-социальных факторов // Современные технологии. Системный анализ. Моделирование. – Иркутск: ИрГУПС, 2008. – Спец. выпуск. – С. 92–96.

4. Калантаров Р.А. Биполярная трансуретральная резекция при раке мочевого пузыря: автореф. дис …канд. мед. наук: 14.01.23. – М., 2010. – 27 с.

5. Клиническая онкоурология / под ред. проф. Б.П. Матвеева. – М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2011. – 934 с.

6. Кузьменко В.В., Аникин А.С., Горнов А.Ю. Оценка точности математических моделей расчета концентраций фракций холестерина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 4. – С. 185–189.

7. Математический энциклопедический словарь. – М.: Большая Российская энциклопедия, 1995.

8. Переверзев А.С. Опухоли мочевого пузыря / А.С. Переверзев, С.Б. Петров. – Харьков: Изд-во Факт, 2002. – 303 с.

9. Умеров А.Н., Шуршев В.Ф. Методы и программны Вестник Астраханского технического университета. – 2005. – № 1. – С. 97–104.

10. Shepard D. A two-dimensional interpolation function for irregularly-spaced data. Proc. of the 23 ACM National Conference. N.Y.: ACM Press, 1968. pp. 517–524.

References

1. Alyaev Yu.G., Rapoport L.M., Tsarichenko D.G., Kalantarov R.A., Aksenov A.V. Experience in using bipolar transurethral resection in the treatment of superficial tumors of the urinary bladder. Oncourology. 2009. no. 1. pp. 32–34.

2. Anikin A.S. Solution of the problem of factor analysis using approximant Shepard. Reading Lyapunov. Presentation of information technology. Irkutsk, 2008. pp. 1–2.

3. Gornov A.Y., Kuzmenko E.T., Anikin A.S., Zarodnyuk T.S. Application of algorithms approximation of experimental data in order to detect significant medical and social factors. Modern technologies. System analysis. Simulation. Irkutsk: IrGUPS, 2008. pp. 92–96.

4. Kalantarov R.A. Bipolar transurethral resection of bladder cancer: Author. dis. …cand. honey. Moscow, 2010. 27 p.

5. Clinical Oncourology [edited prof. B.P. Matveev]. Moscow: Publishing house «ABC Press», 2011. 934 p.

6. Kuzmenko V.V., Anikin A.S., Gornov A.Yu. Evalution of accuracy of mathematical models of cholesterol fractions counting. Bulletin East Siberian Academy of Medical Sciences. 2010. no. 4. pp. 185–189.

7. Encyclopedic dictionary of mathematics. Moscow: Great Russian Encyclopedia, 1995.

8. Pereversev A., Petrov S.B. Bladder tumors. Kharkov. Publisher fact, 2002. 303 p.

9. Umerov A.N., Shurshev V.F .Methods and software for fitting the experimental data. Herald Astrakhan Technical University. 2005. no.1. pp. 97–104.

10. Shepard D. A two-dimensional interpolation function for irregularly-spaced data. Proc. of the 23 ACM National Conference. N.Y.: ACM Press, 1968. pp. 517–524.

Рецензенты:

Куклин И.А., д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ НЦРВХ СО РАМН, г. Иркутск;

Зеленин В.А., д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ НЦРВХ СО РАМН, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 21.12.2013.

УДК 614.2

ОПТИМИЗАЦИЯ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ РЕФОРМИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

[1]Люцко В.В., [2]Степанян А.Ж., [2]Каримова Д.Ю.

[1]Многопрофильный медицинский центра «Ваша клиника» Москва, e-mail: vasiliy_l@mail.ru;
[2]ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, Москва, e-mail: kaffizio@gmail.ru

Стремительный научно-технический прогресс не обошел и здравоохранение, являющееся специфической отраслью народного хозяйства и входящее в новые экономические отношения через формирование, развитие рынка услуг здравоохранения. Экстенсивное развитие здравоохранения не может соответствовать в полной мере современным задачам интенсификации и развития отрасли. Главной целью системы здравоохранения на современном этапе является организация качественно новых моделей инфраструктуры и схем управления, основывающихся на применении инновационных технологий и используемых в соответствии с основными стратегическими целями и задачами организации. При формировании инновационной политики медицинской организации основное значение приобретают выбор и реализация инструментов, позволяющих существенным образом улучшить качество медицинской помощи. В связи с этим возникает необходимость получения рекомендаций по отношению к конкретным технологиям управления качеством, наиболее ценными из которых являются внедренные на практике и доказавшие свою высокую результативность. Следовательно наиболее актуальной проблемой становится построение системы управления медицинской организацией на основе качества. Предложенная функциональная модель управления качеством медицинской помощи позволяет достичь увеличения результативности использования бюджетных средств, создать экономическую заинтересованность в качественной и эффективной помощи для всех ее участников.

Ключевые слова: качество, медицинская помощь, реформирование, система здравоохранения, проблемы развития

OPTIMIZATION OF MANAGEMENT OF QUALITY OF MEDICAL CARE DURING HEALTH CARE REFORM

[1]Liutsko V.V., [2]Stepanian A.Z., [2]Karimova D.Y.

[1]Your clinic Medical Center, Moscow, e-mail: vahaklinika@mail.ru;
[2]A.Yi. Burnazian memorial Federal medical biological center, Moscow, e-mail: kaffizio@gmail.ru

The rapid technological progress has not bypassed the health-protection system, which is a specific branch of the national economy and included in the new economic relations through the formation, development of the market of health services. Extensive development of health may not be a fully modern problems of intensification and development of the industry. The main goal of the health system at the present stage is the organization of qualitatively new models of infrastructure and management scheme, based on application of innovative technologies and used in accordance with the main strategic goals and objectives. During the formation of innovation policy health organization, the main significance of selection and implementation of instruments to improve essentially the quality of medical care. In this connection it is necessary to obtain advice in relation to specific technologies of quality management, among which the most valuable are implemented in practice and which proved their high effectiveness. Therefore, the most urgent problem is to build a management system of medical institution on the basis of quality. The proposed functional model of health care quality management allows to reach increase of efficiency of use of budgetary funds, to create an economic interest in high-quality and effective care for all its participants.

Keywords: quality, health care, reform of the health system, the problems of development

В начале XXI века в качестве главного фактора экономического роста выступает инновационный процесс, который становится движущей силой социально-экономического развития. Стремительный научно-технический прогресс не обошел и здравоохранение, являющееся специфической отраслью народного хозяйства и входящее в новые экономические отношения через формирование, развитие рынка услуг здравоохранения. Под давлением внешних обстоятельств медицинские организации вынуждены менять собственные стратегии, системы и структуры управления [1, 2, 3, 4].

При формировании инновационной политики медицинской организации основное значение приобретают выбор и реализация инструментов, позволяющих существенным образом улучшить качество медицинской помощи. В связи с этим возникает необходимость получения рекомендаций по отношению к конкретным технологиям управления качеством, наиболее ценными из которых являются внедренные на практике и доказавшие свою высокую результативность.

Эффективное, грамотное управление медицинской организацией невозможно без обеспечения качества выполняемых медицинских услуг. Требования к качеству медицинских услуг должны быть одинаково высокими независимо от вида потребителя и источника финансирования соответственно, и гарантии качества не должны носить дифференцированный характер [4, 5].

Всё вышеизложенное определило цель настоящей работы: научное обоснование и разработка системы менеджмента качества с использованием инновационных

технологий для повышения эффективности деятельности медицинской организации.

Результаты исследования и их обсуждение

В современных условиях формирования рыночных взаимоотношений в здравоохранении назрела необходимость пересмотра основ в управлении медицинскими организациями и внедрения инновационных подходов к постановке систем управления качеством медицинской помощи. Прежде всего, это касается оценки оказываемой медицинской помощи как самим врачом, так и всем отделением и ЛПУ.

Показатель, характеризующий уровень качества оказываемых медицинских услуг каждым врачом, следует анализировать в динамике и в сравнении друг с другом, что позволяет изыскивать пути оптимизации и совершенствования медицинской помощи пациентам.

Уровень качества медицинской помощи по каждому отделению ($УКМП_{отд}$) лечебно-профилактического учреждения складывается из результатов $УКМП_{п}$ пациентов, прошедших через отделение, и вычисляется по следующей формуле:

$$УКМП_{отд} = \frac{УКМП_{п1} + УКМП_{ип1} + \dots\ УКМПп_{n} + УКМПип_{n}}{n},$$

где $УКМПп_{1\text{-}n}$ – уровень качества медицинской помощи, рассчитанный по каждому пациенту; $УКМПп_{1\text{-}n}$ – уровень качества медицинской помощи, рассчитанный по каждому пациенту, страдающему инкурабельным заболеванием; n – общее число пациентов, которым была оказана медицинская помощь данным врачом.

Для этого $УКМП_{п}$ по каждому пациенту, получившему медицинскую помощь в данном отделении, суммируются, а сумма делится на число пациентов, прошедших через отделение. Данный показатель может анализироваться в сравнении с профильными отделениями и в динамике.

В то же время следует учитывать, что для отдельных лечебно-диагностических служб (эндоскопическая, лабораторная, радиоизотопная, анестезиология и реанимация, лечебная физкультура, физиотерапевтическая и др.), оказывающих медицинские услуги пациентам, госпитализированным в клинические отделения, уровень качества медицинской помощь невозможно рассчитать по вышеописанной методике, поэтому качество их работы целесообразно оценивать по количеству претензий, предъявляемых клиническими отделениями.

К претензиям следует отнести следующие:

♦ недостоверные анализы, приведшие к повторным, дополнительным исследованиям;

♦ необоснованный отказ от выполнения назначений;

♦ несвоевременное проведение назначенных исследований;

♦ отсутствие обеспеченности лечебного процесса соответствующими процедурами, лекарствами, оборудованием, инструментарием, перевязочными средствами, бельм и др.;

♦ осложнения во время проведения исследований, манипуляций, возникших по вине медицинского персонала;

♦ недобросовестное, халатное отношение к функциональным обязанностям.

При оценке качества работы вспомогательных служб учитывается количество претензий к каждому подразделению со стороны клинических отделений, выраженное в процентах (1 претензия составляет 2%). В этом случае показатель качества медицинской помощи данным подразделением вычисляется как разность между 100% (при отсутствии претензий) и общей суммой претензий, представленных в процентах.

По ЛПУ в целом величина $УКМП_{учр}$ рассчитывается и анализируется аналогично показателю по отделению, иными словами, эффективность работы всего учреждения зависит от уровня качества медицинской помощи, оказываемой каждому пациенту в основных и параклинических отделениях.

Для обеспечения достоверности определения уровня качества профессиональной деятельности медицинских работников лечебно-профилактических учреждений, взятых для проведения исследования, система внутреннего контроля, действующая постоянно и оперативно, включала в себя 3 ступени. На всех ступенях контроля качества для расчета показателей использовалась методика и экспертная шкала, приведенные выше. При определении степени выполнения того или иного блока медицинских мероприятий учитывались медико-экономические стандарты (МЭС), разработанные страховыми компаниями по каждой нозологической форме.

1-я ступень контроля осуществлялась заведующими отделениями, которые оценивали качество медицинской помощи, оказанной каждому пациенту (по законченному случаю) и отдельно по каждому врачу.

2-я ступень контроля проводилась заместителем главного врача по лечебной работе, который осуществляет расчет качества медицинской помощи путем ежедневной экспертной оценки не менее 20% историй болезни лиц, закончивших лечение в стационаре и не менее 10% из числа лиц, закончивших лечение в поликлинике. Для чего он также использует экспертную шкалу оценки уровня качества медицинский помощи,

предоставляемой отдельными врачами своим пациентам ($УКМП_{п}$ и $УКМП_{вр}$). Сопоставление уровней качества лечения на 1-й и 2-й ступенях контроля позволяет оценить не только качество медицинской помощи, но и качество контроля, осуществляемого заведующими отделениями.

3-я ступень контроля проводится экспертами клинико-экспертной комиссии (КЭК) и оценивает качество медицинской помощи в целом по лечебно-профилактическому учреждению ($УКМП_{учр}$). Роль КЭК не ограничивается участием в системе внутреннего контроля качества, поскольку представители КЭК контактируют с системой ОМС, осуществляющей на основании стандартов медицинской помощи систему внешнего контроля качества медицинской помощи и производящей оплату лечебному учреждению каждого законченного случая. Естественно, это требует особой квалификации медицинских работников рассматриваемого уровня, поэтому на данной ступени контроля качества привлекаются хорошо подготовленные эксперты, умеющие анализировать и оценивать различные точки зрения, оригинальные подходы к лечению, а не только четкое соблюдение имеющихся стандартов медицинской помощи.

Расчет усредненного показателя $УКМП_{учр}$ по поликлиникам ЦРБ Терского и Урванского районов, ЗАО «Медси», консультативно-поликлинического отделения ГКБ 31 показал, что в целом имеет место положительная динамика роста показателя.

Детальный анализ величины показателя свидетельствует, что, если вначале проведения организационного эксперимента по внедрению критериев качества оказания медицинской помощи величина УКМП находилась на низком уровне, то уже к 1997 г. качество медицинской помощи соответствовало среднему оценочному уровню, а с 1999 г. – высокому.

Следует отметить, что за рассматриваемый период времени в ЛПУ, взятых под наблюдение, не было ни одного случая, когда уровень качества УКМП был оценен как неудовлетворительный. В то же время в 1995 г. более трети всех случаев имели низкий уровень оказания медицинской помощи. К середине эксперимента их удельный вес снизился до 14,6%, и в то же время увеличилась доля случаев, когда уровень оказания медицинских услуг был оценен как высокий (с 13,8 до 26,7%), различие статистически достоверно ($p < 0,01$). Это свидетельствует о том, что уже к этому времени медицинский персонал практически адаптировался к введенным объективным критериям и системе оценки качества, используемой в исследуемых лечебно-профилактических учреждениях.

Выводы

Таким образом, предложенная функциональная модель управления качеством медицинской помощи позволяет достичь увеличения результативности использования бюджетных средств, создать экономическую заинтересованность в качественной и эффективной помощи для всех ее участников. Использование международных стандартов серии принципов и инструментов тотального менеджмента качества является наиболее оптимальным инструментом в решении данной задачи.

Кроме того, разработанные и внедренные методики управления взаимоотношениями с потребителями позволили заметно повысить уровень средней удовлетворенности всех заинтересованных сторон (пациентов, врачей ЛПУ, медицинского персонала).

Список литературы

1. Гагарина В.В. Оценка эффективности оказания первичной медико-социальной помощи в отделениях общей практики и поликлиниках / В. В. Гагарина // Российский семейный врач. – 2002. – № 2. – С. 15–19.

2. Сабанов В.И., Багметов Н.П., Вотинцева Г.О. Статистика учреждений здравоохранения: учеб. пособие для студентов мед. вузов. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2008. – 157 с.

3. Стародубов В.И. Перспективы существования учреждений в здравоохранении / В.И. Стародубов, А.В. Тихомиров // Менеджер здравоохранения. – 2004. – № 4. – С. 5.

4. Трифонова Н.Ю. Обоснованность внедрения инноваций в современных условиях реструктуризации городской клинической больницы / В.И. Скворцова, Н.Ю. Трифонова, Г.С. Алексеева – М.: Изд-во «Сам Полиграфист», 2013. – 100. – 110 экз. – ISBN 978-5-905948-50-3.

5. Трифонова Н.Ю. Адаптация ЛПУ в условиях рыночной экономики / Н.Ю. Трифонова // Здравоохранение. – 2008. – № 9 – С. 35–38.

References

1. Gagarina V.V. Ocenka jeffektivnosti okazanija pervichnoj mediko-social'noj pomoshhi v otdelenijah obshhej praktiki i poliklinikah // Rossijskij semejnyj vrach. 2002. no. 2. pp. 15–19.

2. Sabanov V.I., Bagmetov N.P., Votinceva G.O. Statistika uchrezhdenij zdravoohranenija: Ucheb. posobie dlja studentov med. vuzov Rostov-na-Donu: «Feniks»; 2008. 157 p.

3. Starodubov V.I. Perspektivy sushhestvovanija uchrezhdenij v zdravoohranenii /V.I. Starodubov, A.V. Tihomirov // Menedzher zdravoohranenija. 2004. no. 4. pp. 5.

4. Trifonova N.Ju. Obosnovannost' vnedrenija innovacij v sovremennyh uslovijah restrukturizacii gorodskoj klinicheskoj bol'nicy [Tekst]/V.I. Skvorcova, N.Ju. Trifonova, G.S. Alekseeva Moskva: Izdvo «Sam Poligrafist», 2013. 100. 110 jekz. ISBN 978-5-905948-50-3.

5. Trifonova N.Ju. Adaptacija LPU v uslovijah rynochnoj jekonomiki [Tekst]/N.Ju. Trifonova // Zdravoohranenie. 2008. no. 9. pp. 35–38.

Рецензенты:

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации УО «Полоцкий государственный университет», председатель Белорусского республиканского общественного геронтологического объединения, УО «Полоцкий государственный университет», г. Новополоцк;

Иванова М.А., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения организации лечебно-профилактической помощи ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 615.015.1

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ХИМИОТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ 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

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка влияния антиоксидантов (аскорбиновая кислота, метилэтилпиридинол, N-ацетилцистеин) на эффективность антибактериальных средств (гентамицин, ципрофлоксацин, цефтазидим, хлорамфеникол, тетрациклин) в условиях экспериментального перитонита, вызванного Klebsiella pneumoniae. Эксперименты выполнены на крысах линии Вистар массой 245–280 г. Дозы препаратов устанавливались в соответствии с правилами межвидового переноса на основании терапевтических доз, применяемых у человека. Целесообразность использования антиоксидантов в терапии инфекции, вызванной Klebsiella pneumoniae, определяется механизмом действия, а также антиоксидантной активностью антибактериального средства. Аскорбиновая кислота, метилэтилпиридинол и N-ацетилцистеин снижают активность гентамицина и ципрофлоксацина и не изменяют интенсивность процессов пероксидации при совместном применении с указанными антибактериальными веществами. Все изученные антиоксиданты не уменьшают нефротоксическое действие гентамицина и тетрациклина.

Ключевые слова: антиоксиданты, перитонит, антибактериальная химиотерапия, Klebsiella pneumoniae

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE CHEMOTHERAPY OF EXPERIMENTAL INFECTIONS CAUSED BY KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Miroshnichenko A.G., Bryukhanov V.M., Butakova L.Y., Gossen I.E., Perfilyev V.Y., Smirnov P.V.

Altai state medical university, Barnaul, e-mail: ag@asmu.ru

Was conducted a comparative study of the effect of antioxidants (ascorbic acid, methylethylpiridinol, N-acetylcysteine) on the effectiveness of antibacterial agents (gentamicin, ciprofloxacin, ceftazidime, chloramphenicol, tetracycline) in experimental peritonitis caused by Klebsiella pneumoniae. Experiments were performed on Wistar rats weighing 245–280 g. Doses were set in accordance with interspecific transfer rules based therapeutic doses used in humans. Feasibility of use of antioxidants in treatment of infections caused by Klebsiella pneumoniae, determined by the mechanism of action, as well as antioxidant activity of the antibacterial agent. Ascorbic acid, methylethylpiridinol and N-acetylcysteine reduces the activity of gentamicin and ciprofloxacin and do not change the intensity of peroxidation processes when used in conjunction with these antibacterial agents. All antioxidants do not reduce the nephrotoxicity of gentamicin and tetracycline.

Keywords: antioxidants, peritonitis, antibacterial chemotherapy, Klebsiella pneumoniae

В связи с широким распространением инфекционных заболеваний оптимизация фармакотерапии соответствующих больных остается актуальной проблемой. 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.

Klebsiella pneumoniae – условно-патогенная бактерия семейства Enterobacteriaceae, являющаяся одним из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций (от 2 до 20%). В России Klebsiella pneumoniae – третий по частоте грамотрицательный возбудитель нозокомиальных инфекций, в ряде случаев – превалирующий возбудитель (от 24,5 до 43,6%) [2, 3].

Цель исследования – сравнительная оценка влияния антиоксидантов (аскорбиновая кислота, метилэтилпиридинол, N-ацетилцистеин) на эффективность антибактериальных средств при экспериментальном перитоните, вызванном Klebsiella pneumoniae.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на 175 крысах-самцах линии Вистар в возрасте 2–3 месяцев массой 245–280 г, полученных из питомника НИИ цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Содержание крыс соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.), Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспери-

ментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.). Эксперимент был разделен на 5 серий в соответствии с изучаемыми антибактериальным средствами (гентамицин, ципрофлоксацин, цефтазидим, хлорамфеникол, тетрациклин).

Для каждой серии из 35 животных формировались группы (1–5) по 7 особей в каждой. Всем животным внутрибрюшинно вводилась бактериальная суспензия (2,5 усл. ед. по Мак-Фарланду, 5 мл/кг), полученная из суточной чистой культуры клинического штамма K. pneumoniae, чувствительного ко всем изучаемым антибактериальным средствам. Через 3 часа после введения животным группы № 1 (контроль) каждой серии внутрибрюшинно вводился стерильный изотонический раствор хлорида натрия, № 2 – раствор антибактериального средства, № 3 – последовательно раствор антибактериального средства и аскорбиновой кислоты, № 4 – раствор антибактериального средства и метилэтилпиридинола, № 5 – раствор антибактериального средства и N-ацетилцистеина. Дозы препаратов устанавливались в соответствии с правилами межвидового переноса на основании терапевтических доз, применяемых у человека [5]. Растворы для инъекций готовились из субстанций в асептических условиях (за исключением метилэтилпиридинола) непосредственно перед введением (табл. 1).

Через 24 часа после введения бактериальной суспензии с помощью диагностических наборов (ООО «Витал Диагностикс СПб», Россия) в качестве маркеров поражения печени определялись активность аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, маркеров поражения почек – концентрации мочевины и креатинина. Для оценки оксидантного статуса определяли плазменную концентрацию тиобарбитурат-реактивных продуктов [1] и содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах [6], в качестве маркера воспаления – концентрацию церулоплазмина в плазме крови, проявляющего также антиоксидантные свойства [7].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни с помощью программы SigmaStat 3.5 (Systat Software, Inc., США), различия считали значимыми при $P < 0,05$ [4].

Таблица 1

Характеристика лекарственных средств

Вещество	Производитель	Доза, мг/кг
Аскорбиновая кислота	Panreac, Испания	80
Метилэтилпиридинол («Эмоксипин»)	ФГУП МЭЗ, Россия	80
N-ацетилцистеин	Sigma-Aldrich, США	80
Гентамицин	AppliChem, Германия	30
Ципрофлоксацин	Sigma-Aldrich, США	50
Цефтазидим	Sigma-Aldrich, США	120
Хлорамфеникол	Panreac, Испания	70
Тетрациклин	AppliChem, Германия	80

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 представлено изменение концентрации церулоплазмина в плазме крови при введении антибактериальных средств и их сочетаний с антиоксидантами. Как видно из графика, антибактериальная монотерапия статистически значимо снижает концентрацию этого маркера воспаления, что свидетельствует о реализации основного действия препаратов. Все антиоксиданты снижают соответствующий эффект гентамицина и ципрофлоксацина, N-ацетилцистеин – цефтазидима, аскорбиновая кислота – хлорамфеникола. Значимое снижение концентрации церулоплазмина наблюдается после введения тетрациклина, а также его комбинаций с антиоксидантами.

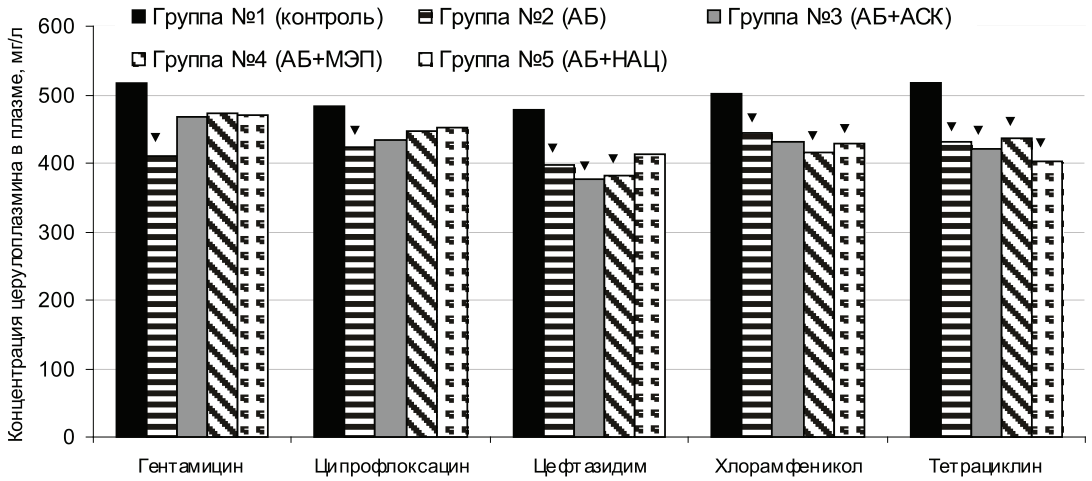


Рис. 1. Концентрация церулоплазмина в плазме в условиях химиотерапии экспериментального перитонита, вызванного Klebsiella pneumoniae (▼ – значимое различие с контрольной группой серии, p < 0,05)

Поскольку патогенная роль усиления процессов свободнорадикального окисления в развитии инфекционного процесса неоспорима и демонстрируется многими исследователями, рассмотрение влияния антибактериальных средств на процессы пероксидации в условиях бактериального перитонита представляет особый интерес. С позиции угнетения размножения бактерий химиотерапевтические средства должны обладать антиоксидантным эффектом, однако таковой проявляется только у цефтазидима в режиме монотерапии, вызывающего значимое уменьшение концентрации ТБРП плазмы – продуктов перекисного окисления липидов (рис. 2). Тетрациклин во всех группах, напротив, повышает концентрацию ТБРП вне зависимости от присутствия антиоксидантов, что, вероятнее всего связано с замедлением элиминации продуктов ПОЛ вследствие почечной и печеночной дисфункции, вызываемом антибиотиком при парентеральном введении (табл. 2). Однако при этом содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах крыс, получивших тетрациклин, остается неизменным.

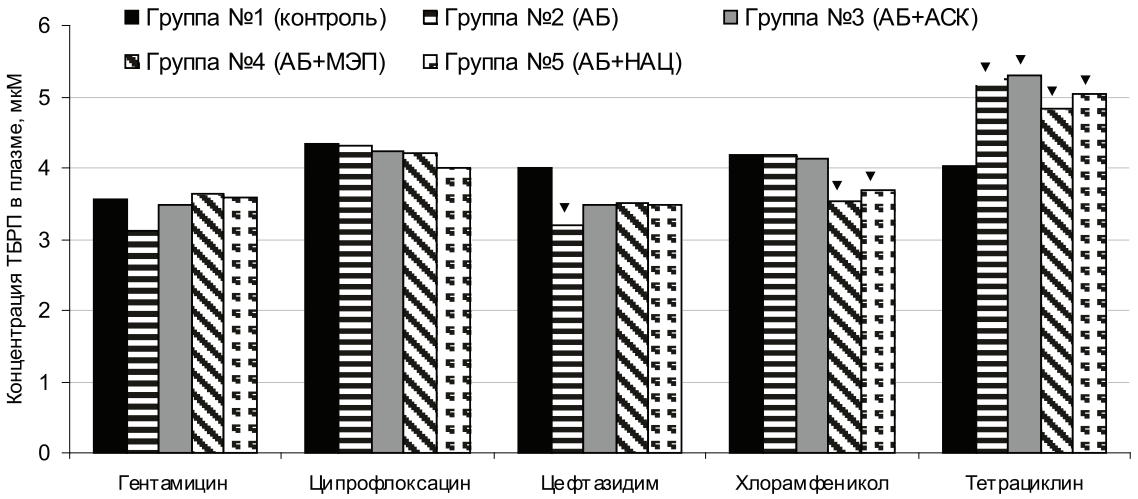


Рис. 2. Концентрация ТБРП в плазме в условиях химиотерапии экспериментального перитонита, вызванного Klebsiella pneumoniae (▼ – значимое различие с контрольной группой серии, $p < 0,05$)

Неоднозначное влияние антибактериальных средств на процессы пероксидации, по-видимому, является следствием сочетания собственной про- или антиоксидантной активности вещества со снижением процессов свободнорадикального окисления за счет торможения инфекционного процесса. В связи с этим наиболее выгодным можно считать применение антибактериального средства, обладающего собственными антиоксидантными свойствами. Таким препаратом можно считать цефтазидим – единственный антибиотик, значимо повышающий содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах в условиях настоящего эксперимента (рис. 3).

Целесообразность включения антиоксидантов в комплексную терапию при бактериальном перитоните определяется не только изменением интенсивности процессов свободнорадикального окисления, но и возможностью снижения поражения печени и почек эндотоксинами бактерий и химиотерапевтическими средствами. Из данных табл. 2 видно, что изучаемые антиоксиданты не снижают нефротоксичность гентамицина и тетрациклина. Обращает на себя внимание снижение активности АЛТ в плазме под влиянием цефтазидима и его сочетания с N-ацетилцистеином.

Выводы

1. Целесообразность использования антиоксидантов в терапии инфекции, вызванной Klebsiella pneumoniae, определяется механизмом действия, а также антиоксидантной активностью антибактериального средства.

2. Аскорбиновая кислота, метилэтилпиридинол и N-ацетилцистеин снижают активность гентамицина и ципрофлоксацина и не изменяют интенсивность процессов пероксидации при совместном применении с указанными антибактериальными веществами.

3. Аскорбиновая кислота, метилэтилпиридинол и N-ацетилцистеин не уменьшают нефротоксическое действие гентамицина и тетрациклина.

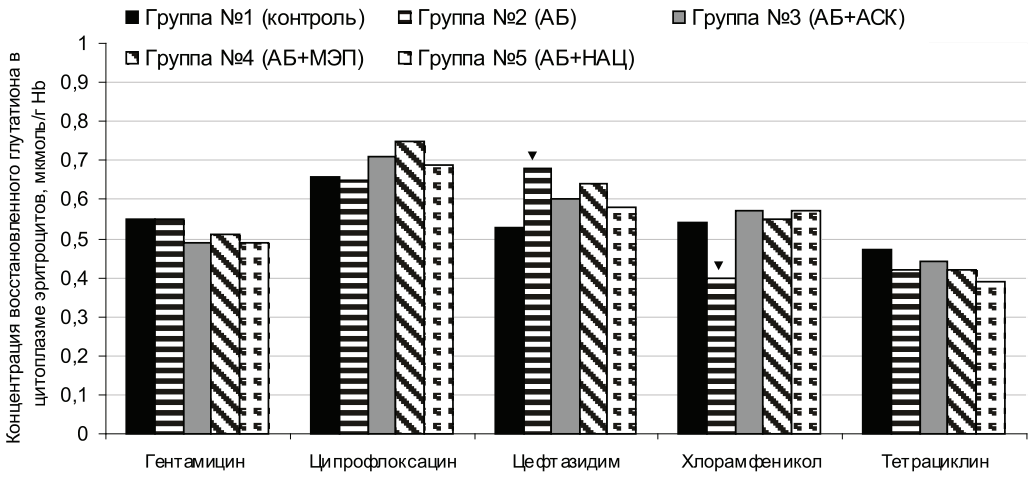


Рис. 3. Концентрация восстановленного глутатиона в цитоплазме эритроцитов в условиях химиотерапии экспериментального перитонита, вызванного Klebsiella pneumoniae (▼ – значимое различие с контрольной группой серии, p < 0,05)

Таблица 2

Маркеры поражения печени и почек в условиях экспериментального перитонита

Группа	АЛТ, мкмоль/(с·л)	ЩФ, нмоль/(с·л)	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Серия «Гентамицин»				
1	2,32 (1,98; 2,56)	1493,7 (1281,1; 1557,6)	2,25 (1,94; 2,56)	55,83 (49,38; 60,02)
2	1,73 (1,71; 1,96)*	1301,3 (1182,6; 1486,2)	4,67 (4,48; 5,15)*	95,64 (88,31; 105,71)*
3	1,96 (1,76; 2,17)	1286,3 (1209,7; 1492,2)	4,81 (4,60; 5,39)*	96,14 (89,50; 102,40)*
4	2,27 (1,90; 2,31)	1304,3 (1220,9; 1482,4)	5,29 (4,40; 5,62)*	98,14 (90,94; 107,59)*
5	1,97 (1,95; 2,22)	1430,6 (1221,7; 1522,2)	4,81 (4,41; 5,40)*	96,89 (86,12; 105,02)*
Серия «Ципрофлоксацин»				
1	1,99 (1,94; 2,40)	1514,7 (1368,2; 1941,5)	1,98 (1,88; 2,30)	48,32 (46,63; 55,45)
2	1,86 (1,73; 2,00)	1328,4 (1287,1; 1619,2)	1,96 (1,89; 2,29)	45,06 (45,06; 50,20)
3	2,25 (2,00; 2,56)	1541,8 (1360,7; 1717,6)	1,99 (1,86; 2,11)	55,33 (45,56; 56,20)
4	2,08 (1,83; 2,40)	1325,4 (1269,8; 1757,4)	2,23 (1,76; 2,35)	57,08 (46,12; 57,52)
5	2,03 (1,74; 2,25)	1523,7 (1315,6; 1641,0)	2,01 (1,87; 2,29)	53,83 (47,69; 59,08)
Серия «Цефтазидим»				
1	1,89 (1,77; 2,25)	1556,8 (1314,9; 1748,4)	1,81 (1,60; 2,33)	45,31 (43,69; 47,94)
2	1,52 (1,25; 1,76)*	1388,5 (1187,1; 1441,8)	2,04 (1,96; 2,12)	44,81 (44,19; 46,00)
3	1,69 (1,30; 1,82)	1403,5 (1302,1; 1492,9)	2,27 (1,93; 2,54)	47,57 (46,63; 49,88)
4	1,73 (1,27; 1,75)	1571,8 (1305,9; 1750,7)	2,17 (1,91; 2,36)	47,82 (46,38; 51,07)
5	1,76 (1,21; 1,81)*	1463,6 (1291,6; 1628,2)	2,14 (2,08; 2,39)	51,32 (48,57; 52,70)
Серия «Хлорамфеникол»				
1	2,26 (2,07; 2,35)	1109,0 (1018,8; 1175,9)	2,31 (1,90; 2,58)	50,57 (48,82; 53,58)
2	2,30 (1,90; 2,44)	1202,2 (1142,1; 1213,4)	2,43 (2,01; 2,52)	52,32 (49,57; 57,71)
3	2,32 (1,91; 2,45)	1250,3 (1187,1; 1325,4)	2,33 (2,23; 2,42)	50,32 (48,88; 55,45)
4	2,29 (2,00; 2,38)	1232,2 (1168,4; 1321,6)	2,28 (2,05; 2,37)	48,57 (48,19; 50,70)
5	2,19 (1,87; 2,35)	1280,3 (1169,1; 1387,7)	2,29 (1,78; 2,31)	48,82 (45,56; 50,45)
Серия «Тетрациклин»				
1	2,06 (1,77; 2,28)	1418,6 (1366,0; 1553,0)	2,26 (1,88; 2,40)	64,34 (61,09; 73,29)
2	2,88 (2,64; 3,26)*	1226,2 (1166,9; 1256,3)	8,67 (7,68; 9,64)*	93,63 (88,31; 105,15)*
3	2,85 (2,44; 3,06)*	1283,3 (1102,2; 1471,9)	9,52 (8,84; 9,92)*	89,38 (79,93; 102,83)*
4	2,41 (2,09; 2,81)	1217,2 (1135,3; 1286,3)*	7,52 (7,19; 8,88)*	92,13 (84,81; 103,08)*
5	2,95 (2,17; 3,31)	1274,3 (1109,7; 1502,0)	8,96 (8,60; 10,10)*	99,14 (84,24; 104,15)*

Примечание.* – значимое различие с контрольной группой серии (p < 0,05).

Список литературы

1. Гаврилов В.Б. Определение ТБК-реагирующих продуктов в тканях / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, М.Л. Мажуль // Вопр. мед. химии. – 1987. – Т. 33. – № 1. – С. 117–123.

2. Галкин Д.В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2007. – Т.9. – № 2. – С. 133–152

3. Ильина В.Н. К вопросу резистентности Klebsiella pneumoniae у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца / В.Н. Ильина, О.В. Струнин, О.Н. Соловьев и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – № 1. – С. 57–60.

4. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990 – 352 с.

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.

6. Ellman G.L. Tissue sulfliydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 82. – № l. – P. 70–77.

7. Ravin H.A. An improved colorimetric enzymatic assay for ceruloplasmin. // J. Lab. Clin. Med. – 1961. – Vol. 58. – P. 161.

References

1. Gavrilov V.B. Opredelenie TBK-reagirujushhih produktov v tkanjah / V.B.Gavrilov, A.R. Gavrilova, M.L. Mazhul' // Vopr. med. himii. 1987. T. 33. no. 1. pp. 117–123.

2. Galkin D.V. Karbapenemy cherez 20 let posle otkrytija: sovremennye mikrobiologi-cheskie i klinicheskie aspekty / D.V. Galkin // Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2007. T.9. no. 2. pp. 133–152

3. Il'ina V.N. K voprosu rezistentnosti Klebsiella pneumoniae u detej rannego vozrasta s vrozhdennymi porokami serdca / V.N. Il'ina, O.V. Strunin, O.N. Solov'ev i dr. // Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija. 2012. no. 1. pp. 57–60.

4. Lakin G.F. Biometrija: Ucheb. posobie dlya biol. spec. vuzov / G.F. Lakin 4-e izd., pererab. i dop. M.: Vyssh. shk., 1990 352 p.

5. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakolo-gicheskih veshhestv / Pod obshhej redakciej chlena-korrespondenta RAMN, professora R.U. Habrieva. 2-izd., pererab. i dop. M.: OAO «Izdatel'stvo «Medicina», 2005. 832 p.

6. Ellman G.L. Tissue sulfliydryl groups / G.L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. 1959. Vol. 82. no. l. pp. 70–77.

7. Ravin H.A. An improved colorimetric enzymatic assay for ceruloplasmin. // J. Lab. Clin. Med. 1961. Vol. 58. pp. 161.

Рецензенты:

Смирнов И.В., д.м.н., зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул;

Галактионова Л.П., д.б.н., профессор кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 19.12.2013.

УДК [616.12-008.313.2-06:612.821]-072-073.43-074(045)

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ПСИХОДИНАМИЧЕСКОЙ КОНСТИТУЦИИ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Михель Н.Д., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения России, Саратов, e-mail: nadmikhel@yandex.ru

Цель исследования: изучить взаимосвязи между результатами лабораторно-инструментальных исследований и компонентами психодинамической конституции (темпераментом, особенностями характера, уровнями физической агрессии, тревоги и депрессии) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Материалы и методы: в исследование были включены 67 пациентов с ФП: 32 мужчины, 35 женщин в возрасте от 45 до 84 лет; средний возраст = 65,2 года. Учитывались данные гематологического и биохимического исследования крови, ЭКГ, ДЭхоКГ, психодиагностика, включая опросники и шкалы BPAQ, Big5, HADS, TCI-125, TAS, Спилбергера–Ханина и цветовой тест Люшера. Результаты. Выраженность компонентов темперамента «поиск новизны», «настойчивость» и «физической агрессии» сочетались с более высокими значениями конечного систолического размера левого желудочка, размерами правого и левого предсердия по данным ДЭхоКГ, степень выраженности тревоги и нейротизма не была связана с увеличением этих параметров. Ахроматические и смешанные цвета в отличие от основных цветов на первые позиции выбирали пациенты с более выраженными нарушениями по данным ДЭхоКГ и повышенным уровнем триглицеридов и лейкоцитов крови. У пациентов, выбирающих на первую позицию зеленый цвет, отмечены меньшие значения диаметра корня аорты, конечного систолического размера левого желудочка, правого желудочка, задней стенки левого желудочка, давления в легочной артерии, уровня лейкоцитов. Выводы. У больных с фибрилляцией предсердий между параметрами психодинамической конституции и некоторыми показателями липидного обмена, маркерами воспалительных изменений, а также размерами сердца по данным ДЭхоКГ существуют достоверные связи.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, психодинамическая конституция, темперамент, тест Люшера, допплерэхокардиография

RELATIONSHIP BETWEEN THE PSYCHODINAMIC PARAMETERS OF THE CONSTITUTION AND LABORATORY INSTRUMENTAL PARAMETRS IN PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION

Mikhel N.D., Persashvili D.G., Shvarts Y.G.

GBOU VPO «Saratov State medical university named after V.I. Razumovsky» Ministry of health care of Russia, Saratov, e-mail: nadmikhel@yandex.ru

Objective: to study the relationship between the results of laboratory and instrumental studies and psychodynamic components constitution (temperament, character traits, levels of physical aggression, anxiety and depression) in patients with atrial fibrillation (AF). Materials and Methods : The study included 67 patients with atrial fibrillation: 32 men and 35 women aged 45 to 84 years, mean age = 65.2 years . Using data from hematological and biochemical blood tests, ECG, Doppler echocardiography, including psychological testing questionnaires and scales BPAQ, Big5, HADS, TCI-125, TAS, Spielberger Hanina and Luscher color test. Results: Intensity components of temperament «novelty seeking», «perseverance» and «physical aggression» combined with higher end-systolic left ventricular size, the size of the right and left atrium according to Doppler echocardiography, the severity of anxiety and neuroticism was not associated with an increase in these parameters. Achromatic and mixed colors in contrast to the primary colors on the first positions selected patients with more severe disorders according to Doppler echocardiography and elevated levels of triglycerides and blood leukocytes. Patients opting for the first position green, marked with smaller diameters of the aortic root end-systolic size of the left ventricle, right ventricle, left ventricular posterior wall, pulmonary artery pressure, white blood cell count. Conclusion: In patients with atrial fibrillation between the parameters of the constitution and psychodynamic some indices of lipid metabolism, markers of inflammatory changes, and heart size according to Doppler echocardiography, there are significant correlations.

Keywords: Atrial fibrillation, temperament, Lusher test, Doppler echocardiography

Существует много исследований, рассматривающих психические расстройства у пациентов на фоне фибрилляции предсердий [11]. Изучаются характеристики манифестирующих психических расстройств у больных с указанной сердечнососудистой патологией [9], в этих работах психопатологические состояния рассматриваются психиатрами совместно с кардиологами [4]. Для исследования особенностей психики пациентов с ФП используется психометрический метод с применением международных валидизированных шкал. Оцениваются отдельные симптомы: тревога, депрессия, соматизация [7] и параметры: качество жизни пациентов [14], самооценка болезни и здоровья [16]. На фоне эпизодов пароксизмов аритмии более чем у половины пациентов с ФП выявлены тревожно-фобические реакции, также у них имеются депрессивные и ипохондрические расстройства, актуальна концепция «подавленной

враждебности» и поведение типа «А» [13]. Среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией распространен алекситимический профиль личности [1]. Таким пациентам бывает трудно ответить на вопросы тестирования, поэтому более целесообразно использование дополнительных методов диагностики психосоматического статуса личности, к примеру, проективные техники, включая арт-терапевтические методики [10]. Может быть использован тест, предложенный Максом Люшером, применявшийся успешно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [8]. Методика Люшера выявляет не только осознанное отношение испытуемого к цветовым эталонам, но и его неосознанные реакции, что позволяет считать этот метод глубинным. Тест определяет выраженность тревожного и депрессивного компонентов, усредненное преобладание тонуса отделов вегетативной нервной системы, акцентуацию личности на конкретной проблеме, обычно на состоянии здоровья. Пациент, находящийся в стационаре, вовлечен в процесс осознания своей болезни как социально-биологического конструкта, трансформирующего его жизнь в целом. Тест Люшера просто и быстро позволяет получить дополнительную информацию о состоянии пациента, удобен в комбинации с другими тестами. Это является несомненным плюсом в условиях стационара как для пациента, так и для доктора. Тест может быть использован для уточнения характера ситуационных изменений в отличие от других методов, позволяющих получить результаты, характеризующие в основном константные параметры личности.

Анализируя литературу, мы не смогли найти исследования с применением теста Люшера для пациентов с фибрилляцией предсердий. Личностные особенности пациентов с этим видом аритмии, несомненно, играют важную роль в оптимизации тактики их ведения. Использование компактных методик диагностики психосоматического статуса может быть необходимым элементом уже в условиях стационарного лечения.

Цель исследования – изучить взаимосвязи между результатами лабораторно-инструментальных исследований и компонентами психодинамической конституции (темпераментом, особенностями характера, уровнями физической агрессии, тревоги и депрессии) у пациентов с ФП.

Материалы и методы исследования

В исследование включались пациенты, у которых была выявлена и однократно подтверждена данными инструментального обследования ФП (ЭКГ, Холтеровское мониторирование, ДЭхоКГ).

В исследование не включались больные, у которых на момент госпитализации отмечались острые формы ишемической болезни сердца (ИБС), выраженная экстракардиальная патология, острая дыхательная недостаточность, острые нарушения мозговой деятельности, признаки деменции по шкале mini mental score examination (MMSE), наличие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса, геморрагических состояний, злокачественные новообразования, сахарный диабет в стадии субили декомпенсации обменных процессов, пациенты не в состоянии эутиреоза.

В результате в группу исследованных были включены 67 пациентов с ФП: 32 мужчины, 35 женщин в возрасте от 45 до 84 лет; средний возраст M = 65,2. Проводились анализ жалоб, сбор анамнеза, объективное исследование; учитывались данные ОАК, биохимического исследования крови, ЭКГ, трансторакальная допплероэхокардиография (ДЭхоКГ). Все ультразвуковые исследования проводились на аппарате VIVID 3 PRO, фракция выброса левого желудочка определялась по Симпсону. Психодиагностика включала: личностный опросник агрессивности Басса–Перри [BPAQ] (физическая агрессия, гнев, враждебность, интегральная шкала), пятифакторный опросник личности [Big5] (экстраверсия, нейротизм, дружелюбие, сознательность, открытость опыту), госпитальная шкала тревоги и депрессии [HADS], опросник ситуативной тревожности Спилбергера–Ханина, опросник Клонинджера TCI-125 (поиск новизны, избегание вреда, зависимость от награды, настойчивость), Торонтская шкала алекситимии [TAS]. Пациентам предлагался стандартный восьмицветовой тест Люшера, результаты которого были переведены в цифровой аналог, что позволило оперировать ими в рамках статистических подсчетов. Мы оценивали взаимосвязь значений первого и последнего цветов с показателями лабораторно-инструментальных исследований, учитывали преобладание выбора основных и неосновных цветов.

Данные обработаны с применением пакетов программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для сравнения количественных показателей использовался многофакторный и однофакторный дисперсионный анализ, а также непараметрические критерии. Для исследования взаимосвязей отдельных признаков определялся коэффициент корреляции Спирмена, для анализа взаимосвязей между группами изучаемых параметров использовался метод канонической корреляции. При оценке частотных показателей применялась кросстабуляция, использовался критерий «хи-квадрат» и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. По результатам теста Люшера в соответствии с выбранными первыми и последними цветами выделялись группы пациентов, выбравших основные и неосновные (ахроматические и смешанные) цвета. В ряде случаев при достаточно частом выборе одного цвета формировалась подгруппа, которая сопоставлялась со всеми остальными пациентами.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди опрошенных нами 67 пациентов с ФП постоянная форма нарушения ритма была у 21 человека, персистирующая – 32, пароксизмальная – 7, впервые выявленная – 7.

У обследованных нами 66 пациентов была в анамнезе артериальная гипертензия, у 57 – ИБС, из них инфаркт миокарда в анамнезе перенесли 15 человек, ОНМК – 7, признаки хронической сердечной недостаточности выявлены у 63 пациентов. Фоновое заболевание «сахарный диабет» было выявлено у 12 опрошенных. Из сопутствующей патологии отмечено наличие у 8 человек ХОБЛ, у 19 – язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, патология щитовидной железы в стадии эутиреоза имела место у 12 человек.

По результатам проведенного допплерэхокардиографического обследования получены следующие средние значения (табл. 1), которые являются сопоставимыми с результатами других исследований [3].

Таблица 1

Максимальные, минимальные, средние значения и стандартные отклонения для показателей ДЭхоКГ у обследованных нами пациентов

Показатель	M ± SD, N = 67	Min – Max
Диаметр корня аорты (ДКА), см	3,53 ± 0,42	2,7–4,5
Левое предсердие размеры (ЛП), см	4,79 ± 0,84	3,6–7,7
Конечный систолический размер левого желудочка (КСР лж), см	3,67 ± 1,1	2,3–6,7
Конечный диастолический размер левого желудочка (КДР лж), см	4,88 ± 1,25	2,9–8,8
Конечный систолический объем левого желудочка (КСО лж), мл	68,88 + 56,29	42–254
Конечный диастолический объем левого желудочка (КДО лж), мл	118,84 ± 105,98	63–363
Правое предсердие размеры (ПП), см	4,24 ± 0,8	2,5–6,4
Задняя стенка левого желудочка размеры (ЗСЛЖ), см	1,23 ± 0,23	0,85–1,5
Правый желудочек размеры стенки (ПЖ ст.), см	3,16 ± 0,88	2,5–6,3
Индекс массы миокарда, г/кв.м по В-режиму	135 ± 39,74	74–246
Давление в легочной артерии (ДЛА), мм рт.ст.	43,09 ± 15,15	24–74
Фракция выброса (ФВ) % по формуле Teicholz	56,26 ± 13,51	30–77

Получены средние значения уровня максимального повышения систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в группе опрошенных пациентов, САД (M ± SD = 181,2 ± 27,57 мм рт. ст.) и ДАД (M ± SD = 96,66 ± 17,35 мм рт.ст.) соответственно. По опроснику HADS субклинически выраженная тревога и депрессия выявлены у 44 (65 %) и 19 (28 %) человек соответственно, а клинически выраженные изменения определены у 22 (32 %) и 5 (7 %) пациентов, что является ожидаемым и сопоставимым с результатами других исследований [2, 5]. Результаты по методикам Big-5 и TCI-125 у обследованных нами пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Средние значения и стандартные отклонения для значений параметров личности и темперамента по опросникам Big-5 и TCI-125 у обследованных нами пациентов

Показатель	Значение у пациентов M ± SD	По тестам
Интроверсия–Экстраверсия	32,33 ± 6,08	min8-max40
Эмоциональная сдержанность – Нейротизм	29,73 ± 6,24	min8-max40
Замкнутость – Дружелюбие	34,85 ± 5,87	min9-max45
Неорганизованность – Сознательность	34,7 ± 6,23	min9-max45
Консервативность – Открытость опыту	40,59 ± 7,13	min10-max50
Поиск новизны	12,61 ± 4,39	среднее (M) = 10,31 (σ) = 3,16
Избегание вреда	9,53 ± 3,6	Для женщин среднее (M) = 9,85 (σ) = 4,47, для мужчин среднее (M) = 7,33 (σ) = 4,77
Зависимость от награды	12,09 + 2,57	среднее (M) = 9,24 (σ) = 2,95
Настойчивость	1,21 ± 0,97	среднее (M) = 2,11 (σ) = 1,29

По методике Big5 у пациентов определяются скорее более высокие уровни по шкале «экстраверсия», «дружелюбие», «сознательность» и «открытость опыту», и средние уровни по показателю «нейротизм,» что может говорить о преобладании у пациентов таких черт, как ранимость, беспокойность, агрессивность, возбудимость,

непостоянство, импульсивность, но вместе с этим достаточная коммуникабельность и желание узнавать новую информацию. По TCI-125 у пациентов отмечены более высокие средние значения параметров «поиска новизны» и «зависимость от награды», более низкие – по показателю «настойчивость». Размеры камер сердца обнаруживают связи с параметрами по методике HADS: обратные тревоги с размерами ЛП (–0,42), КСР лж(–0,54), КДР лж (–0,46).

Обнаружены связи между психодинамическими параметрами по результатам опросников TCI-125, Big 5, BPAQ и клинико-инструментальными показателями (табл. 3): «поиск новизны» положительно коррелирует с КДР лж. Параметр «нейротизм» обратно коррелирует с показателями: размером левого предсердия, с КСР лж, с КСО лж, КДО лж, с фракцией выброса установлена связь прямая средней силы. «Настойчивость» положительно связана с размером левого предсердия. Физическая агрессия по опроснику Басса–Перри обнаруживает прямые средней силы связи с КСО лж, с размером правого и левого предсердий. С параметром «поиск новизны» обнаружены также следующие прямые связи с «открытостью опыта», «настойчивостью», обратная – с «избеганием вреда». «Нейротизм» отрицательно взаимосвязан с параметром «дружелюбие»; «дружелюбие» положительно коррелирует с «открытостью опыту». Параметр «зависимость от награды» обнаруживает обратную связь с физической агрессий, «настойчивость» отрицательно связана тревогой, и положительно с физической агрессией и «открытостью опыта». Физическая агрессия по опроснику Басса–Перри обнаруживает положительную корреляцию с параметром «настойчивость». При прогрессировании ХСН у пациентов с ФП снижается показатель «сознательность» по методике Big 5, при значении коэффициента (r = –0,49), и свойственные этому параметру «целеустремленность», «обязательность», «пунктуальность» и «последовательность» (табл. 4), связи обозначаемые знаком «–», не являлись статистически значимыми.

Таблица 3

Взаимосвязь психологических параметров по методикам TCI-125, Big5, BPAQ с параметрами ДЭхоКГ

Параметры психики	Показатели ДЭхоКГ						
	КДР лж	КСР лж	КСО лж	КДО лж	ПП	ЛП	ФВ
1. Поиск новизны	0,48	–	–	–	–	–	–
2. Нейротизм	–	-0,63	-0,51	-0,74	–	-0,45	0,46
3. Настойчивость	–	–	–	–	–	0,45	–
4. Физическая агрессия	–	–	0,64	–	0,44	0,42	–

Примечание. Приводятся только значимые коэффициенты ранговой корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

Таблица 4

Взаимосвязь компонентов личности и агрессивности (Big5, BPAQ) и параметров темперамента и характера по методике TCI-125

Параметры психики	Открытость опыту	Избегание вреда	Настойчивость	ФА	Тревога	Нейротизм
1. Поиск новизны	0,46	–0,63	0,57	–	–	–
2. Зависимость от награды	–	–	–	–0,39	–	–
3. Настойчивость	0,52	–	–	0,602	–0,41	–
4. Дружелюбие	0,62	–	–	–	–	0,45

Примечание. Приводятся только значимые коэффициенты ранговой корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

У пациентов с ФП были достоверно взаимосвязаны следующие показатели: факторы личности по методике Big 5 («открытость опыту», «дружелюбие», «сознательность») и компоненты темперамента, выявляемые по TCI-125 («поиск новизны», «настойчивость»). При исследовании с помощью метода канонической корреляции показатели ДЭхоКГ и параметры по методикам Big 5 и BPAQ достоверно взаимосвязаны (r = 0,69), (p = 0,067) и (r = 0,86), (p = 0,004) соответственно. По результатам методики Люшера мы получили, что среди пациентов, выбиравших на первом месте более темные

цвета, обнаруживается тенденция к более высоким значениям КСР лж ($p = 0,16$), ЗСЛЖ ($p = 0,16$), уровнем триглицеридов ($p = 0,17$). Предпочитавшие коричневый цвет имели более высокие значения размеров правого предсердия (ПП) ($p = 0,02$) (табл. 5).

Таблица 5

Взаимосвязь выбора 1 цвета в тесте Люшера с параметрами ДЭхоКГ и лабораторными показателями

	Параметры M + SD ДЭхоКГ, САД, лабораторные показатели					
Первый цвет в т. Люшера	Максимальное САД	КСР лж	ЗСЛЖ д	ПП	Триглицериды крови	Лейкоциты крови
Значение p	0,042	0,16	0,16	0,02	0,17	0,045
Красный	181,25 + 14,36	3,74 ± 0,79	1,26 ± 0,23	4 ± 0,45	1,725 ± 0,95	5,59 ± 5,58
Желтый	179 ± 42,42	3,6 ± 0	1,16 ± 0	4,02 ± 0,15	2,09 ± 1,56	8,2 ± 0,28
Зеленый	181,2 ± 25	3,5 ± 1,06	1,17 ± 0,24	4,1 ± 0,4	1,55 ± 0,66	6,6 ± 1,8
Синий	175 ± 7,07	3,7 ± 1,26	1,28 ± 0,2	4,41 ± 0,29	1,14 ± 0,39	6,2 ± 1,61
Фиолетовый	183,4 ± 22,1	3,1 ± 0,15	0,95 ± 0,18	4,4	1,41 ± 0,37	7,7 ± 2,7
Коричневый	186,87 ± 20,51	4,5 ± 1,39	1,34 ± 0,2	5,02 ± 0,47	2,3 ± 0,97	14,1 ± 12,27
Серый	173,33 ± 46,3	4,2 ± 1,04	1,35 ± 0,29	4,32 ± 0,36	1,4 ± 0,43	11,1 ± 2,52
Черный	185 ± 0	4,2 ± 0	1,31 ± 0	4,33	1,41	6,58 ± 0
Все группы	179,32 ± 27,34	3,76 ± 1,12	1,21 ± 0,24	4,28 ± 0,12	1,56 ± 0,71	8,5 ± 7,14

Пациенты, выбиравшие на первое место ахроматические и смешанные цвета (серый или коричневый), имели достоверно ($p = 0,045$) больший уровень лейкоцитов, максимальным он был у предпочитавших коричневый цвет ($p = 0,017$, у этих же пациентов были выше показатели максимального САД ($p = 0,042$) (табл. 6).

Таблица 6

Зависимость показателей ДЭхоКГ M + SD от выбора основных, ахроматических или смешанных цветов на первую позицию в тесте Люшера

Цвета на 1 позиции в т. Люшера	Показатели ДЭхоКГ		
	ДКА	ИММ	ПП
Значение p < 0,05	0,12	0,1	0,13
Основные цвета	3,48 ± 0,43	128,16 ± 35,96	4,2 ± 0,78
Ахроматические и смешанные цвета	3,7 ± 0,43	151,9 ± 52,12	4,6 ± 0,89
Все группы	3,53 ± 0,44	134,3 ± 41,48	4,31 ± 0,82

У пациентов, выбравших на начальные позиции основные цвета (красный, желтый, зеленый, синий), отмечается тенденция к более низким значениям следующих параметров: диаметр корня аорты (ДКА) ($p = 0,12$), индекс массы миокарда (ИММ) ($p = 0,1$), размер правого предсердия (ПП) ($p = 0,13$). Если первым цветом был зеленый цвет, то у пациентов достоверно ниже были параметры: ДКА ($p = 0,04$), уровень лейкоцитов ($p = 0,09$), имеется тенденция к более низким значениям КСР лж ($p = 0,16$), ПЖ ст ($p = 0,19$), ЗСЛЖ ($p = 0,13$), давление в легочной артерии (ДЛА) ($p = 0,15$) (табл. 7).

Таблица 7

Взаимосвязь показателей ДЭхоКГ и лабораторных показателей от выбора зеленого цвета на первой позиции в тесте Люшера (M + SD)

Цвет на 1 позиции в т. Люшера	Показатели ДЭхоКГ, лабораторные показатели, рост						
	ДКА	КСР лж	ДЛА	ПЖ ст	ЗСЛЖ д	Лейкоциты	Рост
Значение p < 0,05	0,04	0,16	0,15	0,19	0,13	0,09	0,05
Зеленый	3,39 ± 0,43	3,5 ± 1,06	41,25 ± 15,32	3,12 ± 0,63	1,16 ± 0,24	6,63 ± 1,8	161,06 ± 18,48
Остальные цвета	3,65 ± 0,41	3,97 ± 1,14	47,8 ± 15,2	3,32 ± 1,09	1,26 ± 0,24	9,86 ± 9,08	170,43 ± 10,33
Все группы	3,53 ± 0,44	3,76 ± 1,12	44,76 ± 15,44	3,23 ± 0,92	1,21 ± 0,24	8,5 ± 7,14	166,58 ± 14,78

Если пациенты выбирали на 8 позицию в тесте Люшера черный цвет, то отмечались более высокие значения размеров ЗСЛЖ ($p = 0,04$), ПП ($p = 0,002$). Показатель ЗСЛЖ статистически имел большую толщину у пациентов, выбравших на 1 место не зеленый цвет ($p = 0,04$). Была произведена оценка предпочтения в выборе цвета в зависимости от пола пациентов. Выявлены следующие взаимосвязи: женщины чаще выбирали на первые позиции основные цвета ($p = 0,017$) и зеленый цвет в частности при значениях (Pearson Chi-square $p = 0,0428$, M-L Chi-square $p = 0,04$, Fisher exact, one –tailed $p = 0,038$).

Взаимосвязи показателей психодинамической конституции (компонентов темперамента, характера, уровня физической агрессии, тревоги и депрессии) как между собой, так и с результатами лабораторно-инструментальных исследований позволяют подтвердить, что сердце является органом – мишенью эмоционально-чувственного реагирования личности, и, вероятно, имеются генетически обусловленные психосоматические основы аритмий. У пациентов с ФП, вероятно, существуют определенные психосоматические конституциональные детерминанты, которые могут быть как факторами риска в развитии ФП, так и маркерами неблагоприятного прогноза. Генотипически запрограммированные особенности личности в совокупности с воздействием динамических изменений психосоматического статуса (преобладание выраженности агрессивности, тревоги и депрессии) у пациентов с ФП, очевидно, могут сформировать определенные морфологические основы дальнейшей соматизации симптомов под воздействием внешнего и внутреннего стресса.

У пациентов с ФП между показателями «поиск новизны» и «избегание вреда» есть средней силы обратная связь; не было получено взаимосвязей между «поиском новизны» и «агрессивностью», «экстраверсией», «нейротизмом»; и связей между «избеганием вреда» и «интроверсией», «нейротизмом», ранее описанных в исследованиях, проведенных Клонинждером и др. [12]. Объяснить точно, почему именно такие результаты получены у наших пациентов, не можем, данные особенности предполагают дальнейшее изучение и дополнение.

Можно полагать, что у пациентов с ФП при более высоких клинических значениях тревоги и нейротизма размеры камер сердца ниже, то есть «аутодеструкции сердца» в направлении дилатации полостей и гипертрофии миокарда не происходит. Выраженность компонентов темперамента «поиск новизны» и «настойчивость» и высокого значения «физической агрессии», как видно из полученных результатов, может сопровождаться увеличением конечных объемов желудочков и размеров предсердий. Р. Клонинджер предполагал генетическую взаимосвязь параметра «поиск новизны» с дофаминовой системой регуляции[12]. Физическая агрессивность также связана с активацией симпатоадреналовой системы. Все это может являться риском для возникновения аритмической активности и быть фактором риска в развитии ФП или усугублять ее течение.

Согласно результатам канонической корреляции отмечена достоверная взаимосвязь между показателями ДЭхоКГ и психологическими параметрами по методикам Big5 и BPAQ. Последние в значительной мере наследственно обусловлены. В этой связи можно думать о наличии определенных конституциональных связей между психологическими особенностями личности и структурными изменениями в сердце.

Восьмицветовая методика Люшера может быть использована ввиду ее простоты и доступности у пациентов с ФП, для определения актуальной для пациента проблемы на момент госпитализации, преобладания ситуативной тревожности и тонуса отделов вегетативной нервной системы. По результатам выбора первого цвета в тесте следует полагать, что большая личностная тревожность обусловливает склонность к компенсации, и за счет этого пациенты выбирают более темные тона спектра. Выбор пациентом коричневого цвета отражает проблему тревожности с соматической окраской. Согласно мнению главного научного сотрудника ГНЦ ССП им. В.П. Сербского Л.Н. Собчик и ее коллег [6], коричневый цвет отражает непосредственную потребность пациента в снижении тревоги, стремление к психологическому и физическому комфорту. Вероятно, для пациентов проблема значимости их заболевания стояла более остро, нежели чем для больных, выбиравших яркие компоненты данного теста. Пациенты, определившие на последнее место черный цвет, имели в структуре личности тенденции к авторитарности и к усиленному контролю над ситуацией. Это может благоприятно сказываться на приверженности к лечению, если личность доктора будет иметь значимый авторитет для пациента, однако, с другой стороны, эта особенность может усиливать тревожность за свое будущее, особенно у пациентов с частыми пароксизмами ФП. У пациентов, предпочитавших основные цвета, предполагаем наличие большего количества

компенсаторных нейропсихологических реакций, более стабильные защитные барьеры к действию аутодеструкции. У тех, чей первый цвет был зеленым, вероятно, больше копинг стратегических маневров, и нейроэндокринные процессы вызывают меньше морфологических изменений в сердечно-сосудистой системе. Зеленый цвет, по мнению Л.Н. Собчик [6], отражает потребность в отстаивании своей позиции, оборонительность, некоторую ригидность психических процессов и большую самодостаточность.

В целом восьмицветовая методика Люшера может быть использована ввиду ее простоты и доступности у пациентов с ФП для определения актуальной для пациента проблемы на момент госпитализации, преобладания ситуативной тревожности и тонуса отделов вегетативной нервной системы.

Наиболее принципиальным из полученных результатов можно считать то, что между параметрами психодинамической конституции и результатами лабораторно-инструментальных показателей существуют достоверные связи. Последнее может быть использовано для оценки риска развития ФП у лиц с определенной структурой личности, кроме того, это позволяет рассматривать как взаимосвязанный процесс развитие некоторых психологических особенностей, изменений в характеристиках сердца и сердечно-сосудистого риска.

Выводы

У пациентов с ФП выраженность компонентов темперамента «поиск новизны», «настойчивость» и «физической агрессии» ассоциировались с более высокими размерами параметров сердца, при этом подобных взаимосвязей в отношении выраженности тревоги и нейротизма не отмечено. По данным канонического корреляционного анализа между комплексом показателей ДЭхоКГ и группой характеристик личности по методикам Big5 и Басс–Перри установлена достоверная взаимосвязь.

Ахроматические и смешанные цвета, особенно серый и коричневый, в первую очередь выбирали пациенты с ФП, у которых степень выраженности нарушений по результатам ДЭхоКГ была больше, также у них отмечались более высокие значения по уровню триглицеридов и лейкоцитов крови. У пациентов, выбирающих в качестве первого зеленый цвет, отмечены меньшие значения ДКА, КСР лж, ПЖ ст, ЗСЛЖ д, ДЛА и уровня лейкоцитов.

Между параметрами психодинамической конституции и показателями сердечно-сосудистого риска, а также морфо-функциональными характеристиками сердца существуют достоверные связи, что может быть обусловлено наличием общих детерминант развития изменений как в сердечно сосудистой системе, так и в структуре личности у пациентов с ФП.

Список литературы

1. Грекова Т.И., Провоторов В.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В. Алекситимия в структуре личности больных ишемической болезнью сердца. Клинмед. – 1997. – 11: 32–34.. Kauhanen J., Kaplan G.A., Cohen R.D. et al. Alexithymia may influence the diagnosis of coronary heart disease. Psychosom Med – 1994; – 56: 3: 237–244.

2. Евсина О.В., Якушкин С.С. Депрессия, тревога и качество жизни у пациентов с фибрилляцией предсердий // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2009. – № 1. – С. 10–14.

3. Иванов А.П., Эльгардт И.А и др. Диагностическое значение фибрилляции предсердий, индуцированной при чреспищеводной электрокардиостимуляции больных стабильной стенокардией // Вестник аритмологии. – 2005. – № 38. – С. 35–39.

4. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Психосоматические аспекты фибрилляции предсердий // Материалы XV съезда психиатров России: сборник тезисов. – М., 2010. – С. 111–112.

5. Скурихина О.Н., Миллер О.Н. Уровень тревоги и депрессии у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции // Вестник аритмологии. – 2009. – С. 14–18 .

6. Собчик Л.Н. Метод цветовых выборов Практическое руководство к традиционному и компьютерному вариантам теста. – М., 2009. – С. 20–21.

7. Форстер О.В., Шварц Ю.Г. Имеется ли взаимодействие между степенью дисплазии соединительной ткани, «эмоциональным статусом» и фибрилляцией предсердий у больных с ишемической болезнью сердца? // Вестник аритмологии. – 2003. – № 33. – С. 18–21; Недоступ А.В., Соловьева А.Д., Санькова Т.А. Психофункциональные корреляции у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий // Терапевтический архив. – 2001. – № 73 (9). – С. 55–61; Петрова Т.Р., Скибитский В.В. Клинико-гемодинамические эффекты психотропных препаратов и психосоматические корреляции при сердечных аритмиях // Терапевтический архив. – 1986. – № 58 (11). – С. 97–101.

8. Чухнин Е.В., Амиров Н.Б., Халиуллина Л.А. Взаимосвязь особенностей психоэмоционального реагирования (по тесту Люшера) и основных параметров вариабельности сердечного ритма при ИБС и гипертонической болезни. // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7 – С. 155–158; Сарвир И.Н. Сравнительные данные экспериментально-психологического исследования личности больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца с анксиозными состояниями // Медицинские исследования. – 2001. – Т. 1, вып. 1. – С. 41–43.

9. Яковенко Т.В., Шубик Ю.В., Костюк Г.П., Крятова Т.В. Структура и динамика нозогенных психических реакций у больных с различными формами фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. – 2006. – № 44. – С. 26–29.

10. Bach M., Bach D., de Zwaan M. Independency of alexithymia and somatization. Afactoranalyticstudy.Psychosomatics. – 1996. – 37: 5. – P. 451–458.

11. Berezin F.B., Bogoslovskii V.A., Mikhailov A.N. Psychophysiological Correlations in Paroxysmal Forms of Cardiac Rhythm Disorders // Kardiologiia. – 1978. – Vol.18 (9). – P. 100–105.

12. C. Robert Cloninger, Rolf Adolfsson& Nenad M. Svrakic Mapping genes for human personality Nature Genetics 12, 3-4 (1996). Marek Preiss, Jiri Klose Personality disorders

diagnostics through the Cloninger C.R. Prague Psychiatric Centre Prague, Czech Republic.C. Robert Cloninger A systematic method for clinical description and classification of personality variants: A proposal // Arch. Gen. Psychiatry. – 1987. – Vol. 44. – P. 573–588.

13. Friedman M., Thoresen C.E. Alteration of Type A Behavior and Its Effect on Cardiac Recurrences in Post Myocardial Infarction Patients: Summary Results of the Recurrent Coronary Prevention Project // American Heart Journal. – 1986. – Vol. 112 (4). – P. 653–665.

14. Fukuta Y., Fukuta M., Hayashi E. et al. Improvement of Mental Health and the Quality of Life After Catheter Ablation for Paroxysmal Supraventricular Tachycardia // Japan Journal of Public Health. – 2004. – Vol.51 (8). – P. 592–602.

15. Van den Berg M.P., Hassink R.J., Tuinenburg A.E. et al. Quality of Life in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation and Its Predictors: Importance of the Autonomic Nervous System // European Heart Journal. – 2001. – Vol.22 (3). – P. 247–253.

References

1. Grekova T.I., Provorotov V.M., Kravchenko A.J., Budnevskiy A.V. Alexithymia in the personality structure of patients with coronary heart disease. Klinmed1997; 11: 32–34. Kauhanen J., Kaplan G.A., Cohen R.D. et al. Alexithymia may influence the diagnosis of coronary heart disease. Psychosom Med 1994; 56: 3: 237–244.

2. Evsino O.V., S.S. Iakushkin Depression, anxiety and quality of life in patients with atrial fibrillation // Russian Journal of Medical and Biological Academician IP Pavlova 2009 № 1, p. 10–14.

3. Ivanov A.P., Elgardt I.A. et al Diagnostic value of atrial fibrillation induced by transesophageal pacing in patients with stable angina / / Herald arrhythmology 2006. № 44. pp. 26–29.

4. Medvedev V.E., Epifanov A.V. Psychosomatic aspects of atrial fibrillation // Proceedings of the XV Congress of the Russian psychiatrists: Book of Abstracts 2010. pp. 111–112.

5. Skurikhina, H., Miller, H. The level of anxiety and depression in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation // Herald arrhythmology. 2009. pp. 14–18.

6. Sobchik L.N. The method of color choices How to traditional and CBT.

7. Foster O.V., Yu.G. Shvarts Whether the correlation exist between the degree of connective tissue dysplasia, «emotional state» and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease Herald arrhythmology 2003. no. 33. pp. 18–21, Nedostup A.V., Soloviev A.D. Sankova T.A. Psihofunktsionalnye correlation in patients with paroxysmal atrial fibrillation // Therapeutic Archives. 2001. no. 73 (9). pp. 55–61; Petrova T.R., Skibitskiy V.V. Clinical and hemodynamic effects of psychotropic drugs and psychosomatic correlations for heart arrhythmia // Therapeutic Archives. 1986. no. 58 (11). pp. 97–101.

8. Chukhnin E.V., Amirov N.B., Khaliullina L.A. Relationship characteristics of emotional response (at Luscher test), and the main parameters of heart rate variability in ischemic heart disease and hypertension // Basic research. 2011. no. 7. pp. 155–158; Sarvir I. Comparative data of experimental psychological studies of personality of patients with essential hypertension and coronary heart disease states anksioznymi // Medical Research. 2001. 1, issue. 1. pp. 41–43.

9. Yakovenko, T., Y. Shubik, Kostyuk G.P., Kryatova T.V. Structure and dynamics of nozogennyh mental reactions in patients with different forms of atrial fibrillation / / Herald arrhythmology. 2006. no. 44. pp. 26–29.

10. Bach M., Bach D., de Zwaan M. Independency of alexithymia and somatization. Afactoranalyticstudy.Psychosomatics 1996; 37: 5: pp. 451–458.

11. Berezin F.B., Bogoslovskii V.A., Mikhailov A.N. Psychophysiological Correlations in Paroxysmal Forms of Cardiac Rhythm Disorders // Kardiologiia. 1978. Vol.18 (9). pp. 100–105.

12. C. Robert Cloninger, Rolf Adolfsson& Nenad M. Svrakic Mapping genes for human personality Nature Genetics 12, 3–4 (1996). Marek Preiss, Jiri Klose Personality disorders diagnostics through the Cloninger C.R. Prague Psychiatric Centre Prague, Czech Republic.C. Robert Cloninger A systematic method for clinical description and classification of personality variants: A proposal // Arch. Gen. Psychiatry. 1987. Vol. 44. pp. 573–588.

13. Friedman M., Thoresen C.E. Alteration of Type A Behavior and Its Effect on Cardiac Recurrences in Post Myocardial Infarction Patients: Summary Results of the Recurrent Coronary Prevention Project // American Heart Journal 1986. Vol. 112 (4). pp. 653–665.

14. FukutaY., Fukuta M., Hayashi E. et al. Improvement of Mental Health and the Quality of Life After Catheter Ablation for Paroxysmal Supraventricular Tachycardia // Japan Journal of Public Health. 2004. Vol.51 (8). pp. 592–602.

15. Van den Berg M.P., Hassink R.J., Tuinenburg A.E. et al. Quality of Life in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation and Its Predictors: Importance of the Autonomic Nervous System // European Heart Journal. 2001. Vol. 22 (3). pp. 247–253.

Рецензенты:

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза;

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

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.

УДК [572.524.11+572.524.23]:57.017.645

ОЧАГОВАЯ АЛОПЕЦИЯ У ПОТОМСТВА МЫШЕЙ КАК СЛЕДСТВИЕ АКТИВАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Обернихин С.С., Яглова Н.В.

ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, Москва, e-mail: ober@mail.ru

Целью исследования было изучить последствия стимуляции иммунитета матери на ранних сроках беременности на развитие кожи и ее придатков у потомства. На 17-е сутки постнатального развития у потомства начиналось очаговое выпадение волос. Утрата волосяного покрова происходила от спины к брюху. На голове, конечностях и у основания хвоста волосяной покров сохранялся. Гистологическое исследование кожи выявило меньшее количество волосяных фолликулов и сальных желез, дефицит межклеточного вещества в дерме. Перед выпадением волос в коже уменьшалось количество выявляемых тучных клеток и снижалась их дегрануляция. Общее количество клеток в дерме также уменьшалось, среди них превалировали нейтрофилы. К пубертатному периоду волосяной покров восстанавливался. Полученные данные свидетельствуют, что стимуляция материнской иммунной системы на ранних сроках беременности приводит к нарушению пре- и постнатального развития кожи потомства, нарушению цикла роста волос и развитию очаговой алопеции.

Ключевые слова: очаговая алопеция, пренатальное воздействие, конканавалин А, кожа, волосяные фолликулы

SPONTANEOUS ALOPECIA AREATA IN OFFSPRING OF MURINE DAMS EXPOSED TO IMMUNOSTIMULATION IN EARLY PREGNANCY

Obernikhin S.S., Yaglova N.V.

Federal budgetary state institution «Scientific research Institute of Human Morphology» of the Russian Academy of Medical Science, Moscow, e-mail: ober@mail.ru

The objective was to investigate the effect of stimulation of maternal immunity in early pregnancy on development of skin and appendages in mice. Hair loss in litters began spontaneously on 17th day after birth. Hair shedding developed gradually on dorsal and later on ventral part of the skin. Hairs of head, limbs, and base of the tail were resistant to shedding. Histological examination of the skin found decreased number of hair follicles and sebaceous glands and deficit of dermal intercellular matrix. Prior to hair shedding decreased number mast cells and attenuation of their degranulation were found in the skin. Quantification of dermal cells revealed reduction of total cell number and prevalence of neutrophile granulocytes at the onset of hair loss. The mice restored hair covering until puberty. The data obtained suggest that stimulation of maternal immunity in early pregnancy might change pre- and postnatal morphogenesis of the fetal skin, alters hair growth cycle and cause alopecia areata in litter pups.

Keywords: alopecia areata, prenatal exposure, concanavalin A, skin, hair follicles

Одной из актуальных проблем как фундаментальной, так и клинической медицины является связь между воздействием стрессорных факторов на материнский организм во время беременности и изменениями постнатального функционирования органов и систем потомства. Известно, что последствием такого воздействия на организм матери могут быть изменения функционирования регулирующих и интегрирующих систем плода [4]. Наименее изученным аспектом являются последствия действия стрессорных факторов на материнский организм на ранних сроках беременности. Иммунная система матери зачастую играет ключевую роль в патогенезе патологического течения беременности и может приводить к недоразвитию и даже гибели плода [2, 8]. Однако воздействие на иммунную систему матери даже при нормальном завершении беременности, когда патология плода в постнатальном периоде не выявляется, может иметь отдалённые последствия [1]. **Целью исследования** было изучение постнатального морфогенеза кожи потомства самок мышей, подвергшихся на раннем сроке беременности однократному иммуностимулирующему воздействию.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проводили на 20 самцах мышей C57/BL6. Самцы опытной группы (n = 10) получены от самок, которым на 7-е сутки после оплодотворения в качестве стимулятора иммунной системы был однократно введён митоген конканавалин А (Кон А) в орбитальный синус в дозе 5 мг/кг. Контрольная группа была представлена самцами мышей C57/BL6 (n = 10), родившимися от интактных самок. Контрольные и опытные животные не отличались по темпам развития. Мышей выводили из эксперимента на 17-е сутки и через 1,5 месяца после рождения передозировкой диэтилового эфира. Забор кожи производили со спины, у мышей опытной группы брали соседние участки с сохранившимся волосяным покровом и без волосяного покрова. После стандартной гистологической проводки изготавливали парафиновые срезы органа, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином, для исследования тучных клеток по Н.В. Ягловой [3] – толуидиновым синим. Исследование препаратов проводили методом световой микроскопии и компьютерной морфометрии с помощью программы «Image Scope» («Leica Microsystems Gmbh», Австрия). Для

статистической обработки данных использовали программу Statistica 7.0 («Statsoft», США). Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На 17 день постэмбрионального развития у мышей контрольной группы волосяной покров был полностью сформирован. В гистологических препаратах кожи спины различались три хорошо выраженных слоя: эпидермис, дерма и подкожно-жировая клетчатка. Эпидермис был относительно тонок (табл. 1). Мальпигиев слой состоял из 1–2 слоёв клеток. Кератиноциты имели ядра овальной формы, ориентированные как горизонтально, так вертикально, и умеренно базофильную цитоплазму. Встречались единичные делящиеся кератиноциты. Дерма была представлена коллагеновыми и эластическими волокнами со слабой оксифильной окраской и основным веществом. В коже находилось большое количество сальных желёз и волосяных фолликулов, большинство из которых содержало пуховые волосы. Приблизительно треть волосяных фолликулов имела связь с выводными протоками сальных желёз. В дерме выявлялось большое количество клеток: фибробластов и фиброцитов, макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток, единичных нейтрофилов. Тучные клетки располагались в различных слоях дермы и гиподерме. Большинство из них характеризовалась высоким содержанием секреторного материала. Около половины тучных клеток выделяло небольшое количество секреторных гранул (табл. 2). Клетки с низким содержанием гранул локализовались преимущественно субэпидермально. Подкожно-жировая клетчатка была слабо развита. Отмечалось неравномерное кровенаполнение сосудов.

Таблица 1

Возрастная динамика гистофизиологических характеристик кожи мышей контрольной и опытной групп (M ± m)

Показатели \ Возраст	17 суток	1,5 месяца
Толщина мальпигиева слоя, мкм Контрольная группа Опытная группа	 12,60 ± 1,06 17,48 ± 0,45*	 19,69 ± 0,64# 16,17 ± 1,07*
Толщина дермы, мкм Контрольная группа Опытная группа	 211,47 ± 7,24 222,45 ± 6,11	 501,92 ± 13,46# 383,45 ± 16,52*#
Количество волосяных фолликулов в мм^2 кожи Контрольная группа Опытная группа	 255,58 ± 6,13 163,58 ± 13,42*	 130,49 ± 11,93# 92,92 ± 11,61*#
Количество сальных желез в мм^2 кожи Контрольная группа Опытная группа	 92,92 ± 5,74 64,13 ± 7,89*	 45,13 ± 3,11# 46,95 ± 7,50#
Доля волосяных фолликулов с сальными железами, % Контрольная группа Опытная группа	 36,37 ± 2,13 39,26 ± 4,79	 34,58 ± 3,43 50,63 ± 1,00*#
Доля волосяных фолликулов, содержащих пуховые волосы, % Контрольная группа Опытная группа	 65,72 ± 4,20 3,72 ± 0,64*	 86,67 ± 7,31# 96,00 ± 2,64#
Количество клеток в мм^2 среза дермы Контрольная группа Опытная группа	 7049,51 ± 1005,25 4272,67 ± 293,55*	 2353,33 ± 801,44# 2930,0 ± 250,0#

Примечание. * статистически значимые отличия от контрольной группы, # статистически значимые отличия показателей в возрасте 1,5 мес. от возраста 17 сут.

На 17 день постэмбрионального развития у потомства самок, которым на 7-е сутки беременности вводили Кон А, появился очаг выпадения волос на спине. Зона «расшатанных волос» составляла весь волосяной покров спины. При гистологическом исследовании участка кожи спины, находящегося рядом с очагом выпадения волос и сохранившем волосяной покров, были выявлены следующие отличия (табл. 1). Мальпигиев слой был утолщён и состоял из двух-трёх слоёв кератиноцитов с более оксифильной цитоплазмой. Толщина дермы практически не отличалась от значений контрольной группы. Отмечалось уменьшение количества основного вещества по всей толщине дермы,

благодаря чему она имела рыхлое сетчатое строение. Количество волосяных фолликулов в мм^2 среза кожи было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе. Основная часть волосяных фолликулов содержала направляющие и остевые волосы, количество пуховых волос было уменьшено. Некоторые волосяные фолликулы были деформированы, имели кистообразный вид и содержали неправильно ориентированные, изогнутые волосы с неравномерным распределением пигмента в стержне волоса. Отмечался отёк соединительной ткани, окружающей волосяные фолликулы. Аналогично отмечалось уменьшение количества сальных желёз, вследствие чего связь сальных желёз с волосяными фолликулами сохранялась. В дерме общее количество клеток было уменьшено, в том числе и выявляемых тучных клеток (табл. 2). Большинство тучных клеток отличалось высокой насыщенностью секреторным материалом, но количество клеток с низким содержанием секреторных гранул увеличилось. Они располагались в основном субэпидермально. В целом интенсивность выделения секреторных гранул за пределы клеток была ниже, чем в контрольной группе. Изменилась и топография тучных клеток в дерме и гиподерме. Многие из них располагались вдоль волосяных фолликулов. Выраженных изменений сосудистого русла не наблюдалось.

Таблица 2

Возрастная динамика цитофизиологических характеристик тучных клеток кожи мышей контрольной и опытной групп (M ± m)

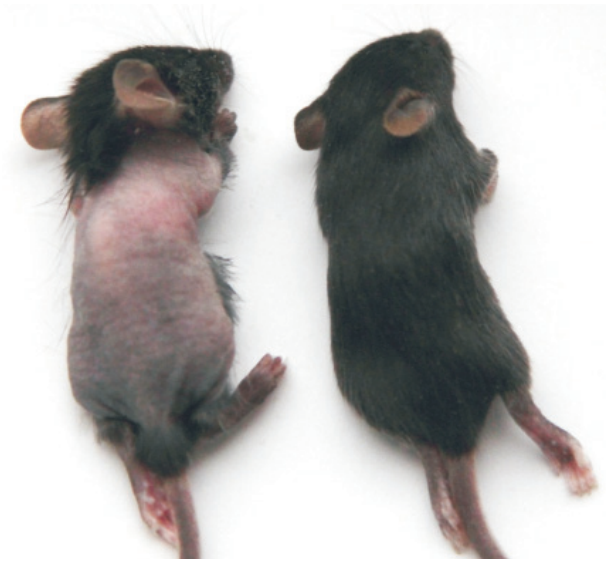
Показатели \ Возраст	17 суток	1,5 месяца
Количество тучных клеток в мм^2 среза дермы		
Контрольная группа	189,67 ± 15,60	124,42 ± 2,84
Опытная группа:		157,23 ± 17,74*
Участок с волосяным покровом	153,87 ± 14,21*	
Участок без волосяного покрова	190,43 ± 16,77	
Средний гистохимический коэффициент тучных клеток		
Контрольная группа	1,93 ± 0,02	
Опытная группа:		1,89 ± 0,06
Участок с волосяным покровом	1,89 ± 0,02	2,02 ± 0,02*
Участок без волосяного покрова	2,03 ± 0,02	
Индекс дегрануляции тучных клеток		
Контрольная группа	49,51 ± 5,09	28,98 ± 6,34
Опытная группа:		38,89 ± 5,97
Участок с волосяным покровом	30,56 ± 4,08*	
Участок без волосяного покрова	17,66 ± 1,89*	

Примечание. * статистически значимые отличия от контрольной группы, # статистически значимые отличия показателей в возрасте 1,5 мес. от возраста 17 сут.

При макроскопическом исследовании участка кожи с утраченным волосяным покровом отмечалось сохранение единичных направляющих волос и отсутствие пуховых волос. Кожа имела бледно-розовую окраску. При гистологическом исследовании кожа имела те же особенности строения эпидермиса и дермы, что и в пограничной зоне. Чаще встречались деформированные волосяные фолликулы, содержащие изломанные стержни волос с нарушенной структурой и дезорганизованным расположением пигментных включений. Общее количество клеток в дерме было меньше, чем в контрольной группе. Главным отличием клеточной популяции дермы было превалирование нейтрофильных гранулоцитов, которое не наблюдалось ни в пограничной зоне, ни в контрольной группе. Количество выявляемых тучных клеток не отличалось от значений в контрольной группе (табл. 2). Их насыщенность секреторным материалом повысилась, а интенсивность дегрануляции снизилась. Сохранялась связь тучных клеток с волосяными фолликулами.

В течение последующих 2–3 суток отмечалась прогрессирующая утрата волосяного покрова спины и брюха. Волосяной покров сохранялся на голове, лапах и у основания хвоста (рисунок). При гистологическом исследовании кожи головы отмечалось топографическое изменение структуры дермы. Фронтально расположенный участок кожи головы имел строение дермы, аналогичное дерме животных контрольной группы. По направлению к цервикальному отделу в дерме содержание аморфного компонента межклеточного вещества уменьшалось,

но было большим, чем в коже спины. Через 2 недели у животных началось восстановление волосяного покрова. Рост волос происходил в обратном порядке, то есть в первичном очаге выпадения рост волос происходил в последнюю очередь. К 1,5 месячному возрасту волосяной покров полностью восстанавливался.



Потомство самок мышей C57BL/6, подвергшихся на раннем сроке беременности однократному иммуностимулирующему воздействию (слева) и самок контрольной группы (справа) на 20-е сутки постнатального развития

В возрасте 1,5 месяцев у мышей контрольной группы при гистологическом исследовании препаратов кожи спины отмечалось утолщение эпидермиса и дермы (табл.1). Толщина подкожно-жировой клетчатки не изменилась. Кератиноциты имели овальные ядра, ориентированные преимущественно вертикально и слабо базофильную цитоплазму. Митотически делящиеся кератиноциты встречались чаще, чем в предыдущем сроке исследования. Дерма состояла из колагеновых и эластических волокон, расположенных параллельно поверхности кожи и петлеобразно. Количество волосяных фолликулов в мм^2 площади дермы уменьшилось вдвое по сравнению с предыдущим сроком исследования. Большинство волосяных фолликулов содержали пуховые волосы. Многие фолликулы содержали два-три волоса. Количества сальных желёз также уменьшилось по сравнению с предыдущим сроком исследования. Сальные железы активно функционировали. Отмечалось увеличение их размеров, цитоплазма себоцитов приобрела менее оксифильную окраску, в некоторых себоцитах наблюдалась пикнотизация ядер. Половина волосяных фолликулов имела связь с выводными протоками сальных желёз. Значительно уменьшился клеточный компонент дермы. Преобладали фибробласты и тучные клетки. Встречались единичные макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты. Количество выявляемых тучных клеток в мм^2 дермы уменьшилось в 1,5 раза (табл. 2). Большинство из них имело высокую насыщенность секреторным материалом. Клетки с низким содержанием секреторных гранул располагались преимущественно субэпидермально. Интенсивность выделения секреторных гранул уменьшилась по сравнению с предыдущим сроком исследования. Сосудистое русло было хорошо развито, отмечалось неравномерное кровенаполнение сосудов подкожно-жировой клетчатки, просветы венозных сосудов дермы были, как правило, свободны.

У мышей опытной группы увеличения толщины эпидермиса по сравнению с предыдущим сроком исследования не наблюдалось (табл. 1). Толщина мальпигиева слоя была меньше, чем в контрольной группе. Кератиноциты имели более оксифильную цитоплазму по сравнению с контрольными животными. Митотически делящиеся кератиноциты встречались реже, чем в контрольной группе. Толщина дермы увеличилась по сравнению с предыдущим сроком исследования, но была меньше, чем у животных контрольной группы аналогичного возраста. Подкожно-жировая клетчатка была умеренно развита. В дерме значительно увеличилось количество основного вещества, благодаря чему дерма приобрела

структуру, аналогичную дерме животных контрольной группы. По сравнению с контрольной группой коллагеновые и эластические волокна имели более оксифильную окраску. Пространственная ориентация волокон в дерме не отличалась от контрольной группы. Количество волосяных фолликулов в мм^2 площади дермы снизилось по сравнению с предыдущим сроком исследования и было меньше, чем у мышей контрольной группы. Большинство волосяных фолликулов содержали пуховые волосы, но в отличие от контрольной группы фолликулов, содержащих два-три волоса, было крайне мало. Количество сальных желёз уменьшилось по сравнению с предыдущим сроком исследования. Половина волосяных фолликулов имела связь с сальными железами. Количество клеток в дерме также уменьшилось и существенно не отличалось от контрольной группы. По сравнению с предыдущим сроком исследования количество нейтрофилов значительно уменьшилось. Численность популяции тучных клеток была относительно стабильна (табл. 2). Их цитофизиологические характеристики не отличались от значений контрольной группы. Тучные клетки располагались не вдоль волосяных фолликулов, а распределялись в дерме аналогично тучным клеткам кожи у животных контрольной группы. Сосудистое русло кожи было хорошо развито, просветы сосудов были свободны.

У мышей контрольной группы в возрасте 17 суток кожа и её придатки были полностью сформированы. Ярко выраженная базофилия цитоплазмы кератиноцитов и большое количество фибробластов и фиброцитов в дерме свидетельствовали об интенсивных синтетических процессах. К 1,5-месячному возрасту усилилась пролиферация кератиноцитов, увеличилась толщина эпидермиса и дермы. Вследствие активного роста животных происходило уменьшение численности волосяных фолликулов и сальных желёз в коже. Отмечалось появление волосяных фолликулов, содержащих несколько пуховых волос.

Постнатальный морфогенез кожи мышей опытной группы имел ряд отличий. Отмечался дисбаланс развития эпидермиса и дермы. Толщина мальпигиева слоя эпидермиса была больше, а дерма была развита слабее. Выявлялось уменьшение численности клеточной популяции дермы и, как следствие, дефицит аморфного компонента межклеточного вещества. Количество волосяных фолликулов и сальных желез, формирующихся в позднем эмбриональном периоде [5], было меньше. Происходило выпадение волос, преимущественно пуховых, нарушение роста волоса. В дерме наблюдался умеренный отёк. Несмотря на снижение общего количества клеток в дерме, в ней присутствовало большое количество нейтрофилов. Сравнение на более позднем сроке строения кожи с сохранившимся волосяным покровом (кожа головы) показало, что в нём строение дермы соответствует контрольной группе животных, а дефицит основного компонента межклеточного вещества появляется в более каудально расположенном участке кожи головы, находящемся на границе с зоной выпадения волос. К 1,5 месяцам полностью восстановился волосяной покров. В дерме значительно увеличилось количество аморфного вещества. Возрастная динамика морфофункционального состояния кожи соответствовала динамике у контрольных животных. Однако имелись существенные различия: митотически делящиеся кератиноциты встречались реже, несмотря на увеличение дермы, её толщина была меньше, волосяные фолликулы, содержащие два волоса, были единичными. Утрата волосяного покрова, наблюдаемая у потомства мышей, родившихся от самок, которым на 7 сутки беременности вводили Кон А, начиналась на 17 сутки с передней части спины и прогрессировала в течение 2 суток. Известно, что у грызунов синхронизация фолликулярного цикла происходит волнообразно в каудальном направлении [6]. Такая картина неравномерной потери волос с сохранением волосяного покрова на голове и конечностях возможно связана с различной чувствительностью волосяных фолликулов к медиаторам воспаления ни различных стадиях цикла волос, в связи с тем, что длительность фолликулярного цикла варьируется в зависимости от локализации волоса [6]. Гистологические исследования показали, что фолликулы имели изогнутые и или сломанные волосы, в дерме наблюдались нейтрофилы, мононуклеарные и тучные клетки. Фолликулярные изменения могут указывать, что выпадение волос является результатом аномального морфогенеза, который может быть связан с нарушениями фаз первого цикла роста волос, который у мышей начинается на 5-е сутки постнатального развития [5], а также с замедлением формирования дермы. Некоторые авторы указывают на увеличение числа тучных клеток вокруг волосяных фолликулов при алопеции [7]. Сравнение цитофизиологических характеристик тучных клеток в очаге выпадения волос и в пограничной зоне выявило, что окружение тучными клетками волосяных фолликулов и выделение ими секреторного материала предшествуют выпадению волос.

Выводы

1. Активация иммунной системы материнского организма на ранних сроках беременности приводит к нарушению эмбрионального и постнатального морфогенеза кожи, проявляющегося закладкой меньшего количества волосяных фолликулов и сальных желез в эмбриональном периоде у потомства и замедлением формирования соединительнотканного компонента кожи в постнатальном периоде.

2. В коже в конце второй недели постнатального развития начинаются процессы, приводящие к выпадению волос (отёк дермы, инфильтрация дермы нейтрофилами, окружение тучными клетками волосяных фолликулов и выделение секреторного материала). Рост новых волос нарушается из-за патологических изменений волосяных фолликулов и стержней волос. Несформированность дермы является одним из факторов выпадения волос, так как восстановление волосяного покрова происходит параллельно с увеличением основного вещества в дерме.

Список литературы

1. Обернихин С.С. Влияние активации иммунной системы материнского организма в ранние сроки беременности на состояние противоопухолевого иммунитета потомства // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т.156, no. 7. – С. 78–81.

2. Щербаков В.И. Апоптоз в трофобласте и его роль при патологии беременности// Успехи современной биологии. – 2011. – Т.131, no. 2. – С. 145–158.

3. Яглова Н.В., Яглов В.В. Биология секреции тучных клеток// Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – no. 4. – С. 4–10.

4. Merlot, E., Couret, D., and Otten, W. Prenatal stress, fetal imprinting, and immunity// Brain Behav. Immunity. – 2007. Vol. 22. – P. 42–51.

5. Peters E. Developmental timing of hair follicle and dorsal skin innervation in mice// J. Comp. Neurol. –2002. – Vol. 448. – P. 28–52.

6. Stenn K., Paus R. Controls of hair follicle cycling// Physiol Rev. – 2001. – Vol. 81. – P. 449–494.

7. Vanderford D. Alopecia in IL-10-deficient mouse pups is c-Kit-dependent and can be triggered by iron deficiency // Exp. Dermatol. – 2010. – Vol. 19, № 6. – P. 518–526.

8. Zhu B. Development of selective immune tolerance towards the allogeneic fetus during pregnancy: Role of tryptophan catabolites (Review). // Int. J. Mol. Med. – 2010. – Vol. 25, no. 6. – P. 831–835.

References

1. Merlot, E., Couret, D., and Otten, W. Prenatal stress, fetal imprinting, and immunity// Brain Behav. Immunity. 2007. Vol. 22. pp. 42–51.

2. Obernihin S.S. Vlijanie aktivacii immunnoj sistemy materinskogo organizma v rannie sroki beremennosti na sostojanie protivoopuholevogo immuniteta potomstva//Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2013. T.156, no. 7. pp. 78–81.

3. Peters E. Developmental timing of hair follicle and dorsal skin innervation in mice // J. Comp. Neurol. 2002. Vol. 448. pp. 28–52.

4. Shherbakov V.I. Apoptoz v trofoblaste i ego rol' pri patologii beremennosti // Uspehi sovremennoj biologii. 2011. T.131, no. 2. pp. 145–158.

5. Stenn K., Paus R. Controls of hair follicle cycling// Physiol Rev. –2001. Vol.81. P. 449–494.

6. Vanderford D. Alopecia in IL-10-deficient mouse pups is c-Kit-dependent and can be triggered by iron deficiency // Exp. Dermatol. 2010. Vol. 19, N6. pp. 518–526.

7. Yaglova N.V., Yaglov V.V. Biologija sekrecii tuchnyh kletok // Klinicheskaja i jeksperimental'naja morfologija. 2012. no. 4. pp. 4–10.

8. Zhu B. Development of selective immune tolerance towards the allogeneic fetus during pregnancy: Role of tryptophan catabolites (Review) // Int. J. Mol. Med. 2010. Vol. 25, no. 6. pp. 831–835.

Рецензенты:

Благонравов М.Л., д.м.н., профессор кафедры общей патологии и патофизиологии, ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Макарова О.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 25.12.2013.

УДК 615.225.2:616.12-008.331.1:616.36-002.2-053.9(470.67)

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Омаров Ш.М., Магомедова Р.Г., Атаев М.Г.

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», Махачкала, e-mail: amrg56@mail.ru

С целью изучения фармакоэпидемиологии стационарного лечения артериальной гипертензии с сопутствующими хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) и без них были проанализированы данные из листков назначений 368 больных, госпитализированных в 1999–2009 годы в лечебные учреждения Дагестана. Одному больному артериальной гипертензией и ХДЗП назначались в среднем 9 ± 3 лекарственных препарата. Полипрагмазия (назначение одновременно 4 лекарственных средства и более) наблюдалась на уровне стационарной помощи в 97% случаев артериальной гипертензии, но она не сопровождалась увеличением эффективности терапии. У 39–51% назначенных препаратов больным артериальной гипертензией и ХДЗП не были обоснованы по диагнозу. Следовательно, пожилым больным артериальной гипертензией, особенно с ХДЗП, лекарственные средства нужно назначать только при наличии абсолютных показаний.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, артериальная гипертензия, болезни печени, стационарное лечение

PHARMACOEPIDEMIOLOGY OF HOSPITAL ANTIHYPERTENSION TREATMENT IN CHRONIC LIVER DISEASE

Omarov S.M., Magomedova R.G., Ataev M.G.

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: amrg56@mail.ru

To study the pharmacoepidemiology of hospital treatment of arterial hypertension with and without chronic diffuse liver diseases (CDLD) analyzed data from 368 appointment sheets in patients hospitalized in 1999–2009 in Dagestan Republic. One patient with hypertension and CDLD prescribed an average of 9 ± 3 drugs. Polypharmacy (appointment four drugs or more) was observed at the level of inpatient care in 97% of hypertension, but was not accompanied by an increase effectiveness of therapy. In 39–51% of the prescribed drugs for treatment patients with hypertension and CDLD have not been substantiated by diagnosis. Therefore, elderly patients with hypertension, especially CDLD, drugs should be prescribed only in the presence of absolute indications.

Keywords: pharmacoepidemiology, arterial hypertension, liver disease, hospital care

Одной из актуальных патологий в настоящее время является артериальная гипертензия (АГ). Наличие АГ оказывает существенное влияние на качество и продолжительность жизни пожилых больных, поскольку заболеваемость и смертность коррелируют с уровнем артериального давления [1]. Среди пожилых людей распространенность АГ превышает 30% [2]. При лечении пожилых больных значительно чаще встречаются полипрагмазия и политерапия, поскольку количество сопутствующих заболеваний человека увеличивается с возрастом. Приблизительно 80% людей пожилого возраста страдают хроническими заболеваниями, в том числе болезнями печени, требующими длительной фармакотерапии [4]. В России распространенность АГ достигает 40% среди взрослого мужского населения и 50% среди женщин. При этом у 30% больных АГ сочетается с заболеваниями печени [2–5].

В арсенале у врачей и больных имеется большое количество препаратов для лечения АГ. Многие антигипертензивные средства (АГС) пользуются популярностью у населения, несмотря на то, что их эффективность и безопасность не подтверждены клиническими испытаниями [6]. При рандомизированных исследованиях (SHEP, STOP, MRC и др.) доказано, что пожилые больные с АГ получают реальные выгоды от фармакологического снижения АД – уменьшение сердечно-сосудистой (сердечные и мозговые осложнения) заболеваемости и смертности [1, 6].

Известно, что лекарственные препараты подвергаются биотрансформации в печени, что должно быть учтено при ее патологии. Ряд АГС (метилдопа, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ) являются потенциально гепатотоксичными средствами [6]. Лечение артериальной гипертензии у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями печени представляет сложную задачу, так как некоторые АГС не могут быть назначены данному контингенту больных, что представляет научно-практический интерес в решении этой важной проблемы.

Несмотря на большое число уже выполненных работ в плане изучения особенностей течения и лечения АГ в различных возрастных, социально-экономических группах, в настоящее время отсутствуют систематизированные данные, характеризующие лечение АГ у пожилых больных с сопутствующими диффузными заболеваниями печени на примере Республики Дагестан (РД).

Цель работы – изучение фармакоэпидемиологических (частоты применения различных групп и препаратов) особенностей лечения АГ на фоне хронических заболевания печени у пожилых больных для оптимизации их терапии.

Материалы и методы исследования

Для более обстоятельного фармакоэпидемиологического анализа терапии АГ и ХДЗП проведено исследование назначений врачей в условиях реальной практики стационаров. В медицинских картах стационарных больных диагнозы раскрыты полностью и освещена динамика и тактика лечения изучаемых заболеваний. Изучены назначения врачей по данным 368 историй болезни. Больные по диагнозам были распределены на основную группу с сочетанием АГ и ХДЗП (36 больных), а также две контрольные группы больных АГ (226 больных) и ХДЗП (46 больных).

Данные подвергнуты статистической обработке с помощью программ STATISTIKA, Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлено среднее количество ЛС, использованных при лечении мужчин и женщин с АГ и ХДЗП в различных возрастных группах. Практически во всех группах больных при лечении АГ и ХДЗП наблюдалась полипрагмазия, которая более выражена у больных в старших возрастных группах.

Таблица 1

Среднее число лекарственных средств (M ± SD), назначенных больным АГ и ХДЗП в зависимости от их пола и возраста

Пол	Возраст, годы	АГ с ХЗП	АГ	ХЗП	Всего
Женский	< 40	2,0	7,5 ± 2,6	8,5 ± 4,1	6,9 ± 2,9
	40–59	9,7 ± 4,2	8,7 ± 2,5	9,2 ± 2,4	8,9 ± 2,8
	60–79	8,9 ± 3,4	10,2 ± 2,8	6,5 ± 6,4	10,0 ± 3,1
	> 80	7,0	13,0		11,3 ± 4,0
	Итого	8,9 ± 4,0	9,2 ± 2,7	8,5 ± 3,5	9,1 ± 3,0
Мужской	< 40	10,0	8,0 ± 2,2	7,4 ± 3,5	7,0 ± 3,3
	40–59	6,9 ± 3,2	9,0 ± 2,4	9,2 ± 5,4	8,8 ± 3,2
	60–79	11,2 ± 2,9	11,1 ± 3,2	12,3 ± 1,2	10,7 ± 2,9
	> 80		11,4 ± 2,6		11,7 ± 2,1
	Итого	8,4 ± 3,6	9,6 ± 2,9	8,6 ± 4,5	9,1 ± 3,4
Оба пола		8,7 ± 3,8	9,4 ± 2,8	8,6 ± 4,2	9,1 ± 3,2

Разница среднего числа назначений между группами больных молодого и пожилого возрастов составляла в среднем 3 препарата (P > 0,05).

Примерно половина больных АГ и ХДЗП в условиях стационара получали 8–11 ЛС, а пятая часть больных – более 11 ЛС (табл. 2). Подобное лечение нельзя называть рациональным по отношению печени, так как все ЛС метаболизируются в печени и являются потенциально гепатотоксичными, что непременно отражается на течении ХГ и ЦП.

Таблица 2

Количество больных АГ и ХДЗП, получавших различное количество ЛС

Пол	Число ЛС	АГ с ХЗП	АГ	ХЗП	Всего	%
Женский	0–3	2	0	1	5	3,0
	4–7	5	38	3	54	31,0
	8–11	10	57	5	80	46,0
	> 12	3	28	2	37	21,3
	Итого	20	123	11	174	100
Мужской	0–3	1	0	3	7	3,6
	4–7	7	26	13	56	28,9
	8–11	4	56	11	92	47,4
	> 12	4	21	8	39	20,1
	Итого	16	103	35	194	100
Оба пола	0–3	3	0	4	10	2,7
	4–7	12	64	16	110	29,9
	8–11	14	113	16	172	46,7
	> 12	7	49	10	76	20,7
	Итого	36	226	46	368	100

Таблица 3

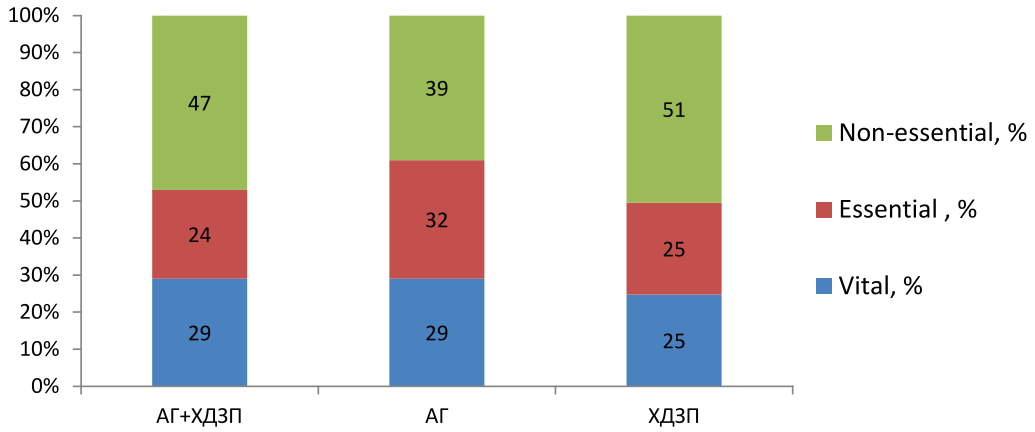
Распределение больных в зависимости от возраста
и количества назначенных ЛС при лечении АГ и ХДЗП

Возраст, годы	Число ЛС	АГ с ХЗП	АГ	ХЗП	Всего	%
18–39	0–3	1		2		18
	4–7		4	10	25	50,0
	8–11	1	5	6	16	32,0
	> 12			3	3	6,0
	Итого	2	9	21	50	100
40–59	0–3	2		1	3	1,5
	4–7	8	47	6	65	31,7
	8–11	8	75	8	106	51,7
	> 12	3	21	5	31	15,1
	Итого	21	143	20	205	100
60–79	0–3			1	1	1,0
	4–7	3	13		19	19,0
	8–11	5	29	2	44	44,0
	> 12	4	26	2	36	36,0
	Итого	12	68	5	100	100
> 80	0–3				0	0,0
	4–7	1			1	7,7
	8–11		4		6	46,2
	> 12		2		6	46,2
	Итого	1	6		13	100

Доля больных АГ и ХДЗП, которым назначали более 8 ЛС, закономерно растет с увеличением возраста пациентов, особенно в возрасте старше 80 лет (табл. 3).

В условиях стационара при лечении АГ и ХДЗП значительно чаще используются ЛС с доказанным благоприятным действием, но половина назначений приходится на неэффективные ЛС, что показывает на высокий уровень квалификации врачей стационаров. Но при этом врачи стационаров ведут агрессивную фармакотерапию с использованием большого количества ЛС.

Больным АГ и ХДЗП в стационаре назначались в общей сложности 105 препаратов, из которых 29% соответствовали жизненно важным, 30% – необходимым и 42% – второстепенным ЛС. Распределение расхода ЛС при VEN-анализе показано в рисунке.



VEN-анализ лечения АГ и ХДЗП в условиях стационара

В табл. 4 представлены группы ЛС, назначенных больным АГ с без ХДЗП. При ранжировании групп ЛС по частоте их включения в лечение больных АГ выявлено, что в основной группе больных АГ с ХДЗП частота прописанных витаминов составила 5,5% (против 4% в контрольной группе больных АГ), β-адреноблокаторов – 4,8% (5,6% в контроле), антитромботических средств – 4,7% (5,3% в контроле),

ИАПФ – 4,7% (5,1% в контроле), кардиопротекторов – 4,2% (5,1% в контроле), гастроэнтерологических препаратов – 3,7% (1,5% в контроле), диуретиков – 3,7% (3,8% в контроле), нитратов – 2,6% (4% в контроле).

Ранжированный список групп ЛС, прописанных больным с и без ХДЗП, показанный в табл. 4, демонстрирует, что предпочтение лечащими врачами отдается витаминам, гепатопротекторам и кардиопротекторам и другим метаболикам, которые не входят в стандарт оказания медицинской помощи больным ХДЗП.

Структура групп ЛС, назначаемых больным АГ и ХДЗП в стационарах, имеет свои особенности. Больным при стационарном лечении АГ и ХДЗП была назначена 21 группа ЛС.

Таблица 4

Рейтинг групп ЛС, используемых чаще в стационаре для лечения больных АГ и ХДЗП

АГ + ХДЗП (*n* = 36)			АГ (*n* = 226)			ХДЗП (*n* = 46)		
Рейтинг	Группы ЛС	*n*	Рейтинг	Группы ЛС	*n*	Рейтинг	Группы ЛС	*n*
1	Витамины	34	1	β-Адреноблокаторы	237	1	Витамины	138
2	β-Адреноблокаторы	30	2	Антитромботики	224	2	Гастроэнтерологические	57
3	Антитромботики	29	3	Ингибиторы АПФ	216	3	Гепатопротекторы	45
4	Ингибиторы АПФ	29	4	Кардиопротекторы	214	4	Растворы	43
5	Кардиопротекторы	26	5	Нитраты	171	5	Антибиотики	27
6	Гастроэнтерологические	23	6	Витамины	169	6	Диуретики	22
7	Диуретики	23	7	Диуретики	160	7	Кардиопротекторы	11
8	Нитраты	16	8	Гастроэнтерологические	63	8	Антитромботики	9
9	Растворы	13	9	Растворы	55	9	β-Адреноблокаторы	9
10	Антибиотики	11	10	Психотропные	48	10	Минералы	7
	Итого	622		Итого	4232		Итого	796

Таблица 5

Структура антагонистов кальция при лечении больных АГ и ХДЗП в стационаре (%)

Антагонисты кальция	АГ + ХДЗП	АГ	ХДЗП	Всего
Нормодипин	96,6	88,2	0	84,6
Амлодипин	0,0	5,9	0	5,1
Нифедипин	3,4	0,0	0	2,6
Верапамил	0,0	5,9	0	5,1
Итого	100,0	100,0		100,0

Блокаторы кальциевых каналов назначались только 36 больным АГ. Предпочтение отдавалось производным дигидропиридина, из них чаще назначался нормодипин, реже прописывались амлодипин (норваск) и нифедипин (кордафен). Также были редки назначения производного фенилалкиламина верапамила (финоптина) (табл. 5).

БАБ встречались в 318 назначениях врачей больным АГ и ХДЗП в условиях стационарного лечения. Половине больных был назначен метопролол (также его синонимы беталок, эгилок, сердол, корвитол), который обладает свойствами β_1-селективного блокатора без внутренней симпатомиметической активности. Остальным больным назначались другие β_1-блокаторы: атенолол, бисопролол (конкор) и бетаксолол (бетак). Относительно реже назначался блокатор β- и α_1-адренорецепторов карведилол (акридилол) (табл. 6).

Назначение БАБ можно считать обоснованным при портальной гипертензии у больных ЦП для профилактики пищеводного кровотечения, но при наличии СН у больных может нарастать отечный синдром, что объясняется снижением сократительной функции миокарда.

В 272 назначениях больным АГ и ХДЗП были препараты, угнетающие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, из

которых ИАПФ составляли основную долю ЛС, а блокаторы рецепторов ангиотензина II (подтип AT_1) встречались реже в листках назначений (табл. 7).

Таблица 6

Структура назначения β-блокаторов при стационарном лечении больных АГ и ХДЗП (%)

Блокаторы β-адренорецепторов	АГ + ХДЗП	АГ	ХДЗП	Всего
Метопролол	53,3	41,8	55,6	44,7
Бисопролол	23,3	39,7	22,2	36,5
Атенолол	16,7	15,6	0,0	15,1
Карведилол	6,7	2,5	22,2	3,5
Бетаксолол	0,0	0,4	0,0	0,3
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 7

Структура ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в назначениях врачей при стационарном лечении больных АГ и ХДЗП

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	АГ + ХДЗП	АГ	ХДЗП	Всего
Лизиноприл	55,2	63,0	0,0	60,3
Периндоприл	24,1	11,6	100,0	16,9
Эналаприл	13,8	17,6	0,0	15,8
Фозиноприл	3,4	5,1	0,0	4,4
Валсартан	3,4	1,4	0,0	1,5
Лозартан	0,0	1,4	0,0	1,1
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0

При ранжировании ИАПФ по частоте назначений больным АГ и ХДЗП, то они имеют следующий ряд: лизиноприл (диротон), периндоприл (престариум), эналаприл (эднит), фозиноприл (моноприл), при этом половина больных с АГ получали лизиноприл. Несколько больных получали блокаторы рецепторов ангиотензина II: валсартан (диован) и лозартан (брозаар).

Диуретики встречались в 240 назначениях обследованных больных. При этом в 44–64 % случаев назначался верошпирон, в 13–32 % случаев – фуросемид, до 21 % назначений содержали индапамид (табл. 8).

Таблица 8

Структура диуретиков в назначениях врачей при стационарном лечении больных АГ и ХДЗП

Диуретики	АГ + ХДЗП	АГ	ХДЗП	Всего
Верошпирон (Спиринолактон), таб.	56,5	44,4	63,6	49,2
Фуросемид, таб.	21,7	13,1	31,8	17,9
Арифон (Индапамид), таб.	17,4	21,3	0,0	15,8
Триампур (Гидрохлоротиазид + триамтерен), таб.	0,0	11,3	4,5	9,6
Гипотиазид (Гидрохлоротиазид), таб.	4,3	7,5	0,0	5,4
Диакарб (Ацетазоламид), таб.	0,0	2,5	0,0	2,1
	100,0	100,0	100,0	100,0

Антитромботические ЛС из 322 назначений в основном представлены ацетилсалициловой кислотой и гепарином. Реже назначались клопидогрел, варфарин и фенилин.

В арсенале у врачей и больных имеется большое количество препаратов для лечения АГ, но эффективность и безопасность многих антигипертензивных препаратов не подтверждены клиническими испытаниями (Оганов Р.Г. и соавт., 2001). Фармакотерапия АГ у пожилых больных уменьшает сердечно-сосудистую (сердечные и мозговые осложнения) заболеваемость и смертность [Карпов Ю.А., 1995, Метелица В.И., 2005].

В условиях повышающейся стоимости фармакотерапии больному и обществу важно знать размер расходов на лечение,

особенно АГ [Метелица В.И., 2005]. Фармакоэкономический анализ лечения требует проведения сложных расчетов, что создает трудности его внедрения в практическую деятельность поликлиник и стационаров. Тем не менее, фармакоэкономическая оценка лечения заболевания показывает приоритеты у больных и врачей при терапии этих заболеваний.

Проведенный анализ частоты назначения антигипертензивных средств показал, что практически во всех историях болезни стационарного больного наблюдается полипрагмазия. Политерапия и полипрагмазия являются факторами риска поражения печени, поэтому лечение больных с сопутствующей патологией печени представляет определенные трудности. Так как в стационарах РД при фармакотерапии АГ врачами практически не учитывается наличие заболевания печени.

Выводы

1. На стационарном этапе фармакотерапии больных АГ врачи практически не придерживаются принципов фармакотерапии.

2. Лечение больных АГ с и без сопутствующей хронической патологии печени достоверно не отличаются друг от друга, что указывает на отсутствие настороженности к гепатотоксичности препаратов.

3. В перечень препаратов для лечения АГ часто включают ЛС, противопоказанные при АГ: инфузионные растворы, противовоспалительные средства.

Список литературы

1. Кобалава Ж.Д. АРГУС 2000: середина пути. Актуальные вопросы артериальной гипертензии // Медицинское издание фармацевтической группы Сервье. – 2000. – № 3. – 11 с.

2. Лазебник Л.Б., Комисаренко И.А., Милюкова О.М. Артериальная гипертония у пожилых. М.: Изд-во МАИ, 2002. – 260 с.

3. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Журавлева И.Г. Особенности течения циррозов печени у лиц пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. – 2000. – № 7–8. – С. 79.

4. Лазебник Л.Б., Михеева О.М. Лечение артериальной гипертонии у пожилых больных с патологией органов пищеварения // Клиническая геронтология. – 2011. – № 1–2. – С. 3–7.

5. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Сильвестров С.Ю. Лечение больных артериальной гипертонией при заболеваниях печени β-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ // Клиническая геронтология. – 2009. – № 1. – С. 10-16.

6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – С. 61-62.

References

1. Kobalava J.D. *Meditsinskoe izdanie farmatsevticheskoy gruppy Servie* [Medical Edition pharmaceutical group Servie], 2000, no. 3, pp. 11.

2. Lazebnik L.B., Komisarenko I.A., Milyukova O.M. *Arterialnaya gipertoniya u pozhilykh* [Arterial hypertension in of older]. Moscow, Publishing House of Moscow Aviation Institute, 2002, 260 p.

3. Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Zhuravleva I.G. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical Gerontology], 2000, no. 7–8, pp. 79.

4. Lazebnik L.B., Mikheeva O.M. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical Gerontology], 2011, no. 1-2, pp. 3–7.

5. Lazebnik L.B., Mikheeva O.M., Drozdov V.N., Petrakov A.V., Silvestrov S.Yu. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical Gerontology], 2009, no. 1, pp. 10–16.

6. Metelitsa V.I. *Spravochnik po klinicheskoy farmakologii serdechno-sosudistykh lekarstvennyk*h sredstv [Handbook of Clinical Pharmacology of Cardiovascular drugs], 3rd ed., Revised. and add. Moscow, OOO «Medical News Agency», 2005, pp. 61–62.

Рецензенты:

Шамов И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала;

Хасаев А.Ш., д.м.н., профессор, главный кардиолог Республики Дагестан, кафедра госпитальной терапии № 1 Дагестанской государственной медицинской академии, г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 19.11.2013.

УДК 616.72-002.77-06:616.12-008.331.1

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: АССОЦИАЦИЯ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

Оранский С.П.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Россия, Краснодар, e-mail: s_oransky@inbox.ru

Ревматоидный артрит (РА) является одним из часто встречающихся аутоиммунных заболеваний как в Российской Федерации, так и в мировой популяции, причем в последние годы отмечается рост числа пациентов во всех возрастно-половых группах. В исследование включены 117 пациентов с РА (20 мужчин, 97 женщин), средний возраст – 52,1 ± 16,4 лет. Хроническая болезнь почек (ХБП) зарегистрирована у 51 пациента, у 21 пациента диагноз нефропатии верифицирован морфологически с помощью нефробиопсии. Из пациентов с морфологически подтвержденной почечной патологией у 42,8% регистрировался тубулоинтерстициальный нефрит, амилоидоз – у 28,5%, различные морфологические формы гломерулонефрита – в 28,7% случаев. Проведена сравнительная оценка возможных факторов риска развития ХБП при РА в двух группах пациентов наличием и отсутствием ХБП. К наиболее значимым факторам риска ХБП нами отнесены – значения индекса SCORE, возраст, длительность анамнеза РА, частота приема нестероидных противовоспалительных средств и артериальной гипертензии, ожирение. Наиболее высокая частота ХБП регистрировалась при ранжировании пациентов в группы с артериальной гипертензией и тубулоинтерстицальным нефритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек, факторы риска

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR RISK

Oranskiy S.P.

Kuban State Medical University, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: s_oransky@inbox.ru

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common autoimmune diseases, such as in Russian Federation and in the world population, and in recent years there has been growth in the number of patients in all age and sex groups. 117 patients with RA (20 men, 97 women), mean age – 52,1 ± 16,4 years were enrolled in the study. Chronic kidney disease was registered in 51 patients, 21 patients – with nephropathy documented by kidney biopsy. Among patients with morphologically confirmed renal disease, 42,8% was registered with tubulointerstitial nephritis, with amyloidosis – 28,5% and with morphological variants of glomerulonephritis – in 28,7% of cases. We divided patients in two groups: with CKD and without CKD. We find significant association of CKD with SCORE index, age, duration of RA, the frequency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs using, hypertension and obesity. The highest frequency of CKD was registered by the ranking the groups of patients with hypertension and tubulointerstitial nephritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, risk factors

Ревматоидный артрит (РА) является одним из часто встречающихся аутоиммунных заболеваний как в российской, так и в мировой популяции, причем в последние годы отмечается рост числа пациентов во всех возрастно-половых группах [3, 7]. Неблагоприятный прогноз у пациентов с РА может быть связан с поражением почек [10]. Частота поражения почек при РА, по данным разных авторов, составляет от 57 до 73% [1, 2]. Boers M. по данным аутопсий установлено, что различные варианты поражения почек встречаются у 19,7% пациентов с РА [5].

Формирование нефропатии при РА носит сложный многофакторный характер и проявляется различными клинико-морфологическими вариантами. Так, известны различные клинические формы поражения почек при РА (амилоидоз, гломерулонефрит, реже ревматоидный гранулематоз и ревматоидный васкулит почек), а также ятрогенные, обусловленные проводимым лечением (лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит, мембранозная нефропатия, мезангиопролиферативный гломерулонефрит). В то же время в реальной клинической практике нозологический диагноз заболевания почек при РА, как правило, устанавливается при появлении клинико-лабораторных критериев, важнейшим из которых является протеинурия [15], в то же время в последнее время установлено, что при малосимптомном течении нарушение функции почек может развиваться и без наличия протеинурии [9]. Примечательно, что не всегда специалистами-ревматологами обращается внимание на ранние проявления функциональных почечных нарушений, особенно при умеренной выраженности протеинурии, хотя темпы падения функции почек при РА могут быть достаточно быстрыми, особенно в пожилом возрасте и при ассоциации с сердечно-сосудистой патологией [15].

Весьма важно, что по современным представлениям функциональные почечные нарушения, длящиеся более трех месяцев

(т.н. хроническая болезнь почек), в т.ч. без определенного нозологического диагноза, рассматриваются как важнейший прогностический фактор, требующий коррекции лечебной тактики как в общей популяции, так и, возможно, при РА [10, 11]. По данным некоторых исследователей, развитие хронической болезни почек при РА может быть ассоциировано с сердечно-сосудистой патологией, в то время как и сама почечная патология является фактором риска поражения сердечно-сосудистой системы [15]. В то же время крупномасштабных эпидемиологических исследований по распространенности хронической болезни почек при РА и ассоциированных с ее развитием факторов риска не проводилось, а имеющиеся данные разрозненны и противоречивы [4, 12]. Таким образом, оценка функциональных почечных нарушений и ассоциированных факторов при РА является актуальной для клинической медицинской практики, недостаточно разработаны подходы к раннему выявлению почечной патологии и оценке риска ее прогрессирования при РА.

Цель исследования – оценка тяжести функциональных почечных нарушений при РА с анализом основных факторов риска.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование было включено 117 пациентов с ревматоидным артритом (20 мужчин, 97 женщин), находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар) в период с 2009 по 2011 гг., средний возраст в общей когорте составил 52,1 ± 16,4 лет. Демографическая и клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Диагноз РА устанавливался на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (1987). Для оценки функционального состояния почек у всех пациентов определялся креатинин сыворотки крови, выполнялся общий анализ мочи, суточная протеинурия. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Для оценки активности РА рассчитывался индекс активности DAS28 (Disease Activity Score). Определялась клиническая и рентгенологическая стадия по Steinbrocker, учитывалось наличие системных проявлений.

Пациенты из исследования исключались при наличии данных, подтверждающих наличие инфекционных, онкологических заболеваний, алкогольного поражения печени, острой коронарной патологии, аллергических реакций, сахарного диабета 1 типа, сердечной недостаточности III-IV функциональных классов по классификации NYHA.

Статистический анализ данных проведен с помощью программы Statistica 6.0. В зависимости от типа распределения данные представлены в виде m ± SD или в виде медиана (25; 75 процентиль). Для сравнения групп использованы параметрический критерий Стьюдента, двухсторонний t-критерий или непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Корреляционный анализ проведен методом ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 1

Демографические характеристики и активность ревматоидного артрита у пациентов, включенных в исследование (n = 117)

Характеристика	Значение
Возраст	52,1 ± 16,4
% женщин	82,9
Продолжительность РА, годы	9,9 ± 6,2
Позитивность по РФ, %	82,1
Позитивность по АЦЦП, %	88,6
Рентгенологически подтвержденные эрозии, %	45,2
Терапия метотрексатом на момент включения в исследование, %	85,3
Терапия кортикостероидами на момент включения в исследование, %	48,9
Терапия НПВС на момент включения в исследование, %	59,3
Боль (ВАШ), мм	6,4 ± 2,5
Состояние (ВАШ), мм	7,1 ± 2,5
СОЭ, мм/ч	32,1 ± 9,3
СРБ, мг/л	22,4 ± 8,7
DAS28	6,2 ± 1,4

В ходе выполнения настоящей работы нами проведена оценка распространенности основных нозологий, характерных для РА, а также выполнено подробное изучение функциональных почечных нарушений в сопоставлении с их важнейшими возможными причинными факторами. Особое внимание было уделено выяснению возможной связи с развитием нарушения функции почек традиционных детерминант сердечно-сосудистого риска (возраст, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия), а также связанных с самим РА (активность и стаж заболевания, частота применения НПВС и кортикостероидов), которые по данным предшествующих исследований могут иметь значение в развитии ХБП при РА [4, 12, 15].

Для определения суммарного сердечно-сосудистого риска нами была использована шкала SCORE [6], определяющая риск сердечно-сосудистых осложнений по результатам оценки возраста, пола, уровня холестерина и артериального давления. По данным экспертов European Society of Cardiology, шкала SCORE наиболее точно определяет 10-летний фатальный риск всех осложнений, связанных с атеросклерозом (ИМ, мозговой инсульт, поражение периферических артерий). В связи с этим для суммарной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов РА включенных в наше исследования, использовалась шкала SCORE в модификации экспертов Европейской антиревматической лиги – EULAR [13]. У 23% пациентов, согласно этим рекомендациям, нами применялся возрастающий коэффициент (умножение на 1,5) в связи с наличием двух из трех критериев (продолжительность РА более 10 лет, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, экстраартикулярная манифестация РА).

У некоторой части пациентов нозологический диагноз устанавливался при показаниях к выполнению пункционной нефробиопсии (преимущественно при наличии нефротического синдрома), что соответствует современным стандартам диагностики в нефрологии, у основной категории пациентов нозологический почечный диагноз не верифицировался, но присутствовали функциональные нарушения.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди пациентов, включенных в исследование, хроническая болезнь почек зарегистрирована у 51 человека. При сравнении частоты ХБП в различных возрастных группах по дебюту РА определено преобладание ее в группе с дебютом РА в возрасте старше 45 лет (63 %) в сравнении с группой дебюта РА менее 45 лет (37 %) ($p = 0,03$). Морфологические варианты поражения почек у 21 пациента с выполненной нефробиопсией представлены в табл. 2. Наиболее часто регистрировался тубулоинтерстициальный нефрит (42,8 %), менее часто отмечались амилоидоз (28,5 %), различные морфологические формы гломерулонефрита (28,7 %).

Таблица 2

Морфологические варианты поражения почек при ревматоидном артрите по данным световой и иммунофлюоресцентной микроскопии у 21 пациента

Морфологический вариант нефропатии	Пациенты *n* (%)
Тубулоинтерстициальный нефрит	9 (42,8 %)
АА-амилоидоз	6 (28,5 %)
Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	2 (9,5 %)
Мембранозный гломерулонефрит	3 (14,2 %)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	1 (5 %)

Далее нами проанализированы возможные статистические различия по основным факторам риска развития ХБП при РА, на которые указывалось в предшествующих исследованиях [4, 8, 12]. Результаты по основным факторам риска, полученные при ранжировании пациентов в зависимости от выраженности уменьшения СКФ (менее 90 мл/мин и нормальный уровень), представлены в табл. 3.

Таблица 3

Факторы риска развития функциональных почечных нарушений у пациентов с РА**,** включенных в исследование

Признак	Признак СКФ < 90 мл/мин ($n = 51$)	Нормальная СКФ ($n = 66$)	Уровень статистической значимости, *p*
Возраст (годы)	66 (29; 69)*	54 (30; 64)	0,04
Длительность РА (годы)	14 (5; 20)*	8 (8; 15)	0,04
Частота высокой активности РА (DAS28 > 3,2)	17 (33 %)	18 (27,2 %)	0,06
Частота приема метотрексата, *n* (%)	46 (90 %)	58 (88 %)	0,06
Частота приема глюкокортикоидов, *n* (%)	22 (43 %)	29 (44 %)	0,07
Частота приема НПВС, *n* (%)	39 (76 %)*	32 (48 %)	0,04
Частота применения генноинженерных биологических препаратов, *n* (%)	10 (20 %)	12 (18 %)	0,05
Частота артериальной гипертензии,n(%)	42 (82 %)*	30 (45 %)	0,04
С-реактивный белок, мг/л	14,1 (10,3; 19,2)	17,2 (8,3; 21,5)	0,06
Индекс массы тела, кг/м^2	31,6 ± 6,1*	25,4 ± 4,4	0,04
Суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE	7,5 ± 0,9*	4,2 ± 1,3	0,02
Общий холестерин, ммоль/л	5,36 ± 0,9	5,1 ± 0,6	0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,3	0,05

Примечание. * – статистически значимые различия по сравнению с группой с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

При анализе значимости статистических различий между группами с нормальной и сниженной СКФ получены следующие данные: наиболее значимым фактором снижения СКФ явился 10-летний сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE ($p = 0,02$), кроме того, к другим значимым факторам отнесены возраст, длительность РА, частота приема НПВС и артериальной гипертензии, ожирение. Частота ХБП у пациентов с РА в сочетании с артериальной гипертензией составила 67 %, а в группе с тубулоинтерстициальным нефритом – 78 %. Признаки активности РА, как клинические, так

и лабораторные, по полученным нами данным, не относились к значимым для развития ХБП, что не совпадает с данными некоторых исследователей [4]. Сходные с полученными нами данные описаны Haroon M. et al. [15], которые обследовали 183 пациента с воспалительными артропатиями (ревматоидный артрит, серонегативный артрит, недифференцированный олигоартрит), авторы установили, что снижение СКФ у данной категории больных в большей степени связано с сердечно-сосудистым риском, а не с активностью артрита.

Таким образом, согласно полученным нами данным, у пациентов с РА с наличием хронической болезни почек наиболее значимыми факторами, непосредственно связанными с риском формирования ХБП при РА, явились значение индекса SCORE, возраст, длительность анамнеза РА, частота приема НПВС и артериальной гипертензии.

Список литературы

1. Демидова Н.В., Гусева И.А., Каратеев Д.Е. Клинико-иммунологические аспекты раннего ревматоидного артрита // Терапевтический архив. – 2010. – Т.82, № 5. – С. 71–77.
2. Ревматология: национальное руководство / под. ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: Гэотар-Медиа. – 2008. – 720 с.
3. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (Raiser) // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 1. – С. 50–60.
4. Храмцова Н.А., Дзизинский А.А. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск при ревматоидном артрите // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9 (5). – С. 47–52.
5. Boers M., Croonen A.M., Dijkmans B.A. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects in 132 necropsies // Ann. Rheum. Dis. – 1987. – Vol. 46. – P. 658–666.
6. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur. Heart J. – 2003. – vol. 24(11). – P.987-1003.
7. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases // Arthritis Res. Ther. – 2009. – Vol. 11. – P. 229–235.
8. Haroon M, Adeeb F, Devlin J, O Gradaigh D, Walker F. A comparative study of renal dysfunction in patients with inflammatory arthropathies: strong association with cardiovascular diseases and not with anti-rheumatic therapies, inflammatory markers or duration of arthritis. – Int. J. Rheum. Dis. – 2011. – vol. 14(3). – P.255-260.
9. Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Lloyd A. et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes // The Journal of the American Medical Association. – 2010. – Vol. 303(5). – P. 423–429.
10. Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E., McCarthy J.T., Matteson E.L. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis // Am. J. Kidney Dis. – 2013. – Oct 4. – doi:pii: S0272-6386(13)01180-3. 10.1053/j.ajkd.2013.08.010.
11. Jesky M., Lambert A., Burden A.C., Cockwell P. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: a retrospective cohort study // BMJ Open. – 2013 Dec 3. – 3(12):e003458. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003458.
12. Karie S., Gandjbakhch F., Janus N. et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 350–354.
13. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of infl ammatory arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 325–331.
14. Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J., Laippala P., Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. // Nephron Clin Pract. – 2004. – Vol. 96(4). – P. 107–114.
15. Toblli J.E., Bevione P., Di Gennaro F., Madalena L., Cao G., Angerosa M. Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications // Int J Nephrol. – 2012. – 546039. doi: 10.1155/2012/546039.

References

1. Demidova N.V., Guseva I.A., Karateev D.E. Kliniko-immunologicheskie aspekty rannego revmatoidnogo artrita. *Terapevticheskij arhiv*, 2010, vol. 82 (5), pp. 71–77.
2. Revmatologija: Nacional'noe rukovodstvo / pod. red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. M, Gjeotar-Media, 2008, 720 p.
3. Folomeeva O.M., Nasonov E.L., Andrianova I.A. Revmatoidnyj artrit v revmatologicheskoj praktike Rossii: tjazhest' zabolevanija v rossijskoj populjacii bol'nyh. Odnomomentnoe (poperechnoe) jepidemiologicheskoe issledovanie (Raiser). *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*, 2010, vol. 1, pp. 50–60.
4. Khramtsova N.A., Dzizinskij A.A. Funkcional'noe sostojanie pochek i serdechno-sosudistyj risk pri revmatoidnom artrite. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*, 2010, vol. 9 (5), pp. 47-52.
5. Boers M., Croonen A.M., Dijkmans B.A. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects in 132 necropsies. *Ann. Rheum. Dis*., 1987, vol. 46, pp. 658–666.
6. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J*., 2003, vol. 24(11), pp. 987–1003.
7. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther*., 2009, vol. 11, pp. 229–235.
8. Haroon M, Adeeb F, Devlin J, O Gradaigh D, Walker F. A comparative study of renal dysfunction in patients with inflammatory arthropathies: strong association with cardiovascular diseases and not with anti-rheumatic therapies, inflammatory markers or duration of arthritis. – Int. J. Rheum. Dis. 2011. vol. 14(3). pp. 255–260.
9. Hemmelgarn B.R., Manns B.J.,Lloyd A. et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *The Journal of the American Medical Association*, 2010, vol. 303(5), pp. 423–429.
10. Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E., McCarthy J.T., Matteson E.L. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Kidney Dis*., 2013, Oct 4, doi:pii: S0272-6386(13)01180-3. 10.1053/j.ajkd.2013.08.010.
11. Jesky M., Lambert A., Burden A.C., Cockwell P. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2013 Dec 3, 3(12):e003458. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003458.
12. Karie S., Gandjbakhch F., Janus N. et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology*, 2008, vol. 47, pp. 350–354.
13. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of infl ammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis*., 2010, vol. 69, pp. 325–331.
14. Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J., Laippala P., Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin. Pract*, 2004, vol. 96(4), pp. 107–114.
15. Toblli J.E., Bevione P., Di Gennaro F., Madalena L., Cao G., Angerosa M. Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications. *Int J. Nephrol*, 2012, 546039, doi: 10.1155/2012/546039.

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, зав. кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 25.12.2013.

УДК [612.359:612.398.192:616.718.5/.6-001.5]-092.9

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНОЙ СМЕСИ НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТЫХ КОМПОНЕНТОВ ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ ЛИНИИ СВА ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРЕЛОМА КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

[1]Очеретина Р.Ю., [1]Стогов М.В., [2]Мкртчан О.З., [3]Высокогорский В.Е.

[1]Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: rufoch@mail.ru;
[2]Омский государственный педагогический университет Минобрнауки РФ, Омск;
[3]Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина, Омск, e-mail: vve-bio@mail.ru

В работе исследовано действие смеси аминокислот (L-аргинин, L-метионин, L-лейцин, L-изолейцин в равных весовых соотношениях) в качестве добавки к рациону у экспериментальных групп мышей после перелома костей голени на различных этапах восстановительного периода. Изучены морфометрические показатели сосудистых компонентов (центральные вены, междольковые артерии и вены, синусоидные капилляры, желчные протоки) мышей разных экспериментальных групп: 1 – контроль, 2 – после перелома голени, 3 – после перелома голени на фоне обедненного белком питания, 4 – после перелома голени на фоне обедненного белком питания с применением смеси аминокислот. Использование в качестве добавки аминокислотной смеси приводило к меньшему увеличению диаметра центральных вен и синусоидных капилляров печеночной дольки, а диаметр междольковых артерий был сужен в меньшей степени, чем у других экспериментальных групп. Таким образом, применение аминокислотной смеси в качестве добавки к корму в посттравматическом периоде имело позитивное значение.

Ключевые слова: перелом костей голени, сосуды печени, морфометрия, аминокислотная смесь

THE EFFECT OF AMINO ACID MIXTURE ON THE MORPHOMETRIC PARAMETERS OF VASCULAR COMPONENTS IN CBA MICE LIVER AFTER AN EXPERIMENTAL LEG BONE FRACTURE

[1]Ocheretina R.I., [1]Stogov M.V., [2]Mkrtchan O.Z., [3]Vysokogorskii V.E.

[1]Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics» of the RF Ministry of Health, e-mail: rufoch@mail.ru;
[2]The Omsk State Pedagogical University of the RF Ministry of Education and Science, Omsk;
[3]The Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin, Omsk, e-mail: vve-bio@mail.ru

The work deals with studying the effect of the mixture of amino acids (L-arginine, L-methionine, L-leucine, L-isoleucine in equal weight ratios) as dietary supplements in experimental groups of mice after leg bone fractures at the different stages of restorative period. The morphometric parameters of vascular components (central veins, interlobular arteries and veins, sinusoidal capillaries, biliary ducts) studied in the mice of different experimental groups: 1 – control, 2 – after fracture of the leg, 3 – after fracture of the leg through protein-impoverished food, 4 – after fracture of the leg through protein-impoverished food when the amino acid mixture used. The use of the amino acid mixture as a supplement led to the less decrease in the diameter of central veins and sinusoidal capillaries of the liver lobule, and the diameter of interlobular arteries was less narrowed than in the other experimental groups. Thus, the use of the amino acid mixture as a food supplement in the posttraumatic period was of positive importance.

Keywords: leg bone fracture, liver vessels, morphometry, amino acid mixture

Травматические повреждения опорно-двигательного аппарата сопровождаются изменениями системы кровообращения [3], наблюдаются расстройства микроциркуляции в печени, что проявляется существенными изменениями морфометрических показателей сосудов печеночного ацинуса до 28 суток наблюдений [5]. Длительный срок нарушений микроциркуляции в печени вызывает необходимость поиска средств, стимулирующих восстановление структуры и функции печени после перелома костей.

На основании данных о биологической, анаболической активности отдельных аминокислот [2, 4, 8, 9, 10] предложена композиция из четырёх аминокислот для лечения переломов костей в посттравматическом периода [6].

Цель исследования – охарактеризовать морфометрические параметры сосудов печеночного ацинуса в посттравматический период при использовании в качестве пищевой добавки композиции четырёх аминокислот (L-аргинин, L-метионин, L-лейцин, L-изолейцин)

Материалы и методы исследования

В эксперименте использованы 66 самцов мышей линии СВА 2 месяцев постнатального развития. Животные были разделены на 4 группы: контрольная (интактные мыши 2 и 3 месяцев, $n = 12$) и 1, 2 и 3 экспериментальные ($n = 18$).

Содержание животных, оперативные вмешательства и эвтаназию осуществляли в соответствии с требованиями «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [1]. Проведение исследований разрешено этическим комитетом учреждения.

У животных экспериментальных групп моделировали перелом костей голени (ПГ) путем механического воздействия под диэтиловым наркозом (патент РФ № 2456927) [7]. Мыши интактные и 1-й группы в восстановительном периоде после перелома костей голени находились на стандартном рационе питания, сбалансированном по белку (3,3 г/сутки перевариваемого протеина) и углеводам. Мыши 2-й группы в восстановительном периоде после перелома костей голени находились на изокалорийном, обедненном белком рационе (ИКОБР). Мыши 3-й группы в восстановительном периоде после перелома костей голени находились на ИКОБР, но при этом недостаток белка восполняли смесью аминокислот [6].

Животных выводили из эксперимента на 3, 7 и 28-е сутки после травмы по 6 животных в каждой группе. Для гистологического исследования брали образцы левой боковой доли печени. Кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в растворах этанола возрастающей концентрации и заливали в парафин. Изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином – эозином и по Ван-Гизон. Используя объектмикрометр ОМ-ДТ7.216.009ПС и окулярную измерительную линейку, при объективе 40 измеряли диаметр центральных вен, междольковых вен, междольковых артерий, синусоидных капилляров, междольковых желчных протоков.

Для определения значимости различий использовали непараметрический критерий Вилкоксона для независимых выборок. Критический уровень значимости различий результатов (Р) принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Диаметр центральных вен у животных 1-й экспериментальной группы (ПГ) был выше данных группы интактных животных на всех этапах исследования (табл. 1). Во 2-й экспериментальной группе (ПГ + ИКОБР) этот показатель был повышен на 7 и 28 сутки после перелома. В 3-й группе (ПГ + ИКОБР + АС) этот показатель не отличался от данных группы интактных животных.

Таблица 1

Диаметр центральных вен у мышей в посттравматическом периоде ($\overline{X} \pm S\overline{x}$, мкм)

Группа	3-и сутки эксперимента	7-е сутки эксперимента	28-е сутки эксперимента
Интактные животные	33,2 ± 2,4	33,2 ± 2,4	38,6 ± 1,9#
1-я (ПГ)	47,4 ± 2,0 * (2, 3)	40,8 ± 1,4 * (3)	48,7 ± 1,9 * (3)
2-я (ПГ + ИКОБР)	36,6 ± 2,2 (1)	40,4 ± 2,2 * (3)	48,0 ± 3,0 * (3)
3-я (ПГ + ИКОБР + АС)	33,3 ± 2,1 (1)	32,2 ± 2,2 (1, 2)	36,0 ± 2,7 (1, 2)

Примечания: * – значимые различия при сравнении с интактными животными при $P < 0,05$; (1,2,3) – значимые различия при сравнении с указанной группой животных; # – значимые различия 3-месячных интактных животных с 2-месячными.

Таким образом, диаметр центральных вен печеночной дольки у мышей 1-й и 2-й групп оставался повышенным длительное время посттравматического периода. Применение аминокислотной смеси предотвращало увеличение диаметра центральных вен печеночной дольки.

Диаметр междольковых вен у животных 2 и 3-й групп на исследуемых этапах восстановительного периода был в пределах значений интактных животных, только в 1-й экспериментальной группе этот показатель был выше нормы через 3-е суток после травмы (табл. 2).

Таблица 2

Диаметр междольковых вен у мышей в посттравматическом периоде ($\overline{X} \pm S\overline{x}$, мкм)

Группа	3-и сутки эксперимента	7-е сутки эксперимента	28-е сутки эксперимента
Интактные животные	39,6 ± 3,13	39,6 ± 3,13	44,7 ± 1,98#
1-я (ПГ)	46,2 ± 1,77 * (2, 3)	41,7 ± 2,02	49,1 ± 2,25
2-я (ПГ + ИКОБР)	40,9 ± 2,29 (1)	38,7 ± 1,95	43,9 ± 2,29
3-я (ПГ + ИКОБР + АС)	41,3 ± 2,44 (1)	43,0 ± 2,46	43,0 ± 2,46

Примечание. Обозначения как в табл. 1.

Диаметр междольковых артерий печени у животных 1-й группы на 3-и и 7-е сутки, а у 2-й и 3-й групп на всех сроках наблюдения оставался ниже по сравнению с показателями интактных животных (табл. 3). Однако применение аминокислотной смеси

способствовало повышению диаметра междольковых артерий печени через 28 суток, но даже в этот срок их диаметр не соответствовал диаметру интактных животных.

Таблица 3

Диаметр междольковых артерий у мышей в посттравматическом периоде ($\overline{X} \pm S\overline{x}$, мкм)

Группа	3-и сутки эксперимента	7-е сутки эксперимента	28-е сутки эксперимента
Интактные животные	14,6 ± 0,95	14,6 ± 0,95	14,7 ± 1,33
1-я (ПГ)	13,4 ± 0,56 *	13,7 ± 0,72 * (2)	14,7 ± 0,66 (2, 3)
2-я (ПГ + ИКОБР)	13,2 ± 0,47 *	12,0 ± 0,40 * (1)	10,4 ± 0,40 * (1, 3)
3-я (ПГ + ИКОБР + АС)	13,5 ± 1,00 *	11,9 ± 0,48 *	11,4 ± 0,41* (1, 2)

Примечание. Обозначения как в табл. 1.

Как показано в табл. 4 диаметр синусоидных капилляров печеночной дольки в 1-й экспериментальной группе животных оставался выше нормы на всех сроках наблюдений. Во 2-й группе (ПГ + ИОКБР) выявлены фазовые изменения этого показателя: он выше на 3-и и 28-е сутки, но ниже на 7-е сутки после травмы при сравнении с мышами интактной группы. В 3-й группе животных, получавших с пищей аминокислотную смесь на фоне ИКОБР, диаметр синусоидных капилляров печеночной дольки снижен на 3-и и 7-е сутки эксперимента, а на 28 сутки не отличался от данных группы интактных животных.

Таблица 4

Диаметр синусоидных капилляров печеночной дольки мышей в посттравматическом периоде ($\overline{X} \pm S\overline{x}$, мкм)

Группа	3-и сутки эксперимента	7-е сутки эксперимента	28-е сутки эксперимента
Интактные животные	5,9 ± 0,13	5,9 ± 0,13	5,0 ± 0,13#
1-я (ПГ)	6,9 ± 0,20 * (2, 3)	6,5 ± 0,16 * (2, 3)	5,4 ± 0,16 * (3)
2-я (ПГ + ИКОБР)	6,1 ± 0,16 * (1)	5,6 ± 0,14 * (1)	6,0 ± 0,13 * (3)
3-я (ПГ + ИКОБР + АС)	5,5 ± 0,16 * (1)	5,6 ± 0,18 * (1)	4,9 ± 0,14 (1, 2)

Примечание. Обозначения как в табл. 1.

Наиболее значительные изменения диаметра междольковых желчных протоков наблюдались у мышей 2-й группы, получавших изокалорийный углеводный, обедненный белком рацион при переломе костей голени (ПГ + ИКОБР) (табл. 5). Добавление в пищу аминокислотной смеси способствовало нормализации этого показателя на 3-и и 28-е сутки посттравматического периода.

Таблица 5

Диаметр междольковых желчных протоков у мышей в посттравматическом периоде ($\overline{X} \pm S\overline{x}$, мкм)

Группа	3-и сутки эксперимента	7-е сутки эксперимента	28-е сутки эксперимента
Интактные животные	14,0 ± 0,46	14,0 ± 0,46	13,8 ± 0,61
1-я (ПГ)	12,5 ± 0,40 * (3)	14,1 ± 0,47 (2, 3)	13,7 ± 0,71 (2)
2-я (ПГ + ИКОБР)	11,6 ± 0,90 * (3)	12,3 ± 0,35 * (1)	10,8 ± 0,59 (1)
3-я (ПГ + ИКОБР + АС)	13,7 ± 0,48 (1, 2)	12,0 ± 0,49 * (1)	12,7 ± 0,58

Примечание. Обозначения как в табл. 1.

Заключение

Анализ результатов морфометрического исследования позволил выявить особенности реакции сосудов печени на добавку в пищу смеси четырёх аминокислот в посттравматический период после перелома костей голени. Обнаруженные увеличения диаметра центральных, междольковых вени и синусоидных капилляров были менее выраженными у мышей, получавших с пищей аминокислотную смесь на фоне

изокалорийного, обедненного белком рациона (3-я группа) при сравнении с мышами, содержавшимися на стандартном (1-я группа) и изокалорийном, обедненном белком рационе без добавления аминокислот (2-я группа). Если при переломе костей голени наблюдалось уменьшение диаметра междольковых артерий через 3-е и 7 суток, то при изокалорийном, обедненном белком рационе эти изменения более выражены и длительны (до 28 суток), а применение в этих условиях смеси аминокислот способствовало менее выраженному уменьшению диаметра междольковых артерий.

Таким образом, результаты исследования позволяют заключить, что применение аминокислотной смеси (лейцин, изолейцин, аргинин, метионин в равном весовом соотношении) оказывает протекторное действие на сосуды печени.

Список литературы

1. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2003. – № 4. – С. 34–36.

2. Мараховский Ю.Х. Аминокислоты как лекарственные средства: от научных достижений к клинической практике // Экспериментальная и клиническая фармакология: материалы 3-й междунар. научной конф. – Минск, 2009. – С. 6–9.

3. Махова А.Н. Структурные изменения в органах при травмах голени с переломом большеберцовой кости в эксперименте / А.Н. Махова, А.К. Махов // Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр. – Красноярск: КрасГМА, 2004. – С. 176.

4. Морфологические изменения в печени, тимусе, селезенке и тонком кишечнике после введения лейцина / В.М. Шейбак [и др.] // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – № 2. – С. 231–235.

5. Очеретина Р.Ю. Морфометрические параметры сосудов дольки печени у мышей в восстановительном периоде после травмы голени / Р.Ю Очеретина, О.З. Мкртчан, М.В. Стогов // Морфология. – 2012. – Т.141, № 2. – С. 32–34.

6. Патент 2454227 Российская Федерация. Композиция для восстановления скелетных мышц и кости при скелетной травме / М.В. Стогов, А.Н. Накоскин, С.Н. Лунева / заявл. 05.04.2011; опубл. 27.06.2012, Бюл. № 18.

7. Патент 2456927 Российская Федерация. Способ биологической оценки остеоиндуцирующего эффекта белков плазмы крови / М.А. Ковинька, М.В. Стогов, Р.Ю. Очеретина, О.Л. Гребнева; заявл. 13.10.2010; опубл. 27.07.2012, Бюл. № 28.

8. Yoshizawa F. Regulation of protein synthesis by branched-chain amino acids in vivo // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. Vol. 313. 2. P. 417–422.

9. Kdolsky R.K., Mohr W., Savidis-Dacho H., Beer R., Puig S., Reihsner R., Tangi S., Donath K. The influence of oral L-arginine on fracture healing: an animal study // Wien Klin. Wochenschr. 2005. Vol. 117. 19–20. P. 693–701.

10. Kadowaki M. Amino acids as regulators of proteolysis / M. Kadowaki, T. Kanazawa // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133, № 6. – P. 2052–2056.

References

1. Evropejskaja konvencija po zashhite pozvonochnyh zhivotnyh, ispol'zuemyh dlja jeksperimental'nyh i drugih nauchnyh celej, Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoj hirurgii, 2003, no. 4, pp. 34–36.

2. Marahovskij Ju.H., Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija: materialy 3-j mezhdunar. nauchnoj konf, Minsk, 2009, pp. 6–9.

3. Mahova A.N. Mahov A.K., Aktual'nye problemy morfologii: sb. nauch. tr. – Krasnojarsk: KrasGMA, 2004, p. 176.

4. Shejbak V.M., Bjull. jeksperim. biologii i mediciny, 2007, № 2, pp. 231–235.

5. Ocheretina R.Ju, Mkrtchan O.Z., Stogov M.V., Morfologija, 2012, vol.141, no. 2, pp. 32–34.

6. Patent 2454227 Rossijskaja Federacija. Kompozicija dlja vosstanovlenija skeletnyh myshc i kosti pri skeletnoj travme/ M.V. Stogov, A.N. Nakoskin, S.N. Luneva/ zajavl. 05.04.2011; opubl. 27.06.2012, Bjul. no. 18.

7. Patent 2456927 Rossijskaja Federacija. Sposob biologicheskoj ocenki osteoinducirujushhego jeffekta belkov plazmy krovi / M.A. Kovin'ka, M.V. Stogov, R.Ju. Ocheretina, O.L. Grebneva; zajavl. 13.10.2010; opubl. 27.07.2012, Bjul. no. 28.

8. Yoshizawa F. Regulation of protein synthesis by branched-chain amino acids in vivo // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. Vol. 313. 2. pp. 417–422.;

9. Kdolsky R.K., Mohr W., Savidis-Dacho H., Beer R., Puig S., Reihsner R., Tangi S., Donath K. The influence of oral L-arginine on fracture healing: an animal study // Wien Klin. Wochenschr. 2005. Vol. 117. 19–20. pp.693-701

10. Kadowaki M. Amino acids as regulators of proteolysis / M. Kadowaki, T. Kanazawa // J. Nutr. 2003. Vol. 133, № 6. зз. 2052–2056.

Рецензенты:

Лютикова Т.М., д.б.н., профессор кафедры биологии, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Омск;

Семченко В.В., д.м.н., профессор кафедры анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВПО ОмГАУ им. Столыпина, г. Омск.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 616.153.915-074:616.12-005.4+616.379-008.64

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТЕСТИРОВАНИЯ IN VITRO ПРО-/АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХОБЛ

[1]Панасенкова Ю.С., [1]Павлюченко И.И., [1]Ременякина Е.И., [1]Охременко О.С., [2]Макарова М.О.

[1] ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар;

[2]Балтийский федеральный университет имени Канта, Калининград, e-mail: vochka@rambler.ru

В статье изложены данные о возможных про- и антиоксидантных свойствах препаратов, используемых в пульмонологической практике в комплексной терапии ХОБЛ: АЦЦ, лазолван, гепарин, клексан в тест-системах invitro и exvivo. В настоящем исследовании антиоксидантной активности фармпрепаратов была использована люминол-зависимая H_2O_2-индуцированная хемилюминесценция (ХЛ), которая проводилась на хемилюминотестере ЛТ-1 производства НПО «Люмин» (г. Ростов-на-Дону) по авторской методике [7]. При исследовании антирадикальной и антиоксидантной активности фармпрепаратов проводилось определение следующих показателей ХЛ: максимума быстрой вспышки ХЛ (МВХЛ) в сравнении с эталоном ($h_{хем}$,%) и площади быстрой вспышки ХЛ (ПВХЛ) за 25 секунд в сравнении с эталоном ($S_{25хем}$,%). Одновременно с ХЛ использовался амперометрический метод определения общей антиоксидантной активности (АОА), заключающийся в измерении электрического тока, возникающего при окислении исследуемого вещества (или смеси веществ) на поверхности рабочего электрода при определенном потенциале и сравнении полученного сигнала, регистрируемого при помощи аппарата Яуза-ААА-01, с калибровочным стандартом, например, аскорбиновой кислотой, измеренного в тех же условиях [11]. На основании полученных результатов, с учетом данных литературы и стандартов лечения ХОБЛ можно сделать следующее заключение: при необходимости смены антикоагулянтов в терапии больных с ХОБЛ (переходе с гепарина на клексан) не требуется назначения дополнительных антиоксидантных средств в случае одновременного применения у них в качестве отхаркивающего средства АЦЦ, в то же время при использовании у них в качестве отхаркивающей терапии лазолвана целесообразно дополнительное применение в их комплексной терапии АО прямого действия. Длительное использование в качестве отхаркивающего средства лазолвана способно понижать антиокислительную емкость плазмы крови, поэтому целесообразна его периодическая замена с учетом клинической картины заболевания.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, перекисное окисление липидов, люминол-зависимая H2O2-индуцированная хемилюминесценция, антиокислительный потенциал, ХОБЛ, лазолван, гепарин, АЦЦ

THEORETICAL AND PRACTICAL PRO-/ANTIOXIDANT IMPORTANCE IN VITRO TESTING OF SOME PROPERTIES OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF COPD

[1]Panasenkova Y.S., [1]Pavluchenko I.I., [1]Remenyakina E.I., [1]Ohremenko O.S., [2]Makarova M.O.

[1]Kuban State Medical University, Krasnodar;

[2]Baltic Federal University of Kant, Kaliningrad, e-mail: vochka@rambler.ru

The article presents data on the possible pro-and antioxidant properties of the drugs used in pulmonology practice in the treatment of COPD: ACC, Mucosolvan, heparin, Clexane in test systems in vitro and ex vivo. In this study, the antioxidant activity of pharmaceuticals was used luminol-dependent H2O2-induced chemiluminescence (CL), which was held on hemilyuminotestere LT-1 of the NGO «Lumina» (Rostov-on-Don), the authors' methodology [7]. In the study of the antiradical and antioxidant activity of pharmaceuticals we measured the following indicators CL: quick flash of maximum CL (MVHL) compared with the standard (hhem%) and area quick flash CL (PVHL) for 25 seconds compared to the standard (S25hem%). Along with the CL used amperometric method for the determination of antioxidant activity (AOA), which consists in measuring the electric current arising in the oxidation of the substance (or mixture of substances) on the surface of the working electrode at a certain capacity and then comparing the signal detected by the device Jauza-AAA-01 with a calibration standard, such as ascorbic acid, measured under the same conditions [11]. Based on these results, the literature data and standard medical management can make the following conclusion: the need to change the anticoagulant therapy in patients with COPD (switching from heparin to Clexane) does not require the appointment of additional antioxidants in the case of simultaneous use them as an expectorant ACC, at the same time using them as extraordinary Mucosolvan appropriate additional therapy used in the treatment of the direct action of antioxidants. Long-term use as an expectorant Mucosolvan can lower antioxidant capacity of blood plasma, so it is suitable periodic replacement with the clinical picture of the disease.

Keywords: antioxidant activity, lipid peroxidation, luminol-dependent H2O2-induced chemilumine scence, antioxidant capacity, COPD, Mucosolvan, heparin, ACC

Термин «антиоксиданты», еще не так давно известный лишь сравнительно узкому кругу специалистов в области органической химии и химических технологий, в последнее время имеет непререкаемую популярность во всем мире. С антиоксидантами (АО) связывают надежды на укрепление здоровья, сохранение фигуры,

цвета и эластичности кожи, подвижности суставов, прочности сердечной мышцы, на избавление от многих болезней и даже на продление жизни. В настоящее время нашли широкое распространение, в том числе и благодаря активной рекламе, как природные, так и синтетические АО различной химической природы, которые можно подразделить на АО косвенного (опосредованного) действия и АО прямого (направленного) действия.

АО косвенного действия способны снижать интенсивность свободнорадикального окисления (СРО) только в биологических объектах (от клеточных органелл до целого организма), так как механизм их действия связан с влиянием на метаболические процессы, обеспечивающие баланс в системе про-/антиоксиданты в условиях целостного организма, в связи с чем их антиоксидантные свойства in vitro не могут реализовываться, так как разрываются метаболические пути. Механизмы их антиоксидантного действия invivo различны: активация (реактивация) антиоксидантных ферментов; подавление в организме реакций, приводящих к образованию активных форм кислорода (АФК); сдвиг реакций СРО в сторону образования менее реакционноспособных соединений; селективная индукция генов, кодирующих белки антиоксидантной системы (АОС) и репарации повреждений; нормализация обмена веществ и т.д. Нормализация тех или иных обменных процессов в организме способствует поддержанию гомеостаза, в условиях которого скорость протекания реакций СРО поддерживается на физиологическом уровне. Таким образом, любое вещество, нормализующее метаболические процессы в организме, способно на уровне организма проявить «антиоксидантный» эффект [1].

АО прямого действия оказывают непосредственное антирадикальное действие, которое можно проследить in vitro, используя специальные тест-системы. Большую часть используемых лекарственных препаратов с антиоксидантным действием составляют вещества прямого действия. В медицинской и фармацевтической практике наиболее перспективными являются разработка и использование средств с направленной и установленной в определенных единицах АОА. Первичный скрининг антиоксидантных средств можно эффективно проводить in vitro с использованием относительно простых тест-систем, которые разработаны и широко используются в лабораторной практике [2, 3, 4, 5]. Этот подход оправдан тем, что эффективность АО прямого действия мало зависит от функционального состояния метаболических систем организма. Использование тест-систем позволяет изучать АОА различных фармпрепаратов и БАД в связи с невозможностью в большинстве случаев, достоверного мониторинга их антиоксидантных свойств в биологических средах in vivo.

Особенности антиоксидантного действия веществ определяются в первую очередь их химической природой, что необходимо учитывать при разработке новых эффективных антиоксидантных препаратов и БАД. Общепринятой классификации АО прямого действия до настоящего времени не разработано, хотя существует несколько методических подходов, используемых для решения этой задачи. Один из таких подходов основывается на классификации АО по их растворимости в водной и липидной фазе, что позволяет выделить две группы АО: гидрофильные (например, аскорбиновая кислота, мочевая кислота, цистеин и др.), липофильные (например, токоферолы, ретинол и др.), дифильные (убихинол, липоевая кислота, тиронины, серосодержащие и циклические аминокислоты и др.) [6]. Эта классификация позволяет оценить, в каких (липидных или водных) компартментах организма преимущественно будет концентрироваться и соответственно эффективно действовать то или иное вещество и на какие субстраты СРО они могут воздействовать. Однако эта классификация не позволяет группировать АО по механизму их действия.

Другим методическим подходом при разработке классификации АО является деление по направленности их действия на конкретные вещества прооксидантной природы (АФК, нерадикальные инициаторы СРО, радикалы – промежуточные продукты СРО и т.д.). Эта классификация, по мнению автора [1], не всегда пригодна для использования в целях поиска новых антиоксидантных веществ, поскольку не учитывает химической структуры соединений и, следовательно, при скрининге АО с определенным химическим строением не позволяет apriori предсказывать наличие у них антиоксидантных свойств и прогнозировать их эффективность.

Учет связи между химической структурой и мишенями действия АО является, на наш взгляд, необходимой предпосылкой для целенаправленного поиска новых АО с определенными мишенями действия и заранее заданными свойствами для наиболее эффективного лечения конкретных заболеваний, ключевую роль в развитии

которых играют те или иные звенья СРО. При этом очень важными являются данные по сравнительному исследованию АОА не только АО направленного действия, но и медикаментозных средств, которые могут тем или иным образам сдвигать баланс в системе про-/антиоксиданты при их использовании в клинической практике при заболеваниях, которые предопределяют наличие оксидативного напряжения или окислительного стресса в организме пациента (заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем и др. «свободно-радикальные» патологии).

Наиболее оправданными для изучения АО in vitro являются биофизические методики с индукцией свободнорадикальных процессов и хемилюминесцентной регистрацией или фотометрическим определением промежуточных и/или конечных продуктов реакции в тест-системе, содержащей тестируемое вещество.

Целью настоящего исследования явилось изучение про-/антиоксидантных свойств лекарственных препаратов, используемых в пульмонологической практике в комплексной терапии ХОБЛ: АЦЦ, лазолван, гепарин, клексан в тест системах in vitro и ex vivo.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании для решения поставленной цели использовалась **люминол-зависимая H_2O_2**-индуцированная хемилюминесценция (ХЛ) которая проводилась на хемилюминотестере ЛТ-1 производства НПО «Люмин» (г. Ростов-на-Дону) по авторской методике [7]. Изучение динамики процесса ХЛ [10] производилось с помощью аппаратно-программного комплекса [7] с программным обеспечением [7], позволяющим оцифровывать аналоговый сигнал с выхода хемилюминотестера ЛТ-1. Данный способ позволяет проводить определение максимальной амплитуды вспышки ХЛ (МВХЛ), площади затухания вспышки ХЛ (ПВХЛ). В качестве эталона используется реакционная смесь без биологического образца, содержащая активатор СРО – люминол. Антиоксидантные или прооксидантные свойства исследуемых растворов определяются как процент ингибирования или активации индуцированных реакций СРО с участием люминола. При этом МВХЛ отражает наличие прямых антиоксидантных веществ в исследуемом образце, а ПВХЛ указывает на общий антиоксидантный потенциал системы.

Определение модулирующего влияния на антиоксидантный потенциал биологических жидкостей исследуемых лекарственных средств производили в тест-системах с кровью ex vivo после инкубации растворов тестируемых препаратов с кровью или плазмой крови пациентов, страдающих ХОБЛ. После инкубации с плазмой определенного фармпрепарата или комбинации фармпрепаратов определялись вышеописанные показатели ХЛ системы.

Исследование влияния тестируемых фармпрепаратов на индуцированные процессы СРО проводили в авторских тест-системах, оценивая их антиперекисный потенциал на основании степени ингибирования процессов перекисного окисления, предварительно индуцированных путем внесения в тест-систему Fe^{2+} и перекиси водорода [4]. Антиокислительную активность выражали в убихиноновых единицах, т.е. относительно показателей убихинона в аналогичных условиях (Q-ЕД = $13 \cdot 10^{-5}$ мг/мл vitQ).

Одновременно с ХЛ анализом использовался амперометрический метод определения АОА, заключающийся в измерении электрического тока, возникающего при окислении исследуемого вещества (или смеси веществ) на поверхности рабочего электрода при определенном потенциале и сравнении полученного сигнала, регистрируемого при помощи аппарата Яуза-ААА-01, с калибровочным стандартом, например, аскорбиновой кислотой, измеренного в тех же условиях [11].

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований получены данные, которые свидетельствуют о том, что антиоксидантные свойства присущи только конкретным веществам с определенной химической структурой, в частности, содержащий аминокислоту цистеин со свободной SH-группой. Лазолван практически не проявляет invitro своих антиоксидантных свойств – не снижает МВХЛ и лишь незначительно способен уменьшать ПВХЛ (на 37,5%), в то время как АЦЦ содержащие препараты in vitro практически полностью гасит МВХЛ и ПВХЛ. При комбинировании in vitro лазолвана и клексана их антиоксидантные свойства в комплексе снижаются (процент ингибирования ПВХЛ – 23,5%, МВХЛ не ингибируется), в то время как гепарин практически не влияет на эффекты лазолвана или несколько повышает ингибирующую способность в отношении СРО (процент ингибирования ПВХЛ – 47,8%). При комбинировании in vitro АЦЦ с гепарином и клексаном их антиоксидантные свойства практически не уменьшаются (процент ингибирования МВХЛ ≈ 98% и ПВХЛ до 100%).

При инкубации с кровью лазолван способен в некоторой степени активировать процессы СРО, которые усиливаются при его комбинировании с клексаном и в большей степени с гепарином, особенно в отношении МВХЛ (процент активации – от 93 до 163%). При инкубации с кровью АЦЦ сохраняет свои антиоксидантные свойства, при этом он способен нивелировать прооксидантные эффекты как гепарина, так и клексана практически в равной степени для МВХЛ и ПВХЛ (процент ингибирования – от 48 до 34,8%).

При анализе амперометрических данных получены аналогичные результаты по выраженности антиоксидантного эффекта, прежде всего у АЦЦ-содержащих препаратов. Общая АОА у АЦЦ составила в аскорбиновых единицах 11,8 мг/л вит С; у лазолвана – 5,5 мг/л вит С.

В модельных тест-системах с кровью лазолван практически не проявляет своих антиоксидантных свойств, в то время как АЦЦ превосходит лазолван по антиокислительному потенциалу более чем в 2 раза (на 113,6%), при этом АЦЦ способен как самостоятельно повышать после инкубации с кровью антиокислительную емкость плазмы, так и в комбинации с гепарином (на 15,7%).

При введении АЦЦ в модельные тест-системы с водно-спиртово-масляной смесью, в которой индуцированы внешними инициаторами ($H2O2/Fe^{2+}$ и УФО/Fe^{2+}) СРО процессы перекисного окисления липидов (прежде всего фосфолипидов и непредельных жирных кислот, содержащихся в растительном масле) отмечается существенный эффект торможения перекисного окисления, соответствующий 2,69 убихиноновым единицам при инициации СРО химическими факторами и 6,22 убихиноновым единицам при инициации СРО химическими и физическими факторами.

Выводы

На основании полученных результатов, с учетом данных литературы и стандартов лечения ХОБЛ можно сделать следующее заключение:

1. Препараты, содержащие цистеин, используемые при лечении ХОБЛ, проявляют свой прямой и модулирующий антиоксидантные эффекты, которые характеризуются повышением антиоксидантного потенциала крови и практически полным ингибированием процессов СРО в модельных тест-системах, что показано в экспериментах *in vitro*.

2. При необходимости смены антикоагулянтов в терапии больных с ХОБЛ (при переходе с гепарина на клексан) не требуется назначения дополнительных антиоксидантных средств в случае одновременного применения у них в качестве отхаркивающего средства АЦЦ, в то же время при использовании у них в качестве отхаркивающей терапии лазолвана целесообразно дополнительное применение в их комплексной терапии АО прямого действия, так как лазолван либо не проявляет антиоксидантных эффектов, либо может даже несколько инициировать процессы СРО на фоне антикоагулянтов.

3. Длительное использование в качестве отхаркивающего средства лазолвана способно понижать антиокислительную емкость плазмы крови, поэтому целесообразна его периодическая замена с учетом клинической картины заболевания (через 1–2 месяца) на АЦЦ, особенно у пациентов, получающих в качестве антикоагулянтов низкомолекулярные гепарины, в частности, клексан.

Список литературы

1. Басов А.А. Современные способы стандартизации антиоксидантных лекарственных средств и биологически активных добавок / А.А. Басов, С.Р. Федосов, И.С. Канус [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 4, приложение № 1. – С. 149.

2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и АО // Вестник РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–51.

3. Зайцев В.Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антидотов прямого действия / В.Г. Зайцев, О.В. Островский, В.И. Закревский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 66–70.

4. Котеров А.Н. Ингибирование металлотионеиномFe2 + -индуцированного перекисного окисления липидов в липопротеинах яичного желтка // Биохимия. – 1997. – Т.62, Вып. 2. – С. 164–166.

5. Козлова З.Г., Цепалов В.Ф. Количественная оценка АО в биологически активных добавках с помощью модельной реакции инициированного окисления кумола // Свободные радикалы, АО и болезни человека: материалы конференции – Смоленск, 2001. – С. 9–10.

6. Павлюченко И.И. Способ диагностики антиокислительной активности лечебных и профилактических антиоксидантных средств / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.Р. Федосов: патент на изобретение № 2182706; заявление 15.01.2001; опубликовано 20.05.2002, Бюллетень № 14.

7. Павлюченко И.И. Окислительный стресс, его мониторинг и критерии оценки антиокислительной активности лекарственных препаратов и БАД: автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2005. – 44 с.

8. Павлюченко И.И. Система лабораторной диагностики окислительного стресса / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.Р. Федосов: патент на полезную модель № 54787; заявление 19.01.2006; опубликовано. 27.07.2006, Бюллетень № 21.

9. Павлюченко И.И. Программа регистрации сигналов хемилюминотестера ЛТ-1 / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.Р. Федосов: свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2006611562; заявление № 2006610783 от 16.03.2006.

10. ТихазеА.К., Ланкин В.З., Жарова Е.А., Колычева С.В. Триметазидин как антиоксидант непрямого действия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 130, № 10. – С. 395–398.

11. Федосов С.Р. Способ повышения информативности прибора «ХемилюминотестерLT-1» / С.Р. Федосов, И.И. Павлюченко, А.А. Басов // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 4, приложение. № 1. – С. 27–28.

References

1. Basov A.A. Modern methods of standardization antioxidant drugs and biologically active additives A.A. Basov, S.R. Fedosov, I.S. Kanus [etc.] // Modern problems of science and education. 2006. № 4, the application number 1. pp. 149.

2. Vladimirov Yu. Free radicals and AO // Journal of Medical Sciences. 1998. № 7. pp. 43–51

3. Zaitsev V.G. The relationship between chemical structure and the target of the action as the basis for the classification of antidotes direct / V.G. Zaitsev, O.S. Ostrovsky, V.I. Zakrevskii // Experimental and Clinical Pharmacology. 2003. Vol. 66, № 4. pp. 66–70.

4. Koterov A.N. Inhibition metallotioneinom Fe2 + -induced lipid peroxidation in egg yolk lipoproteins // Biochemistry. 1997. Vol. 62, Issue 2. pp. 164–166.

5. Kozlov Z.G., Tsepalov V.F. Quantitative evaluation of AO in dietary supplements using a model reaction initiated oxidation of cumene // Free radicals, AO and human disease: conference materials Smolensk, 2001. pp. 9–10.

6. Pavlyuchenko I.I. The diagnostic method of antioxidant activity of antioxidant treatment and prevention tools / I.I. Pavlyuchenko, A.A. Basov, S.R. Fedosov: invention patent number 2182706, application 15.01.2001, published on 20.05.2002, the Bulletin number 14.

7. Pavlyuchenko I.I. Oxidative stress, monitoring, and evaluation criteria antioxidant activity of drugs and dietary supplements: the dissertation author's Doctor of Medicine. Rostov-on-Don, 2005. pp. 44.

8. II Pavlyuchenko The system of laboratory diagnosis of oxidative stress / II Pavlyuchenko, AA Basov, SR Fedosov: utility patent number 54787; statement 19.01.2006; published 2006, Bulletin n. 21.

9. Pavlyuchenko I.I. The registration program signals hemilyuminotestera LT-1 / I.I. Pavlyuchenko, A.A. Basov, S.R. Fedosov: a certificate of official registration of the computer number 2006611562, application number 2006610783 from 16.03.2006.

10. Tihaze A.K., Lankin V.Z., Zharov E.A., Kolycheva S.V. Trimetazidine as an indirect antioxidant activity // Бюл. экспериментальной biology and medicine. 2000. T. 130, no. 10. pp. 395–398.

11. Fedosov S.R. Way to improve the information content of the device «Hemilyuminotester LT-1» / S.R. Fedosov, I.I. Pavlyuchenko, A.A. Bass // Modern problems of science and education. 2006. № 4, annex. Number 1. pp. 27–28.

Рецензенты:

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, ФПК ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Краснодар;

Абушкевич В.Г., д.м.н, профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 19.12.2013.

УДК 617-089.844

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОКОЛО- И ВНУТРИСУСТАВНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ОБЛАСТИ КОЛЕННОГО СУСТАВА С ПОЗИЦИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ЗДОРОВЬЕМ

[1]Панков И.О., [2]Рябчиков И.В.

[1]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, e-mail: healthbringer@gmail.com;

[2]ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, e-mail: healthbringer@gmail.com

Цель исследования: оценить качество жизни, обусловленное здоровьем, 132 пациентов с около- и внутрисуставными переломами области коленного сустава, прошедших медицинскую реабилитацию в ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани в 2010–2013 гг. Оценка качества лечения проводилась с помощью опросника Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey. Полученные данные свидетельствуют о том ($p < 0,05$), что общее состояние здоровья (General Health 76,8), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-physical Functioning 77,3), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-emotional Functioning 85,6), интенсивность боли (Bodily Pain 82,6), жизненная активность (Vitalty 70,8) и психическое здоровье (Mental Health 74,1) пациентов после курса медицинской реабилитации достоверно выше изначальных показателей (General Health 72,9, Role-physical Functioning 73,4, Role-emotional Functioning 81,4, Bodily Pain 77,8, Vitalty 64,4, Mental Health 72,6).

Ключевые слова: внутрисуставной перелом, амбулаторное лечение, медицинская реабилитация, качество жизни

MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH EXTRA- AND INTRAARTICULAR FRACTURES OF THE KNEE JOINT FROM THE POSITION OF RESTORATION OF HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE

[1]Pankov I.O., [2]Ryabchikov I.V.

[1]The state independent establishment of public health services «Republican clinical hospital» of Republic Tatarstan Ministry of Health, Kazan, e-mail: healthbringer@gmail.com;

[2]The state independent establishment of public health services «Children republican clinical hospital» of Republic Tatarstan Ministry of Health, Kazan, e-mail: healthbringer@gmail.com

The aim of the study is to estimate health related quality of life of 132 patients with extra- and intraarticular fractures of the knee joint passed medical rehabilitation in «Hospital for veterans of wars» Kazan in 2010–2013. The estimation of quality of treatment was spent by means of the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey questionnaire. According to collected data ($p < 0,05$) general health (GH 76,8) role-physical functioning (RP 77,3), role-emotional functioning (RE 85,6), bodily pain (BP 82,6), vitality (VT 70,8) and mental health (74,1) of patients after the course of medical rehabilitation are better than initial indicators (General Health 72,9, Role-physical Functioning 73,4, Role-emotional Functioning 81,4, Bodily Pain 77,8, Vitalty 64,4, Mental Health 72,6).

Keywords: intraarticular fracture, out-patient treatment, medical rehabilitation, quality of life

Переломы области коленного сустава занимают особое место в ряду около- и внутрисуставных переломов костей конечностей и относятся к одним из наиболее тяжелых повреждений опорно-двигательного аппарата. По данным J. Ledaye и соавт. (2002), частота таких переломов составляет от 4,0 до 6,1% всех переломов костей нижних конечностей и от 4,0 до 12,0%, по данным В.А. Соколова (2004) по отношению ко всем внутрисуставным переломам.

Различного рода осложнения и неудовлетворительные исходы лечения переломов области коленного сустава достигают 50% и выше. Выход на инвалидность, по данным различных авторов, составляет 34,8%. Наиболее частыми осложнениями таких переломов являются развитие контрактур и деформирующего артроза суставов поврежденных сегментов конечностей. И.А. Витюгов и В.С. Степанов (1979) указывают на большой процент осложнений этих переломов; по их данным, 57% переломов мыщелков бедра и большеберцовой кости осложняются развитием деформирующего артроза коленного сустава.

По данным Н.И. Шелухина (1992, 1998), неудовлетворительные результаты лечения переломов области коленного сустава имеют место в 6–14% случаев. К.К. Нигматуллин (1996) со ссылкой на различные источники отмечает значительный процент неудовлетворительных исходов лечения таких переломов, который составляет 6,1–34,9%. G. Volpin, G.S.E. Dowd, A. Stein (1990) указывают на развитие деформирующего артроза коленного сустава как на

наиболее частое осложнение переломов области коленного сустава.

На основании накопленного клинического опыта и имеющихся в отечественной и зарубежной медицинской литературе данных [4, 5, 9] авторами была выявлена потребность в оценке качества жизни, обусловленного здоровьем данной категории пациентов до и после медицинской реабилитации.

Цель исследования – оценить качество жизни, обусловленное здоровьем, у пациентов после оперативного лечения около- и внутрисуставных переломов области коленного сустава в процессе медицинской реабилитации пациентов (1-й и 14-й день); пациентов с около- и внутрисуставными переломами области коленного сустава, прошедших курс медицинской реабилитации в ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан и в других клиниках г. Казани и Республики Татарстан, и сравнить полученные показатели с первоначальными через 6, 24 и 36 месяцев после лечения.

Материалы и методы исследования

Материал исследования составили 132 пациента, прошедших медицинскую реабилитацию в ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан в 2010–2013 гг. Результаты 20 пациентов основной группы сравнивались с 20 пациентами, прошедшими курс медицинской реабилитации в других клиниках г. Казани и Республики Татарстан. Полученные показатели 20 пациентов основной группы сравнивались с первоначальными через 6, 24 и 36 месяцев после лечения.

В качестве инструмента для оценки качества проведенного нами комплексного восстановительного лечения использовался общий опросник MOS 36-Item Short Form Health Survey (MOS SF-36), разработанный A.L. Stewart, R. Hays, J.E. Ware and RAND Corporation [10]. Перевод на русский язык был осуществлен Институтом клинико-фармакологических исследований (г. Санкт-Петербург). Этот инструмент широко используется для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, в различных популяциях [7]. Опросник включает в себя 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируются между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие [8]. Результаты выставлялись в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывала на более высокий уровень качества жизни.

Комплекс реабилитационных мероприятий подбирался как с учетом индивидуальных характеристик пациента, так и особенностей оперативного лечения около- и внутрисуставных переломов области коленного сустава. Он состоял из лечебной физической культуры, пассивной механотерапии, активной механотерапии, массажа, физиотерапевтического лечения.

Занятия лечебной физической культурой в отделении амбулаторного восстановительного лечения имели ряд особенностей. Первые 1–2 дня пациенты выполняли идеомоторные упражнения и изометрические напряжения мышц оперированной и здоровой нижней конечности. Последующие 10 дней пациенты выполняли движения в суставах здоровой конечности и в смежных суставах оперированной конечности.

В занятия включали дыхательные, а также общеразвивающие упражнения для неповрежденной конечности; сгибание и разгибание в смежных суставах, пальцев стопы поврежденной конечности. Кроме упражнений для здоровой нижней конечности проводились упражнения для оперированной конечности: активные движения пальцами стоп, движения в смежных суставах, изометрические напряжения мышц бедра и голени (15–20), которые больные должны выполнять самостоятельно. Длительность занятий составляла 30 мин, курсом 10 занятий.

Пассивная механотерапия осуществлялась на аппаратах ARTROMOT®-K1 и ARTROMOT®-SP3. Она использовалась для профилактики отрицательных эффектов иммобилизации на этапе стационарного лечения, для возврата пациенту безболезненных движений в смежных суставах, для ускорения процессов репарации и достижения положительного функционального результата.

При проведении пассивной механотерапии были определены следующие задачи: улучшение метаболизма в тканях восстановленного и смежных суставов; профилактика тугоподвижности в суставе; улучшение репарации суставного хряща; улучшение гемо- и лимфоциркуляции; профилактика дистальных венозных тромбозов.

Лечение осуществлялось по следующей программе:

I этап – упражнения производились только в небольшом диапазоне движений без превышения болевого порога. Таким образом, пациент привыкал к лечению, учился расслаблять мышцы поврежденной нижней конечности. Продолжительность этапа – 2 суток, длительность процедуры – 30 мин, кратность – 1 раз/сутки.

II этап – диапазон движений постепенно увеличивали на 5–10 градусов за один сеанс. По достижении максимального, безболезненного диапазона движений пассивная разработка продолжалась на данном уровне во время каждой процедуры до полного восстановления объема движений в суставе. Продолжительность этапа – 5–7 суток, длительность процедуры – 30 мин, кратность – 1 раз/сутки.

III этап – движения в полном диапазоне, который был достигнут к этому моменту, больше не производились. Разработка осуществлялась с небольшой амплитудой в направлении попеременно каждой из конечных точек движения, которое до сих пор было затруднено, при этом особое внимание уделялось безболезненности упражнений. Продолжительность этапа – 5–7 суток, длительность процедуры – 30 мин, кратность – 1 раз/сутки.

Активная механотерапия осуществлялась на аппарате Mini Tensor. Продолжительность этапа – 10–14 суток, длительность процедуры – 15–30 мин, кратность – 1 раз/сутки.

Массаж подразделялся на два этапа: подготовительный и основной. При массаже производилось воздействие на рефлексогенные зоны и неповрежденную нижнюю конечность, а также выше и ниже места перелома. Массаж проводили по отсасывающей методике, применяя все приемы в сочетании с пассивными и активными движениями. Продолжительность процедуры – 15 минут ежедневно, курс лечения 14 процедур.

При физиотерапевтическом лечении пациентов были определены следующие задачи: ликвидация болевых ощущений в области повреждения; уменьшение отека тканей; улучшение трофики и метаболизма в мягких тканях; индукция остеогенеза; профилактика развития контрактур крупных суставов нижних конечностей.

Физиотерапевтическое лечение включало в себя следующие методы: анальгетический – использовался аппарат «Амплипульс-7»; репаративно-регенеративный – использовался аппарат МИЛТА-Ф-8-01; иостимулирущий – использовался аппарат «Стимул-1» ЭМС-30-3; сосудорасширяющий – использовался аппарат ПОЛЮС-2Д; ионостимулирующий – использовались аппараты Биоптрон ПРО и Биоптрон 2; противовоспалительный – использовался аппарат УВЧ-60а; противоотечный – использовался аппарат Green Press 12; метод глубокой осцилляции – использовался аппарат Hivamat 200.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты представлены в табл. 1, 2, 3, 4.

Качество жизни, обусловленное здоровьем, у пациентов после оперативного лечения около- и внутрисуставных переломов области коленного сустава в процессе медицинской реабилитации пациентов (1-й и 14-й день) достоверно улучшается.

Таблица 1

Результаты, полученные при оценке качества жизни, обусловленного здоровьем, у пациентов после оперативного лечения около- и внутрисуставных переломов области коленного сустава в процессе медицинской реабилитации пациентов (1-й и 14-й день).

Шкалы SF-36	Пациенты до медицинской реабилитации			Пациенты после медицинской реабилитации			*t*	*P*****
	*M**	*s***	*m****	*M**	*s***	*m****		
(GH)	**72,9**	**10,6**	**1,9**	**76,8**	**13,3**	**2,4**	**1,27**	**p < 0,05**
(PF)	77	13,6	2,4	88	5,1	0,9	4,3	p > 0,05
(RP)	**73,4**	**21,9**	**3,9**	**77,3**	**18,4**	**3,2**	**0,77**	**p < 0,05**
(RE)	**81,4**	**22,1**	**3,9**	**85,6**	**18,6**	**3,3**	**0,82**	**p < 0,05**
(SF)	45,8	10,8	1,9	51,3	8,7	1,5	2,27	p > 0,05
(BP)	**77,8**	**15,1**	**2,7**	**82,6**	**14,3**	**2,5**	**1,3**	**p < 0,05**
(VT)	**64,4**	**17,5**	**3,1**	**70,8**	**14,7**	**2,6**	**1,58**	**p < 0,05**
(MH)	**72,6**	**15,3**	**2,7**	**74,1**	**10,5**	**1,9**	**0,45**	**p < 0,05**

Примечания: Уровень значимости α = 0,05. Число степеней свободы v = 32. * Среднее. ** Стандартное отклонение. *** Стандартная ошибка. **** Вероятность α-ошибки.

Таблица 2

Качество жизни, обусловленное здоровьем, 20 пациентов с около- и внутрисуставными переломами области коленного сустава, прошедших курс медицинской реабилитации в ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани МЗ РТ и в других клиниках г. Казани и РТ

Шкалы SF-36	ГВВ			Другие клиники			*t*	*P*****
	*M**	*s***	*m****	*M**	*s***	*m****		
(GH)	**78,6**	**8,9**	**2**	**75,9**	**9,2**	**2,1**	**0,93**	**< 0,05**
(PF)	88,5	4,9	1,1	80,5	11,3	2,5	2,93	> 0,05
(RP)	**78,8**	**16,8**	**3,8**	**77,5**	**19,7**	**4,4**	**0,22**	**< 0,05**
(RE)	85,2	20	4,5	83,5	22,7	5,1	0,25	< 0,05
(SF)	**51,4**	**5,7**	**1,3**	**45,8**	**11,6**	**2,6**	**1,93**	**< 0,05**
(BP)	**85,5**	**13,6**	**3,1**	**78,7**	**15,4**	**3,4**	**1,48**	**< 0,05**
(VT)	**70,5**	**14,9**	**3,3**	**61,5**	**17,3**	**3,9**	**1,76**	**< 0,05**
(MH)	**74**	**9,3**	**2,1**	**70,4**	**15,1**	**3,4**	**0,9**	**< 0,05**

Примечания: Уровень значимости α = 0,05. Число степеней свободы v = 20. * Среднее. ** Стандартное отклонение. *** Стандартная ошибка. **** Вероятность α-ошибки.

Качество жизни, обусловленное здоровьем, пациентов с около- и внутрисуставными переломами области коленного сустава, прошедших курс медицинской реабилитации в ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан, достоверно выше, чем в других клиниках г. Казани и Республики Татарстан.

Таблица 3

Качество жизни, обусловленное здоровьем, 20 пациентов с около- и внутрисуставными переломами области коленного сустава, прошедших курс медицинской реабилитации в ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани МЗ РТ и через 6 мес.

Шкалы SF-36	После реабилитации			Через 6 мес.			*t*	*P*****
	*M**	*s***	*m****	*M**	s**	*m****		
(GH)	**78,6**	**8,9**	**2**	**72,9**	**12,5**	**2,8**	**1,66**	< **0,05**
(PF)	**88,5**	**4,9**	**1,1**	**87,3**	**4,7**	**1,1**	**0,77**	< **0,05**
(RP)	**78,8**	**16,8**	**3,8**	**80**	**20,8**	**4,7**	**0,2**	< **0,05**
(RE)	85,2	20	4,5	90,1	15,5	3,5	0,86	< 0,05
(SF)	**51,4**	**5,7**	**1,3**	**50,7**	**7,7**	**1,7**	**0,33**	< **0,05**
(BP)	**85,5**	**13,6**	**3,1**	**82**	**15,8**	**3,5**	**0,75**	< **0,05**
(VT)	**70,5**	**14,9**	**3,3**	**72**	**14,2**	**3,2**	**0,33**	< **0,05**
(MH)	**74**	**9,3**	**2,1**	**75**	**11,5**	**2,6**	**0,3**	< **0,05**

Примечания: Уровень значимости α = 0,05. Число степеней свободы ν = 20. * Среднее. ** Стандартное отклонение. *** Стандартная ошибка. **** Вероятность α-ошибки.

Через 6 месяцев после медицинской реабилитации в отделении амбулаторного восстановительного лечения ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан у пациентов после оперативного лечения около- и внутрисуставных переломов области коленного сустава сохраняется стойкий клинический эффект.

Таблица 4

Качество жизни, обусловленное здоровьем, 20 пациентов с около- и внутрисуставными переломами области коленного сустава, прошедших курс медицинской реабилитации в ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г.Казани МЗ РТ через 6 мес. и 24 мес.

Шкалы SF-36	Через 24 мес.			Через 6 мес.			*t*	*P*****
	*M**	*s***	*m****	*M**	*s***	*m****		
(GH)	80,7	10,2	2,3	72,9	12,5	2,8	2,2	> 0,05
(PF)	**88,8**	**4,8**	**1,1**	**87,3**	**4,7**	**1,1**	**0,96**	< **0,05**
(RP)	**73,8**	**17,2**	**3,8**	**80**	**20,8**	**4,7**	**1**	< **0,05**
(RE)	80,2	19,7	4,4	90,1	15,5	3,5	1,77	< 0,05
(SF)	**52**	**6,2**	**1,4**	**50,7**	**7,7**	**1,7**	**0,59**	< **0,05**
(BP)	**84,5**	**10,7**	**2,4**	**82**	**15,8**	**3,5**	**0,58**	< **0,05**
(VT)	**73,8**	**14,2**	**3,2**	**72**	**14,2**	**3,2**	**0,4**	< **0,05**
(MH)	**77,6**	**7,4**	**1,7**	**75**	**11,5**	**2,6**	**0,84**	< **0,05**

Примечания: Уровень значимости α = 0,05. Число степеней свободы ν = 20. * Среднее. ** Стандартное отклонение. *** Стандартная ошибка. **** Вероятность α-ошибки.

Через 24 месяца после медицинской реабилитации в отделении амбулаторного восстановительного лечения ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан у пациентов после оперативного лечения около- и внутрисуставных переломов области коленного сустава сохраняется стойкий клинический эффект.

Через 36 месяцев после медицинской реабилитации в отделении амбулаторного восстановительного лечения ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан у пациентов после оперативного лечения около- и внутрисуставных переломов области коленного сустава сохраняется стойкий клинический эффект.

Таблица 5

Качество жизни, обусловленное здоровьем, 20 пациентов с около- и внутрисуставными переломами области коленного сустава, прошедших курс медицинской реабилитации в ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г.Казани МЗ РТ через 36 мес. и 24 мес.

Шкалы SF-36	Через 24 мес.			Через 36 мес.			*t*	*P*****
	*M**	*s***	*m****	*M**	*s***	*m****		
(GH)	**80,7**	**10,2**	**2,3**	**82**	**8,9**	**2**	**0,43**	> **0,05**
(PF)	**88,8**	**4,8**	**1,1**	**87**	**6,8**	**1,5**	**0,97**	< **0,05**
(RP)	**73,8**	**17,2**	**3,8**	**77,5**	**16**	**3,6**	**0,71**	< **0,05**
(RE)	80,2	19,7	4,4	80,2	19,7	4,4	0	< 0,05
(SF)	**52**	**6,2**	**1,4**	**50,1**	**9,9**	**2,2**	**0,73**	< **0,05**
(BP)	**84,5**	**10,7**	**2,4**	**83,8**	**12**	**2,7**	**0,19**	< **0,05**
(VT)	**73,8**	**14,2**	**3,2**	**72,8**	**16**	**3,6**	**0,21**	< **0,05**
(MH)	**77,6**	**7,4**	**1,7**	**76**	**11,3**	**2,5**	**0,53**	< **0,05**

Примечания: Уровень значимости α = 0,05. Число степеней свободы ν = 20. * Среднее. ** Стандартное отклонение. *** Стандартная ошибка. **** Вероятность α-ошибки.

Выводы

Качество жизни, обусловленное здоровьем, у пациентов после оперативного лечения около- и внутрисуставных переломов области коленного сустава в процессе медицинской реабилитации пациентов (1-й и 14-й день) достоверно улучшается. Качество жизни, обусловленное здоровьем, пациентов с около- и внутрисуставными переломами области коленного сустава, прошедших курс медицинской реабилитации в ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан, достоверно выше, чем в других клиниках г. Казани и Республики Татарстан. Через 6, 24 и 36 месяцев после медицинской реабилитации в отделении амбулаторного восстановительного лечения ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан у пациентов после оперативного лечения около- и внутрисуставных переломов области коленного сустава сохраняется стойкий клинический эффект.

Список литературы

1. Витюгов И.А. Оперативное лечение посттравматического деформирующего артроза коленного сустава / И.А. Витюгов, В.С. Степанов // Ортопед. травматол. – 1979. – № 7. – С. 7–12.
2. Нигматуллин К.К. Чрескостный остеосинтез при лечении переломов в области коленного сустава // Гений ортопедии. – 1996. – № 1. – С. 71–73.
3. Соколов В.А. Оперативное лечение переломов дистального отдела бедра у пострадавших с сочетанной и множественной травмой / В.А. Соколов, Е.И. Бялик, А.Т. Такиев, О.И. Бояршинова // Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова. – 2004. – № 1. – С. 20–26.
4. Шелухин Н.И. Особенности дифференциальной диагностики и тактики лечения больных с переломами мыщелков бедренной и большеберцовой костей // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1998. –№ 6. – С. 63–65.
5. Шелухин Н.И. Сравнительная оценка результатов лечения переломов мыщелков бедренной и большеберцовой костей различными способами // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1992. – № 4–6. – С. 202–206.
6. Ledaye J., Lokietek W., Gecloedt Ph., Delefortrie G., De Nayer P., Rombouts J.J., Vinsent A. Quatre annees d'application de la technique d'llizarov // Acta ortopaed, belg. –2002. – 54, № 3. – P. 335–347.
7. McHorney C.A., Ware J.E. Jr, Lu J.F.R., et al. The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. Med Care 1994; 32:40–66.
8. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. JAMA 1989; 262:907–913.
9. Volpin G. Degenerative Arthritis after Intra-Articular Fractures of the Knee. Long-Term Results / G. Volpin, G.S.E. Dowd, A. Stein // J. Bone Joint Surg. – 1990. – Vol. 72B (4). – P. 634–638.
10. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1994.

References

1. Vityugov I.A. Operativnoe lechenie posttravmaticheskogo deformiruyuschego artroza kolennogo sustava. Orthopaed. Traumotolgy, 1979, no. 7, pp. 7–12.
2. Nigmatullin N.K. Chreskostniy osteosintez pri lechenii perelomov v oblasti kolennogo sustava. Geniy Ortopedii, 1996, no.1, pp. 71–73.
3. Sokolov V.A. Operativnoe lechenie perelomov distal'nogo otdela bedra u postradavshih s sochetannoj i mnozhestvennoj travmoj. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N.Priorova. 2004, no. 1, pp. 20–26.
4. Sheluhin N.I. Osobennosti differencial'noj diagnostiki i taktiki lechenija bol'nyh s perelomami myshhelkov bedrennoj i bol'shebercovoj kostej. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova, 1998, no.6, p. 63–65.
5. Sheluhin N.I. Sravnitel'naja ocenka rezul'tatov lechenija perelomov myshhelkov bedrennoj i bol'shebercovoj kostej razlichnymi sposobami. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova, 1992, no. 4–6, pp. 202–206.
6. Ledaye J., Lokietek W., Gecloedt Ph., Delefortrie G., De Nayer P., Rombouts J.J., Vinsent A. Quatre annees d'application de la technique d'llizarov. //Acta ortopaed, belg.-2002, 54, no. 3. pp. 335–347.
7. McHorney C.A., Ware J.E. Jr, Lu J.F.R., et al. The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. Med Care 1994; 32:40–66.
8. Stewart A.L., Greenfield S., Hays R.D., et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. JAMA 1989; 262:907–913.
9. Volpin G. Degenerative Arthritis after Intra-Articular Fractures of the Knee. Long-Term Results / G. Volpin, G.S.E. Dowd, A. Stein // J. Bone Joint Surg. 1990. Vol. 72B (4). pp. 634–638.
10. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1994.

Рецензенты:

Ибрагимов Я.Х., д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии, ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, г. Казань;

Микусев И.Е., д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии, ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.

УДК 616.65-002.2:611.96-085.823-085.835.1-032.35(045)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКТАЛЬНОГО ОБЪЕМНОГО ПНЕВМОВИБРОМАССАЖА ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР)

[1]Попков В.М., [1,2]Чураков А.А., [1]Долгов А.Б., [1]Дерюгина Л.А.

[1]ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения России, Саратов, e-mail: vrachp@mail.ru;

[2]ООО «Медицинский центр «Врачебная практика», Саратов

В клиническом примере приведены результаты использования нового метода комплексного лечения хронического абактериального простатита, включающего курсовое применение метаболического антиоксидантного препарата «Цитофлавин» и ректального объемного пневмовибромассажа органов малого таза с помощью аппарата Массажер компрессионновакуумный МКВ-01 «Ивавита». На основании данных (анкетирования, ТРУЗИ, урофлоуметрии) показана его высокая эффективность: регресс клинических проявлений заболевания, купирование воспалительного процесса и улучшение показателей гемодинамики в простате. Способ ректального объемного пневмовибромассажа оказывает гемодинамический, дренирующий, метаболический, обезболивающий, противовоспалительный эффекты на простату и имеет существенные преимущества перед пальцевым массажем простаты благодаря двум составляющим пневмоимпульса: ритмичному строго дозированному повторению массажных волн и низкочастотной пульсации (вибрации), атравматичности, меньшей трудозатратности. Цитофлавин оказывает нейровегетотропный, анксиолитический, антиоксидантный, антигипоксический, вазодилятирующий, ангиопротективный, иммуномодулирующий эффекты, что способствует активации компенсаторных возможностей организма и саногенеза.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, пневмовибромассаж, цитофлавин

THE USE OF VOLUME PNEUMATIC VIBROMASSAGE PELVIC ORGANS IN PATIENT WITH CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS (CLINICAL SAMPLE)

[1]Popkov V.M., [1,2]Churakov A.A., [1]Dolgov A.B., [1]Deryugina L.A.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: vrachp@mail.ru;

[2]Medical Center «Vrachebnaja praktika», Saratov

In this clinical example we show the results of using the new method of complex treatment of chronic abacterial prostatitis. It includes course of metabolic antioxidant drug cytoflavin and rectal volume pneumatic vibromassage pelvic organs using machine «Ivavita». Based on the data (questionnaires, TRUS, uroflowmetry) we show its high efficiency: the regression of clinical manifestations of disease, relief of inflammation and hemodynamic improvement in the prostate. This method has hemodynamic, metabolic, analgesic, anti-inflammatory effects on the prostate. It has significant advantages over digital rectal prostate massage: a rhythmic repetition strictly metered massage and low frequency ripple waves (vibration), noninvasive, less labor-content. Cytoflavin has anxiolytic, antioxidant, anti-hypoxic, vasodilated, angioprotective, immunomodulatory, energizing effects, which helps activate the compensatory abilities of an organism and sanogenesis.

Keywords: chronic abacterial prostatitis, pneumatic vibromassage, cytoflavin

Хронический простатит занимает ведущее место в структуре воспалительных заболеваний мужских половых органов и является одним из наиболее распространенных заболеваний в мужской популяции в целом. В развитых странах его распространенность достигает 9–10 %, что схоже с показателями для ишемической болезни сердца и сахарного диабета [1]. При этом удельный вес абактериальной формы данной нозологии достигает 90 % [2].

В настоящее время существует множество методов лечения и лекарственных препаратов, применяемых при хроническом абактериальном простатите (ХАП), тем не менее следует признать, что на данном этапе отсутствуют в достаточной степени обоснованные подходы к его терапии [3]. Данные систематического обзора и метаанализа исследований по проблеме ХАП свидетельствуют о неэффективности многих методик лечения ХАП и синдрома хронической тазовой боли [4]. При этом в современной литературе подчеркивается, что лечение ХАП должно быть комплексным, направленным на различные аспекты патогенеза заболевания [5]. В связи с этим постоянно проводится значительное количество научных исследований, направленных на изучение патогенеза ХАП и создание оптимальных алгоритмов лечения.

Нами был создан новый метод лечения ХАП, включающий в себя применение метаболического антиоксидантного препарата «Цитофлавин» совместно с физиотерапевтическим лечением: ректальным объемным пневмомассажем органов малого таза. Результаты применения данного метода у пациента с хроническим абактериальным простатитом представлены в данном клиническом примере.

Больной Ф., 32 лет, обратился с жалобами на периодически возникающие боли в промежности, наружных половых органах, учащенные позывы на мочеиспускание, периодически возникающее чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, ухудшение качества эрекции, общую слабость, утомляемость. Больным считает себя около 4 лет. Проходил курсовое лечение в поликлинике у уролога по месту жительства с диагнозом «хронический простатит». Курс лечения включал: пальцевой массаж предстательной железы – 10 сеансов, антибактериальная терапия (группы препаратов неизвестны) – до 1 месяца. Курсы повторялись с периодичностью 1 раз в 6 месяцев с временным нестабильным положительным эффектом. Половая жизнь – регулярная, с одним половым партнером. Перенесенные заболевания, передающиеся половым путем, отрицает. Значимой сопутствующей патологии не выявлено.

Объективно: общее состояние пациента удовлетворительное. Кожный покров чистый. Гемодинамических, дыхательных нарушений не выявлено. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Поясничная область интактна.

Status localis: наружные половые органы внешне не изменены, развиты по мужскому типу, соответственно возрасту. Уретра при пальпации незначительно уплотнена, безболезненна. Данные пальцевого ректального исследования простаты: железа незначительно увеличена, умеренно болезненная, консистенция тестовато-эластичная, симметричная, срединная борозда сглажена, слизистая прямой кишки над железой смещаема. Данные анализа секрета простаты: лейкоциты 25–30 в поле зрения, лецитиновые зерна в небольшом количестве. Бактериологический анализ спермы: патогенной и условно-патогенной флоры не выявлено.

Контрольные точки оценки результатов лечения: до начала лечения, на 30-й день после начала лечения. Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: суммарная оценка симптомов при хроническом простатите (СОС-ХП), опрос по шкале «Мужская копулятивная функция» – МКФ; данные урофлоуметрии (УФМ), трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы с допплерометрическим исследованием.

Показатели до начала лечения: по шкале СОС-ХП: боль – 9 баллов, дизурия – 8 баллов, качество жизни – 9 баллов, количество баллов по шкале МКФ – 35 баллов. УФМ: Q max – 12 мл/с. Количество остаточной мочи (УЗИ) – 20 мл. ТРУЗИ: объем предстательной железы: 22 см^3, эхогенность снижена за счет умеренно выраженной воспалительной инфильтрации в периуретеральном отделе. Структура неоднородная: единичные гипоэхогенные включения в правой и левой долях. Семенные пузырьки не изменены. Заключение: ТРУЗИ – признаки хронического простатита с умеренно выраженными воспалительными изменениями. Результаты допплерометрического исследования кровотока в предстательной железе представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные показатели локального кровотока в предстательной железе до начала лечения

Показатели	Справа	Слева	Норма
Систолическая скорость кровотока в уретральных артериях	10,00	10,00	10–12 см/с
Систолическая скорость кровотока в капсулярных артериях	14,00	12,00	11–17 см/с
Диастолическая скорость кровотока в уретральных артериях	3,50	2,80	4–8 см/с
Диастолическая скорость кровотока в капсулярных артериях	3,50	2,70	4–4,5 см/с
Пульсовой индекс в уретральных артериях	1,50	1,30	0,92–1,03 см/с
Резистивный индекс в уретральных артериях	0,69	0,70	0,64–0,67 см/с
Пульсовой индекс в капсулярных артериях	0,99	1,00	0,92–1,03 см/с
Резистивный индекс в капсулярных артериях	0,68	0,70	0,64–0,67 см/с

Как видно из табл. 1, у пациента были выявлены следующие изменения: снижение диастолической скорости в уретральных и капсулярных артериях, повышение пульсового индекса в уретральных артериях.

На основании полученных данных пациенту выставлен диагноз: Хронический абактериальный простатит, категория III А. Пациенту было назначено и проведено следующее лечение:

● «Цитофлавин» 10,0 + 0,9% раствор NaCl 200,0 – внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 10 дней, затем по 2 табл. 2 раза в сутки 20 дней.

● Ректальный объемный пневмовибромассаж (ПВМ) органов малого таза с использованием аппарата МКВ-01 «Ивавита» – 10 сеансов 1 раз в день, длительностью серии пневмоимпульсов 3 с, пауз – 2 с с частотой 10 Гц в течение 15 минут.

Результаты проведенного лечения оценивались в контрольной точке 2 (через 30 дней от начала лечения):

Показатели по шкале СОС-ХП: боль – 3 балла, дизурия – 3 балла, качество жизни – 2 балла, количество баллов по шкале МКФ – 48 баллов. УФМ: Q max – 21 мл/с. Количество остаточной мочи (по данным УЗИ) – 0 мл. При ТРУЗИ: объем предстательной железы 20 см^3, положительная динамика, воспалительной инфильтрации не выявлено. В секрете простаты: 5–7 лейкоцитов в поле зрения, лецитиновых зерен более 100. Результаты допплерометрического исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные показатели локального кровотока в предстательной железе через 30 дней от начала лечения

Показатели	Справа	Слева	Норма
Систолическая скорость кровотока в уретральных артериях	11,50	11,00	10–12 см/с
Систолическая скорость кровотока в капсулярных артериях	15,70	13,10	11–17 см/с
Диастолическая скорость кровотока в уретральных артериях	5,00	4,80	4–8 см/с
Диастолическая скорость кровотока в капсулярных артериях	4,00	4,00	4–4,5 см/с
Пульсовой индекс в уретральных артериях	1,03	1,01	0,92–1,03 см/с
Резистивный индекс в уретральных артериях	0,66	0,67	0,64–0,67 см/с
Пульсовой индекс в капсулярных артериях	0,95	1,00	0,92–1,03 см/с
Резистивный индекс в капсулярных артериях	0,66	0,67	0,64–0,67 см/с

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о положительных изменениях локальной гемодинамики: скорость кровотока в уретральных и капсулярных артериях существенно возросла (преимущественно – диастолическая), соответствует норме; пульсовой индекс в уретральных и капсулярных артериях снизился, соответствует нормальным значениям. Отмечена хорошая переносимость физиопроцедур.

Разработанный способ ректального объемного ПВМ оказывает гемодинамический, противовоспалительный, дренирующий, метаболический, обезболивающий эффекты на простату и имеет существенные преимущества перед пальцевым массажем простаты благодаря двум составляющим пневмоимпульса: ритмичному строго дозированному повторению массажных волн и низкочастотной пульсации (вибрации), атравматичности, меньшей трудозатратности по сравнению с пальцевым ректальным массажем простаты. Следует отметить, что используемый силиконовый наконечник для пневмомассажа обеспечивает равномерное распространение массажных волн на все органы малого таза.

Цитофлавин оказывает вазодилятирующий, нейровегетотропный, анксиолитический, антиоксидантный, антигипоксический, ангиопротективный эффекты, что способствует активации компенсаторных возможностей организма и саногенеза.

Заключение

Таким образом, полученные данные показывают, что разработанный нами метод комплексного лечения хронического абактериального простатита, включающий курсовое применение метаболического антиоксидантного препарата «Цитофлавин» и ректальный объемный пневмовибромассаж органов малого таза, приводит к значительному регрессу клинических проявлений заболевания, купированию воспалительного процесса и улучшению показателей гемодинамики в простате. Необходимо проведение дальнейших научных исследований с целью изучения данного метода лечения хронического абактериального простатита.

Список литературы

1. John N. Krieger, Shaun Wen Huey Lee, Jeonseong Jeon, Phaik Yeong Cheah, Men Long Liong, and Donald E. Riley. Epidemiology of prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2008 February; 31 (Suppl 1): S85–S90.

2. Florian ME Wagenlehner, Kurt G. Naber, Thomas Bschleipfer, Elmar Brähler, Wolfgang Weidner. Prostatitis and Mail Pelvic Pain Syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2009 March; 106(11): 175–183.

3. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С. и др. Наше понимание хронического простатита // Фарматека. – 2002. – № 10. – С. 69–75.

4. Cohen JM, Fagin AP. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(8): e41941.

5. Pontari M., Giusto L. New developments in the diagnosis and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Curr Opin Urol. 2013 Nov; 23 (6) :565–9.

References

1. John N. Krieger, Shaun Wen Huey Lee, Jeonseong Jeon, Phaik Yeong Cheah, Men Long Liong, and Donald E. Riley. Epidemiology of prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2008 February; 31 (Suppl 1): S85–S90.

2. Florian M.E., Wagenlehner, Kurt G. Naber, Thomas Bschleipfer, Elmar Brähler, Wolfgang Weidner. Prostatitis and Mail Pelvic Pain Syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2009 March; 106(11): 175–183.

3. Loran O.B., Pushkar' D.Ju., Segal A.S. i dr. Nashe ponimanie hronicheskogo prostatita / Farmateka. 2002. no. 10. pp. 69–75.

4. Cohen JM, Fagin AP. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(8): e41941.

5. Pontari M., Giusto L. New developments in the diagnosis and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Curr Opin Urol. 2013 Nov;23 (6):565-9.

Рецензенты:

Полозов А.Б., д.м.н., профессор кафедры урологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ», г. Саратов;

Горемыкин И.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии детского возраста им Н.В. Захарова, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.

УДК 611.77:616-097.1:616-006.52

РОЛЬ АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИХ КЛЕТОК CD68 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ HPV-АССОЦИИРОВАННОЙ ЭТИОЛОГИИ

[1,2]Рева И.В., [1]Рева Г.В., [1,2]Ямамото Т., [1]Толмачёв В.Е., [1]Усов В.В., [1]Болотная В.Н.

[1]Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;
[2]Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, Япония; e-mail: avers2@yandex.ru

Показано, что гипертрофия эпидермиса и прилежащей дермы при папилломавирусной инфекции (HPV) с длительностью контаминации свыше 2-х лет приводит к гипертрофическому процессу в коже при отсутствии иммуноцитов CD68 в зоне повреждения кератиноцитов. Гипертрофия эпидермиса и апоптозкератиноцитов сопровождаются локальной гибелью базальных камбиальных клеток с разрушением базальной мембраны и прекращением дифференцировки кератиноцитов, что является пусковым фактором для канцерогенеза. Инфильтрация лейкоцитами различной кластерной дифференцировки зоны повреждения эпидермиса HPV рассматривается как неблагоприятный фактор, свидетельствует о нарушении репаративной регенерации и невозможности реституции эпителиоцитов в повреждённом участке. Наличие в инфильтрате клеток крови является отражением тканевой адаптации в ответ на нарушение барьерных свойств эпителиального пласта и отсутствие дифференцировки лейкоцитов вследствие выключения ключевых для антигенпрезентации лейкоцитов CD68.

Ключевые слова: иммуноциты, антигенпрезентирующие клетки, CD68, клетки Лангерганса, папилломавирус человека, HPV, иммунитет, онкогенез, кожа, эпидермис, дерма

THE ROLE OF CD68 CELLS IN HPV-ASSOCIATED CARCINOGENESIS.

[1,2]Reva I.V., [1]Reva G.V., [1,2]Yamamoto T., [1]Tolmachev V.E., [1]Usov V.V., [1]Bolotnaya V.N.

[1]Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;
[2]International Medical Research Center (IMERC), Niigata, Japan, e-mail: avers2@yandex.ru

Hypertrophy of the epidermis and dermis surrounding the human papillomavirus infection with a duration of contamination over 2 years in the history of the patient and made the conclusion based on hypertrophies process in the skin when HPV is the presence or absence of immune cells in the damaged CD68 keratinocytes. Hypertrophy epidermal keratinocyte and apoptosis, accompanied by a local loss of basal main cells in the epidermis of local damage involving the basal membrane, differentiation of keratinocytes are harbingers of carcinogenesis. Infiltration of blood cells of damaged epidermis HPV can be viewed as a disadvantage, as it constitutes a violation of the reparative regeneration and loss of restitution epithelialcells, which may reflect generalized changes in immune status in the human body.

Keywords: immunocytes, antigen presenting cells, CD68, Langerhans cells, human papilloma virus (HPV), immunity, carcinogenesis, skin, the epidermis, dermis

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), к 2030 году ежегодное количество новых случаев заболевания раком в мире превысит 21 млн человек, а число смертей от рака достигнет 13 млн На современном этапе рак остается главным заболеванием развитых стран. В Африке умирают от рака 4% людей по сравнению с 19% в Европе. По данным группы онкологической статистики Российского онкологического научного центра РАМН им. Н.Н. Блохина, в 2007 году скончалось от рака 288,6 тыс. человек, в день это заболевание уносит около 780 россиян. Мужчины гибнут в основном от рака легкого, желудка и предстательной железы. А женщины – от рака молочной железы, желудка, ободочной и прямой кишки и яичников. С 1997 по 2007 год прирост числа заболевших онкологическими заболеваниями составил 13%. Эти цифры свидетельствуют об актуальности изучения причин и механизмов развития онкозаболеваний [2, 34]. В последнее время появилось множество работ, на основе молекулярно-генетических методов свидетельствующих о вовлечении в онкопроцесс различных структур организма под воздействием ПВЧ (HPV) инфекции: рак шейки матки, колоректальный рак, рак носоглотки, и даже рак молочной железы [2, 7, 12, 18]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире вирусы папилломы человека вызывают до 500 000 новых случаев рака шейки матки и ежегодно около 240 000 женщин умирают от цервикального рака [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/]. Несмотря на огромное количество работ, посвящённых изучению папилломовирусной инфекции (HPI), разработку профилактики заражения папилломавирусом человека (HPV) и носительства у людей различных возрастных групп, получение исчерпывающих данных о более, чем 150 видах вируса HPV, определение степени их патогенности, вопрос о ранней диагностике онкогенеза в структурах организма человека, повреждаемых HPV, до сих

пор не решён окончательно [26]. Открытие эндогенных вирусов, ознаменовавшее новый этап в развитии вирусогенетической теории возникновения рака, сформулированной Л.А. Зильбером (1938), потребовало по-новому пересмотреть всю проблему онкогенеза в целом [24]. Появившиеся в последние годы более общие концепции и гипотезы уже включают в себя все положения и постулаты вирусогенетической теории как неотъемлемую часть, а в качестве индукторов рассматриваются как различные причины, так и различные микроорганизмы [6, 14, 17, 21, 22]. Попытки разработки вакцинации дендритными клетками пока не дают желаемых результатов, а указывают на необходимость пересмотра современных стратегий по изучению канцерогенеза [11, 19.] Тем более, что 98% спонтанно выздоравливающих пациентов без лечения при HPV-инфекции свидетельствуют о некоторой спекулятивности в необходимости вакцинации для профилактики онкогенеза HPV ассоциированной этиологии, а также об отсутствии исчерпывающих доказательных данных о том, что определённые штаммы, чаще встречающиеся на фоне онкологии шейки матки, более патогенны, чем другие. Несмотря на многочисленные полученные сведения о биологии вируса, путях заражения, патогенезе, клинических проявлениях инфекции, поражённости HPV-инфекцией, природа и механизмы развития разрастаний структур кожи, подвергшихся контаминации вируса, до сих пор не известны, а также не доказано, что именно папилломавирусы вырабатывают пусковые для канцерогенеза вещества [9]. Обсуждается роль иммуноцитов при ПВЧ (HPV)-инфекции различных структур организма человека [12, 20]. На современном этапе рассматриваются различные концепции канцерогенеза, на которых должны базироваться диагностические стратегии, обсуждаются подходы к лечению ПВИ (PVI), включающие деструктивные (физические, химические), хирургические, иммунологические и комбинированные методы [10, 15, 23]. Также пока не установлены точные механизмы повреждения HPV кожи и слизистых оболочек человека. До сих пор не решён вопрос, от чего зависит глубина контаминации в эпителиальные пласты вируса, каков механизм канцерогенеза при HPV [7]. Убедившись в несостоятельности концепций онкогенов, протоонкогенов, антионкогенов, стратегия поиска на современном этапе направлена на выявление HPV-индуцированных онкогенетических нарушений в последовательности нуклеотидов в ДНК соматических клеток человека [27]. Также на современном этапе открыт вопрос о происхождении опухолевых клеток [24]. Учитывая высокую инфицированность населения HPV, актуальность изучения особенностей развития альтерации кожи при длительной вирусной контаминации в коже человека является чрезвычайно высокой, что определило направление нашей работы.

Цель исследования – установить особенности повреждения структур кожи человека при хронической HPV-инфекции.

Задачи исследования – дать характеристику морфологических особенностей альтерации структур кожи при HPV-инфекции.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено с учётом положений Хельсинкской декларации (2000) и с разрешением этического комитета ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет». По клиническим показаниям и с письменного информированного согласия пациентов произвели забор биоптатов кожи у 129 пациентов в возрасте от 45 до 78 лет, которых распределили с учётом возрастных групп, принятых Международным симпозиумом по возрастной периодизации в Москве (1965 г.) и сроков заболевания HPV-инфекцией (таблица).

Распределение больных с учётом возрастной периодизации и сроков давности HPV-инфекции

Количество больных в возрастных группах	Всего больных	Длительность заболевания			
		2 года	3 года	4 года	5 лет и более
VI	12	3	3	3	3
VII	14	4	3	4	3
VIII	22	7	5	7	3
IX	23	8	5	7	3
X	29	5	9	11	4
XI	16	3	5	4	4
XII	13	3	3	6	1
Итого	129	33	33	42	21

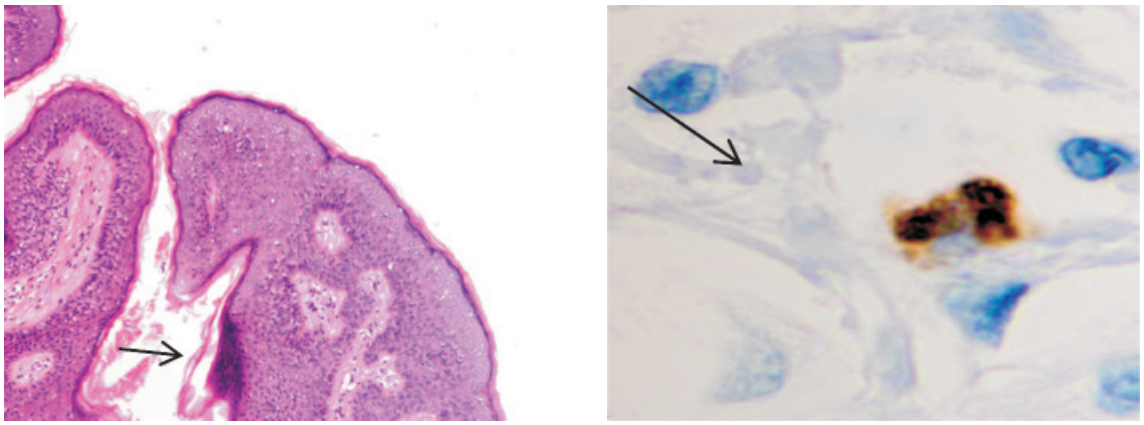
По клиническим показаниям и с согласия пациентов производили забор биоптатов кожи в зоне разрастаний предполагаемой папилломавирусной этиологии. Полученные биоптаты фиксировали в 10%-м формалине на фосфатном буфере с pH 6,8–7,2 в течение 24 часов, затем промывали в воде в течение 2-х часов и обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации в течение 1 часа в каждой порции. В спирте 96°С выдерживали в течение 1, 2, 4 часов, а затем помещали в абсолютный спирт 5 раз по 30 минут, потом оставляли в последней порции на всю ночь. После этого материал помещали в смесь абсолютного спирта и ксилола в соотношении 1:1 на 30 минут, а затем в сменах ксилола в термостате при 37°С по 30 минут в каждой. После этого использовали смесь ксилола с парафином (1:1) при 56°С по 20 минут в 2 порциях, а затем в двух порциях парафина при 56°С (по 1 часу в каждой порции), после чего проводили заливку. Парафиновые блоки выдерживали в течение суток в термостате при 37°С, после чего производили срезы толщиной 3–5 мкм. Срезы и вся дальнейшая обработка материала (депарафинирование и обезвоживание) выполнялась на автоматизированной аппаратуре лаборатории патоморфологии Медицинского университета Ниигата (Япония). Идентификация иммунокомпетентных клеток проводилась по одинаковой схеме, несмотря на различную локализацию антигена в клеточных структурах: мембраны, лизосомы, комплекс Гольджи. Иммуногистохимическими методами на определение CD68 в биоптатах кожи, сохраненных в растворе Митчела, с помощью экспрессии GDI-антигена – гликопротеина, являющегося высокоспецифичным маркером для клеток Лангерганса (Dendriticcells, DC, клетки Steinman RalphM., 1973, [42]) и их пролиферирующих форм, произвели фенотипирование иммуноцитов и проанализировали их количественные соотношения, а также выявили особенности топографии иммуноцитов при HPV. С помощью моноклональных антител (клон KP1, код № M 0814, лот 119) выявляли макрофаги по маркёру CD68 (высокогликозилированный трансмембранный гликопротеин, который локализуется в лизосомах). Молекулярный клон CD68 показал, что семейство лизосомальных гликопротеинов с плазматическими мембранными белками играют роль в лизосомальном трафике и эндоцитозе, включая лизосомальные ассоциации мембранных протеинов 1 и 2 (LAMP- 1 и LAMP-2). Демаскировка антигенных детерминант проводилась в стеклянном контейнере, заполненном восстанавливающим раствором, с созданием водяной бани в течение одного часа. Часть препаратов была обработана в течение 30 минут с помощью микроволнового излучения, которое даёт лучший демаскировочный эффект. Для демаскировки антигенов использовали 10 ммоль/л цитратный буфер с pH 6,0 или DAKO TRS (Targetretrievalsolution, code № S1700). Остывшие препараты промывали в дистиллированной воде. Антитела применяли в разведении 1:50 и 1:100. Анализ материала проведён с помощью микроскопа Olympus – Bx82 и цифровой камеры PDx25.

Результаты исследования и их обсуждение

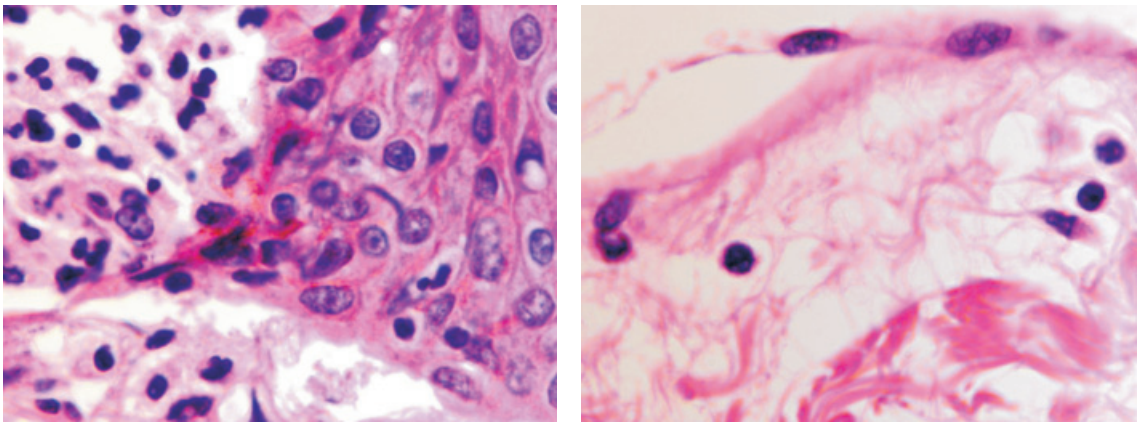
Нами установлено, что при хронической HPV-инфекции с длительностью заболевания более чем 2 года, в возрастной группе старше 45 лет, в коже некоторых больных происходит некротизация части эпидермиса как на поверхности, так и в глубине папилломатозных разрастаний (рис. 1, а). Нами отмечено, что CD68 клетки с антигенпрезентирующей функцией идентифицируются исключительно только в соединительной ткани сосочкового слоя дермы (рис. 1, б). При появлении воспалительного инфильтрата под блестящим слоем в сочетании с разрушением базальной мембраны эпидермиса и гибели базальных и шиповатых клеток происходит их замещение клетками крови, не способными дифференцироваться в эффекторные клетки (рис. 1, в). Кроме этого, лейкоцитарная инфильтрация, которая при HPV-инфицированности до 2-х лет наблюдается только в пределах соединительной ткани дермы, при длительной инфекции сопровождается разрушением базальной мембраны. Также нами отмечено, что вследствие гибели кератиноцитов базального слоя и в отсутствие дифференцировки и специализации клеток эпидермиса, сохраняется только зернистый, блестящий и роговой слои (рис. 1, а-г).

При наличии инфильтрации поверхность эпидермиса может быть сохранена, идентифицируется слой ороговевающих клеток, блестящий слой и слой зернистых клеток; под ними – инфильтрат. Клетки инфильтрата активно пролиферируют, видны фигуры амитозов, полицентрических митозов, а также клетки с двумя ядрами в цитоплазме (рис. 1, в), клетки с гантелеобразной неправильной формой ядра.

Нами отмечено, что клетки инфильтрата в зоне разрушенных кератиноцитов имеют ярко-базофильные ядра, наблюдаются не только многочисленные фигуры митозов и амитозов, но и полицентрические митозы. Это говорит о том, что в зоне гибели клеток с утратой обычных контактных информационных сигналов для торможения пролиферативной активности, в отсутствие условий для дифференцировки и специализации, под воздействием сигналов гибнущих кератиноцитов, лейкоциты устремляются в зону драматических для тканей кожи событий. Их миграция направлена на закрытие дефекта кожи без последующего выполнения защитных и барьерных функций кератиноцитов. При этом часть клеток соединительной ткани фибробластного дифферона также мигрирует в зону повреждения кожи. Благодаря их секреторной активности формируется нежная волокнистая коллагеновая сеть, которая не выполняет функций защиты, аналогичной разрушенным кератиноцитам (рис. 2).



а б



в г

Рис. 1. Формирование инфильтрата (а, в, г) из делящихся клеток крови в коже при поражении HPV инфекцией; организация ткани опухоли (г); черной стрелкой указана фибробластоподобная клетка. Окраска а, в, г – гематоксилин-эозином; б – иммунная гистохимия. Микрофото. Ув. а – х100; б, в, г – х400; а – стрелкой указан очаг некроза в эпидермисе; в – лейкоцитарный инфильтрат при увеличении х400; базальная мембрана отсутствует, в основании инфильтрата крупные клетки с гигантскими гиперхромными ядрами

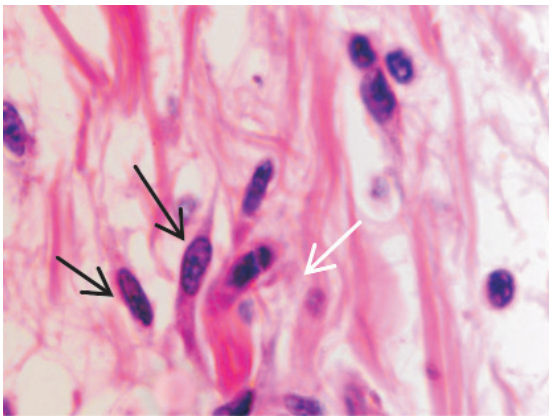


Рис. 2. Зона разрушенной базальной мембраны в коже человека, повреждённой HPV. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото. Ув. х 400. Фибробластоподобные клетки указаны чёрными стрелками, волокна – белыми стрелками

Учитывая тропность HPV к камбиальным клеткам эпидермиса, можно сделать вывод о том, что регенераторный потенциал стволовых кератиноцитов истощён, а также прекращена выработка кератиноцитами индукторов для созревания поступающих молодых недифференцированных лимфоцитов. Таким образом, можно сделать вывод, что формирующийся инфильтрат в дерме и эпидермисе кожи представлен клетками лейкоцитарного пула крови, поступившими из кровеносного русла кожи гематогенным путём. В месте формирования патологического процесса базальных стволовых кератиноцитов нет, базальная мембрана, производное этих клеток и прилежащих структур соединительной ткани соответственно отсутствует. Поэтому нами сделан вывод о том, что, возможно, гибнущие камбиальные клетки могли дать сигнал специфиче-

скими цитокинами к миграции молодых недифференцированных клеток крови в зону повреждения кожи для закрытия дефекта, но без выполнения функции разрушенных HPV-структур. Дифференцировка этих клеток в новых условиях контактных взаимодействий отсутствует, им присуща только высокая пролиферация – как адаптация на повреждающее влияние HPV, которая возможна, но в режиме бесконтрольного деления. Наши данные согласуются с данными Susman S., Tomuleasa C., Soritau O., Mihu C., Rus-Ciuca D., Sabourin J.C., Bibeau F., Irimie A., Buiga R. (2012), выявившими при развитии опухоли инфильтрацию лейкоцитами слизистой оболочки толстой кишки [23]. Эти авторы предположили, что вследствие инфильтрации развиваются генные мутации в эпителиоцитах, которые ведут к перестройке камбиальных клеток ткани слизистой оболочки кишки.

Borowicz K. Walczak L. (1990) подчёркивают важность морфологических исследований для подтверждения HPV в структурах различных систем организма [16]. На основе молекулярно-генетических исследований признано, что стойкая HPV-инфекция является центральным фактором риска для развития HPV-ассоциированной неоплазии. При этом авторы утверждают, что продолжение экспрессии вирусных E6 и E7 онкогенов разрушает механизмы контроля клеточного цикла в инфицированных клетках, тем самым приобретается безграничный пролиферативный потенциал и возникает сопротивление против апоптоз-индуцирующих сигналов. Последующее приобретение мутаций и геномной нестабильности может привести к злокачественной трансформации в этих клетках. Но ни один автор, изучающий механизмы онкогенеза, не ответил на вопрос о сущности пролиферативной активности перед карциногенезом. Необходимыми условиями для возникновения рака являются нарушения клеточного обновления – метаплазия или атрофия структур, создающие предпосылки для дисплазии эпителия – практически облигатного предракового состояния. Метаплазия, атрофия и рак – звенья одной цепи, в которой инициирующую роль играет микроорганизм; в ответ на инвазию у человека развивается хронический воспалительный процесс в структурах организма, сопровождающийся инфильтрацией, дисрегенераторными изменениями эпителия, создающими, в свою очередь, фон для развития рака, связанный с гибелью собственного камбия и заселением зоны гибели инфильтратом крови [31]. Действительно, сведений, достоверно подтверждающих синтез или секрецию HPV-мутагенных или канцерогенных субстанций нет. Поэтому современные представления состоят в том, что микроорганизмы скорее действуют в качестве промотора, чем инициатора канцерогенеза. При инфицировании микроорганизмами возникает воспалительная инфильтрация кожи, наблюдается продукция нейтрофильными лейкоцитами реактивных кислородных метаболитов и происходит высвобождение цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, что приводит не к повреждению ДНК, а стимуляции пролиферации клеток.

Иммунологическая функция кератиноцитов при этом, очевидно, также нарушается, так как она, по данным Baeck M. et.al., (2013), реализуется за счёт того, что кератиноциты в постнатальномонтогенезе секретируют эпидермальный фактор дифференцировки лимфоцитов (ELDIF), ингибирующий пролиферацию и стимулирующий дифференцировку, специализацию и созревание в целом лимфоцитов, что подтверждает наши выводы о невозможности клеток инфильтрата крови выполнить барьерные функции в условиях отсутствия дифференцировки. Истощение CD68 в невоспалительных папилломах при ВПЧ ассоциируется с повышением пролиферации эпителия эпидермиса, затем снижением дифференцировки кератиноцитов, гибелью камбия, разрушением базальной мембраны, инфильтрацией зоны повреждения эпидермиса с последующим снижением дифференцировки мигрирующих лейкоцитов, что ведёт к канцерогенезу.

Сформулированная в начале 80-х гг. XX века концепция лимфоидной ткани кожи – skin-associated lymphoid tissue (SALT), продолжая развиваться на современном этапе, пополнила представления об иммунной системе кожи, включая в неё нейтрофилы, тучные клетки и эозинофилы, клетки Лангерганса или дендритные клетки Штейнмана и кератиноциты [1]. В соединительной ткани кожи человека при HPV-инфекции нарушение хода физиологической регенерации и появление разрастаний в виде бородавок и кондилом связано с нарушением антигенпрезентации CD68, их расположением в подлежащей эпителию соединительной ткани на фоне полного их отсутствия в эпителиальных пластах.

Особенности распределения эффекторных иммуноцитов CD68 при HPV свидетельствуют о нарушении антигенпредставления в структурах кожи человека и последующем снижении контроля за физиологической и репаративной регенерацией в целом, что может привести

к извращению клеточных взаимодействий в системе эффекторных иммуноцитов и запуску процесса онкогенеза в структурах кожи. Одной из причин нарушения является то, что кератиноциты в постнатальномонтогенезе секретируют эпидермальный фактор дифференцировки лимфоцитов (ELDIF), ингибирующий пролиферацию и стимулирующий дифференцировку, специализацию и созревание в целом лимфоцитов [12].

По нашим данным, канцерогенез в структурах кожи можно представить начинающимся с повреждения HPV-инфекцией кератиноцитов с последующим адаптивным повышением их пролиферативной активности для сохранения барьерных свойств эпителия. Высокая скорость пролиферации, отсутствие соответствия дифференцировки и специализации клеток диффероонакератиноцитов приводят к истощению регенераторного потенциала стволовых кератиноцитов. За пролиферацией следует антигенпредставление повреждённых клеток с вирусными контаминатами и с сопровождением макрофагальной инфильтрации эффекторными клетками, способными к фагоцитозу. Истощение регенераторного потенциала эпителиального камбия и хроническая инфильтрация лейкоцитами соединительной ткани, последующий выход лейкоцитов в эпидермальные слои приводит к исчезновению клеточного пула кератиноцитов и извращению взаимодействия эффекторных иммуноцитов. Секреторная активность клеток, ответственных за синтез, структуру и функцию базальной мембраны падает и исчезает, сопровождаясь разрушением базальной мембраны. Так как локальный регенераторный потенциал исчерпан и сохраняются только клетки, успевшие пройти дифференцировку, поверхность кожи в зоне контаминации HPV может иметь некоторое время признаки неповреждённой, но под блестящим слоем формируется воспалительный инфильтрат, который по составу отличается от инфильтрата в начале процесса вирусной контаминации. Место повреждённого эпидермиса занимают не клетки камбия кератиноцитов, а лимфоциты.

Выводы

1. Процесс апоптоза при HPV происходит тотально, затрагивая шиповатый слой и камбиальный. Разрушается базальная мембрана, прекращается дифференцировка клеток ткани. Исчезают факторы дифференцировки лимфоцитов.

2. Механизм разрастания эпидермиса с прилежащей к нему соединительной тканью сосочкового и сетчатого слоёв дермы связан с отсутствием иммуноцитов CD68 в эпидермисе кожи, скоплением их в прилежащей к базальной мембране пластинке соединительной ткани.

3. Перераспределение эффекторных иммуноцитов CD68 может служить индуктором для дисбаланса в системе кейлоны-некрогормоны, что является пусковым фактором для разрастания не только поверхностного эпителия, но и прилежащей к нему соединительной ткани.

4. Извращение антигенпредставления в соединительной ткани приводит к увеличению количества фибробластов, продуцирующих межклеточное вещество, что приводит к нерегулируемому разрастанию соединительной ткани и нарушению взаимодействия эпителиально-мезенхимных производных.

5. Повышение пролиферации кератиноцитов, атрофия камбиальных слоёв эпидермиса, инфильтрация клетками крови зоны повреждения, перераспределение CD68 в соединительную ткань являются начальными этапами канцерогенеза в коже на фоне HPV.

Работа выполнена при поддержке Научного фонда ДВФУ и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м_а от 6 ноября 2013 г.

Список литературы

1. Ali S.M., Sangueza O.P. What is New in Adnexal Tumors of the Skin?//AdvAnatPathol. 2013 Sep;20(5):334–46.

2. Ananiev J., Tchernev G. HPV-associated verrucous carcinoma of the perianal region--complete remission after surgical excision and postoperative monochemotherapy with methotrexat. // AkushGinekol (Sofiia). 2012;51(1):54–7.

3. Bellizzi A.M. Assigning site of origin in metastatic neuroendocrine neoplasms: a clinically significant application of diagnostic immunohistochemistry // Adv Anat Pathol. 2013 Sep;20(5):285–314.

4. Birch-Machin M.A., Russell E.V., Latimer J.A. Mitochondrial DNA damage as a biomarker for ultraviolet radiation exposure and oxidative stress // Br J Dermatol. 2013 Jul;169Suppl 2:9–14.

5. Dundr P. Precanceroses of the endometrium, fallopian tube and ovary: a review of current conception // CeskPatol. 2012 Jan;48(1):30–4.

6. Dura P. van Veen EM, Salomon J., TeMorsche R.H., Roelofs H.M., Kristinsson J.O., Wobbes T., Witteman B.J., Tan A.C., Drenth J.P., Peters W.H. Barrett associated MHC and FOXF1 variants also increase esophageal carcinoma risk // Int J Cancer. 2013 Oct 1;133(7):1751–5.

7. Falter Ii K.J., Frimer M., Lavy D., Samuelson R., Shahabi S. Human papillomavirusassociated cancers as acquired immunodeficiency syndrome defining illnesses // Rare Tumors. 2013 Jun 25;5(2):93–4.

8. Gómez-García M., Cabello-Tapia M.J., Sánchez-Capilla A.D., De Teresa-Galván J. Redondo-Cerezo E. // Thiopurines related malignancies in inflammatory bowel disease: Local experience in Granada, Spain // World J Gastroenterol. 2013 Aug 14;19(30):4877–86.

9. Guo J., Ma Q., Zhou X., Fan P., Shan T., Miao D. Inactivation of p27kip1 promotes chemical hepatocarcinogenesis

through enhancing inflammatory cytokine secretion and STAT3 signaling activation // J Cell Physiol. 2013 Oct;228(10):1967–76.

10. Huang C.Y., Zhao J.J., Lv L., Chen Y.B., Li Y.F., Jiang S.S., Wang W., Pan K., Zheng Y., Zhao B.W., Wang D.D., Chen Y.M., Yang L., Zhou Z.W., Xia J.C. Decreased Expression of AZGP1 Is Associated with Poor Prognosis in Primary Gastric Cancer.// PLoS One. 2013 Jul 23;8(7):e69155.

11. Iwamoto H., Ojima T., Hayata K., Katsuda M., Miyazawa M., Iida T., Nakamura M., Nakamori M., Iwahashi M., Yamaue H. Antitumor immune response of dendritic cells (DCs) expressing tumor-associated antigens derived from induced pluripotent stem cells: In comparison to bone marrow-derived DCs // Int J Cancer. 2013 Jul 3. doi: 10.1002/ijc.28367. [Epub ahead of print].

12. Jin L., Sturgis E.M., Zhang Y., Huang Z., Song X., Li C., Wei Q., Li G. Association of tumor necrosis factor-alpha promoter variants with risk of HPV-associated oral squamous cell carcinoma // Mol Cancer. 2013 Jul 19;12:80.

13. Kimple R.J., Smith M.A., Blitzer G.C., Torres A.D., Martin J.A., Yang R.Z., Peet C.R., Lorenz L.D., Nickel K.P., Klingelhutz A.J., Lambert P.F., Harari P.M. Enhanced Radiation Sensitivity in HPV-Positive Head and Neck Cancer // Cancer Res. 2013 Aug 1;73(15):4791–800.

14. Kostic A.D. et al., Fusobacteriumnucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment, Cell Host & Microbe, 14: 207–215, 2013.

15. Kurman R.J., Vang R., Junge J., Hannibal C.G., Kjaer S.K., Shih Ie.M. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis // Am J Surg-Pathol. 2011 Nov;35(11):1605-14. (опухоли из эпителия из-за имплантов на фоне хрон.Воспал).

16. Laffort C., Le Deist F., Favre M., Caillat-Zucman S., Radford-Weiss I., Debré M., Fraitag S., Blanche S., Cavazzana-Calvo M., de Saint Basile G., de Villartay J.P., Giliani S., Orth G., Casanova J.L., Bodemer C., Fischer A. Severe cutaneous papillomavirus disease after haemopoieticstem-cell transplantation in patients with severe combined immune deficiency caused by common gammac cytokine receptor subunit or JAK-3 deficiency // Lancet. 2004 Jun 19;363(9426):2051–4.

17. Marinho-Dias J., Sousa H. Cytomegalovirus infection and cervical cancer: from past doubts to present questions // Acta Med Port. 2013 Mar-Apr;26(2):154–60.

18. Nguyen M.L., Flowers L. Cervical cancer screening in immunocompromised women // Obstet Gynecol Clin North Am. 2013 Jun;40(2):339–57.

19. Nizard M., Sandoval F., Badoual C., Pere H., Terme M., Hans S., Benhamouda N., Granier C., Brasnu D., Tartour E. Immunotherapy of HPV-associated head and neck cancer: Critical parameters // Oncoimmunology. 2013 Jun 1;2(6):e24534.

20. Pouplard C., Brenaut E., Horreau C., Barnetche T., Misery L., Richard M.A., Aractingi S., Aubin F., Cribier B., Joly P., Jullien D., Le Maître M., Ortonne J.P., Paul C. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Aug;27 Suppl 3:36–46.

21. Rietman E.A., Friesen D.E., Hahnfeldt P., Gatenby R., Hlatky L., Tuszynski J.A. An integrated multidisciplinary model describing initiation of cancer and the Warburg hypothesis // TheorBiol Med Model. 2013 Jun 10;10:39.

22. Rubinstein M.R. et al., Fusobacteriumnucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β-catenin signaling via its FadAadhesin, Cell Host & Microbe, 14: 195–206, 2013.

23. Sandberg C.J., Altschuler G., Jeong J., Strømme K.K., Stangeland B., Murrell W., Grasmo-Wendler U.H., Myklebost O., Helseth E., Vik-Mo E.O., Hide W., Langmoen I.A. Comparison of gliomastemcells to neural stemcells from the adult human brain identifies dysregulatedWnt- signaling and a fingerprint associated with clinical outcome // Exp Cell Res. 2013 Aug 15;319(14):2230-43. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.06.004. Epub 2013 Jun 18.

24. Susman S., Tomuleasa C., Soritau O., Mihu C., Rus-Ciuca D., Sabourin J.C., Bibeau F., Irimie A, Buiga R. The colorectal cancer stem-like cell hypothesis: a pathologist›s point of view // J BUON. 2012 Apr-Jun;17(2):230–6.

25. Tan K.B., Tan S.H., Aw D.C., Jaffar H., Lim T.C., Lee S.J., Lee Y.S. Simulators of squamous cell carcinoma of the skin: diagnostic challenges on small biopsies and clinicopathological correlation // J Skin Cancer. 2013;2013:752864.

26. Wang Y.L., Ding X.P., Xiong Z.R., Liao H. Differential gene expression profile in cervical cancer and parenchyma infected with human papillomavirus 16 screened by cDNA microarray // Eur J GynaecolOncol. 2013;34(2):132–7.

27. Yang B., Peng G., Gao J. Expression of unc5 family genes in zebrafish brain during embryonic development // Gene Expr Patterns. 2013 Jun 25;13(8):311–318.

References

1. Ali S.M., Sangueza O.P. What is New in Adnexal Tumors of the Skin?//AdvAnatPathol. 2013 Sep;20(5):334–46.

2. Ananiev J., Tchernev G. HPV-associated verrucous carcinoma of the perianal region--complete remission after surgical excision and postoperative monochemotherapy with methotrexat // AkushGinekol (Sofiia). 2012;51(1):54–7.

3. Bellizzi A.M. Assigning site of origin in metastatic neuroendocrine neoplasms: a clinically significant application of diagnostic immunohistochemistry // AdvAnatPathol. 2013 Sep;20(5):285–314.

4. Birch-Machin M.A., Russell E.V., Latimer J.A. Mitochondrial DNA damage as a biomarker for ultraviolet radiation exposure and oxidative stress // Br J Dermatol. 2013 Jul;169Suppl 2:9-14.

5. Dundr P. Precanceroses of the endometrium, fallopian tube and ovary: a review of current conception // CeskPatol. 2012 Jan;48(1):30–4.

6. Dura P, van Veen EM, Salomon J, TeMorsche RH, Roelofs HM, Kristinsson JO, Wobbes T, Witteman BJ, Tan AC, Drenth JP, Peters WH. Barrett associated MHC and FOXF1 variants also increase esophageal carcinoma risk // Int J Cancer. 2013 Oct 1;133(7):1751–5.

7. Falter Ii K.J., Frimer M., Lavy D., Samuelson R., Shahabi S. Human papillomavirusassociated cancers as acquired immunodeficiency syndrome defining illnesses // Rare Tumors. 2013 Jun 25;5(2):93–4.

8. Gómez-García M., Cabello-Tapia M.J., Sánchez-Capilla A.D., De Teresa-Galván J., Redondo-Cerezo E. // Thiopurines related malignancies in inflammatory bowel disease: Local experience in Granada, Spain // World J Gastroenterol. 2013 Aug 14;19(30):4877–86.

9. Guo J, Ma Q, Zhou X, Fan P, Shan T, Miao D. Inactivation of p27kip1 promotes chemical hepatocarcinogenesis through enhancing inflammatory cytokine secretion and STAT3 signaling activation.//J Cell Physiol. 2013 Oct;228(10):1967–76.

10. Huang C.Y., Zhao J.J., Lv L., Chen Y.B., Li Y.F., Jiang S.S., Wang W., Pan K., Zheng Y., Zhao B.W., Wang D.D., Chen Y.M., Yang L., Zhou Z.W., Xia J.C. Decreased Expression of AZGP1 Is Associated with Poor Prognosis in Primary Gastric Cancer // PLoS One. 2013 Jul 23;8(7):e69155.

11. Iwamoto H., Ojima T., Hayata K., Katsuda M., Miyazawa M., Iida T., Nakamura M., Nakamori M., Iwahashi M., Yamaue H. Antitumor immune response of dendritic cells (DCs) expressing tumor-associated antigens derived from induced pluripotent stem cells: In comparison to bone marrow-derived DCs.// Int J Cancer. 2013 Jul 3. doi: 10.1002/ijc.28367. [Epub ahead of print].

12. Jin L., Sturgis E.M., Zhang Y., Huang Z., Song X., Li C., Wei Q., Li G. Association of tumor necrosis factor-alpha promoter variants with risk of HPV-associated oral squamous cell carcinoma // Mol Cancer. 2013 Jul 19;12:80.

13. Kimple R.J., Smith M.A., Blitzer G.C., Torres A.D., Martin J.A., Yang R.Z., Peet C.R., Lorenz L.D., Nickel K.P.,

Klingelhutz A.J., Lambert P.F., Harari P.M. Enhanced Radiation Sensitivity in HPV-Positive Head and Neck Cancer.//Cancer Res. 2013 Aug 1;73(15):4791–800.

14. Kostic A.D. et al., Fusobacteriumnucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment, Cell Host & Microbe, 14: 207–215, 2013.

15. Kurman R.J., Vang R., Junge J., Hannibal C.G., Kjaer S.K., Shih IeM. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis // Am J Surg-Pathol. 2011 Nov;35(11):1605-14. (опухоли из эпителия из-за имплантов на фоне хрон.Воспал).

16. Laffort C., Le Deist F., Favre M., Caillat-Zucman S., Radford-Weiss I., Debré M., Fraitag S., Blanche S., Cavazzana-Calvo M., de Saint Basile G., de Villartay J.P., Giliani S., Orth G., Casanova J.L., Bodemer C., Fischer A. Severe cutaneous papillomavirus disease after haemopoieticstem-cell transplantation in patients with severe combined immune deficiency caused by common gammac cytokine receptor subunit or JAK-3 deficiency.// Lancet. 2004 Jun 19;363(9426):2051–4.

17. Marinho-Dias J., Sousa H. Cytomegalovirus infection and cervical cancer: from past doubts to present questions // Acta Med Port. 2013 Mar-Apr;26(2):154–60.

18. Nguyen M.L., Flowers L. Cervical cancer screening in immunocompromised women // Obstet Gynecol Clin North Am. 2013 Jun;40(2):339–57.

19. Nizard M., Sandoval F., Badoual C., Pere H., Terme M., Hans S., Benhamouda N., Granier C., Brasnu D., Tartour E. Immunotherapy of HPV-associated head and neck cancer: Critical parameters // Oncoimmunology. 2013 Jun 1;2(6):e24534.

20. Pouplard C., Brenaut E., Horreau C., Barnetche T., Misery L., Richard M.A., Aractingi S., Aubin F., Cribier B., Joly P., Jullien D., Le Maître M., Ortonne J.P., Paul C. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Aug;27 Suppl 3:36–46.

21. Rietman E.A., Friesen D.E., Hahnfeldt P., Gatenby R., Hlatky L., Tuszynski J.A. An integrated multidisciplinary model describing initiation of cancer and the Warburg hypothesis // TheorBiol Med Model. 2013 Jun 10;10:39.

22. Rubinstein M.R. et al., Fusobacteriumnucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β-catenin signaling via its FadAadhesin, Cell Host & Microbe, 14: 195–206, 2013.

23. Sandberg C.J., Altschuler G., Jeong J., Strømme K.K., Stangeland B., Murrell W., Grasmo-Wendler U.H., Myklebost O., Helseth E., Vik-Mo E.O., Hide W., Langmoen I.A. Comparison of gliomastemcells to neural stemcells from the adult human brain identifies dysregulated Wnt- signaling and a fingerprint associated with clinical outcome // Exp Cell Res. 2013 Aug 15;319(14):2230-43. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.06.004. Epub 2013 Jun 18.

24. Susman S., Tomuleasa C., Soritau O., Mihu C., Rus-Ciuca D., Sabourin J.C., Bibeau F., Irimie A., Buiga R. The colorectal cancer stem-like cell hypothesis: a pathologist›s point of view // J BUON. 2012 Apr-Jun;17(2):230-6.

25. Tan K.B., Tan S.H., Aw D.C., Jaffar H., Lim T.C., Lee S.J., Lee Y.S. Simulators of squamous cell carcinoma of the skin: diagnostic challenges on small biopsies and clinicopathological correlation // J Skin Cancer. 2013;2013:752864.

26. Wang Y.L., Ding X.P., Xiong Z.R., Liao H. Differential gene expression profile in cervical cancer and parenchyma infected with human papillomavirus 16 screened by cDNA microarray // Eur J GynaecolOncol. 2013;34(2):132–7.

27. Yang B., Peng G., Gao J. Expression of unc5 family genes in zebrafish brain during embryonic development // Gene Expr Patterns. 2013 Jun 25;13(8):311–318.

Рецензенты:

Храмова И.А., д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог, Приморский краевой диагностический центр**,** г. Владивосток**;**

Шульгина Л.В., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии ФГУП «ТИНРО-Центр», г. Владивосток**.**

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 616-0.53.3+614.1:612.6

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, УСЛОВИЙ И ОБРАЗА ЖИЗНИ КАК ФАКТОРОВ РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

Романкова Ю.Н., Аджигеримова Г.С., Ярославцев А.С.

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

С помощью выборочного социологического исследования на базе школ Астраханской области оценивалось влияние некоторых социально-гигиенических факторов на состояние здоровья детей в возрасте до 14-ти лет. Было опрошено с применением специально разработанной анкеты 420 школьников, а также их родителей. Достоверность различий между процентными соотношениями здоровых и больных детей из семей с различным условиями и образом жизни определялась на основании критерия Стьюдента. Различия считались достоверными, если критерий Стьюдента (*t*) был равен или превышал 1,96. В результате проведенного исследования установлено влияние на здоровье детей таких факторов, как состояние здоровья матери при вынашивании и рождении ребенка; способ вскармливания; количество детей в семье; полные и неполные семьи; благосостояние семьи; продолжительность сна; прогулки на свежем воздухе; количество времени, проводимого за компьютером; двигательная активность.

Ключевые слова: условия и образ жизни, здоровье, дети

CHARACTERISTICS OF MEDICAL SOCIAL FACTORS, CONDITIONS AND LIFESTYLE AS A RISK FACTOR FOR CHILDREN'S HEALTH

Romankova Y.N., Adzhigerimova G.S., Yaroslavtsev A.S.

Astrakhan state medical academy, Astrakhan, e-mail: yarastr@mail.ru

With the help of selective sociological research the effect of some socio- hygienic factors on the health of children under the age of 14 was evaluated based on Astrakhan region schools. 420 students and their parents were interviewed using a specially designed questionnaire. The significance of differences between the percentages of healthy and sick children from families with different conditions and way of life were determined based on Student's test. Differences were considered to be significant if the t-test (*t*) was equal to or exceeded 1,96. The research found an impact of different factors on children's health such as a state of health of the mother during pregnancy and childbirth, feeding method, the number of children in the family, nuclear and one-parent families, family welfare, sleep duration, walking outdoors, time spent in computer; physical activity.

Keywords: conditions and lifestyle, health, children

На формирование здоровья детей оказывает влияние большое количество социально-гигиенических факторов. В том числе факторы медико-демографического порядка, а также факторы социально-экономического и психологического порядка. Произошедшие за последние десятилетия социально-экономические преобразования в нашей стране значительным образом повлияли на уклад и образ жизни городского населения, в том числе детей. Изучение условий проживания, а также образа жизни современных городских детей и их влияния на состояние здоровья представляется нам актуальной и необходимой частью комплексной оценки факторов риска заболеваемости [2, 3].

Материалы и методы исследования

Для изучения медико-социальных особенностей образа жизни детей и состояния их здоровья было проведено выборочное социологическое исследование на базе школ Астраханской области с использованием специально разработанной анкеты. Было опрошено 420 детей в возрасте от 6 до 14 лет, а также их родителей. В анкету также вошли данные о группе здоровья ребенка, взятые из его медицинской карты. Практически здоровыми (далее – здоровыми) считались дети 1–2 групп здоровья. Для оценки достоверности различий между долевым соотношением здоровых и больных детей применяли параметрический критерий Стьюдента (*t*). Различия считались достоверными, если (*t*) был равен или превышал 1,96.

Результаты исследования и их обсуждение

Материалом для изучения социально-экономических и гигиенических условий образа жизни исследуемых контингентов послужили данные проведенного анкетирования.

В проведенном нами социологическом исследовании самой многочисленной была группа детей в возрасте 10-ти лет – 16,01%, в том числе среди мальчиков – 15,15% и среди девочек – 17,35%. Дети, относящиеся к 1 и 2 группам здоровья составляли 38,0%, в том числе 27,5% среди мальчиков и 56,2% среди девочек. Наибольшая доля здоровых детей (1–2 групп здоровья) приходилась на возраст 7 лет – 53,3% от числа детей данного возраста, в том числе среди мальчиков – 39,4% и среди девочек –77,2%. Наименьшее число здоровых детей приходилось на возраст 14 лет – 19,4%, от числа детей данной возрастной группы, в том числе среди мальчиков – 12,0% и среди девочек 36,4%.

Среди опрошенных семей матери рабочих специальностей составляли 24,6%, служащие – 41,3% и домохозяйки – 27,9%. Среди отцов рабочие и служащие составляли 40,6 и 34,1% соответственно, 15,1% приходилась на военнослужащих. Из числа опрошенных учащимися являлись 6,2% матерей и 10,2% отцов. По уровню образования, как среди матерей, так и среди отцов преобладали родители со средним специальным и высшим образованием.

Состояние здоровья матери во многом определяет здоровье рожденного ими ребенка. Доказано, что слабое нервно-психическое здоровье детей обусловлено патологией беременности и родов у матери, отрицательными чертами характера отца, проживанием в коммунальной квартире и т.д. [1, 5].

Проведённый нами опрос показал, что на момент вынашивания и рождения ребенка 15,0% матерей имели хронические заболевания, такие как болезни сердечно-сосудистой системы, глаз и гинекологические заболевания. У женщин, имевших хроническую патологию при вынашивании и рождении ребенка, на момент опроса здоровыми оказались 29,7% детей, тогда как среди не имевших хронических заболеваний доля здоровых детей была 48,2%. Критерий Стьюдента (t) равен 2,92. Результаты обработки проведённого социлогического исследования приведены в таблице.

Основные биологические и социально-гигиенические факторы, влияющие на формирование здоровья детей в возрасте 0–14 лет

	Здоровые дети (%)	Больные дети (%)	(t)
1	2	3	4
1. Наличие проблем со здоровьем у матери			
Матери, имевшие хроническую патологию	29,7	70,3	$t = 2,92$
Матери не имевшие хронической патологии	48,2	51,8	
2**.** *Возраст матери на момент рождения ребёнка*			
18–34 года	44,7	55,3	$t_{1,2} = 0,58$; $t_{1,3} = 0,65$; $t_{2,3} = 0,15$
Старше 35 лет	38,2	61,8	
Моложе 18 лет	35,5	64,5	
3. Раннее искусственное вскармливание			
На искусственном вскармливании с рождения	36,8	63,2	$t = 2,08$
На грудном вскармливании более года	58,2	41,8	
4. Количество детей в семье			
1 ребенок в семье	48,6	51,4	$t_{1,2} = 2,06$; $t_{1,3} = 1,13$; $t_{2,3} = 0,44$
2–3 ребенка в семье	38,5	61,5	
Более 3 детей в семье	32,1	67,9	
5. Полные и неполные семьи			
Дети из неполных семей	35,4	64,6	$t = 2,07$
Дети из полных семей	46,8	53,2	
6. Благосостояние семьи			
Дети из бедных семей	30,6	69,4	$t = 2,04$
Дети из богатых семей	44,5	55,5	
7. Жилищные условия			
Хорошие и отличные	48,5	51,5	$t_{1,2} = 1,21$; $t_{1,3} = 2,28$; $t_{2,3} = 1,40$
Удовлетворительные	42,2	57,8	
Неудовлетворительные	31,7	68,3	
8. Внутрисемейные отношения			
Доброжелательные	48,2	51,8	$t = 0,21$
Недоброжелательные	46,4	53,6	
9. Продолжительность сна			
Меньше 6 часов	46,4	53,6	$t_{1,2} = 1,49$; $t_{1,3} = 1,98$; $t_{2,3} = 0,67$
6–7 часов	49,7	50,3	
8–9 часов	51,6	48,4	
10. Частота прогулок на свежем воздухе			
Гуляют каждый день	51,2	48,8	$t_{1,2} = 0,25$; $t_{1,3} = 0,75$; $t_{2,3} = 0,74$
Гуляют 3–4 раза в неделю	42,1	45,9	
Гуляют 1–2 раза в неделю	36,2	63,8	

Окончание таблицы

1	2	3	4
11. Ежедневный просмотр телепередач			
Менее 2 ч в день	48,6	51,4	$t_{1,2} = 0,25$; $t_{1,3} = 0,75$; $t_{2,3} = 0,74$
2–3 ч в день	46,8	53,2	
Более 3 ч в день	42,5	57,5	
12. Время, проводимое за компьютером			
Менее 2 ч в день	49,6	50,4	$t_{1,2} = 0,58$; $t_{1,3} = 1,98$; $t_{2,3} = 1,35$
2–3 ч в день	46,3	53,7	
Более 3 ч в день	37,5	62,5	
13. Занятие спортом			
Занимаются спортом	66,2	33,8	$t = 2,54$
Не занимаются спортом	48,3	51,7	

Возраст матери при рождении ребенка является одним из факторов, оказывающих влияние на здоровье потомства. Неблагоприятным для первородящих является возраст старше 35 лет и моложе 18 лет. Среди обследованных семей 92,4 % матерей на момент рождения ребенка были в возрасте 18–34 года, 4,8 % – старше 35 лет, и 2,8 % – моложе 18 лет. Среди матерей, родивших в возрасте 18–34 года, здоровыми оказались 44,7 % детей. Среди матерей, родивших в возрасте старше 35 лет, только 38,2 % детей были здоровыми. Среди матерей, родивших в возрасте моложе 18-ти лет, здоровыми оказались всего лишь 35,5 % детей ($t_{1,2} = 0,58$; $t_{1,3} = 0,65$; $t_{2,3} = 0,15$).

Характер вскармливания на первом году жизни играет немаловажную роль в моменте возникновения и протекания первой ОРВИ, так, при грудном вскармливании первая ОРВИ у ребенка возникает в возрасте 1–3 лет, при раннем смешанном – в возрасте первых 6–12 месяцев, а при раннем искусственном – в возрасте первых 6 месяцев жизни [4].

По полученным данным, 10,5 % детей находились на искусственном вскармливании с рождения, 16,1 % отлучены от груди в возрасте до 2-х месяцев, 42,4 % – в возрасте от 2 до 6 месяцев, 20,2 % – в возрасте от 6 до 12 месяцев, и только 10,8 % детей получали грудное вскармливание более года. Наиболее выражено прослеживается доля здоровых и детей с патологией в двух группах: группе, находившейся на искусственном вскармливании, и группе, получавшей грудное вскармливание более года.

Среди находившихся на искусственном вскармливании здоровыми оказались лишь 36,8 % детей, тогда как среди получавших грудное вскармливание более года доля здоровых детей составляла 58,2 % ($t = 2,08$).

По количеству детей в семье обследованные семьи распределились следующим образом: 43,9 % семей имеют одного ребенка, 53,5 % семей – 2–3 ребенка, а 2,6 % семей – более трех детей. В семьях с одним ребенком доля здоровых детей составляла 48,6 %. В семьях, где росли 2–3 ребенка, доля здоровых детей была несколько ниже – 38,5 %, и самая низкая доля здоровых детей отмечалась в семьях, в которых воспитывались более трех детей – 32,1 % ($t_{1,2} = 2,06$; $t_{1,3} = 1,13$; $t_{2,3} = 0,44$).

Среди опрошенных матерей 12,2 % родили ребенка, не будучи замужем, и до настоящего времени замуж не вышли, 8,2 % родили ребенка без мужа, но после рождения ребенка вышли замуж, 10,5 % матерей были в разводе, 1,7 % составили вдовы. Таким образом, 24,4 % семей на момент опроса характеризовались как неполные.

Среди детей, воспитывающихся в неполных семьях, здоровыми оказались 35,4 %, тогда как в полных семьях доля здоровых детей составляла 46,8 % ($t = 2,07$).

Анализ распределения семей по уровню материального благосостояния показал, что у 7,4 % семей денег не хватает даже на нормальное питание. У 17,5 % денег хватает только на нормальное питание, большинству – 52,6 % – денег хватает только на питание и приобретение товаров первой необходимости, 19,2 % отметили, что живут достаточно хорошо, а 3,3 % указали, что у них проблем с деньгами нет. Таким образом, 24,9 % семей Астраханской области могут быть отнесены к бедным, а 22,5 % – к обеспеченным семьям. В результате опроса установлено, что доля здоровых детей из бедных семей была значительно меньше, чем из богатых семей и составляла 30,6 и 44,5 % соответственно ($t = 2,04$).

Немаловажное влияние на здоровье оказывает и такой представительный

показатель семейного благосостояния, как жилищные условия.

Анализ связей между состоянием здоровья детей (1, 2, 3 групп здоровья) и уровнем жилищных условий показывает, что в семьях, проживающих в неудовлетворительных жилищных условиях, число детей с третьей группой здоровья достоверно выше, чем в семьях, проживающих в хороших жилищных условиях (Т.М. Максимова с соавт., 2004).

Результаты проведенного социологического опроса показали, что 12,4 % семей проживают в плохих и 40,5 % – в удовлетворительных жилищных условиях. Вместе с тем 41,2 % семей живут в хороших и 5,9 % – в отличных жилищных условиях.

В семьях, проживающих в хороших и отличных жилищных условиях, доля здоровых детей составляла 48,5 %. В семьях, назвавших свои жилищные условия как удовлетворительные, доля здоровых детей составляла 42,2 %. В семьях, оценивавших свои жилищные условия как неудовлетворительные, доля здоровых детей была 31,7 % ($t_{1,2} = 1,21$; $t_{1,3} = 2,28$; $t_{2,3} = 1,40$).

В большинстве обследованных семей (91,4 %) сложились хорошие, доброжелательные внутрисемейные отношения, вместе с тем в 2,5 % семей внутрисемейные отношения безразличные, в 5,3 % – напряженные, в 1,8 % семей возникают частые конфликты. Таким образом, в 91,4 % семей сложились доброжелательные отношения и в 9,6 % семей отношения были не доброжелательными.

В семьях с доброжелательным климатом здоровых детей оказалось 48,2 %, тогда как в семьях с недоброжелательным климатом их было несколько меньше – 46,4 % ($t = 0,21$).

В ходе проведения социологического опроса были проанализированы некоторые элементы здорового образа жизни детей.

Как показал анализ результатов анкетирования, средняя длительность сна у 4,2 % детей составляет менее 6 часов в сутки, для 30,1 % лиц длительность сна составляет 6-7 часов, для большинства – 50,5 % лиц – 8–9 часов, и для 15,2 % лиц – более 9 часов.

Наибольшая доля здоровых детей находилась в группе, чей сон составлял 8–9 часов – 51,6 %, затем в группе с продолжительностью сна 6–7 часов – 49,7 %, меньше 6 часов – 46,4 % и меньше всего здоровых детей было в группе, чей сон составлял более 9 часов – 35,7 % ($t_{1,2} = 0,26$; $t_{1,3} = 0,42$; $t_{1,4} = 0,81$; $t_{2,3} = 0,33$; $t_{2,4} = 1,87$; $t_{3,4} = 2,30$).

Ежедневно гуляют на свежем воздухе 68,2 % детей, 3-4 раза в неделю 20,5 % детей, 1-2 раза в неделю 11,3 % детей.

Наибольшая доля здоровых (I и II групп здоровья) выявлена среди детей, регулярно гуляющих на свежем воздухе – 48,8 %. Среди детей, гуляющих на свежем воздухе 3–4 раза и 1–2 раза в неделю, здоровыми оказалось 42,1 и 38,2 % соответственно ($t_{1,2} = 1,49$; $t_{1,3} = 1,98$; $t_{2,3} = 0,67$).

Наибольшее количество больных детей оказалось в группе, которая совершает прогулки на свежем воздухе 1–2 раза в неделю.

Анализ результатов исследования длительности просмотра телепередач показал, что основная масса детей смотрит телепрограммы 2–3 часа в день – 61,7 %. Менее 2 часов в день телепередачи смотрят 14,5 % детей и более 3 часов – 23,8 %. Наибольший удельный вес здоровых детей (48,6 %) выявлен в группе подростков, которые ежедневно просматривают телепередачи менее 2 часов в день. Среди тех, кто смотрит телевизор 2–3 часа в день, здоровыми оказались 46,8 %. Меньше всего здоровых детей было в группе смотрящих телевизор более 3 часов в день – 42,5 % ($t_{1,2} = 0,25$; $t_{1,3} = 0,75$; $t_{2,3} = 0,74$).

Среди обследованных детей 46,8 % имеют дома компьютеры. Из них работают с компьютером менее 2-х часов 44,5 % ответивших, 2–3 часа – 32,2 %, более 3-х часов – 23,3 % детей. Чем меньше времени дети проводят за компьютером, тем выше удельный вес здоровых детей. Так, среди тех, кто занимается с компьютером менее 2-х часов в день, выявлено 49,6 % здоровых детей, 2–3 часа – 46,3 % и более 3-х часов – 37,5 % ($t_{1,2} = 0,58$; $t_{1,3} = 1,98$; $t_{2,3} = 1,35$).

Анализ результатов анкетирования показал, что в спортивных секциях занимаются 25,0 % детей и 75 % не посещают спортивные секции. Среди детей, занимающихся спортом 66,2 % – это здоровые дети. Среди детей, не занимающихся спортом, здоровыми оказались 48,3 % ($t = 2,54$).

Заключение

В результате проведенного исследования установлено статистически достоверное влияние на здоровье детей таких факторов, как состояние здоровья матери при вынашивании и рождении ребенка; способ вскармливания; количество детей в семье; полные и неполные семьи; благосостояние семьи; продолжительность сна ребенка; прогулки на свежем воздухе; количество времени, проводимого за компьютером; двигательная активность.

Список литературы

1. Камилова Р.Т. Влияние социально-гигиенических факторов условий жизни детей школьного возраста на уровень их физического развития //Гигиена и санитария. – 2001. – № 6. – С. 52–55.

2. Маркова А.И., Ляхович А.В. О представлениях и реальном поведении по отношению к своему здоровью московских школьников: результаты социологического исследования // Вопр. совр. педиатрии. – 2010. – № 6. – С.–9.

3. Молчанова, Л.Ф. Качество жизни отдельных возрастно-половых, социальных и профессиональных групп населения: монография / Л.Ф. Молчанова, Н.С. Стрелков, Е.А. Кудрина, С.А. Косарев, И.М. Кайдалова. – Ижевск, 2008. – 240 с.

4. Сокович О.Г. Предотвратимые потери здоровья при болезнях органов дыхания у детей: (клинико-социальное исследование по материалам г. Красноярска): автореф. дис. ... канд. мед. наук; [НЦ здоровья детей РАМН]. М., 2009. – 24 с.

5. Сухарев А.Г., Каневская Л.Я., Рябова Л.В., Шелонина О.А., Мамчур Н.Н. Методология комплексной оценки условий воспитания и обучения детей и подростков // Гигиена и санитария. – 2000. – № 4. – С. 33–36.

References

1. Kamilova R.T. Gigiena i sanitarija, 2001, no. 6, pp. 52–55.

2. Markova A.I., Ljahovich A.V. Vopr. sovr. pediatrii, 2010, no. 6, p. 9.

3. Molchanova, L.F., Strelkov N.S., Kudrina E.A., Kosarev S.A., Kajdalova I.M. Kachestvo zhizni otdel'nyh vozrastno-polovyh, social'nyh i professional'nyh grupp naselenija: monografija [Quality of life of separate age and sexual, social and professional groups of the population: monograph]. Izhevsk, 2008. 240 p.

4. Sokovich O.G. Predotvratimye poteri zdorov'ja pri boleznjah organov dyhanija u detej: (kliniko-social'noe issledovanie po materialam g. Krasnojarska) [Preventable losses of health at diseases of respiratory organs at children: (kliniko-social research on materials of Krasnoyarsk)]: avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk: [Scientific center of health of children Russian academy of medical sciences]. Moscow, 2009. 24 p.

5. Suharev A.G., Kanevskaja L.Ja., Rjabova L.V., Shelonina O.A., Mamchur N.N. Gigiena i sanitarija, 2000, no. 4, pp. 33-36.

Рецензенты:

Симонов С.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Медицинского института Тамбовского государственного университета им. Г.Р. Державина, г. Тамбов;

Кирюшин В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профильных гигиенических дисциплин, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 616-079

РАЗРАБОТКА МИКРОИГОЛЬНЫХ АППЛИКАТОРОВ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

[1]Романюк А.В., [2]Звездин В.Н., [1]Самант П., [3]Землянова М.А., [1]Праузнитц М.Р., [4]Устинова О.Ю.

[1]Школа химической и биомолекулярной инженерии, Технологический институт Джорджии, Атланта, США, e-mail: andrey.romanyuk@chbe.gatech.edu;
[2]ООО «Инновация», Пермь, e-mail: zvezdin@fcrisk.ru;
[3]ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, e-mail: zem@fcrisk.ru;
[4]ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Пермь, e-mail: Ustinova@fcrisk.ru

Новое поколение высокочувствительных диагностических приборов способно проводить анализ содержания большинства биомаркеров и метаболитов в организме человека, используя микролитровые объемы биологических сред. Это может быть как кровь, так и кожная межтканевая жидкость (МТЖ). Для отбора МТЖ нами сконструированы и проанализированы различные виды микроигольных аппликаторов (МИА). Основным способом их производства был адаптированный метод микроштамповки. Установлено, что введение в кожу МИА с высотой игл не более 600 микрон практически безболезненно для человека. МИА на основе полых металлических или стеклянных микроигл обладали прекрасными механическими свойствами, надежно проникали через кератиновый слой кожи, но не могли эффективно отбирать МТЖ. Наложение на них дополнительных вакуумных конструкций делало такую систему отбора громоздкой. Учитывая способность МТЖ диффундировать в полимерные структуры, были созданы растворимые и нерастворимые полимерные МИА. Растворимые МИА, содержащие карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), сорбировали МТЖ на поверхности аппликатора, но этот процесс проходил крайне медленно. Нерастворимые полимерные МИА, состоящие из полимерного кроссшитого гидрогеля, обладали значительно более высокими темпами насыщения жидкости. Для создания структурной основы гидрогеля использовался полиэтилен гликоль диакрилат (ПЭГДА) или смесь полиэтилен гликоля (ПЭГ) и полиметилвинилового эфира малеинового ангидрида (ПМВЭ/МА). Кроссшивки полимеров проводили за счет реакций фото- или термокатализа. В ходе исследования оптимизированы условия формирования МИА и метода микроштамповки.

Ключевые слова: клиническая диагностика, микроштамповка, микроигольные аппликаторы, кроссполимеризованные гидрогели

DEVELOPMENT OF MICRONEEDLES FOR BIOMEDICAL DIAGNOSTICS

[1]Romanyuk A.V., [2]Zvesdin V.N., [1]Samant P., [3]Zemlyanova M.A., [1]Prausnitz M.R., [4]Ustinova O.Y.

[1]School of Chemical and Biomolecular Engineering, Georgia Institute of Technology, e-mail: andrey.romanyuk@chbe.gatech.edu;
[2]Innovation Ltd., Perm, e-mail: zvezdin@fcrisk.ru;
[3]Perm State University, Perm, e-mail: zem@fcrisk.ru;
[4]FBSI «Federal Scientific for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies», Perm, e-mail: Ustinova@fcrisk.ru

To analyze biomarkers or metabolic compounds in the human body, modern analytical devices require just microliters of biological samples. They can be blood or possibly interstitial fluid(ISF) extracted from skin. Skin has very efficient capillary systems and as a result of this, biochemical composition of ISF can reflect concentrations of many of those compounds at the blood stream. Using micro molding techniques we constructed several kinds of microneedles applicators (MNA) to extract ISF from skin. Hollow silicon or glass microneedles have been shown to be able to extract ISF from the skin. However due to high cost of manufacturing and complexity of operation of hollow microneedles, we propose use of solid polymeric insoluble or dissolving microneedles to extract ISF from the skin. Dissolving microneedles were made from a water – soluble polymer and hence are capable of exerting a high osmotic force on the ISF. Low viscosity carboxymethyl cellulose (CMC) has been used to formulate the MNA. This osmotic force drives the ISF through the dissolving needles and into the backing of the device. However that fluid driving process can be slow, taking hours. To speed up sample collection, a solid insoluble cross-linked polymeric hydrogels MNA has been constructed. Two combinations of hydrophilic polymers have been used . For the first one, it was just polyethylene glycol diacrylate (PEGDA) cross-linked with UV initiated catalysis. Those MNA had good shape but were not able to penetrate skin reliably. To increase hardness rigidity of the hydrogel PEG was mixed with poly (methyl vinyl) ether/maleic anhydrate (PMVE/MA) at proportion 1:2 (w/w). The gel was cross-linked by thermo catalysis. These MNA were strong enough to penetrate skin reliably. When the MNA was immersed in saline it was able to collect saline up to 167% of its weight in 20 min. These studies show the possibility of using microneedles to collect ISF for biomedical diagnostics.

Keywords: clinical diagnostics, micro molding, micro needles, cross-linked hydrogels

Новое поколение аналитических приборов, обладающих сверхвысокой чувствительностью и производительностью, сместило соотношение временных затрат в медицинской диагностике со стадии непосредственного анализа на стадию сбора, перемещения и подготовки биологических проб. Если с небольшим количеством пациентов и при достаточном количестве подготовленных медицинских работников не возникает серьёзных нареканий к традиционным, рутинным методам забора образцов биологических сред, то с увеличением числа обследуемых система детекции быстро достигает своего операционного предела. Особенно это заметно в периоды эпидемий, природных и техногенных катастроф, при масштабном скрининге больших популяций на предмет выявления маркеров инфекционных болезней или токсических веществ.

Вопрос оптимизации и упрощения методов отбора биологических образцов стоит крайне остро и из-за высокого уровня вторичных инфекций, полученных в результате повторного использования или случайного накалывания на неправильно утилизируемые иглы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно более трех миллионов медработников получают производственные травмы при использовании металлических игл от шприцов. При этом 327,000 человек травмируются иглами, инфицированными вирусом иммунодефицита, 2,100,000 – вирусом гепатита В и 926,000 – вирусом гепатита С, что приводит к заболеванию СПИДом 1000 человек, гепатитом В – 66,000 человек и гепатитом С – 16,000 человек [12].

Классическая система забора крови с использованием иголок или ланцетов болезненна и является негативным психологическим фактором для пациентов, особенно если пациент вынужден отбирать кровь несколько раз в день на протяжении длительного промежутка времени, а порой и всей жизни (сахарный диабет). При использовании данной системы происходит забор значительно большего объема крови, чем требуется для анализа, так например, система иммунодетекции «SIMOA» проводит анализ флюоресценции в лунках объемом несколько фемтолитров и способна детектировать фемто-оттомолярные концентрации биомаркеров [13]. Учитывая незначительные объемы вещества, необходимые для современной клинической диагностики, альтернативой крови может быть подкожная межтканевая жидкость [9]. Состав МТЖ из-за разветвленности подкожной капиллярной сети идентичен набору биомаркеров и метаболитов в крови [14], а некоторые компоненты, такие как соли тяжелых металлов, способны откладываться в подкожном слое.

Широкомасштабный отбор МТЖ можно проводить с помощью микроигольных аппликаторов (МИА) [8, 15]. МИА, имея высоту иголок не более 600 мкм, проникают сквозь кератиновый слой кожи и входят в эпидермис, поверхностный слой живых клеток, в котором нет нервных окончаний, поэтому их введение является безболезненным [5]. Также использование МИА безопасно, поскольку именно в эпидермисе находятся важнейшие элементы иммунной системы человека, клетки Лангерганца, и вероятность проникновения инфекции значительно меньше, чем при обычной подкожной инъекции, когда игла проникает глубже этого защитного слоя [3, 11]. Таким образом, введение в кожу МИА не требует специальной медицинской подготовки, что делает их особенно востребованными для систем самодетекции и широкомасштабного скрининга.

Конструирование МИА является непростой инженерной задачей и требует привлечения большого количества методов микропроизводства и химической инженерии [6, 10]. Создавая МИА, следует учитывать изменение свойств материалов и полимеров в микроразмерном состоянии, а также необходимость жесткого отбора материалов и компонентов на биосовместимость, что значительно сокращает их выбор.

Методами наклонной ультрафиолетовой литографии, микроштамповки и кислотного травления нами были созданы МИА с полыми металлическими иглами [2] (рис. 2, a). Они прекрасно проникали через кератиновый слой кожи, но частично забивались фрагментами ткани. Чтобы ускорить процесс и увеличить объем отбираемой МТЖ, на МИА накладывались дополнительные вакуумные аппликаторы, которые давали желаемый эффект, но делали всю систему отбора громоздкой и мало производительной.

Помимо вакуумного отбора через полые МИА можно использовать процесс диффузии МТЖ в полимерные иглы. Методом микроштамповки нами были созданы твердые растворимые микроиглы на основе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ)[7] (рис. 2, b). Данные микроиглы правильной пирамидальной формы обладают достаточной жесткостью и упругостью, чтобы надежно, с вероятностью 100 % проникать через кератиновый слой свиной кожи и входить в эпидермис (рис. 3, c, d). Через 3 секунды после введения на концах микроигл отмечается растворение КМЦ [7], но процесс всасывания жидкости идет медленно.

Группа японских исследователей, создавая систему малоинвазивной детекции глюкозы в МТЖ, применила последовательно прокалывание кожи нерастворимыми пластиковыми МИА с последующим наложением на это место гидрогеля, обеспечивающего адсорбцию вытекающей МТЖ [14]. Метод показал корреляцию уровня глюкозы, измеренной в крови, с ее уровнем в отобранной МТЖ .

Нами сконструирована система, позволяющая отбирать МТЖ не в два, а в один этап. МИА состояли целиком из кроссполимеризованного гидрогеля, полимеров ПМЭ/МА и ПЭГ. Установлено, что данные МИА обладают достаточной жесткостью, чтобы проникнуть через кератиновый слой кожи, но при попадании в водную среду они начинают стремительно насыщать жидкость.

Материалы и методы исследования

Микроштамповка**.** Микроштамповочные формы создавали методом фотолитографии и литья [10]. Пошаговая схема представлена на рис. 1. Материнскую мастер-форму создавали, используя эпоксиполимер SU-8 (SU-8 2025, Microchem). Выпуклые мастер-формы были сделаны из полидиметилсилоксана (ПДМС) (PDMS, Sylgard 184, Dow Corning). ПДМС структуры напыляли частицами золота, используя систему напыления (601 Sputtering System, CVC Product). Метод производства полых микроигл описан ранее [2].

МИА на основе КМЦ. Более подробно методика формирования растворимых микроигл описана Ли с соавторами [7]. Карбоксиметилцеллюлозу низкой вязкости (CMC, N360384, Aldrich) растворяли в деионизованной воде с добавлением 0,15% красителя сульфорадомина-Б. Нагревая раствор до 70°С, воду постепенно выпаривали до достижения КМЦ финальной концентрации в 20%. Она образовывала вязкий гидрогель. На 20 мин 300–400 мг данного раствора помещали в материнскую ПДМС-форму при отрицательном давлении в 4,1 бара, чтобы переместить раствор в полости микроигл. МИА высушивали 48 часов и вынимали из ПДМС формы. Перед наложением на кожу МИА взвешивали.

МИА на основе ПЭГ-диакрилата. К раствору, содержащему 10–20% вес/объем ПЭГ-диакрилата Мм 10 кДа (Sigma) в фосфатном буфере (pH7.4), добавляли катализатор Irgracure 2959 (Ciba, 100 мг/мл в 100% спиртовом растворе) в конечной концентрации 30 мкл/мл [1]. Раствор помещали в материнскую форму и под вакуумом проводили её заполнение. Полимеризацию ПЭГ-диакрилата (ПЭГДА) осуществляли экспозицией длинноволновым ультрафиолетовым светом (365 нм, 10 мВт/см^2) в течение 10 мин. После чего высушивали форму при комнатной температуре в течение 24 ч.

МИА на основе ПЭГ/ PMVE/MA. Для получения гидрогеля с повышенной жесткостью МИ и структурированной (сохраняющей свою форму в гидратированном состоянии) головной частью использован кополимер поли (метилвинилового эфира и малеиновой кислоты) ПМВЭ/МК (Sigma) 1980 кДа и ПЭГ 10 кДа (Sigma) [4]. Заливка форм производилась по этапам, отображенным на рис. 1. Соотношение полимеров – 2:1 (15% ПМВЭ/МК и 7,5% PEG). После заполнения штамповочной формы кроссшивку ко-полимеров осуществляли термокатализом при 80°С в течение 24 ч. Термокатализ проводили либо непосредственно сразу после заливки, либо после предварительного высушивания формы в течение 24 часов в вытяжном шкафу.

Аппликации МИА (***in vitro***)**.** МИА накладывали посредством надавливания на него большим пальцем руки на свиную кожу с удалённым слоем подкожного жира, после чего МИА фиксировался на поверхности кожи липким пластырем (Blenderm, 3M). Анализ насыщения МИА подкожной жидкостью проводился на диффуизонном аппарате – «Ячейка Франза» (PermeGear, Bethlehen). Кожа закреплялась между верхней и нижней камерами. Раствор фосфатного буфера в нижней камере обеспечивал гидратацию кожи. Толщина свиной кожи составила 1,5–2 мм, длина микроигл – 0,6 мм. Таким образом, насыщение микроигольных аппликаторов жидкостью происходило только из кожи. Вес МИА измеряли до наложения на кожу и после, через равные промежутки времени.

Результаты исследования и их обсуждение

Современные достижения в области микроштамповки обеспечили развитие экономически эффективного производства 3-Д микроструктур. Процесс микроштамповки (микромолдинга) включает производство мастер-структуры, изготовление форм для литья, литье и разделение [2, 10]. Мастер-структуры изготавливались методом ультрафиолетовой (УФ) литографии с использованием эпоксиполимера SU-8 для обеспечения негативной фоторезистентности (рис. 1)

Твердая SU-8 форма изготавливалась наклонной УВ-литографией, позволяющей формировать отрицательно вогнутые структуры различной глубины (рис. 1, a) [10]. Глубина формы определялась размером маски и углом падения УФ-света. В областях, где SU-8 подвергался воздействию УФ света, происходило сшивание полимерного материала (рис. 1, a, отмечено темным), а области SU-8, закрытые маской и не подвергавшиеся воздействию, оставались несшитыми (рис. 1, a, показаны белым цветом). Несшитые части удалялись при помощи ПДМС (рис. 1, b). Для изготовления мастер-формы в качестве формовочного материала использовался ПДМС благодаря его механическим свойствам, обеспечивающим высокую точность копирования.

Для получения выпуклой мастер-формы раствор ПДМС вносили в полученную SU-8 форму (рис. 1, c). После высыхания и полимеризации слой ПДМС и SU-8 удалялись. Поверхность формы из ПДМС обрабатывали газом CHF_3/O_2 в режиме реактивного ионного травления, что обеспечивало формирование нереактивного поверхностного слоя. Выпуклую мастер-форму использовали для изготовления литьевых форм. Для этого опять же использовался ПДМС из-за

его гибкости и низкой поверхностной энергии (рис. 1, d) [10].

Полимерные микроструктуры отливаются из гибких форм посредством внесения требуемого полимера в пресс-форму (рис. 1, e). Далее в этой форме микроструктуры полимера либо затвердевают и высушиваются, либо подвергаются реакциям межполимерной сшивки. На последнем этапе сформированную структуру отделяют от ПДМС формы (рис. 1, b).

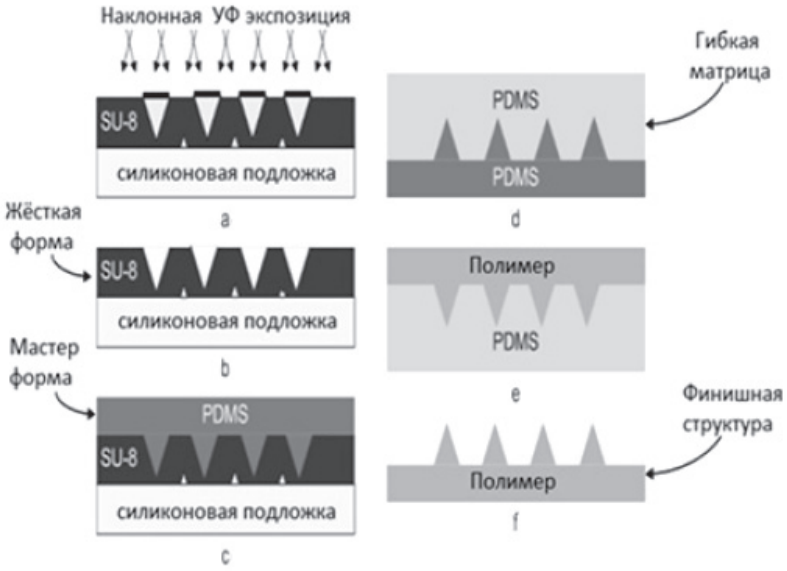


Рис. 1. Пошаговая схема изготовления пресс-форм ПДМС для создания 3-Д микроструктур: a – экспозиция УФ-светом экранированных (белый цвет) и неэкранированных (черный цвет) участков фоторесистентного эпоксиполимера SU-8; b – образование жёсткой матрицы SU-8; c – шатмповка жёсткой мастер-формы на основе (жесткость матрицы достигается после её извлечения и напыления металлами); d – штамповка гибкой мастер-формы на основе ПДМС e – литьё полимерного компонента МИА в гибкую мастер-форму; f – извлечение финишной структуры МИА из гибкой формы . Гибкость формы обеспечивает сохранность финишной структуры в процессе их отделения

Альтернативный способ получения матричной формы: SU-8 форму покрывали титаном в качестве адгезирующего слоя и медью в качестве затравочного материала [2, 6]. Гальванизацией наносили никель, который образовывал выпуклую мастер-форму. Разделение никелевой выпуклой мастер-формы и SU-8 формы осуществляли путем выборочного травления слоя меди. Использование металла обеспечивает длительный срок эксплуатации мастер-формы благодаря его механической прочности и высокой термостойкости. Металлические формы впоследствии использовали для создания гибких форм ПДМС или для формирования полых металлических МИ.

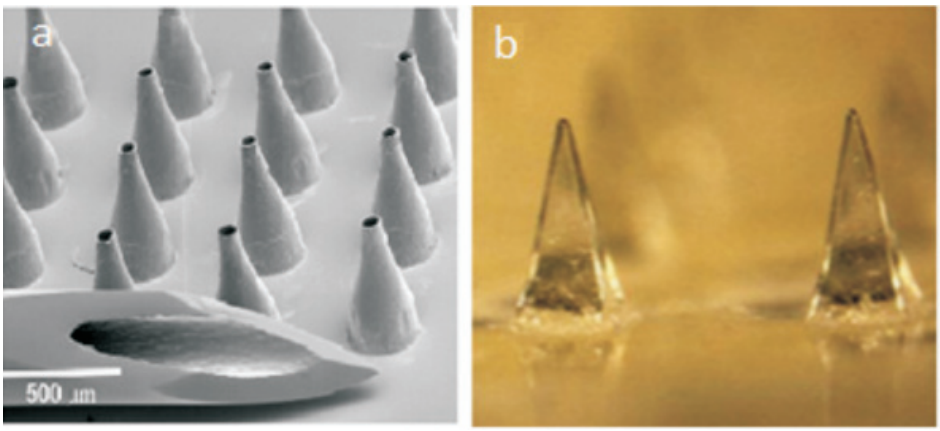


Рис. 2. МИА, полученные методом микрошамповки: a – полые металлические МИА (снимок воспроизводится из статьи [2]); b – твёрдые растворимые МИА на основе КМЦ (снимок воспроизводится из статьи [7])

Выбор ПДМС в качестве основы штамповочных форм определяется не только его механическими свойствами и точностью копирования микроформ, но и способностью пропускать газ. Поэтому любые случайные нежелательные вкрапления воздуха, возникающие на границе вносимых гидрофильных полимеров и гидрофобной матрицы, могут быть легко удалены посредством воздействия вакуума или центрифугированием.

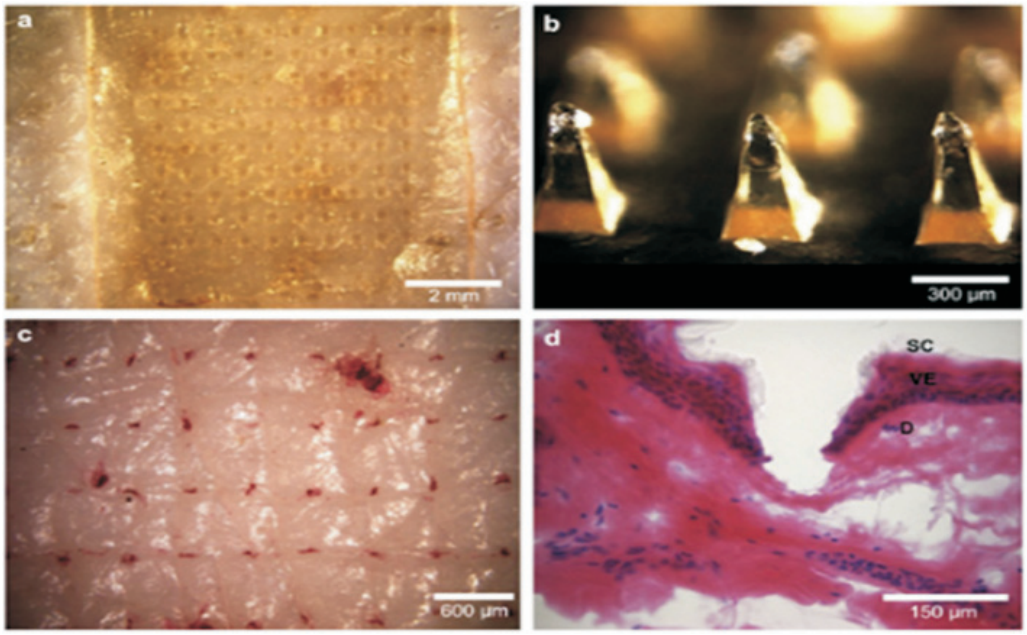


Рис. 3. МИА на основе КМЦ:
a – МИА введен в кожу (вид сверху); b – МИА извлечён из кожи через 3 секунды после введения. На верхушках МИ отчетливо видно растворение полимерного матрикса; c – снимок кожи после извлечения МИА. Видны следы перфорирования кожи микроиглами; d – гистологический срез кожи через участок перфорирования. Видно,что микроигла пробила кератиновый слой кожи (SC), вошла в слой живых клеток эпидермиса (VE) и достигла верхней границы дермиса (D). Снимки воспроизведены из ранней публикации [7]

Проанализирована динамика насыщения подкожной жидкостью МИА на основе КМЦ (рис. 4). Установлена линейная зависимость объемов насыщаемой жидкости от времени наложения аппликатора. Учитывая низкую скорость насыщения жидкостью КМЦ МИА, проводилась разработка МИА на основе нерастворимого гидрогеля.

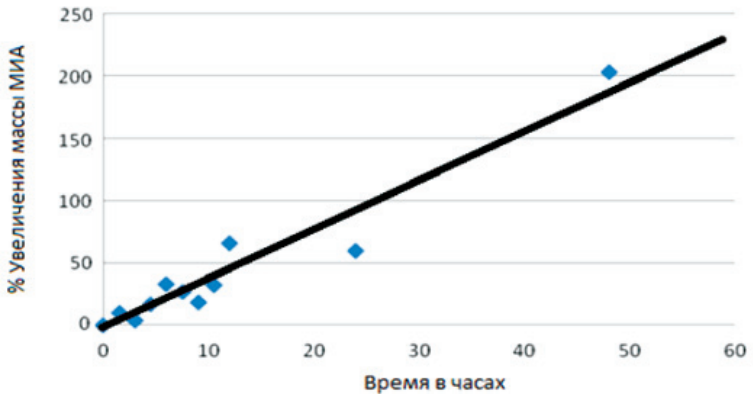


Рис. 4. Динамика изменения веса МИА на основе КМЦ после наложения на кожу in vitro (показана линейная зависимость насыщения жидкости из кожи от времени наложения)

В качестве полимерной основы гидрогеля выбран ПЭГДА, во-первых, из-за его биосовместимости, а во-вторых, из-за высокой гидроскопичности. Высокомолекулярный полимер ПЭГДА вместе с фотоактивируемым катализатором реакции ковалентной

межмолекулярной сшивки вносили в гибкую форму и воздействовали вакуумом для обеспечения полного заполнения формы и удаления пузырьков воздуха. Затем форму экспонировали в длинноволновой УФ-области [1]. После высыхания кроссполимеризованного полимера его отделяли от формы.

Полученные МИ были правильной пирамидальной формы, но недостаточной жесткости для проникновения через кератиновый слой кожи. Для увеличения жесткости, к ПЭГ был добавлен сополимер – ПМВЭ/МА. Кроссшивки между полимерами возникали в результате термоинициации при температуре более 80 °С.

Для проведения катализа использованы два подхода. В первом случае внесенные в форму сополимеры помещались на 24 часа в термостат при 80 °С (рис. 4, a), а во втором случае полимерной смеси, находящейся в форме, давали возможность высохнуть 24 часа, а затем уже помещали в термостат на 24 часа для прохождения этапа межполимерной кроссшивки (рис. 5, a). МИА, подвергшиеся кроссшивке без предварительного высушивания, в отличие от высушенных и кроссшитых аппликаторов содержали большие вкрапления газов. Поэтому в дальнейшем после заливки смеси сополимеров в микроформу им давали возможность высохнуть и подвергали этапу термоинициации-руемой межполимерной сшивки.

Образующиеся МИ были правильной пирамидальной формы (рис. 5, b, c), обладали достаточной жёсткостью для проникновения в эпидермис с эффективностью, аналогичной иглам на основе КМЦ (рис. 3, c). При попадании в водную среду они стремительно адсорбировали жидкость (рис. 5, d, e, f). За 20 минут масса аппликатора увеличилась на 167 %, а за 1 ч – на 450 %. После набухания и высыхания МИ теряли свою заостренную форму и деформировались (рис. 5, g).

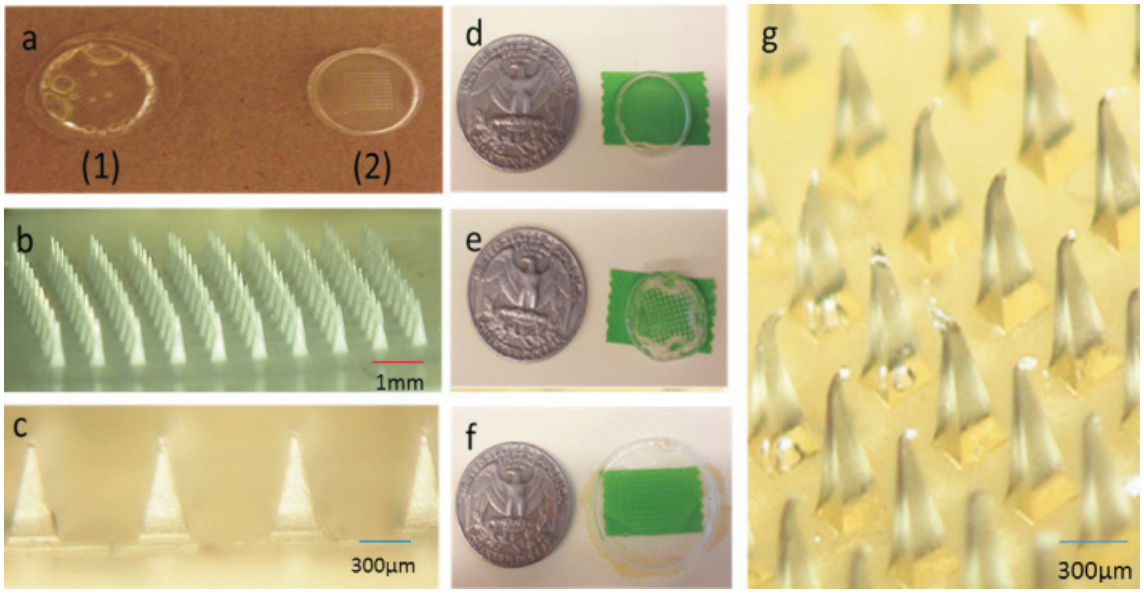


Рис. 5. Нерастворимые твердые МИА на основе кроссполимеризованного гидрогеля ПЭГ/ПМВЭ/МА:
a – внесенные в форму со-полимеры либо сразу помещались на 24 часа в термостат при 80 °С (1) либо полимерной смеси, находящейся в форме, давали возможность высохнуть 24 часа, а затем уже помещали в термостат на дополнительные 24 часа для прохождения этапа межполимерной кроссшивки (2). В первом варианте видны вкрапления пузьков воздуха в структуру аппликатора; b, c – МИ имели строгую пиромидальную форму и были полностью идентичны между собой; d–f – МИА набухали в растворе разное время, после чего определялся их вес. (d) Первоначальный вес МИА был равен 132 мг; e – через 20 минут он составил 352 мг; f – а через один час – 712 мг; g – после высыхания МИ теряли свою форму и деформировались

На протяжении миллионов лет кожа представляла собой защитный барьер от внешних факторов и агентов. Одна из ее основных функций – сохранение гомеостаза организма и предотвращение чрезмерной потери жидкости. Вопреки эволюционному процессу, мы хотим создать эффективную систему забора МТЖ. Созданные ранее металлические полые МИА были использованы для введения инсулина в эпидермис

[2]. Также методом контролируемого вытяжения были получены стеклянные микрокапилляры заострённой формы [6, 15]. При воздействии избыточного давления на металлические и стеклянные микроиглы происходило введение инсулина в эпидермис. Однако для отбора образцов МТЖ данные МИА не подходили. Это объясняется тем, что полая структура МИ на этапе вхождения в кожу отчасти забивается как элементами кератинового слоя, так и эпидермиса. Избыточное давление способствует прохождению лекарственных препаратов через микроиголы и блокирующие элементы, использование вакуума хоть и ускоряет процесс отсасывания МТЖ, но и увеличивает загрязнение, делая всю систему громоздкой и малопроизводительной. Очевидно, что «агрессивные» методы отбора МТЖ не являются оптимальным решением проблемы.

Твердые растворимые МИА на основе КМЦ сорбировали МКЖ на поверхность аппликатора [7]. Механизм такой сорбции состоит в том, что, растворяясь, КМЦ создает локальную высокую концентрацию полимера и соответствующую ей осмотическую силу, которая перемещает МТЖ между структурами полимера в направлении увеличивающейся концентрации. Скорость процесса зависит от темпов растворения полимера (рис. 4). На начальных этапах отбора жидкости установлено быстрое ее поступление в наконечник иглы, после чего происходило растворение полимеров микроигл, что замедляло процесс отбора МТЖ (рис. 3, b).

Уменьшение времени отбора МТЖ возможно, если использовать для диагностики объем, поступивший только в сами МИ, без транспортировки на поверхность аппликатора, но в этом случае МИ должны быть пористыми, гидрофильными и нерастворимыми. Данным условиям отвечает полимерный кроссшитый гидрогель.

Наилучшую динамику сорбции жидкости показали структуры кроссшитого гидрогеля полимеров ПЭГ/ (ПМВЕ/МА) в соотношении один к двум. Впервые подобную комбинацию полимеров применил Донелли [4] для создания аппликатора доставки лекарств через кожу. В наших экспериментах масса гидрогеля увеличивалась в два с половиной раза за 20 минут иммерсии в жидкости. Стоит отметить, что непосредственно МИ имеют микронный размер и соотношение поверхность/объем у них на порядок выше, чем у всего МИА, поэтому и скорость сорбции жидкости в МИ должна быть значительно выше. Не исключено, что насыщение подкожной жидкостью только микроигольной части МИА потребует лишь нескольких минут нахождения её в коже. Для уточнения этих данных необходимо провести детальное исследование.

Важно отметить, что после набухания и высыхания, МИА на основе гидрогеля нельзя использовать повторно, т.к. из-за неравномерного высыхания, МИ деформируются (рис. 5, g), в результате чего они теряют способность проникать в эпидермис и не могут использоваться повторно или стать источником производственных травм, как при использовании металлических игл.

Заключение

Несмотря на то, что растворимые полимерные МИА на основе КМЦ медленно насыщают МТЖ, возможно их усовершенствование при наполнении дополнительных компонентов и структур.

Сконструированные на основе кроссшитого гидрогеля МИА проникают через кератиновый слой кожи, активно адсорбируют жидкость, после высыхания не дают возможности использовать их повторно, безболезненны в применении и состоят из биосовместимых полимеров. Необходимо оценить скорость поступления высокомолекулярных веществ в структуру кроссшитого гидрогеля и возможные стерические ограничения такой диффузии.

Метод термокатализируемой сшивки полимеров без дополнительных химических компонентов совместно с методом микроштамповки создают основу для промышленного копирования созданных МИА. Таким образом, МИА на основе кроссшитого гидрогеля могут быть использованы в биомедицинской диагностике как способ забора МТЖ.

Работа выполнена при финансовой поддержке министерства образования Пермского края проекта международной исследовательской группы «Микроигольные технологии – будущее диагностики».

Список литературы/References

1. Cuchiara M.P., Allen A.C., Chen T.M., Miller J.S., West J.L. Multilayer microfluidic PEGDA hydrogels // Biomaterials. – 2010. –Vol.31, № 21. – P. 5491–7.

2. Davis S.P., Martanto W., Allen M.G., Prausnitz M.R. Hollow metal microneedles for insulin delivery to diabetic rats // IEEE Trans Biomed Eng. – 2005. – Vol. 52, № 5 – P. 909–15.

3. Donnelly R.F., Singh T.R., Alkilani A.Z., McCrudden M.T., O'Neill S., O'Mahony C., Armstrong K., McLoone N., Kole P., Woolfson A.D. Hydrogel-forming microneedle arrays exhibit antimicrobial properties: potential for enhanced patient safety // Int J Pharm. – 2013. – Vol. 451, № 1–2 – P. 76–91.

4. Donnelly RF, Singh TR, Garland MJ, Migalska K, Majithiya R, McCrudden CM, Kole PL, Mahmood TM, McCarthy HO, Woolfson AD. Hydrogel-Forming Microneedle Arrays for Enhanced Transdermal Drug Delivery // Adv Funct Mater. – 2012. – Vol. 22, № 23. – P. 4879–4890.

5. Gill H.S., Denson D.D., Burris B.A., Prausnitz M.R. Effect of microneedle design on pain in human volunteers // Clin J Pain. – 2008. – Vol. 24, № 7 – P. 585–94.

6. Kim Y.C., Park J.H., Prausnitz M.R. Microneedles for drug and vaccine delivery //Adv Drug Deliv Rev. – 2012. – Vol. 64, № 14. – P. 1547–68.

7. Lee J.W., Park J.H., Prausnitz M.R., Dissolving microneedles for transdermal drug delivery// Biomaterials – 2008. – Vol. 29 – P. 2113–24.

8. Mukerjee E.V., Collins S.D., Isseroff R.R., Smith R.L. Microneedle array for transdermal biological fluid extraction and in situ analysis // Sensors & Actuators. – 2004. – Vol.114 – P. 267–5.

9. Paliwal S., Hwang B.H, Tsai K.Y., Mitragotri S. Diagnostic opportunities based on skin biomarkers// European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 50, № 5. – P. 546–556

10. Park J.H., Yoon Y.K., Choi S.O., Prausnitz M.R., Allen M.G. Tapered conical polymer microneedles fabricated using an integrated lens technique for transdermal drug delivery // IEEE Trans Biomed Eng. – 2007. – Vol. 54, № 5. – P. 903–13.

11. Pearton M., Kang S.M., Song J.M., Kim Y.C., Quan F.S., Anstey A., Ivory M., Prausnitz M.R., Compans R.W., Birchall J.C. Influenza virus-like particles coated onto microneedles can elicit stimulatory effects on Langerhans cells in human skin // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, № 37. – P. 6104–13.

12. Prüss-Üstün A., Rapiti E., Hutin Y. Estimation of the global burden of disease attributable to con-taminated sharps injuries among health-care workers // Am J of Ind. Med. – 2005. – Vol 48, № 6. – P. 482–490.

13. Rissin D.M., Kan W.C., Song L., Rivnak A.J., Fishburn M.W., Shao Q., Piech T., Ferrell E.P., Meyer R.E., Campbell T.G., Fournier D.R., Duffy D.C. Multiplexed single molecule immunoassays //Lab Chip. – 2013. – Vol. 13. – P. 2902–2911.

14. Sakaguchi K., Hirota Y., Hashimoto N., Ogawa W., Sato T., Okada S., Hagino K., Asakura Y., Kikkawa Y., Kojima J., Maekawa Y., Nakajima H. A minimally invasive system for glucose area under the curve measurement using interstitial fluid extraction technology: evaluation of the accuracy and usefulness with oral glucose tolerance tests in subjects with and without diabetes // Diabetes Technol Ther. – 2012. – Vol. 14, № 6 – P. 485–91.

15. Wang P.M., Cornwell M., Prausnitz M.R. Minimally Invasive Extraction of Dermal Interstitial Fluid for Glucose Monitoring Using Microneedles // Diabetes Technology & Therapeutics. – 2005. – Vol. 7, № 1. –P. 131–141.

Рецензенты:

Алексеев В.Б., д.м.н., врач высшей категории, заместитель директора по организационно-методической работе, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Уланова Т.С., д.б.н., профессор кафедры охраны окружающей среды, ГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», заведующий отделом химико-аналитических методов диагностики, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 618.3-008.6-06: [616-005.1-08:616.151.5]-07 (045)

О СОСТОЯНИИ КОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГЕСТОЗЕ

Сергеева О.Н., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: gluchova05@mail.ru

Целью настоящего исследования явилось установление параллелизма тяжести клинических проявлений гестоза и показателей коагуляционного гемостаза, системы фибринолиза и антикоагулянтных механизмов для разработки патогенетически обоснованных принципов регуляции коагуляционного потенциала крови при гестозе. Проводилось путем определения ряда общепринятых интегративных показателей коагуляционного потенциала крови: времени свертывания цельной крови, протромбинового индекса, активированного парциального тромбопластинового времени, содержания в крови фибриногена и активности фибринолиза. Обследовано 70 беременных с гестозом, которые были распределены на 3 группы по степени тяжести гестоза. Установлены фазные сдвиги коагуляционного потенциала крови у беременных с гестозом в виде последовательной смены гиперкоагуляции гипокоагуляцией по мере утяжеления патологии. Ряд вышеописанных интегративных показателей коагуляционного потенциала крови может быть использован для оценки тяжести патологии и эффективности комплексной терапии.

Ключевые слова: беременность, гестоз, коагуляционный потенциал крови, фибринолиз

ABOUT A CONDITION OF BLOOD COAGULATION AT GESTOSIS

Sergeeva O.N., Ponucalina E.V., Glukhova T.N.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskii, Saratov, e-mail: gluchova05@mail.ru

The aim of this study was the establishment of parallelism severity of clinical manifestations of preeclampsia, and indicators of coagulation hemostasis, of fibrinolysis and anticoagulant mechanisms for the development of pathogenetically sound principles of regulation in blood coagulation potential when preeclampsia. Conducted by defining a number of generally accepted integrative indicators in blood coagulation potential: whole blood clotting time, prothrombin index, activated partial tromboplastinovogo time fibrinoguena content in the blood and activity of fibrinolysis. Surveyed 70 pregnant women with gestosis, who were divided into 3 groups according to the degree of severity of gestosis. Installed phase shifts in blood coagulation potential in pregnant women with preeclampsia in the form of consecutive change of hypercoagulation anticoagulation as weight pathology. A number of the above integrative indicators in blood coagulation potential can be used to assess the gravity of the disease and the effectiveness of complex therapy.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, coagulation potential blood, fibrinolysis

Гестоз остается одним из ведущих осложнений беременности и родов. Несмотря на современные подходы к ведению беременных с гестозом и активную тактику досрочного родоразрешения при его тяжелых формах, летальность при гестозе не только не снижается, но и имеет тенденцию к росту. Значительно увеличивается частота этого осложнения, составляя в последние годы 20–25 % по отношению к общему числу родов. Гестоз увеличивает риск неблагоприятного исхода беременности не только для матери, но и для плода. В структуре причин материнской смертности по РФ гестоз стабильно занимает третье место и составляет 12–15 %. Перинатальная смертность при гестозе составляет 18–30 %, а заболеваемость в перинатальном периоде – 64–78 % [2, 4, 5].

Несмотря на постоянное внимание к проблеме гестоза, до сих пор не решены некоторые аспекты патогенеза, не разработаны четкие диагностические критерии степени тяжести гестоза и требуют дальнейшего обоснования комплекс лечебных и профилактических мероприятий, адаптированных к характеру метаболических и функциональных сдвигов при гестозе.

Общепринятая комплексная терапия гестоза включает в себя использование транквилизаторов, препаратов гипотензивного действия, в частности, адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, средств, направленных на коррекцию водно-солевого и белкового обменов, улучшение маточно-плацентарного и внутриплацентарного кровообращения [2, 3, 5]. Основополагающим принципом ведения больных с гестозом является быстрое и бережное родоразрешение.

По данным литературы, в ряде случаев одним из грозных осложнений гестоза является развитие ДВС-синдрома.

Цель исследования – изучение показателей коагуляционного гемостаза, системы фибринолиза и антикоагулянтных механизмов при гестозе различной степени тяжести для разработки патогенетически обоснованных принципов регуляции коагуляционного потенциала крови при гестозе.

Материалы и методы исследования

Изучение функционального состояния системы гемостаза проводилось путем определения ряда

общепринятых интегративных показателей коагуляционного потенциала крови: времени свертывания цельной крови, протромбинового времени с последующим вычислением протромбинового индекса, активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), а также содержания в крови фибриногена и активности фибринолиза.

Указанные параметры изучены в трех группах беременных с различной степенью тяжести гестоза. I группу составили 20 беременных с легким течением гестоза (оценка по шкале Goecke в модификации Г.М. Савельевой – 2–7 баллов). II группу – 22 беременных со среднетяжелым течением гестоза (оценка по шкале Goecke в модификации Г.М. Савельевой – 8–11 баллов). В III группу вошли 28 беременных с тяжелым течением гестоза (оценка по шкале Goecke в модификации Г.М. Савельевой – 12 баллов и более). Группу контроля составили 20 женщин с физиологическим течением беременности.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel. Рассчитывали параметры M – средняя арифметическая, m – средняя ошибка средней арифметической, L – среднеквадратическое отклонение. При сравнительной оценке двух величин вычисляли критерий достоверности Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

В группе беременных с легким течением гестоза не обнаружено выраженных изменений коагуляционного потенциала крови. Об этом свидетельствовало отсутствие сдвигов времени свертывания цельной крови, протромбинового индекса, АПТВ. В этой группе беременных существенно не изменялось содержание фибриногена и время фибринолиза.

При среднетяжелом течении гестоза имело место уменьшение времени свертывания цельной крови по сравнению с таковым показателем в группе женщин с физиологическим течением беременности (табл. 1). Как известно, время свертывания цельной крови – общий коагуляционный тест, выявляющий наиболее значительные сдвиги гемокоагуляции, обусловленные изменением содержания факторов свертывания крови и антикоагулянтов.

Полученные результаты данного теста свидетельствуют о развитии гиперкоагуляции у женщин со среднетяжелым течением патологии. Этот факт подтверждается и уменьшением показателя активированного парциального тромбопластинового времени у беременных со среднетяжелым течением гестоза по сравнению с аналогичным показателем женщин с неосложненным течением беременности (табл. 1). Последнее свидетельствует об активации внутреннего механизма образования протромбиназной активности.

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у беременных со среднетяжелым течением гестоза

Группы беременных / Изучаемые показатели	Неосложненное течение беременности		Среднетяжелое течение гестоза		
	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	p
Протромбиновый индекс, (%)	20	92 ± 3,2	22	96 ± 4,1	p > 0,5 p1 > 0,5
Время свертывания крови, (мин)	20	6,3 ± 0,51	22	4,4 ± 0,3	p < 0,02 p1 > 0,5
АПТВ, (с)	20	38,0 ± 2,4	22	29,1 ± 2,41	p < 0,05 p1 < 0,05
Фибриноген, (г/л)	20	4,2 ± 0,21	22	4,7 ± 0,20	p > 0,5 p1 > 0,5
Фибринолитическая активность, (мин)	20	6,2 ± 0,45	22	9,8 ± 1,20	p < 0,02 p1 < 0,02

Примечание: P – рассчитано по отношению к показателям группы женщин с неосложненным течением беременности; $p1$ – рассчитано по отношению к показателям беременных с легким течением гестоза.

В то же время у пациенток данной группы уровень фибриногена в плазме крови оставался без изменений как по отношению к показателям группы наблюдения с физиологически протекающей беременностью, так и показателям группы беременных с легким течением гестоза. При изучении активности системы фибринолиза в группе беременных со среднетяжелым течением гестоза было установлено угнетение фибринолитического потенциала крови, что проявлялось увеличением времени фибринолиза по сравнению с величинами, соответствующими неосложненному течению беременности и легким формам патологии (табл. 1).

Анализ приведенных выше данных позволяет сделать заключение о том, что отсутствие изменения абсолютного содержания фибриногена в крови на фоне подавления фибринолитической активности крови может быть косвенным признаком уменьшения его синтеза как одного из основных плазменных факторов свертывания крови.

Таким образом, при сопоставлении наиболее значимых показателей, характеризующих состояние активности коагуляционного механизма гемостаза и фибринолиза у беременных со среднетяжелым течением гестоза с аналогичными критериями оценки состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и на фоне легкого течения гестоза были выявлены гиперкоагуляционные сдвиги, обусловленные активацией внутреннего механизма образования протромбиназы, развивающиеся на фоне подавления фибринолитической активности крови. Обнаруженные изменения гемостатического потенциала крови могут рассматриваться как один из патогенетических факторов развития тромбофилических состояний у беременных со среднетяжелым течением гестоза.

Дальнейшие наблюдения проведены в группе женщин с тяжелым течением гестоза. Указанная группа пациенток была разделена на две подгруппы в соответствии со степенью тяжести клинических проявлений патологии. В I подгруппу было включено 18 человек с тяжелым течением гестоза, но без явлений преэклампсии; во II подгруппу были включены 10 беременных с длительно текущими, резистентными к лечению тяжелыми формами гестоза, у 4-х пациенток данной группы диагностирована преэклампсия.

При проведении исследований были установлены разнонаправленные сдвиги показателей коагуляционного гемостаза и фибринолиза. Так, у большинства пациенток первой подгруппы отмечены гиперкоагуляционные сдвиги в виде уменьшения времени свертывания цельной крови и активированного парциального тромбопластинового времени, повышения уровня фибриногена в крови по сравнению с показателями контрольной группы, а также более легкими формами гестоза на фоне подавления фибринолитических реакций (табл. 2).

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у беременных с тяжелым течением гестоза

Группы беременных / Изучаемые показатели	Тяжелое течение гестоза					
	Тяжелое течение гестоза			Длительно текущие формы гестоза		
	n	M ± m	*p*	*n*	M ± m	*p*
Протромбиновый индекс, (%)	16	102 ± 2,9	p < 0,05 p_1>0,5 p_2>0,5	12	82 ± 2,8	p < 0,05 p_1 < 0,05 p_2 < 0,01
Время свертывания крови, (мин)	16	4,2 ± 0,24	p < 0,01 p_1 < 0,02 p_2>0,5	12	10,5 ± 1,0	p < 0,001 p_1 < 0,001 p_2 < 0,001
АПТВ, (с)	16	26,5 ± 2,20	p < 0,001 p_1 < 0,02 p_2>0,5	12	42,8 ± 2,30	p>0,5 p_1 < 0,05 p_2 < 0,001
Фибриноген, (г/л)	16	5,8 ± 0,19	p < 0,001 p_1 < 0,001 p_2 < 0,05	12	2,5 ± 0,21	p < 0,001 p_1 < 0,001 p_2 < 0,001
Фибринолитическая активность, (мин)	16	10,5 ± 0,70	p < 0,001 p_1 < 0,01 p_2>0,5	12	4,8 ± 0,30	p < 0,05 p_1 < 0,05 p_2 < 0,001

Примечание: P – рассчитано по отношению к показателям группы женщин с неосложненным течением беременности; p_1 – рассчитано по отношению к показателям беременных с легким течением гестоза; p_2 – рассчитано по отношению к показателям беременных со среднетяжелым течением гестоза.

В то же время у 12 женщин второй подгруппы с наибольшей выраженностью клинических проявлений гестоза была отмечена изокоагуляция, не свойственная данному сроку беременности (табл. 2). Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) составляло у беременных данной подгруппы 42,8 ± 2,3 с (табл. 2), что, по-видимому, отражает нарушение внутреннего механизма формирования протромбиназы вследствие истощения ряда плазменных факторов свертывания крови (XII, XI, IX, VIII и др.).

В этой подгруппе беременных с тяжелым течением гестоза выявлено также уменьшение содержания фибриногена в крови по сравнению с аналогичными показателями беременных с легким и среднетяжелым течением гестоза (табл. 2).

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют отметить взаимосвязь тяжести клинических проявлений патологии и степени сдвигов ряда интегративных показателей коагуляционного гемостаза и фибринолиза.

Так, при легком течении гестоза не наблюдается изменений уровня фибриногена, прокоагулянтной, фибринолитической активности крови по сравнению с показателями при физиологически протекающей беременности.

По мере нарастания клинических проявлений патологии у пациенток со среднетяжелым течением гестоза развивается активация внутреннего механизма формирования протромбиназы. Одновременно выявляется подавление фибринолитического потенциала на фоне сохранения абсолютного содержания фибриногена в крови. Обнаруженные сдвиги усугубляются по мере утяжеления клинических проявлений гестоза. У беременных первой подгруппы с тяжелым течением патологии нарастают гиперкоагуляционные сдвиги, сопровождающиеся гиперфибриногенемией и снижением фибринолитической активности крови. При формировании резистентных к лечению форм гестоза, преэклампсии фаза гиперкоагуляции сменяется состоянием изокоагуляции, обусловленным потреблением факторов гемокоагуляции на фоне истощения уровня фибриногена.

Резюмируя вышеизложенные данные в целом, следует заключить, что независимо от инициирующих механизмов развития гестоза, в динамике патологии возникает стереотипный комплекс типовых патологических процессов и реакций в виде расстройств коагуляционного гемостаза крови, коррелирующих с тяжестью патологии. Ряд вышеописанных интегративных показателей коагуляционного потенциала крови может быть использован для оценки тяжести патологии и эффективности комплексной терапии.

Список литературы

1. Абакарова А.К. Способы коррекции нарушений в системе гемостаза у женщин с ожирением и высоким риском развития гестоза // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума. – М., 2013. – С. 3.

2. Ашурова З.И., Додхоева М.Ф., Сабурова Х.Ш. Параметры крови у женщин с тяжелой преэклампсией в послеродовом периоде// Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума. – М., 2013. – С. 15–16.

3. Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Озолиня Л.А. Диагностическое значение лабораторных маркеров системной эндотоксинемии при преэклампсии (гестозе) // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума. – М., 2013. – С. 27–28.

4. Гулакова Д.М.Течение и исходы беременности при тяжелых формах гестозов / Д.М. Гулакова, Е.Н. Назруллаева // Мать и дитя: Материалы VII Рос. форума. – М., 2005. – С. 59.

5. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К., Синицын С. Преэклампсия у женщин с хронической артериальной гипертензией // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума. – М., 2013. – С. 56–57.

6. Макацария А.Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М., 2001. – 703 с.

References

1. Abakarova A.K. Sposoby korrekcii narushenij v sisteme gemostaza u zhenshhin s ozhireniem i vysokim riskom razvitija gestoza (Methods for correcting violations in the hemostatic system in obese women with high risk of preeclampsia). Mother and Child: Proceedings of the XIV All-Russian Scientific forum, M., 2013, pp. 3.

2. Ashurova Z.I., Dodhoeva M.F., Saburova H.Sh. Parametry krovi u zhenshhin s tjazheloj prejeklampsiej v poslerodovom periode (Blood parameters in women with severe pre-eclampsia in the postpartum period.Mother and Child: Proceedings of the XIV All-Russian Scientific forum, M., 2013, pp. 15–16.

3. Bondarenko K.R., Mavzjutov A.R., Ozolinja L.A. Diagnosticheskoe znachenie laboratornyh markerov sistemnoj jendotoksinemii pri prejeklampsii (gestoze) (Diagnostic value of laboratory markers of systemic endotoxemia in preeclampsia (preeclampsia). Mother and Child: Proceedings of the XIV All-Russian Scientific forum, M., 2013, pp. 27–28.

4. Gulakova D.M. Techenie i ishody beremennosti pri tjazhelyh formah gestozov (Course and outcome of pregnancy in severe forms gestozov. Mother and Child: Materials VII Ros. Scientific forum, Moscow, 2005, pp. 59.

5. Dolgushina V.F., Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinicyn S. Prejeklampsija u zhenshhin s hronicheskoj arterial'noj gipertenziej (Preeclampsia in women with chronic hypertension. Mother and Child: Proceedings of the XIV All-Russian Scientific forum, M., 2013, pp. 56–57.

6. Makacarija A.D. Trombofilicheskie sostojanija v akusherskoj praktike (Thrombophilic state in obstetric practice). Moscow, 2001, 703 p.

Рецензенты:

Рогожина И.Е., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФПК ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов;

Михайлов А.В., д.м.н., профессор, главный врач, ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 25.12.2013.

УДК 616.009.7

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПЕРЕЖИВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Соков Р.С., Артюков О.П., Нестеров А.И.

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, e-mail: pain-clinic@mail.ru

Литературные данные свидетельствуют о том, что женщины испытывают боль в большей степени, чем мужчины. В исследовании приняли участие 60 пациентов с синдромом хронической боли в спине. Был выполнен анализ различий в описании ощущения болевого синдрома между мужчинами и женщинами. Болевой синдром был исследован при помощи визуально-аналоговой шкалы, опросника боли PainDetect, МакГилловского болевого опросника, опросника Освестри. Психологическое состояние было исследовано при помощи стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ) – краткая версия опросника MMPI и опросника Спилбергера. Исследования показывают, что существуют гендерные различия в описании пациентами своих болевых ощущений. Для женщин переживание боли усугублялось эмоциональным стрессом в виде тревоги, депрессии, избыточного волнения о состоянии своего здоровья, страха, астении, что приводило к их невротической дезадаптации. При планировании терапевтических мероприятий у пациентов с хроническим болевым синдромом в спине необходимо учитывать выявленные гендерные особенности.

Ключевые слова: гендерные особенности, боли в спине, психологический статус

GENDER DIFFERENCES IN THE CHRONIC BACK PAIN SYNDROME EXPERIENCE

Sokov E.L., Kornilova L.E., Sokov R.S., Artiukov O.P., Nesterov A.I.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: pain-clinic@mail.ru

Literature data indicates that women experience more pain than men. Study involved 60 patients with diagnosis of chronic back pain syndrome. Analysis gender differences in the chronic back pain syndrome experience was carrying out. Back pain syndrome was investigated with Visual-analog scale, PainDetect questionnaire, MacGill Pain questionnaire, Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire. Psychological status was investigated with Standardized Multifactorial method of Studying Personality (SMSP) – short version of MMPI questionnaire and State-Triat Anxiety Inventory (STAI). Research consistently indicates that gender differences exist in pain perceptions. For females pain experience was characterized as a negative slope, indicating the excess emotional stress, anxiety, depression, increased concentration on health, fear, asthenia, neurotic disadaptation. It is necessary to take into consideration the revealed gender features of patients with a back pain in the process of planning their treatment.

Keywords: gender features, back pain, psychological status

Объективизация и измерение боли являются наиболее сложными задачами в медицине. Одним из новых подходов к изучению данной проблемы является исследование гендерных различий в восприятии болевого стимула. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что женщины чаще, чем мужчины страдают различными болевыми синдромами [1, 4, 7, 8]. Считается, что женщины с хронической болью в большей степени склонны испытывать негативные эмоции [3, 6, 7]. Однако данные литературы о влиянии различий, связанных с полом, на восприятие и переживание хронической боли противоречивы и требуют дальнейшего уточнения.

Целью нашего исследования явилось изучение психофизиологических особенностей переживания боли у мужчин и женщин с хроническим болевым синдромом в спине в процессе лечения внутрикостными блокадами.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в Клинике лечения боли находились 60 пациентов – 30 мужчин и 30 женщин с хроническим болевым синдромом в спине и нижних конечностях. Средний возраст женщин составил 55,6 ± 7,8 года. Средний возраст мужчин – 59,6 ± 6,4 года. Средняя длительность заболевания у женщин составила 10,5 ± 0,4 лет, у мужчин 11,7 ± 0,5 лет, ($p > 0,05$). При осмотре выявлялись преимущественно рефлекторные вертебральные синдромы, ограничение движений в поясничном отделе позвоночника, напряжение паравертебральных мышц. Симптом Ласега на стороне боли составил у женщин 53,1 ± 2,3 градуса, у мужчин – 60,2 ± 2,5 градуса. Оценка болевого синдрома до и после лечения производилась с применением 10-балльной визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ), опросника боли Pain Detect, русифицированного МакГилловского болевого опросника с анализом общего числа выбранных дескрипторов боли (ЧВД) и рангового индекса боли (РИБ), ЧВД и РИБ сенсорного, аффективного и эвалютивного классов, Освестровского опросника [5]. Психологический статус оценивался с помощью опросника Спилбергера, сокращенного опросника многофакторного исследования личности (СМИЛ) [2]. Исследования проводились в остром периоде заболевания в период его ремиссии.

Для лечения болевого синдрома пациенты получали внутрикостные блокады по методу Сокова Е.Л. [5]. Курс лечения включал 4–6 процедур.

Результаты исследований подвергли статистической обработке с использованием статистического пакета SpSS 16.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в клинику и женщины, и мужчины предъявляли жалобы на постоянные, выраженные боли в пояснично отделе позвоночника. Боль в спине и ногах пациентами-женщинами чаще всего характеризовалась такими словами-дескрипторами, как давящая, тянущая, ноющая, мозжащая, растягивающая, саднящая. Отмечалось, что боль утомляет, вызывает чувство страха, раздражает, обессиливает. Оценивалась как боль-страдание, сильная. Боль в спине и ногах пациентами-мужчинами характеризовалась как колющая, давящая, ноющая, мозжащая, вызывает чувство тревоги, раздражает, оценивалась как боль-досада, сильная.

Данные оценки болевого синдрома женщинами и мужчинами до лечения изложены в табл. 1.

Таблица 1

Оценка болевого синдрома женщинами и мужчинами по данным опросников ВАШ, Pain Detect и РМБО в остром периоде заболевания

Опросники боли		Женщины (n = 30)	Мужчины (n = 30)
ВАШ (баллы)		6,5 ± 0,5	6,2 ± 1,3
Pain Detect (баллы)		35,7 ± 1,7	28,6 ± 1,9*
РМБО	ЧВД общее	10,6 ± 1,2	8,0 ± 2,3
	ЧВД сенсорного класса	6,7 ± 0,9	5,6 ± 1,6
	ЧВД аффективного класса	3,9 ± 0,3	3,4 ± 1,0
	РИБ общий	20,5 ± 2,9	17,0 ± 3,7
	РИБ сенсорного класса	14,4 ± 2,2	11,2 ± 1,2
	РИБ аффективного класса	6,9 ± 0,8	5,8 ± 1,4

Примечание. *p < 0,05.

Согласно данным таблицы, в остром периоде заболевания, согласно опроснику ВАШ, интенсивность боли у женщин и мужчин достоверно не различалась и характеризовалась как сильная. По опроснику Pain Detect женщины и мужчины оценили свою боль как выраженную с высоким вероятным невропатическим компонентом. Однако женщины оценили исходный болевой синдром достоверно более высоко, чем мужчины (p = 0,02). По данным РМБО в оценке болевого синдрома достоверных различий между мужчинами и женщинами получено не было, однако имелась тенденция к увеличению как сенсорных, так и аффективных показателей опросника в группе женщин.

Оценка психологического статуса женщин и мужчин в остром периоде заболевания представлена в табл. 2.

Таблица 2

Психологический статус женщин и мужчин по данным психологических опросников в остром периоде заболевания

Опросники	Женщины (n = 30)		Мужчины (n = 30)
Опросник Освестри	Ограничение жизнедеятельности – %	43,7 ± 3,8	44,5 ± 6,3
Опросник Спилбергера	Реактивная тревожность, балл	50,3 ± 1,7	52,3 ± 1,6
	Личностная тревожность, балл	48,9 ± 1,7	47,1 ± 2,2
Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности	Шкала ипохондрии, Т	77,4 ± 2,4	70,8 ± 3,1*
	Шкала депрессии,Т	62,6 ± 2,7	55,5 ± 5,2*
	Шкала истерии,Т	63,9 ± 2,4	56,1 ± 4,9*
	Шкала психопатии,Т	42,6 ± 2,7	37,1 ± 5,8
	Шкала параноальности, Т	41,9 ± 4,9	37,3 ± 4,0*
	Шкала психастении,Т	62,6 ± 1,8	59,1 ± 5,1
	Шкала шизоидности, Т	57,8 ± 1,5	51,8 ± 4,3

Примечание. *p < 0,05.

В остром периоде заболевания нарушение жизнедеятельности по опроснику Освестри как у женщин, так и у мужчин не различалось и характеризовалось как сильное. У мужчин и женщин выявлялся одинаково высокий уровень реактивной

и личностной тревожности. При исследовании личностных особенностей выявлен высокий уровень ипохондрии, выходящий за пределы нормативного коридора в обеих группах, достоверно более выраженный в группе женщин ($p = 0,02$). Значения шкал депрессии, истерии, параноидальности в обеих группах находились в пределах нормативного коридора, при этом средние значения этих параметров в группе женщин были достоверно выше, чем в группе мужчин ($p = 0,03$).

Таким образом, до курса лечения оценка болевого синдрома по ВАШ и РМБО мужчинами и женщинами не различалась. Однако по опроснику боли Pain Detect женщины более высоко оценивали имеющийся болевой синдром. Психологический статус у женщин и мужчин характеризовался одинаково высокой реактивной и личностной тревожностью. Патологическое беспокойство за состояние своего физического здоровья, неудовлетворенность, склонность к волнениям, неустойчивость эмоционального состояния, склонность к застреванию на негативных эмоциях выявлены в обеих группах, при этом достоверно более выраженные изменения, указывающие на нарушение социальной адаптации по типу «бегства в болезнь», отмечены в группе женщин.

После курса лечения с применением внутрикостных блокад все пациенты отметили улучшение самочувствия в виде уменьшения болевого синдрома в спине и нижних конечностях. Как у женщин, так и у мужчин объективно уменьшилась болезненность остистых отростков и паравертебральных точек на поясничном уровне, уменьшились мышечно-тонические проявления, симптом натяжения Ласега на стороне боли не вызывался.

Остаточная боль пациентами-женщинами характеризовалась такими словами-дескрипторами, как давящая, тянущая, тупая, растягивающая, саднящая. Отмечалось, что боль утомляет, вызывает чувство тревоги, раздражает. Оценивалась как боль-помеха, умеренная.

Боль после курса лечения пациентами-мужчинами характеризовалась как давящая, ноющая, вызывающая чувство тревоги, оценивалась как слабая.

Данные оценки болевого синдрома женщинами и мужчинами после лечения изложены в табл. 3.

Таблица 3

Оценка болевого синдрома женщинами и мужчинами по данным опросников Pain Detect и РМБО в период ремиссии заболевания

Опросники боли		Женщины ($n = 30$)	Мужчины ($n = 30$)
ВАШ (балл)		3,3 ± 0,4	3,2 ± 0,5
Pain Detect (баллы)		24,3 ± 2,2	13,5 ± 1,9*
РМБО	ЧВД общее	6,9 ± 1,1	2,2 ± 1,3*
	ЧВД сенсорного класса	4,3 ± 0,6	1,6 ± 0,7*
	ЧВД аффективного класса	2,7 ± 0,4	0,8 ± 0,3*
	РИБ общий	12,9 ± 2,3	2,8 ± 1,2*
	РИБ сенсорного класса	9,2 ± 1,8	2,0 ± 0,9*
	РИБ аффективного класса	3,5 ± 0,6	0,8 ± 0,3*

Примечание. *$p < 0,05$.

После курса лечения, в период ремиссии заболевания, согласно опроснику ВАШ, интенсивность боли у женщин и мужчин достоверно не различалась и характеризовалась как слабая. Однако, согласно опроснику Pain Detect, женщины оценили свою боль как умеренно выраженную, сохранялся высокий вероятный невропатический компонент боли. Мужчины оценили свою боль как слабую с неопределенным нейропатическим компонентом ($p = 0,03$). Качественные показатели при выборе определений боли для мужчин и женщин различались. Женщины при оценке боли выбирали достоверно больше число слов-дескрипторов боли, чем мужчины, и отмечали более высокий ранговый индекс боли как сенсорного, так и аффективного классов ($p = 0,04$).

Для мужчин было характерно употребление значительно меньшего количества как сенсорных, так и эмоционально-аффективных слов-дескрипторов боли с меньшим ранговым индексом боли ($p = 0,03$).

Оценка психологического статуса женщин и мужчин после лечения представлена в табл. 4.

После курса лечения показатели ограничения жизнедеятельности уменьшились как у женщин, так и у мужчин, нарушение

жизнедеятельности характеризовалось, как умеренное в обеих группах. По данным теста Спилбергера, как у женщин, так и у мужчин уровень реактивной тревожности снизился и характеризовался как умеренный. Значение личностной тревожности в группе женщин характеризовалось как выраженное и достоверно отличалось от значения показателя личностной тревожности в группе мужчин, ($p = 0,02$).

Таблица 4

Психологический статус женщин и мужчин по данным опросников в период ремиссии заболевания

Опросники		Женщины ($n = 30$)	Мужчины ($n = 30$)
Опросник Освестри	Ограничение жизнедеятельности – %	28,4 ± 3,4	27,7 ± 6,8
Опросник Спилбергера	Реактивная тревожность, балл	44,3 ± 1,7	43,3 ± 1,6
	Личностная тревожность, балл	46,4 ± 1,6	40,2 ± 2,2*
Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности	Шкала ипохондрии, Т	67,1 ± 3,5	64,1 ± 5,2*
	Шкала депрессии, Т	67,7 ± 3,7	53,0 ± 6,3*
	Шкала истерии,Т	53,8 ± 3,0	47,2 ± 4,9*
	Шкала психопатии, Т	38,6 ± 1,8	36,1 ± 5,1
	Шкала параноальности, Т	34,5 ± 2,7	28,0 ± 4,3*
	Шкала психастении, Т	58,0 ± 2,5	55,1 ± 4,0
	Шкала шизоидности, Т	50,8 ± 3,5	48,8 ± 3,3

Примечание. *$p < 0,05$.

При исследовании личностных особенностей после лечения уровень ипохондрии в обеих группах вернулся в пределы нормативного коридора, но сохранялся достоверно более выраженный в группе женщин ($p = 0,01$). Значения шкал депрессии, истерии, параноальности в обеих группах снизились в пределах нормативного коридора, однако средние значения этих параметров в группе женщин были достоверно выше, чем в группе мужчин ($p = 0,03$).

Таким образом, в период ремиссии заболевания оценка болевого синдрома по ВАШ мужчинами и женщинами не различалась. Однако по РМБО и опроснику боли Pain Detect женщины более высоко оценивали имеющийся остаточный болевой синдром, чем мужчины. Психологический статус у женщин и мужчин характеризовался снижением уровня реактивной тревожности. Уровень личностной тревожности в группе мужчин снижался, а в группе женщин сохранялся высоким. Патологическое беспокойство за состояние своего физического здоровья, неудовлетворенность, склонность к волнениям, неустойчивость эмоционального состояния, склонность к застреванию на негативных эмоциях уменьшились в обеих группах, все показатели вернулись в границы нормативного коридора, но в группе женщин акцентуации личности были более выражены и характеризовались наличием психосоматической предиспозиции.

Полученные нами результаты подтверждают выводы многочисленных клинических исследований о том, что женщины более чувствительны к боли [1, 3, 8]. Анализ различий эмоционально-аффективного отношения к боли выявил, что мужчины и женщины существенно отличаются в выражении своих ощущений и негативных эмоций, сопутствующих хроническому болевому синдрому в спине и ногах. Как в остром периоде заболевания, так и в период ремиссии женщины проявляют более выраженную аффективную реакцию при описании переживания болей. Личностные особенности женщин проявляются тревожно-мнительными и истероидными чертами. На фоне выраженной тревожности у этих больных обнаруживаются склонность драматизировать ситуацию, преувеличивать значимость проблем в такой степени, что это приводит к нарушению адаптации и более выраженным переживаниям в описании болевого синдрома. В период стихания обострения и улучшения общего самочувствия женщин интенсивнось болевого синдрома и нарушение жизнедеятельности уменьшаются на 40–50 % от исходного уровня, личностная тревожность сохраняется на высоком уровне, а психологический профиль сохраняет те же ведущие тенденции психосоматической предиспозиции.

Мужчины, напротив, проявляли некоторую эмоциональную сдержанность при переживании боли. Личностные особенности мужчин также проявлялись тревожно-мнительными чертами. На фоне тревожности у мужчин обнаруживалась склонность несколько преувеличивать значимость

проблем, но это не приводило к нарушению адаптации, проявляясь лишь как акцентуации личности. В период ремиссии заболевания интенсивность болевого синдрома и нарушение жизнедеятельности снижались, тревожность уменьшалась, личностный профиль характеризовался снижением напряжения и внутреннего конфликта. Таким образом, при описании переживания болевого ощущения женщины выбирают большее по сравнению с мужчинами количество сенсорных и эмоционально-аффективных дескрипторов. Переживание и оценка боли в спине женщинами выражается в излишне эмоциональном подходе, что приводит к нарушению социальной адаптации. Регресс болевого синдрома в спине и нижних конечностях у мужчин приводит к снижению сопутствующих аффективных и личностных расстройств в значительно большей степени, чем у женщин.

Работа выполнена по плану НИР РУДН, тема № 031703-2-693, при поддержке гранта РФФИ № 12-06-00146-а.

Список литературы

1. Голубев В.Л., Вейн А.М., Данилов Ал.Б. Гендер и боль//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 10. – С. 72–74.

2. Григорьева В.Н. Психосоматические аспекты нейрореабилитации. Хронические боли. – Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2004. – 420 с.

3. Кравченко Л.М. Гендерные различия при описании пациентами болевых ощущений (на материале немецкого языка) // Вестник Волгоградского гос. университета. – Сер 2., Языкозн., – № 2 (14). – С. 93–95.

4. Курушина О.В., Барулин А.Е. Боль в спине: гендерные особенности//Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 477–481.

5. Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Яковлев М.В. Оценка качества жизни у пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза при применении внутрикостных блокад//Технологии живых систем. – 2012. – Т.9, № 7. – С. 54–59.

6. Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia / E. Fernandez-Liz, P. Modamio, A. Catalan [et al.] // Spain. Br. J. Clin Pharmacol. – 2008. – Vol. 65. – P. 407–417.

7. Frot M., Feine J.S., Bushnell M.C. Sex differences in pain perception and anxiety: a psycophysical study with topical capsaicin // Pain. – 2004. – Vol. 108. – P. 230–236.

8. Wijnhoven H.A., de Vet H.C., Picavet H.S. Sex differences in consequences of musculoskeletal pain // Spine. – 2007. – Vol. 32. – P. 1360–1367.

References

1. Golubev V.L., Vejn A.M., Danilov Al.B. Gender i bol'. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2005. no 10. pp. 72–74.

2. Grigor'eva V.N. Psihosomaticheskie aspekty nejroreabilitacii. Hronicheskie boli. Nizhnij Novgorod, Izd-vo NizhGMA. 2004. 420 p.

3. Kravchenko L.M. Gendernye razlichija pri opisanii pacientami bolevyh oshhushhenij (na materiale nemeckogo jazyka). Vestnik Volgogradskogo gos. Universiteta. Ser 2. Jazykozn., no 2 (14). pp. 93–95.

4. Kurushina O.V., Barulin A.E. Bol' v spine: gendernye osobennosti. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012. 8, no 2.p. 477–481.

5. Sokov E.L., Kornilova L.E., Jakovlev M.V. Ocenka kachestva zhizni u pacientov s nevrologicheskimi projavlenijami pojasnichnogo osteohondroza pri primenenii vnutrikostnyh blokad.Tehnologii zhivyh sistem. 2012.9. no 7. pp. 54–59.

6. Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia / E. Fernandez-Liz, P. Modamio, A. Catalan [et al.] // Spain. Br. J. Clin Pharmacol. 2008. Vol. 65. pp. 407–417.

7. Frot M., Feine J.S., Bushnell M.C. Sex differences in pain perception and anxiety: a psycophysical study with topical capsaicin // Pain. 2004. Vol.108. pp. 230–236.

8. Wijnhoven H.A., de Vet H.C., Picavet H.S. Sex differences in consequences of musculoskeletal pain // Spine. 2007. Vol. 32. pp. 1360–1367.

Рецензенты:

Филимонов В.А., д.м.н., профессор кафедры неврологии института повышения квалификации ФМБА, заведующий 2 неврологическим отделением ФГБУЗ КБ№ 119 ФМБА, г. Химки;

Марилов В.В., д.м.н., заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 616.381-002-092.99-085.27:[547.461.42:547.854]:615.849.19

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ С 5-ОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

Срубилин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А., Исаков И.Д., Ряховский А.Е., Исакова А.В.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России», Уфа, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Цель работы состояла в исследовании влияния низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) и комплекса янтарной кислоты (ЯК) с 5-окси-6-метилурацилом, применяемых раздельно и комбинированно, на содержание стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови и моче, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы печени при экспериментальном перитоните. Эксперименты проведены на крысах-самцах, у которых моделировали перитонит путем внутрибрюшинного введения 10% каловой взвеси в дозе 1,0 мл на 100 г массы. Использовали импульсное низкоинтенсивное лазерное излучение аппаратом АЛТ «Матрикс» на область проекции печени и хвостовой вены. Комплексное соединение ЯК с 5-окси-6-метилурацилом уменьшает образование супероксидного анион-радикала, обладает противогипоксической активностью. При развитии воспалительного процесса в брюшной полости усиливаются окислительные процессы в печени, что при недостаточности системы антиоксидантной защиты ведет к развитию «окислительного и нитрозилирующего стресса». Лечебная санация брюшной полости не обеспечивает коррекцию возникших нарушений. Применение НИЛИ в инфракрасной и красной области и комплекса ЯК с 5-окси-6-метилурацилом оказывает гепатопротекторное действие, влияя на нарушенное прооксидантно-антиоксидантное равновесие раньше и в большей степени, чем их раздельное применение. Данные эксперимента дают основание считать, что использование при перитоните комбинированной терапии, включающей лазерное излучение и комплекс ЯК с 5-окси-6-метилурацилом, патогенетически обосновано.

Ключевые слова: перитонит, лазерное излучение, янтарная кислота, оксид азота, перекисное окисление липидов

PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF LOW INTENSIVE LASER RADIATION AND COMPLEX COMPOUND OF SUCCINIC ACID WITH 5-OXY-6-METHYLURACIL IN EXPERIMENTAL PERITONITIS

Srubilin D.V., Enikeyev D.A., Myshkin V.A., Isakov I.D., Ryahovsky A.E., Isakova A.V.

Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

The purpose of work consisted in research of influence of the low-intensive laser radiation (LILR) and a succinic acid (SA) complex with 5-oxy-6-methyluracil, applied separately and is combined, on the maintenance of stable metabolites of oxide of nitrogen in plasma of blood and urine, indicators of lipid peroxidation and antioxidant system of a liver at experimental peritonitis.Experiments were carried on rats males in which peritonitis was simulated via intraperitoneal administration of 10% fecal suspension in a dose of 1,0 ml per 100 g weight. Impulse low intensive laser radiation (LILR) was applied on the projected site of the liver and tail vein using the «Matrix» device. Complex compound of SA with 5-oxy-6-methyluracil reduces education superoxidic radical anion, possesses antihypoxemic activity. With the development of inflammation in the abdominal cavity enhanced oxidative processes in the liver, with insufficient antioxidant defense system leads to the development of «oxidative stress and nitroziliruyuschego». Medical treatment of the abdominal cavity does not correct the types of damage produced. Application of LLLT in the red and infrared region and complex SA with 5-hydroxy-6-methyluracil has hepatoprotective effect, affecting impaired prooxidant-antioxidant balance, earlier and to a greater extent than their separate use. The experimental data give reason to believe that the use of combination therapy with peritonitis, including laser radiation and complex SA with 5-hydroxy-6-methyluracil pathogenetically justified.

Keywords: peritonitis, laser radiation, succinic acid, nitric oxide, lipid peroxidation

Развитие перитонита сопровождается выраженным эндотоксикозом, патогенетические механизмы которого изучены недостаточно. В последние годы внимание исследователей при критических состояниях и при перитоните в частности уделяется изучению механизмов возникновения эндотелиальной дисфункции в результате нарушения продукции оксида азота, который имеет лишний электрон, что обусловливает его высокую химическую реактивность. Одно из ведущих мест в развитии общих и местных нарушений в системе гомеостаза при перитоните занимают активные формы кислорода. Основными повреждающими факторами становятся супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал и перекись водорода, а мишенью их патогенного действия являются полиненасыщенные жирные кислоты мембранных фосфолипидов [3, 6, 8, 12].

Патогенетический подход к терапии любого состояния, основанный на изучении

его молекулярных механизмов, является одним из наиболее перспективных в повышении эффективности лечения. В этой связи помимо традиционных методов коррекции гомеостаза при перитоните обоснованным представляется введение в комплексное лечение фармакологических препаратов с антигипоксическим и антиоксидантным механизмами действия, а также некоторые субстраты окисления [3, 8]. Среди последних наиболее многообразные возможности в плане метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма дает янтарная кислота и препараты на ее основе. В этой связи заслуживает внимание новое соединение – комплекс янтарной кислоты (ЯК) с 5-гидрокси-6-метилурацилом, антиоксидантная и антигипоксическая активность которого была показана нами ранее [11, 14].

В медицинской практике в последние годы все шире применяют низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ). Анализ литературных данных свидетельствует, что НИЛИ оказывает противовоспалительный и спазмолитический эффект, купирует болевой синдром, активизирует иммунную систему, микроциркуляцию, способствует коррекции метаболических нарушений [1, 2, 4, 10]. Однако следует отметить, что до настоящего времени не систематизированы представления о молекулярно-клеточных механизмах лазерного воздействия на биосистемы. Многие аспекты, касающиеся механизмов действия лазерного излучения в инфракрасном спектре, на сегодняшний день остаются неясными. Поэтому мы сочли важным необходимость дальнейшей детализации эффектов действия лазерного излучения на некоторые звенья патогенеза перитонита для более обоснованного его применения.

Печень оказывается первым органом-мишенью, на который приходится основной удар токсемии. Являясь органом с высокой энергетической потребностью и интенсивным окислительным метаболизмом, печень в условиях окислительного стресса подвержена значительным нарушениям [13]. Именно развивающаяся печеночная недостаточность представляет наибольшую опасность и является причиной высокой летальности. Между тем в настоящее время остаются малоизученными некоторые патофизиологические вопросы морфофункциональных расстройств печени при перитоните в аспекте коррекции их препаратами, обладающими антиоксидантным и антигипоксическим действием с использованием сочетанного импульсного низкоинтенсивного лазерного излучения в инфракрасной и красной области.

В связи с этим целью нашего исследования было изучение влияния раздельного и комбинированного применения низкоинтенсивного лазерного излучения и комплекса янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом на динамику содержания стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови и моче, динамику показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы печени при экспериментальном перитоните.

Материалы и методы исследования

Проведены эксперименты с использованием 83 белых половозрелых, неинбредных крыс-самцов массой 220–250 г. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.83 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.03 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Правила по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных». Перитонит у животных воспроизводили путем внутрибрюшинного введения 10% каловой взвеси в дозе 1,0 мл на 100 г массы. Через 8 часов после введения каловой взвеси у всех животных развивались симптомы перитонита: вялость, заторможенность, отказ от пищи, учащенное дыхание, вздутие живота. Животным контрольной группы (n = 5) внутрибрюшинно вводили стерильный физиологический раствор в той же дозировке. На животных 1-й группы (n = 6) изучали изменения, происходящие при самостоятельном динамическом развитии перитонита. У крыс 2, 3, 4 и 5 групп с целью лечения перитонита через 8 часов после введения каловой взвеси выполняли лапаротомию, оценивали возникшие патологические изменения в брюшной полости и санировали ее.

В течение эксперимента все группы животных при остром перитоните получали подкожно физиологический раствор в суточной дозе 40 мл на кг. Животные третьей группы также получали курс сочетанного воздействия импульсного НИЛИ с длиной волны 0,63 и 0,89 мкм. Использовался аппарат АЛТ «Матрикс» с зеркальной насадкой для воздействия в области печени контактной методикой (0,89 мкм, импульсная мощность 7 Вт, частота 80 Гц, доза 0,01 Дж/см^2) и акупунктурной насадкой для надвенного облучения крови в области хвостовой вены (0,63 мкм, импульсная мощность 5 Вт, частота 80 Гц, доза 0,012 Дж/см^2). В четвертой группе дополнительно для фармакологической коррекции применяли комплексное соединение янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом, синтезированное по методике, разработанной в Институте органической химии УНЦ РАН д.х.н. В.П. Кривоноговым. Антиоксидант вводили внутрибрюшинно в режиме монотерапии в дозе 50 мг/кг ежедневно с интервалом 12 часов. В пятой экспериментальной группе животные получали комбинированную терапию, включающую лазерное излучение и комплекс янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом. Животных 2, 3, 4, 5 групп выводили из эксперимента на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции, животных 1 группы через 12, 24, 48 часов (по 6 животных в исследуемые сроки). Для обезболивания использовали эфир для наркоза. Выводили животных из опыта путем

декапитации. Объектом биохимических исследований служили печень и плазма крови.

Для изучения состояния процессов липопероксидации использовали метод прямой спектрофотометрии. Принцип метода заключается в выделении нативных жирных кислот путем экстракции смесью равных объемов гептана и изопропанола с последующим измерением оптической плотности проб изопропаноловой фазы липидного экстракта при длинах волн 220, 232 нм. Поглощение при данных длинах волн отражает содержание изолированных двойных связей (ИДС) и диеновых конъюгатов (ДК) соответственно [5]. Степень окисленности (СО) липидов определяли по соотношению величины светопоглощения липидного экстракта при 232 нм к ее величине при 220 нм. Для определения малонового диальдегида (МДА) использовали метод M. Mihara (1980), заключающийся в образовании окрашенного комплекса при взаимодействии продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с тиобарбитуровой кислотой, с помощью стандартного набора фирмы «Агат-Мед» (Россия).

Одновременно с процессами ПОЛ определяли активность ферментов антиоксидантной защиты: каталазы [7], супероксиддисмутазы [15], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [16]. Систему водорастворимых антиоксидантов оценивали, определяя содержание церулоплазмина (ЦП) в плазме крови, учитывая его способность окислять р-фенилендиамин с образованием окрашенного комплекса, а также определяя количество восстановленного глутатиона (ГSH) в печени, учитывая его способность реагировать с избытком аллоксана с образованием соединения, имеющего максимум поглощения при длине волны 305 нм.

Полученные параметры ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) были использованы для вычисления коэффициента ПОЛ/АОС по формуле:

К = (ДКi/ДК*n*×МДАi/МДА*n*×СОi/СО*n*)/(ЦПi/ЦП*n*×ГSHi/ГSHn),

где *i* – уровень исследуемого параметра у крысы с перитонитом; *n* – уровень исследуемого параметра при физиологической норме.

О содержании оксида азота в плазме крови и моче судили по количеству стабильных конечных метаболитов NO, а именно $NO_2^- + NO_3^-$ (UNO_X). Принцип метода заключается в одномоментном восстановлении нитратов в нитриты в присутствии VCl_3 и реакции диазотирования образовавшимся нитритом сульфаниламида с развитием розовой окраски [9]. Определение концентрации UNO_X в моче проводили с учетом объема последней за 12 часов.

Обработку полученных результатов проводили с применением методов вариационной статистики. После проверки нормальности распределения изучаемых параметров в сравниваемых группах определяли средние величины (M), ошибку средних величин (m). Оценку достоверности проводили по критерию Стьюдента (t). Минимальный уровень статистической значимости различий верифицировали при $p < 0,05$. Математическую обработку выполняли на компьютере с применением программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждения

Исследование суммарного содержания нитратов и нитритов (UNO_X), в плазме крови крыс 1-й группы, как следует из данных табл. 1, выявило существенное отклонение данных показателей по сравнению с контрольной группой. Уровень метаболитов NO через 12 часов после моделирования перитонита увеличивался в 6,55 раза ($p < 0,05$), в дальнейшем их концентрация несколько снижалась, оставаясь выше исходных показателей. Крысы первой группы при самостоятельном динамическом развитии перитонита погибали в течение 50–60 часов.

По мере развития воспалительного процесса в брюшной полости происходит накопление продуктов ПОЛ в ткани печени. Содержание диеновых конъюгатов гидроперекиси ненасыщенных жирных кислот, являющихся первичными молекулярными продуктами ПОЛ, у крыс первой группы увеличивается на 82,1% ($p < 0,05$) через 12 часов, и несколько снижается на 2-е сутки. Максимальное накопление МДА наблюдается на 2-е сутки эксперимента, увеличиваясь на 256,6% ($p < 0,05$). Обращает внимание, что высокому содержанию МДА на 2 сутки соответствуют относительно сниженные показатели ДК, что находит свое отражение в коэффициенте МДА/ДК, равному 232,6 ± 13,4 ($p < 0,05$), по которому в определенной степени можно судить об общей направленности и интенсивности процессов свободно-радикального окисления и характеризовать функциональное состояние антиоксидантной системы. Данный показатель свидетельствует об интенсивном переходе первичных в промежуточные и конечные продукты ПОЛ.

Защита от реакционных радикальных метаболитов в клетке обеспечивается антиоксидантными ферментами, которые сводят к минимуму концентрацию супероксидного радикала, перекиси водорода и резко уменьшают образование наиболее токсичного радикала $OH^{\bullet}$. Полнота антиоксидантной защиты обеспечивается совместным действием супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, так как при дисмутации супероксидного радикала образуется биологически активный интермедиант кислорода – перекись водорода, разрушаемая каталазой и пероксидазой. По результатам проведенных исследований, активность каталазы и СОД у крыс 1-й группы прогрессивно уменьшалась к 2-м суткам эксперимента соответственно на 44% ($p < 0,05$) и 35,8% ($p < 0,05$). Известно, что избыток перекиси водорода в присутствии Fe^{+2} разрушается с образованием гидроксильного радикала. Для детоксикации двухвалентного железа в организме существует целая система окисления и связывания ионов железа.

В плазме крови эта система представлена церулоплазмином, который окисляет Fe^{+2} до Fe^{+3} кислородом без образования свободных радикалов, а также обладает способностью к дисмутации супероксидных радикалов. Церулоплазмин представляет собой медьсодержащий гликопротеид глобулиновой фракции сыворотки крови, синтезируемый главным образом в печени. Важно отметить его активную роль в транспорте меди, которая необходима для синтеза СОД. В результате проведенных исследований установлено снижение активности церулоплазмина у животных 1-й группы, достигающее ко 2 суткам наблюдения 52,5 % ($p < 0,05$). Данное обстоятельство может быть объяснено печеночной недостаточностью в результате нарастания эндогенной интоксикации, что согласуется с работами других авторов, которые отмечали снижение содержания ЦП при длительной воспалительной токсемии [17]. При изучении изменений в системе «ПОЛ – антиоксидантная активность» важна не столько оценка абсолютных величин отдельных показателей, сколько их соотношение, представленное виде коэффициента ПОЛ/АОС**,** отражающего состояние окислительного стресса [6]. При сохранении баланса в системе «ПОЛ-АОС» коэффициент К = 1,0. По результатам исследования у животных 1-й группы в 1-е сутки коэффициент увеличивается до 12,1 ($p < 0,05$), на 2-е – до 15,1 ($p < 0,05$). Значительное повышение коэффициента свидетельствует о выраженной недостаточности эндогенной коррекции ПОЛ.

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты в печени и содержание стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови и моче у крыс 1 группы при самостоятельном динамическом развитии перитонита (M ± m)

Исследуемый показатель	Интактные животные ($n = 6$)	Значение показателей на этапах исследования (от момента моделирования)		
		12 часов	24 часа	48 часов
ДК, (λ = 232) усл.ед. на 1 г ткани	1,9 ± 0,18	3,46 ± 0,27*	3,99 ± 0,33*	3,1 ± 0,25*
ИДС, (λ = 220) усл.ед. на 1 г ткани	6,4 ± 0,2	7,9 ± 0,34*	8,64 ± 0,45*	8,32 ± 042*
МДА мкмоль на 1 г ткани	281 ± 14	356,9 ± 27	542,3 ± 41*	721 ± 53*
СОД, усл.ед. на 1 мг белка	41,1 ± 2,5	39,9 ± 3,3	33,4 ± 2,9	26,4 ± 1,3*
Каталаза, мМоль в мин на 1 мг белка	214,8 ± 6,2	197,8 ± 7,1	156,1 ± 6,8*	120,3 ± 8,6*
Г6ФДГ, нМоль в мин на мг белка	54,6 ± 2,6	66,7 ± 3,5*	49,2 ± 5,3	29,5 ± 1,2*
Восстановленный глютатион, мг %	149 ± 5,3	143,8 ± 6,3	116,9 ± 4,7*	83,2 ± 3,2*
Церулоплазмин, мг %	11,9 ± 0,07	12,8 ± 0,6	7,74 ± 0,5*	5,65 ± 0,3*
Коэффициент МДА/ДК	147,9 ± 4,4	103,1 ± 5,2*	135,9 ± 4,7	232,6 ± 13,4*
Коэффициент ПОЛ/АОС	1,0 ± 0,1	0,98 ± 0,1	12,2 ± 1,3*	15,1 ± 1,4*
Содержание UNO_x в плазме крови, мкмоль/л	17,6 ± 0,7	115,3 ± 6,5*	65,3 ± 3,6*	45,7 ± 2,9*
Содержание UNO_x в моче, мкмоль/12 часов	88,9 ± 6,4	127,4 ± 9,2*	95,7 ± 10,1	103,5 ± 7,8

Примечание: * – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными.

Необходимо учитывать, что повышение уровня оксида азота способствует повреждающему действию продуктов свободно-радикального окисления. Значительное снижение активности СОД к 2 суткам развития перитонита, а также усиленное образование оксида азота способствуют образованию пероксинитрита, который является интегрирующим звеном окислительного стресса, обладает большой реакционной способностью, повреждая клеточные структуры и нарушая функцию печени. Снижение концентрации оксида азота в плазме крови перед гибелью крыс можно связать с тем, что он вступал в сопряженную реакцию с супероксид-анионом. Образование пероксинитрита в значительной степени зависит от редокс-состояния клетки, которое определяется соотношением восстановленных и окисленных форм соединений: восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона; НАДН и НАД+; НАДФН и НАДФ+. Schafer F. и Buettner G. полагают, что редокс-потенциал сопряженных окислительно-восстановительных реакций, протекающих в клетке, в соответствии с уравнением Нернста определяется восстанавливающей способностью субстратов этих редокс-пар и величиной половинного восстановительного потенциала клетки. Половинный восстановительный потенциал клетки в значительной мере зависит от концентрации в ней восстановленного глутатиона [19]. В проведенных исследованиях у крыс 1 группы отмечалось снижение активности Г6ФДГ на 46 % ($p < 0,05$), а также содержания восстановленного глутатиона 44,2 % ($p < 0,05$) на 2 сутки перитонита.

Таблица 2

Влияние НИЛИ, комплекса ЯК с 5-окси-6-метилурацилом и их комбинированного применения на показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты в печени и содержание стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови и моче у крыс при перитоните (M ± m)

Исследуемый показатель	Интактные животные (n = 6)	Группы животных (n = 18 в группе)	Значение показателей на этапах исследования (от момента моделирования)		
			1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки
ДК, (λ = 232) усл.ед. на 1 г ткани	1,9 ± 0,18	2-я группа	3,71 ± 0,15*	2,95 ± 0,12*	3,32 ± 0,19*
		3-я группа	3,82 ± 0,19*	2,83 ± 0,21*	2,72 ± 0,18*^
		4-я группа	3,63 ± 0,12*	3,04 ± 0,14*	2,56 ± 0,13*^
		5-я группа	3,72 ± 0,14*	2,45 ± 0,11*^	2,21 ± 0,15^
ИДС, (λ = 220) усл.ед. на 1 г ткани	6,4 ± 0,2	2-я группа	8,72 ± 0,65*	8,15 ± 0,73*	8,42 ± 0,64*
		3-я группа	9,09 ± 0,57*	7,36 ± 0,64	6,83 ± 0,43
		4-я группа	8,93 ± 0,82*	7,27 ± 0,55	6,86 ± 0,52
		5-я группа	9,67 ± 0,75*	6,86 ± 0,43	6,63 ± 0,41^
МДА мкмоль на 1 г ткани	281 ± 14	2-я группа	535,3 ± 23,1*	449,4 ± 27,8*	577,7 ± 25,4*
		3-я группа	531,3 ± 19,3*	355,5 ± 15,2*^	439,8 ± 17,2*^
		4-я группа	548,8 ± 31,2*	402,5 ± 17,8*	317,0 ± 21,1^
		5-я группа	391,0 ± 24,3*^	345,3 ± 21,4*^	315,5 ± 13,3^
СОД, усл.ед. на 1 мг белка	41,1 ± 2,5	2-я группа	48,2 ± 2,9	50,8 ± 2,5*	31,7 ± 2,6*
		3-я группа	53,4 ± 1,8*	52,2 ± 1,3*	53,8 ± 1,5*^
		4-я группа	43,9 ± 2,3	38,1 ± 1,7^	39,4 ± 1,4^
		5-я группа	44,3 ± 1,9	39,8 ± 2,6^	42,6 ± 2,7^
Каталаза, мМоль в мин на 1 мг белка	214,8 ± 6,2	2-я группа	181,3 ± 9,6*	174,5 ± 12,2*	153,7 ± 5,1*
		3-я группа	178,6 ± 11,2*	256,8 ± 9,3*^	210,7 ± 7,5^
		4-я группа	181,9 ± 7,1*	190,3 ± 6,4*	174,7 ± 8,2*
		5-я группа	185,1 ± 8,6*	234,6 ± 7,8^	219,7 ± 9,1^
Г6ФДГ, нМоль в мин на мг белка	54,6 ± 1,6	2-я группа	49,1 ± 1,7*	52,2 ± 2,2	37,1 ± 1,4*
		3-я группа	56,9 ± 1,9^	48,2 ± 1,4*	41,6 ± 1,3*
		4-я группа	48,7 ± 1,3*	52,3 ± 1,1	57,2 ± 2,3^
		5-я группа	52,1 ± 2,1	63,5 ± 1,9*^	70,9 ± 2,7*^
Восстановленный глютатион, мг%	149 ± 5,3	2-я группа	133,9 ± 6,2	129,1 ± 9,7	106,8 ± 7,3*
		3-я группа	143,2 ± 5,6	134,1 ± 4,7	115,9 ± 5.5*
		4-я группа	139,1 ± 6,9	165,8 ± 3,3*^	155,7 ± 4,7^
		5-я группа	139,7 ± 6,1	196,7 ± 5,3*^	181,8 ± 7,1*^
Церулоплазмин, мг%	11,9 ± 0,07	2-я группа	13,7 ± 0,4*	9,7 ± 0,6*	8,6 ± 0,5*
		3-я группа	12,8 ± 0,3*	10,4 ± 0,5*	9,5 ± 0,4*
		4-я группа	14,5 ± 0,7*	13,7 ± 0,5*^	13,3 ± 0,3*^
		5-я группа	14,3 ± 0,4*	12,2 ± 0,4^	12,7 ± 0,3^
Коэффициент МДА/ДК	147,9 ± 4,4	2-я группа	144,3 ± 6,4	152,3 ± 5,5	174,0 ± 4,9*
		3-я группа	139,1 ± 3,3	125,6 ± 6,1*^	161,7 ± 5,8
		4-я группа	151,2 ± 4,2	132,4 ± 5,1^	123,8 ± 6,1*^
		5-я группа	105,1 ± 3,4*^	140,9 ± 5,7	142,8 ± 4,3^
Коэффициент ПОЛ/АОС	1,0 ± 0,1	2-я группа	5,29 ± 0,42*	4,4 ± 0,61*	9,3 ± 1,12*
		3-я группа	5,33 ± 0,31*	3,14 ± 0,42*	5,0 ± 0,61*^
		4-я группа	4,62 ± 0,27*	2,59 ± 0,22*^	1,66 ± 0,13*^
		5-я группа	3,16 ± 0,13*^	1,47 ± 0,12*^	1,03 ± 0,11^
Содержание UNO_X в плазме крови, мкмоль/л	17,6 ± 0,4	2-я группа	95,3 ± 5,5*	49,3 ± 4,1*	65,7 ± 4,8*
		3-я группа	77,4 ± 4,2*^	41,6 ± 3,2*	36,5 ± 2,5*^
		4-я группа	83,7 ± 5,9*	34,1 ± 1,9*^	29,7 ± 1,9*^
		5-я группа	55,3 ± 3,9*^	43,6 ± 2,1*	24,8 ± 1,6*^
Содержание UNO_X в моче, мкмоль/12 часов	88,9 ± 6,5	2-я группа	127,4 ± 10,1*	195,7 ± 13,4*	93,5 ± 12,7
		3-я группа	139,7 ± 8,6*	238,9 ± 9,1*^	290,7 ± 13,1*^
		4-я группа	143,5 ± 10,9*	192,1 ± 8,6*	171,9 ± 7,5*^
		5-я группа	155,1 ± 11,3*	270,7 ± 9,3*^	163,8 ± 7,4*^

Примечание: * – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными.

^ – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со 2-й группой на определенные сутки эксперимента

У крыс 2-й группы, как следует из данных табл. 2, проведенная лечебная санация брюшной полости значительно не изменила содержание оксида азота в плазме крови и моче, однако позволила уменьшить выраженность окислительного стресса. Накопление продуктов ПОЛ было наименьшим на 3 сутки развития перитонита. Проведенные исследования установили повышение активности СОД в печени в 1-е и 3-и сутки на 17,3% ($p > 0,05$) и 23,6% ($p < 0,05$) соответственно, что свидетельствует о мобилизации защитно-приспособительных механизмов, связанных с избыточной продукцией супероксидного аниона-радикала. Избыточная активность СОД ведет к повышенному образованию перекиси водорода. При этом, по нашим данным, не происходит параллельного увеличения активности каталазы**,** что может быть связано с повышенной концентрацией водородных ионов, приводящих к возникновению протонированных форм ферментов, обладающих измененной каталитической активностью.

В то же время на 5 сутки на фоне сохраняющегося высокого уровня продуктов ПОЛ активность мембраносвязанной СОД, ключевого компонента антиоксидантной защиты, снижалась на 22,9% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем и на 37,6% ($p < 0,05$) по сравнению с данными 3-х суток. Торможение активности СОД во многом связана с избытком перекиси водорода, накапливающимся к 5 суткам вследствие сохраняющегося дефекта каталазы и снижения активности глутатионового звена антиоксидантной защиты. В эти же сроки снижалась активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) на 32,1% ($p < 0,05$) и содержание восстановленного глутатиона на 28,3% ($p < 0,05$). Глутатион участвует как в индуцированной глутатионпероксидазной реакции, так и в поддержании восстановленного состояния сульфгидрильных групп белковых молекул, редокс-статуса аскорбата и клетки в целом. Соотношение окисленных и восстановленных форм глутатионовой системы зависит от скорости реакции пентозного цикла, ключевым ферментом которого является Г6ФДГ. Выявленные изменения со стороны глутатионопосредованной детоксикации значительно снижает резистентность клеток к цитоповреждающему действию продуктов ПОЛ, свободных радикалов. Содержание церулоплазмина, составляющего важную часть неспецефической защиты организма, остается сниженным во все сроки наблюдения. Динамика коэффициента МДА/ДК свидетельствует о постепенно нарастающем переходе первичных продуктов ПОЛ в промежуточные и конечные. Следовательно, у 2-й группы животных на фоне проведенной лечебной санации брюшной полости продолжаются окислительные процессы при истощении систем антиоксидантной защиты, что подтверждается сохраняющимся дисбалансом в системе ПОЛ-АОС. Развивающиеся окислительный и нитролизирующий стресс являются одним из основных механизмов повреждения биологических мембран.

В 3-й экспериментальной группе при дополнительном включении в терапию перитонита НИЛИ по сравнению с данными 2-й группы наблюдалось повышение активности каталазы и СОД, наиболее выраженное на 3-и сутки, что может быть связано со способностью НИЛИ активировать, ингибированную в условиях кислых pH супероксиддисмутазу за счет фотоиндуцированного депротонирования и последующего восстановления активного центра фермента. Важную роль в адсорбции излучения играет гемсодержащий фермент каталаза, где происходит структурная перестройка, ведущая к активации фермента [4]. Повышение активности антиоксидантных ферментов уменьшает содержание продуктов ПОЛ в ткани печени. Диеновые конъюгаты максимально накапливаются лишь в 1 сутки. Отмечается меньшее падение содержания ЦП. Коэффициент ПОЛ/АОС на 5-е сутки составил 5,0 ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении окислительного стресса.

Динамика изменения содержания оксида азота у крыс 3-й группы характеризовалась высоким содержанием суммы его стабильных метаболитов (NO_2, NO_3) в плазме крови. Лишь на 3 и 5 сутки после проведения курса лазеротерапии концентрация UNO_X начинает несколько снижаться, но продолжает оставаться выше, чем у контрольных животных соответственно в 2,36 ($p < 0,05$) и 2,1 раза ($p < 0,05$). Особый интерес вызывают данные, полученные при динамическом исследовании концентрации конечных продуктов оксида азота в моче. У крыс первой группы в первые сутки содержание UNO_X лишь незначительно превышали контрольные показатели. Как показывают данные табл. 2, повышение стабильных метаболитов оксида азота в моче у крыс 3-й группы отмечается на 3 сутки, достигая максимальных значений к 5 суткам, увеличиваясь в 3,27 раза ($p < 0,05$). Многократное повышение нитратов в моче свидетельствует о том, что кровь активно очищается от конечных метаболитов оксида азота.

На 3-и сутки происходило снижение величины соотношения МДА/ДК в 1,17 раза ($p < 0,05$), что, по всей вероятности,

свидетельствует об адаптивном повышении функциональной мощности антиоксидантной системы, обусловливающей меньшую интенсивность превращения первичных в более токсичные промежуточные и конечные продукты ПОЛ. Однако к 5 суткам величина соотношения МДА/ДК увеличивается на фоне снижения первичных продуктов ПОЛ, что свидетельствует о возрастании интенсивности перехода первичных продуктов ПОЛ в промежуточные. Недостаточно выраженный эффект НИЛИ в данных условиях эксперимента выражается в сохраняющемся дефиците восстановленного глутатиона, что свидетельствует о неполной нормализации баланса про- и антиокислительной активности, связанной, по-видимому, с отсутствием запаса эндогенных антиоксидантов.

Терапия перитонита помимо специфических средств должна, по-видимому, включать препараты, ограничивающие активацию оксидантного стресса и оказывающие корригирующее влияние на метаболические процессы, компенсируя дефицит природных антиоксидантов. В этой связи несомненный интерес представляет комплексное соединение янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом. Ранее проведенные нами исследования установили, что данное соединение является ингибитором свободно-радикального окисления, уменьшает образование супероксидного анион-радикала, а также обладает противогипоксической активностью, ограничивая развитие метаболического ацидоза [11, 14]. Комплекс ЯК с 5-окси-6-метилурацилом, примененный в 4-й экспериментальной группе в режиме сопроводительной коррекции, ограничивал развитие окислительного стресса. В частности, отмечалось статистически значимое уменьшение содержание продуктов ПОЛ в ткани печени в сравнении с животными 1 группы, повышалось содержание церулоплазмина, в меньшей степени активность каталазы, нормализовалась активность СОД, а также в отличие от НИЛИ восполнялся дефицит восстановленного глутатиона. Восстановленный глутатион является скавенджером активных форм азота, в частности, оксида азота и пероксинитрита, образуя с ними комплексы S-нитрозотиолы, являющиеся одной из депонированных форм оксида азота [18]. Поэтому при окислительном стрессе доступность оксида азота для быстро взаимодействующего с ним супероксид-аниона уменьшается, что существенно снижает вероятность образования пероксинитрита. Исследование показало, что комплексное соединение янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом снижает концентрацию в плазме крови конечных продуктов оксида азота, а повышение нитратов в моче выражено в меньшей степени, чем у крыс, получавших курс лазеротерапии, что может свидетельствовать о депонировании оксида азота. Динамика коэффициента ПОЛ/АОС и величины соотношения МДА/ДК свидетельствуют о снижении окислительного стресса. При этом отклонения показателей от нормы были менее выраженными на конечных этапах наблюдения.

При применении комбинированной терапии у животных 5-й группы отмечается наиболее мощный лечебный эффект. Снижение содержания продуктов ПОЛ в печени, повышение активности СОД, каталазы, Г6ФДГ, содержания восстановленного глутатиона, церулоплазмина проявляются раньше и выражены в большей степени. Нормализация баланса в системе ПОЛ-АОС, величины соотношения МДА/ДК к 5 суткам эксперимента свидетельствуют о коррекции окислительного стресса. Кроме того, совместное применение НИЛИ и комплексного соединения янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом снижает выраженность нитрозилирующего стресса, уменьшая содержание стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови и увеличивая их выделение с мочой. Раннее и стабильное повышение уровня активности супероксиддисмутазы, нормализация содержания восстановленного глутатиона уменьшает образование пероксинитрита за счет снижения концентрации супероксид-аниона в реакции дисмутации, а также за счет нейтрализации активных форм азота.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об усилении окислительных процессов, что при недостаточности системы антиоксидантной защиты ведет к развитию «окислительного и нитрозилирующего стресса», являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран гепатоцитов при перитоните. Лечебная санация брюшной полости не обеспечивает в полной мере коррекцию возникших нарушений. Включение в терапию перитонита НИЛИ и комплекса ЯК с 5-окси-6-метилурацилом оказывает гепатопротекторное действие, влияя на нарушенное прооксидантно-антиоксидантное равновесие и стабилизируя биологические мембраны раньше и в большей степени, чем их раздельное применение, что в целом способствует поддержанию функциональной устойчивости гепатоцитов и повышает их адаптационные возможности при перитоните.

Список литературы

1. Алешина М.Ф. Низкоинтенсивное лазерное излучение в терапии социально значимых заболеваний внутренних органов / М.Ф. Алешина, Л.В. Васильев, И.А. Гончарова, В.А. Никитин // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т.XVII, № 2. – С. 90–91.

2. Бурдуин Н.М. Влияние лазерного излучения на микроциркуляцию, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов крови больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Н.М. Бурдуин, А.Ю. Кехоева // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т.XVII, № 3. – С. 29–30.

3. Васильев И.Т. Антигипоксическая терапия перитонита / И.Т.Васильев, Р.Б. Мумидзе, С.М. Гудных // Анналы хирургии. – 2000. – № 4. – С. 33–38.

4. Владимиров, Ю.А. Три гипотезы о механизме действия лазерного излучения на клетки и организм человека // Эфферентная медицина. – М.: ИБМХ РАМН, 1994. – С. 51–67.

5. Волчегорский И.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1989. – № 1. – С. 127–130.

6. Голиков П.П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П.П. Голиков, Н.Ю.Николаева, И.А. Гавриленко [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 6–9.

7. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.

8. Лаберко Л.А. Коррекция проявлений синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните / Л.А. Лаберко, И.А. Кузнецов, Л.С. Аронов [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 9. – С. 25–28.

9. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.

10. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии / С.В. Москвин. – М.: НПЛЦ «Техника», 2003. – 254 с.

11. Мышкин В.А. Эффективность пиримидинов, сукцинатпиримидиновых комплексов и некоторых лекарственных средств при острой гемической гипоксии (метгемоглобинемии) / В.А. Мышкин, Д.В. Срубилин, Р.Б. Ибатуллина, А.И. Савлуков, Д.А. Еникеев // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2008. – № 2. – С. 56–58.

12. Петросян Э.А. Продукция оксида азота тромбоцитами при экспериментальном желчном перитоните / Э.А. Петросян, А.А. Боташев, О.А.Терещенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 10. – С. 64–66.

13. Рууге Э.К. Митохондриальные болезни: современные концепции // Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: в сб. – Смоленск, 2005. – С. 150–151.

14. Срубилин Д.В. Антирадикальная и антиоксидантная активность комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой и его эффективность при гипоксических состояниях / Д.В. Срубилин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 166–170.

15. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, Н. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–680.

16. Glock G. Further studies on the properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver / G. Glock, P. MeLean // Biochem. – 1953. – Vol. 55, № 3. – P. 400–408.

17. Glurgea N. Ceruloplasmin – acute phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease / N. Glurgea, M.I. Constantinescu, R. Stanciu [et al] // Med. Sci. Monit. – 2005. – № 11. – P. 48–51.

18. Price D.T. Redox control of vascular nitric oxide bioavailability / D.T. Price, J.A. Vita, J. F. Keaney // Antioxid. Redox Signall. – 2000. – Vol. 2, N 4. – P. 919–935.

19. Schafer F.Q. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple / F. Q. Schafer, G. R. Buettner // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 30, N 11. – P. 1191–1212.

References

1. Aleshina M.F., Vasil'ev L.V., Goncharova I.A., Nikitin V.A. Nizkointensivnoe lazernoe izluchenie v terapii social'no znachimyh zabolevanij vnutrennih organov // *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2010. Vol.VII, no. 2. pp. 90–91.

2. Burduin N.M., Kehoeva A.Ju. Vlijanie lazernogo izluchenija na mikrocirkuljaciju, agregaciju trombocitov i jeritrocitov krovi bol'nyh ishemicheskoj bolezn'ju serdca s soputstvujushhim saharnym diabetom 2 tipa // *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2010. Vol. XVII, no 3. pp. 29–30.

3. Vasil'ev I.T., Mumidze R.B., Gudnyh S.M. Antigipoksicheskaja terapija peritonita // *Annaly hirurgii.* 2000. no. 4. pp. 33–38.

4. Vladimirov, Ju.A. Tri gipotezy o mehanizme dejstvija lazernogo izluchenija na kletki i organizm cheloveka // *Jefferentnaja medicina*. M.: IBMH RAMN. 1994. pp. 51–67.

5. Volchegorskij I.A., Nalimov A.G., Jarovinskij B.G., Lifshic R.I. Sopostavlenie razlichnyh podhodov k opredeleniju produktov perekisnogo okislenija lipidov v geptan-izopropanol'nyh jekstraktah krovi // *Voprosy medicinskoj himii*. 1989. no. 1. pp. 127–130.

6. Golikov P.P., Nikolaeva N.Ju., Gavrilenko I.A., Matveev S.B., Davydov B.V., Marchenko V.V., Smirnov S.V., Lebedev V.V., Golikov A.P. Oksid azota i perekisnoe okislenie lipidov kak faktory jendogennoj intoksikacii pri neotlozhnyh sostojanijah // *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija.* 2000. no 2. pp. 6-9.

7. Koroljuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G. Metod opredelenija aktivnosti katalazy // *Lab. Delo.* 1988. no 1. pp. 16-18.

8. Laberko L.A., Kuznecov I.A., Aronov L.S. Korrekcija projavlenij sindroma jenteral'noj nedostatochnosti pri rasprostranennom peritonite // *Hirurgija*. 2004. no. 9. pp. 25–28.

9. Metel'skaja V.A., Gumanova N.G. Skrining-metod opredelenija urovnja metabolitov oksida azota v syvorotke krovi // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2005. no. 6. pp. 15–18.

10. Moskvin S.V // *Jeffektivnost' lazernoj terapii*. M., 2003. 254 p.

11. Myshkin V.A., Srubilin D.V., Ibatullina R.B., Savlukov A.I., Enikeev D.A. Jeffektivnost' pirimidinov, sukcinatpirimidinovyh kompleksov i nekotoryh lekarstvennyh sredstv pri ostroj gemicheskoj gipoksii (metgemoglobinemii) // *Medicinskij Vestnik Bashkortostana*. 2008. no. 2. pp. 56–58.

12. Petrosjan Je.A., Botashev A.A., Tereshhenko O.A., Lajpanov A.M., Ivanov V.V. Produkcija oksida azota trombocitami pri jeksperimental'nom zhelchnom peritonite // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2010. no. 10. pp. 64–66.

13. Ruuge, Je.K. Mitohondrial'nye bolezni: sovremennye koncepcii // *V sb.: Aktivnye formy kisloroda, oksid azota, antioksidanty i zdorov'e cheloveka.* Smolensk. 2005. pp. 150–151.

14. Srubilin D.V., Enikeev D.A., Myshkin V.A. Antiradikal'naja i antioksidantnaja aktivnost' kompleksnogo soedinenija 5-oksi-6-metiluracila s jantarnoj kislotoj i ego jeffektivnost' pri gipoksicheskih sostojanijah // *Fundamental'nye issledovanija*. 2011. no. 6. pp. 166–170.

15. Chevari S., Chaba N., Sekej J. Rol' superoksiddismutazy v okislitel'nyh processah kletki i metod opredelenija ee v biologicheskih materialah // *Laboratornoe delo*. 1985. no. 11. pp. 678–680.

16. Glock G., MeLean P. Further studies on the properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver // *Biochem.* 1953. Vol. 55, no. 3. pp. 400–408.

17. Glurgea N., Constantinescu M.I., Stanciu R. Ceruloplasmin – acute phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease // *Med. Sci. Monit.* 2005. no. 11. pp. 48–51.

18. Price D. T., Vita J.A., Keaney J. F. Redox control of vascular nitric oxide bioavailability // *Antioxid. Redox Signall*. 2000. Vol. 2, no. 4. pp. 919–935.

19. Schafer F.Q., Buettner G.R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. Vol. 30, no. 11. pp. 1191–1212.

Рецензенты:

Миннебаев М.М., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань;

Фролов Б.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 616.83-08:615.221]-092.9

ВЛИЯНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА, АМИОДАРОНА И ВЕРАПАМИЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ РЕЦЕПТОРОВ ЦНС, СОПРЯЖЕННЫХ С ИОННЫМИ КАНАЛАМИ

[1]Туровая А.Ю., [1]Уваров А.В., [1]Галенко-Ярошевский П.А., [2]Духанин А.С., [1]Каде А.Х.

[1]ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава Росси, Краснодар, e-mail: alla_turovaya@rambler.ru;

[2] ГБОУ ВПО «Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В результате изучения влияния антиаритмических препаратов II, III и IV классов (пропранолола, амиодарона и верапамила) на функциональную активность мембранных рецепторов ЦНС, сопряженных с ионными каналами, выявлено, что верапамил лимитирует повышение уровня Ca^{2+} в синаптосомах вентролатерального отдела продолговатого мозга, опосредованное активацией 5-HT_3-типа рецепторов серотонина и NMDA-типа рецепторов глутамата. Амиодарон уменьшает подъем уровня Ca^{2+} и Na^+ в синаптосомах, связанный со стимуляцией NMDA типа рецепторов глутамата. Пропранолол не оказывает статистически значимого действия на исследуемые типы рецепторов. Влияние изученных препаратов на функциональную активность рецепторов, сопряженных с ионными каналами, может реализовываться в условиях in vivo преимущественно в виде купирующего центрального антиаритмического действия. Подобный эффект определяется блокадой ионных токов по каналам для ионов Ca^{2+} и Na^+. По результатам наших исследований такое свойство наиболее характерно для верапамила.

Ключевые слова: пропранолол, амиодарон, верапамил, центральные антиаритмические эффекты, 5-HT_3-рецепторы серотонина, $ГАМК_A$-рецепторы, NMDA-рецепторы глутамата, P_{2X}-пуриновые рецепторы

THE INFLUENCE OF PROPRANOLOL, AMIODARONE AND VERAPAMIL ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE CNS RECEPTORS, CONJUGATED WITH ION CHANNELS

[1]Turovaya A.Y., [1]Uvarov A.V., [1]Galenko-Yaroshevsky P.A., [2]Dukhanin A.S., [1]Kade A.K.

[1]SBEI HPE «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: alla_turovaya@rambler.ru;

[2]SBEI HPE «National Research Medical Universit» named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The studying of the influence of II, III and IV classes antiarrhythmics (propranolol, amiodarone and verapamil) on the functional activity of the CNS membrane receptors, conjugated with ion channels showed, that verapamil limited Ca^{2+} level increasing in synaptosomes of medulla oblongata s ventrolateral section, induced by the 5-HT_3 type serotonin and NMDA type glutamate receptors activation. Amiodarone reduces the Ca^{2+} and Na^+ levels increase in synaptosomes during NMDA type glutamate receptors stimulation. Propranolol does not affect the studied types of receptors. The processes described might be revealed in vivo mostly as cutting central antiarrhythmic effect, which is caused by Ca^{2+} and Na^+ ion current blockade. The experiments have proved this effect to be the most typical for verapamil.

Keywords: propranolol, amiodarone, verapamil, central antiarrhythmic effects, 5-HT_3 serotonin receptors, $GABA_A$ receptors, NMDA glutamate receptors, P_{2X} purin receptors

Проведенные ранее исследования центральных симпатоингибирующих свойств у антиаритмиков II, III и IV классов – пропранолола, амиодарона и верапамила – выявили способность данных препаратов оказывать различной степени выраженности превентивное либо купирующее действие при аритмиях, индуцированных химической и электростимуляцией симпатоактивирующего центра продолговатого мозга кошек [1,2], а также подавлять выработку возбуждающих и увеличивать содержание тормозных нейроаминокислот в этой области мозга [3, 4, 5].

Учитывая полученные данные, представляло интерес исследовать влияние вышеназванных антиаритмиков на основные рецепторные системы, принимающие участие в центральных механизмах регуляции сердечного ритма. К ним относятся два различных семейства рецепторных систем, отличающихся по механизмам передачи внеклеточного сигнала с плазматической мембраны нейронов и формирования клеточного ответа. Одно из семейств мембранных рецепторов нейромедиаторов/нейромодуляторов ЦНС объединяет рецепторы, встроенные в плазматические мембраны нейронов, которые одновременно являются ионными каналами. Активацию таких рецепторов можно оценить по изменению содержания ионов кальция, натрия, хлора

в синаптосомальных везикулах, образованных плазматическими мембранами. К ним относятся 5-HT_3-тип рецепторов серотонина и P_{2X}-пуриновые рецепторы, $ГАМК_A$-тип рецепторов ГАМК- и NMDA-тип рецепторов глутамата.

Активность 5-HT_3-типа рецепторов серотонина и P_{2X}-пуриновых рецепторов опосредована открытием кальциевого канала и последующим повышением внутриклеточного/синаптосомального уровня свободных ионов кальция ($[Ca^{2+}]$вн) [6]. Активность $ГАМК_A$ типа рецепторов ГАМК определяется током ионов хлора через ионофор, входящий в состав ГАМК-бензодиазепинового комплекса [7]. Активация NMDA-типа рецепторов глутамата сопровождается открытием катионового канала и поступлением ионов кальция и натрия из внеклеточного пространства в синаптосомы [8].

Другое семейство мембранных рецепторов нейромедиаторов/нейромодуляторов ЦНС представлено рецепторами, локализованными в плазматических мембранах нейронов, работа которых сопряжена с активацией G-белков.

Целью исследования явилось сравнительное изучение влияния антиаритмиков различных классов – пропранолола (II), амиодарона (III) и верапамила (IV) – на функциональную активность рецепторов, сопряженных с ионными каналами (5-HT_3-тип рецепторов серотонина, $ГАМК_A$-тип рецепторов ГАМК, NMDA-тип рецепторов глутамата и P_{2X}-пуриновые рецепторы).

Материалы и методы исследования

Везикулы плазматических мембран – синаптосомы – из вентролатеральных отделов продолговатого мозга (ВЛПМ) кошек получали методом дифференциального центрифугирования в градиенте перколла [9]. Для оценки изменений внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция и натрия использовали специфические флуоресцентные индикаторы Fluo-3 и SBFI. Процедуры нагружения синаптосом флуоресцентными зондами, расчет концентрации ионов в везикулах проводили по методикам, описанным в работах [10, 11]. Конечная концентрация зондов во внутривезикулярной среде составляла 5–7 мкМ. Концентрацию везикулярного ионизированного кальция ($[Ca^{2+}]$вн) рассчитывали по формуле [12]:

$$[Ca^{2+}]\text{вн} = K_d \times (F_{max} - F_{530})/(F_{530} - F_{min}),$$

где F_{530} – интенсивность флуоресценции образца при 530 нм; F_{max} – флуоресценция в условиях насыщения зонда кальцием, определяемая после внесения 30 мкМ дигитонина и 1 мМ $CaCl_2$; F_{min} – интенсивность флуоресценции при нулевой (в присутствии 5 мМ ЭДТА и 5 мкМ А23187) концентрации кальция; K_d – равновесная константа диссоциации комплекса Fluo-Ca, равная 0,42 мкМ. Перед измерением включения Ca^{2+} пробы преинкубировали при 37° в течение 30 мин – времени, достаточного для достижения равновесия в системе «среда-везикулы». Для вычисления количества Ca^{2+}, накопленного в везикулах, в предварительных экспериментах был определен внутривезикулярный объем (W), который составил 92 мкл/мг белка.

Для перерасчета интенсивности флуоресценции зонда SBFI в $[Na^+]$вн выполняли процедуру калибровки как описано в работе [13]. Концентрацию ионов натрия в везикулах рассчитывали по формуле

$$[Na^+]_{цит} = K_d \times k \times (R - R_{min})/(R_{max} - R),$$

где R – отношение флуоресценции при длинах возбуждающего света 340 нм (F_{340}) и 380 нм (F_{380}); R_{min} и R_{max} – то же при нулевой и насыщающей концентрации $[Na^+]_{цит}$ (150 mM); k – отношение интенсивности флуоресценции при 380 нм для свободного и связанного зонда (2,1 ± 0,1); K_d – равновесная константа диссоциации комплекса зонд-Na, равная 20,8 ± 1,4 мМ [13].

Определение изменений содержания ионов хлора ($[Cl^-]$вн) в изолированных синаптосомах основано на использовании флуоресцентного индикатора Cl^-, 6-метокси-N-этилхинолина йодида (MEQ). Условия нагружения зондом, проведения калибровочной процедуры как в работе [14]. Флуоресценция образца везикул в среде, не содержащей хлор ($[Cl^-]_o$ = 0 мМ), была максимальной (F_{max}). Минимальное значение флуоресценции (F_{min}) определяли после инкубации везикул в течение 10 мин в присутствии 150 мМ KSCN и 25 мкМ валиномицина. Анион $KSCN^-$ вытесняет Cl^- из комплекса с красителем, валиномицин служит в качестве ионофора, переносящего $KSCN^-$ через плазматическую мембрану в везикулы. Для определения величины константы Штерна–Волмера экспериментальные данные представляли в координатах F_o/FCl^-; $[Cl^-]$, где $F_o = F_{max} - F_{min}$, FCl^- – значение флуоресценции при заданной концентрации ионов хлора в среде ($[Cl^-]$). Везикулярную концентрацию хлора в опытных образцах рассчитывали на основании построенной калибровочной кривой, подставляя экспериментальное значение флуоресценции образцов.

Активацию рецепторов осуществляли путем внесения в суспензию синаптосом, выделенных из вентролатеральных отделов продолговатого мозга, селективных агонистов соответствующих типов рецепторов. Для оценки специфичности выявленных изменений в качестве контроля использовали избирательные антагонисты/ингибиторы изученных в работе рецепторных систем (табл.1).

Расчет доверительных интервалов экспериментальных значений и оценку достоверности различий между ними проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента при уровне значимости, равном 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Влияние антиаритмических препаратов пропранолола, амиодарона и верапамила на функциональную активность 5-HT_3-типа рецепторов серотонина оценивали по их действию на Са-ответ синаптосом, индуцированный селективным лигандом 5-HT_3-рецепторов хлорфенил-бигуанидом.

Добавление к суспензии синапотосом хлорфенил-бигуанида в конечной концентрации 0,1 мкМ приводило к статистически достоверному трехкратному увеличению концентрации свободных ионов кальция. Базальная $[Ca^{2+}]$вн в контрольных пробах составила 84 ± 9 нМ. Избирательный антагонист 5-HT_3-типа рецепторов серотонина ондансетрон (1,0 мкМ) полностью устранял эффект селективного агониста хлорфенилбигуанида. Результаты сравнительного анализа действия пропранолола, амиодарона и верапамила на Са-ответ синаптосом приведены на рис. 1. Видно, что в этих условиях только верапамил проявил способность статически значимо уменьшать подъем уровня кальция, опосредованный активацией 5-HT_3-типа рецепторов серотонина.

Таблица 1

Использованные в работе специфические лиганды различных типов рецепторов

Тип рецептора	Агонист	Антагонист
5-HT_3	Хлорфенил-бигуанид	Ондансетрон
$ГАМК_A$	Мусцимол	Блокатор хлор-ионофора пикротоксин
NMDA	N-метил-D-аспартат	CGS 19755 (мемантин)
P_{2X}	АТФ	

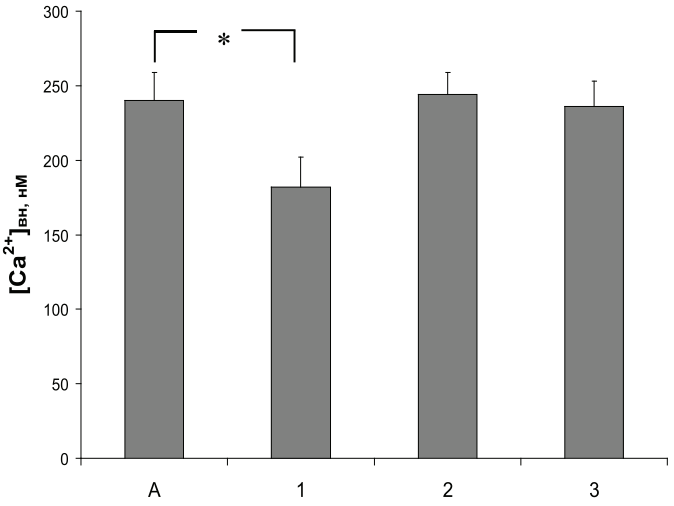


*Рис. 1. Влияние верапамила 10 мкМ (1), пропранолола 30 мкМ (2) и амиодарона 20 мкМ (3) на Са-ответ, вызванный агонистом 5-HT_3 типа рецепторов серотонина хлорфенил-бигуанидом (А). * – отмечены достоверные изменения ($p < 0,05$)*

Действие пропранолола, амиодарона и верапамила на функциональную активность $ГАМК_A$-типа рецепторов ГАМК исследовали по их влиянию на изменения концентрации Cl^- в синаптосомах, вызванные специфическим лигандом этих рецепторов мусцимолом. Внесение в суспензию синапотосом мусцимола в конечной концентрации 10 мкМ приводило к повышению концентрации свободных ионов хлора до максимального значения 36 мМ. $[Cl^-]$вн в контрольных пробах в отсутствие индуктора составляла 14 ± 4 мМ. Блокатор хлорного ионофора пикротоксин (50 мкМ) подавлял стимулирующий эффект мусцимола. При изучении действия пропранолола, амиодарона и верапамила на Cl-ответ синаптосом достоверных изменений отмечено не было (рис. 2).

Исследование влияния изучаемых антиаритмиков на функциональную активность NMDA типа рецепторов глутамата включало определение их действия на содержание в синаптосомах свободных ионов Na^+ и Ca^{2+}. Избирательный лиганд этого типа рецепторов N-метил-D-аспартат (3 мкМ) достоверно увеличивал базальные значения концентрации катионов в 2,8 и 1,5 раза соответственно. Сравнительное изучение влияния препаратов на Са- и Na-ответы синаптосом показали, что верапамил и амиодарон значимо уменьшают выраженность

Ca-ответа на N-метил-D-аспартат (рис. 3). Только в присутствии амиодарона достоверно снижается Na-ответ синаптосом, вызванный активацией NMDA типа рецепторов глутамата (рис. 4). Действие пропранолола на этой модели не зарегистрировано.

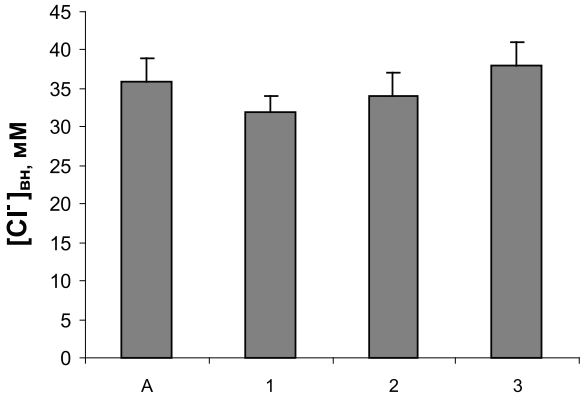


Рис. 2. Влияние верапамила 10 мкМ (1), пропранолола 30 мкМ (2) и амиодарона 20 мкМ (3) на Cl-ответ, вызванный агонистом ГАМК$_A$-типа рецепторов ГАМК мусцимолом (А)

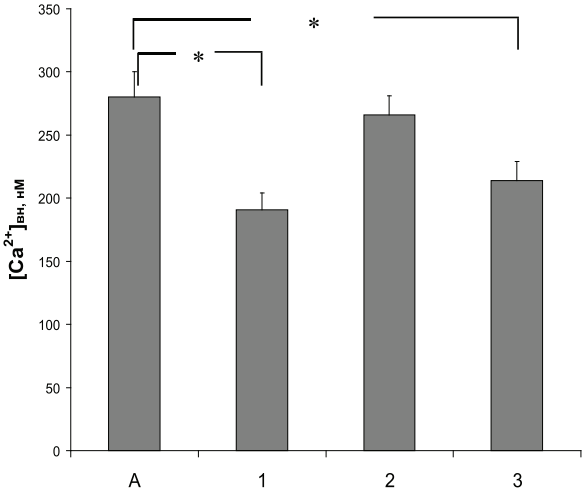


*Рис. 3. Влияние верапамила 10 мкМ (1), пропранолола 30 мкМ (2) и амиодарона 20 мкМ (3) на Ca-ответ, вызванный агонистом NMDA-типа рецепторов глутамата N-метил-D-аспартатом (А). * – отмечены достоверные изменения (p < 0,05)*

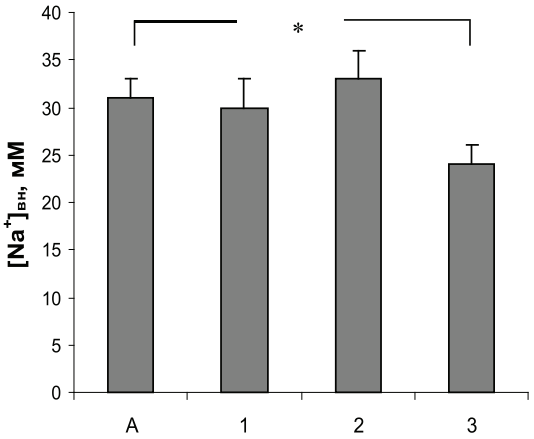


*Рис. 4. Влияние верапамила 10 мкМ (1), пропранолола 30 мкМ (2) и амиодарона 20 мкМ (3) на Na-ответ, вызванный агонистом NMDA-типа рецепторов глутамата N-метил-D-аспартатом (А). * – отмечены достоверные изменения (p < 0,05)*

Эффекты пропранолола, амиодарона и верапамила в отношении функциональной активности P_{2X} пуриновых рецепторов изучали по их влиянию на изменения концентрации Ca^{2+} в синаптосомах, индуцированные 30 мкМ АТФ. Из данных, приведенных на рис. 5, видно, что все изученные соединения достоверно не изменяли Са-ответ синаптосом. Вероятно, этот тип рецепторов не участвует в реализации фармакологического действия указанных препаратов на активность симпатоактивирующего центра продолговатого мозга.

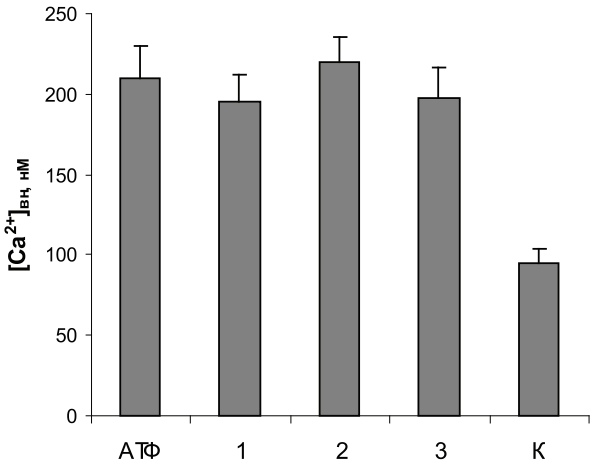


Рис. 5. Влияние верапамила 10 мкМ (1), пропранолола 30 мкМ (2) и амиодарона 20 мкМ (3) на Са-ответ, вызванный агонистом P_{2X}-пуриновых рецепторов 30 мкМ АТФ (АТФ). Базальный уровень $[Ca^{2+}]_{вн}$ в контроле (К) составлял 95 ± 9 нМ

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о вовлечении различных типов мембранных рецепторов нейромедиаторов/нейромодуляторов ЦНС, сопряженных с ионными каналами, в реализацию центрального действия антиаритмических препаратов амиодарона и верапамила (табл. 2).

Таблица 2

Влияние исследованных антиаритмических препаратов на функциональную активность различных типов рецепторов синаптосом ВЛПМ

Антиаритмик	Тип рецепторов, сопряженных с ионными каналами			
	5-HT_3	ГАМК_A	NMDA	P_{2X}
Верапамил	+		+	
Амиодарон			+	
Пропранолол				

В то же время трудно предположить, что все описанные эффекты этих препаратов обусловлены их прямым взаимодействием с узнающими сайтами рецепторов. Не обладая прямым аффинитетом к NMDA-рецепторам глутамата и 5-HT_3-типа рецепторам серотонина, антиаритмические соединения могут оказывать на них модифицирующее/аллостерическое действие, усиливая или ослабляя их способность к связыванию [15]. В свете современных представлений о веществах нового типа, не относящихся к прямым агонистам рецепторов, механизм действия изученных антиаритмических препаратов можно представить как эффект модулятора, аллостерически потенцирующего рецептор лиганда и активатора ионных каналов.

Можно полагать, что под влиянием антиаритмиков происходят конформационные изменения мембранных рецепторов нейромедиаторов/нейромодуляторов, сопряженных с ионными каналами.

Выводы

В результате изучения влияния антиаритмических препаратов пропранолола, амиодарона и верапамила на функциональную активность рецепторов, сопряженных с ионными каналами, выявлено, что

антиаритмик IV класса верапамил лимитирует повышение уровня Ca^{2+} в синаптосомах вентролатерального отдела продолговатого мозга, опосредованное активацией 5-HT_3-типа рецепторов серотонина и NMDA-типа рецепторов глутамата.

Амиодарон (III класс) уменьшает подъем уровня Ca^{2+} и Na^{+} в синаптосомах, связанный со стимуляцией NMDA-типа рецепторов глутамата.

Пропранолол (II класс) не оказывает статистически значимого действия на исследуемые типы рецепторов.

Влияние изученных антиаритмических препаратов на функциональную активность рецепторов, сопряженных с ионными каналами, может реализовываться в условиях in vivo преимущественно в виде купирующего действия. Подобный эффект определяется блокадой ионных токов по каналам для катионов (Ca^{2+} и Na^{+}). По результатам наших исследований такое свойство наиболее характерно для антиаритмического средства IV класса верапамила.

Список литературы

1. Туровая А.Ю., Каде А.Х., Галенко-Ярошевский П.А. Влияние некоторых антиаритмиков на центральные механизмы симпатической регуляции сердечного ритма у кошек // Бюл. экспер. биол. – 2001. – Приложение 2. – С. 89–93.

2. Каде А.Х., Туровая А.Ю., Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Губарева Е.А., Романова Е.И. Влияние пропранолола, амиодарона и верапамила на нарушения сердечного ритма центрального генеза// Фундаментальные исследования. – 2010. – № 1– С. 51–56.

3. Туровая А.Ю., Галенко-Ярошевский П.А., Каде А.Х., Уваров А.В., Кигурадзе М.И., Хвития Н.Г., Татулашвили Д.Р. Влияние верапамила и амиодарона на состояние симпатико-адреналовой системы и соотношение возбуждающих и тормозных аминокислот в продолговатом мозге крыс// Бюл. экспер. биол. – 2005. – Т. 139, № 6. – С. 632–634.

4. Туровая А.Ю., Кигурадзе М.И., Галенко-Ярошевский П.А., Каде А.Х., Уваров А.В., Татулашвили Д.Р., Сукоян Г.В. Состояние симпатико-адреналовой системы и соотношения нейроактивных аминокислот в продолговатом мозге крыс под влиянием неселективных β-адреноблокаторов// Бюл. экспер. биол. – 2005. – Т.139, № 5. – С. 525–527.

5. Галенко-Ярошевский А.П. Туровая А.Ю., Городжая Г.Г. Влияние РУ-353 на содержание биогенных аминов, ацетилхолина и активность ацетилхолинэстеразы в миокарде и различных отделах головного мозга крыс// Бюл. экспер. биол. – 2002. – Приложение 2. – С. 58–62.

6. Pankratov Y, Lalo U, Krishtal OA, Verkhratsky A P2X receptors and synaptic plasticity. // Neuroscience. 2009 Jan 12;158(1):137–48.

7. Moult P.R. Neuronal glutamate and GABAA receptor function in health and disease. // Biochem Soc Trans. 2009 Dec;37(Pt 6):1317–22.

8. Kalia L.V., Kalia S.K., Salter M.W. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead // Lancet Neurol. 2008 Aug;7(8):742–55.

9. Dunkley P.R., Jarvie P.E., Robinson P.J. A rapid Percoll gradient procedure for preparation of synaptosomes // Nat Protoc. 2008;3(11):1718–28.

10. Smith T.L. Regulation of intrasynaptosomal free calcium concentrations: studies with the fluorescent indicator, fluo-3 // Neurochem Int. 1990;16(1):89–94.

11. Galván E., Sitges M. Characterization of the participation of sodium channels on the rise in Na + induced by 4-aminopyridine (4-AP) in synaptosomes // Neurochem Res. – 2004 Feb;29(2):347–55.

12. Minta A., Kao J.P.Y., Tsien R.Y. // J. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 264. – P. 8171–8178.

13. Hayashi H., Satoh H., Noda N., Terada H. et al. // Am.J.Physiol. – 1994. – V. 266, № 2 Pt 1. – C. 416-C422.

14. Engblom A.C., Akerman K.E. Determination of the intracellular free chloride concentration in rat brain synaptoneurosomes using a chloride-sensitive fluorescent indicator. //Biochim Biophys Acta. 1993 Dec 12;1153(2):262–6.

15. Griffin H.D., Hawthorne J.N. Calcium-activated hydrolysis of phosphatidyl-myo-inositol 4-phosphate and phosphatidyl-myo-inositol 4,5-bisphosphate in guinea-pig synaptosomes. // Biochem J. 1978 Nov 15;176(2):541–52.

References

1. Turovaya A.Yu., Kade A.Kh., Galenko-Yaroshevsky P.A. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2001, no. SUPPL. 2, pp. 89–93.

2. Kade A.Kh., Turovaya A.Yu., Galenko-Yaroshevsky P.A., Uvarov A.V., Gubareva E.A., Romanova E.I. Fundamental research 2010, no. 1, pp. 51–56.

3. Turovaya A.Yu., Galenko-Yaroshevsky P.A., Kade A.Kh., Uvarov A.V., Kiguradze M.I., Khvitiya N.G., Tatulashvili D.R. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2005, vol. 139, no. 6, pp. 665–667.

4. Turovaya A.Yu., Kiguradze M.I., Galenko-Yaroshevsky P.A., Kade A.Kh., Uvarov A.V., Tatulashvili D.R., Sukoyan G.V. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2005, vol. 139, no. 5, pp. 569–571.

5. Galenko-Yaroshevsky A.P., Turovaya A.Yu., Gorodzhaya G.G. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002, no. SUPPL. 2, pp. 58–62.

6. Pankratov Y, Lalo U, Krishtal OA, Verkhratsky A. P2X receptors and synaptic plasticity. Neuroscience. 2009 Jan 12;158(1):137–48.

7. Moult P.R. Neuronal glutamate and GABAA receptor function in health and disease. Biochem Soc Trans. 2009 Dec;37(Pt 6):1317–22.

8. Kalia L.V., Kalia S.K., Salter M.W. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. Lancet Neurol. 2008 Aug;7(8):742–55.

9. Dunkley P.R., Jarvie P.E., Robinson P.J. A rapid Percoll gradient procedure for preparation of synaptosomes. Nat Protoc. 2008;3(11):1718–28.

10. Smith T.L. Regulation of intrasynaptosomal free calcium concentrations: studies with the fluorescent indicator, fluo-3. Neurochem Int. 1990;16(1):89–94.

11. Galvan E., Sitges M. Characterization of the participation of sodium channels on the rise in Na + induced by 4-aminopyridine (4-AP) in synaptosomes. Neurochem Res. 2004 Feb;29(2):347–55.

12. Minta A., Kao J.P.Y., Tsien R.Y. J. Biol. Chem. 1989. Vol. 264. pp. 8171–8178.

13. Hayashi H., Satoh H., Noda N., Terada H. et al. Am.J.Physiol. 1994, Vol. 266, N 2 Pt 1, pp. 416–422.

14. Engblom A.C., Akerman K.E. Determination of the intracellular free chloride concentration in rat brain synaptoneurosomes using a chloride-sensitive fluorescent indicator. Biochim Biophys Acta. 1993 Dec 12;1153(2):262–6.

15. Griffin H.D., Hawthorne J.N. Calcium-activated hydrolysis of phosphatidyl-myo-inositol 4-phosphate and phosphatidyl-myo-inositol 4,5-bisphosphate in guinea-pig synaptosomes. Biochem J. 1978 Nov 15;176(2):541–52.

Рецензенты:

Макляков Ю.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Быков И.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 19.12.2013.

УДК 613.95 616-053.2

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

Фомина С.Ф., Степанова Н.В., Святова Н.В.

Институт физической культуры, спорта и восстановительной медицины при ГБОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: nata.snv2011@mail.ru

Проведен сравнительный анализ динамики впервые выявленной и общей заболеваемости детского и взрослого населения Республики Татарстан (РТ) и г. Казани основными классами болезней за 2004–2012 гг. по данным формы статистической отчетности № 12. В качестве оценки возможного влияния факторов окружающей среды на формирование отдельных групп заболеваний и изменений в системах организма была использована оценка риска для здоровья по среднегодовым концентрациям химических веществ в атмосферном воздухе. Среднегодовые показатели распространенности отдельных классов болезней у детей (0–14 лет) РТ и г. Казани в 2004–2012 гг. (на 1000 детей) показали достоверные различия по большинству классов болезней и их рост у детей города. Несовпадение тенденций темпа роста изменения заболеваемости детей г. Казани с тенденциями заболеваемости в РТ служит основанием о дополнительных факторах риска здоровью городского населения. Результаты оценки неканцерогенного риска выявили наиболее вероятные критические органы и системы нарушения здоровья населения: органы дыхания, иммунная система, кровь и болезни глаз, центральная нервная система, нарушения функции печени и почек, риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: динамика первичной заболеваемости населения, распространенность, темп роста заболеваемости, оценка риска для здоровья

MORBIDITY REGIONAL FEATURES OF THE TATARSTAN REPUBLIC RESIDENTS

Fomina S.F., Stepanova N.V., Svjatova N.V.

Institute of physical education, sport and restorative medicine, Kazan, e-mail: nata.snv2011@mail.ru

The comparative analysis of the dynamics of first-diagnosed and total morbidity of children and adult population of the Tatarstan Republic and Kazan city was held under the form of the main classes of diseases over the 2004 to 2012 years according to the statistical reporting form № 12. As an assessment of the possible impact of environmental factors on the formation of separate groups of illnesses and changes in the systems of the organism was used health risk assessment by the average annual concentrations of chemical substances in the atmospheric air. The average annual prevalence of certain classes of illnesses among children (0-14 years) Tatarstan and Kazan in 2004-2012 (per 1000 children) showed significant differences in the majority diseases, and their growth in children's popularity of the city. The discrepancy of the tendencies of the growth rate of the incidence change among children in Kazan with trends of morbidity in Tatarstan is the basis of additional factors of risk to health of the urban population. Results of the not carcinogenic risk research identified the most probable critical organs and systems of the health problems of the population is the respiratory system, immune system, blood and eye disease, central nervous system, liver and kidneys, cardiovascular risk.

Keywords. dynamics of the primary morbidity, prevalence, the rate of growth of disease, assessment of health risks

Общепризнанно, что здоровье населения является одним из наиболее важных показателей, отражающих состояние качества окружающей среды [1, 2], а здоровье детского населения в силу повышенной чувствительности и анатомо-физиологических, функциональных особенностей может служить надежным индикатором экологического благополучия региона [4]. Республика Татарстан (РТ) и г. Казань, один из крупнейших городов и индустриальных центров РТ, входят в Волжско-Свияжский высокоурбанизированный регион, где основными отраслями промышленности являются нефтедобыча, химическая и нефтехимическая промышленность, машиностроение и электроэнергетика.

Цель данного исследования – сравнительный анализ первичной заболеваемости и распространенности отдельных видов патологий среди населения РТ и г. Казань ии оценка риска для здоровья населения от химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух г. Казани.

Изучение неинфекционной заболеваемости проводилось с использованием эпидемиологических подходов [7]. Углубленный анализ заболеваемости детского (0–14 лет) и взрослого населения (18 лет и старше) проводился по материалам годовых отчетов (статистическая форма № 12) медицинских учреждений здравоохранения г. Казани и РТ за период с 2004–2012 гг. Для характеристики показателей здоровья населения использовались абсолютные значения, интенсивные (на 1000 населения) и экстенсивные показатели (структура заболеваемости). Расчет риска развития неканцерогенных эффектов от загрязняющих веществ, содержащихся в атмосферном воздухе г. Казани, проводился на основании [6].

Ретроспективный анализ показателей заболеваемости взрослого населения в Республике Татарстан и г. Казани за изучаемый период показал, что общая и первичная заболеваемость населения (18 и старше) при незначительном росте показателей в 2004–2006 гг. остается стабильной в последние годы. Уровень первичной заболеваемости и распространенности болезней у жителей г. Казани превышает показатели по РТ соответственно от 4,0 до 21,0 % в отдельные годы (рис. 1).

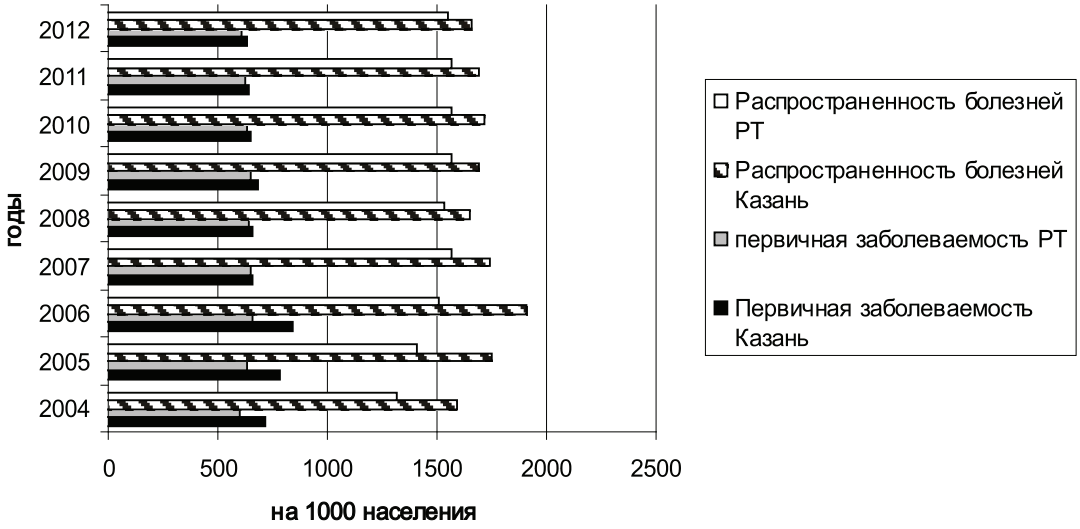


Рис. 1. Динамика заболеваемости взрослого населения в РТ и г. Казань (на 1000 населения), %

По данным ФИФ, Республика Татарстан является территорией «риска» по первичной заболеваемости среди взрослого населения (заболеваемость превышает среднероссийский показатель на 13 %), хотя в последние 3 года данный показатель снизился на 3 % (2010 г. – 629,5 на 1000 нас.; 2009 г. – 646,2). По остальным возрастным группам Республика Татарстан в зону «риска» не входит. Анализ первичной заболеваемости взрослого населения РТ на протяжении этих лет показал, что 72,1–79,8 % среди выявленных заболеваний составили 13 основных классов болезней: новообразования (НО), болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (БК и КО), болезни эндокринной системы (БЭС), психические расстройства и расстройства поведения (ПР и РП), болезни нервной системы (БНС), болезни глаза и его придаточного аппарата (БГ и ПА), болезни уха и сосцевидного отростка (БУ и СО), болезни системы кровообращения (БСКр), болезни органов дыхания (БОД), болезни органов пищеварения (БОП), болезни кожи и подкожной клетчатки (БКПК), болезни костно-мышечной системы (БКМС) и болезни мочеполовой системы (БМПС) (табл. 1). Доля данных классов болезней в г.Казани составила72,3–78,3 %.

Наибольшие темпы роста первичной заболеваемости ведущих классов заболеваний среди взрослого населения РТ в сравнении к 2004 г. определяются по БОП (1-е место), БЭС (2-е место), БК и КО (3-е место), НО (4-е место) и БОД (5-е место).

Структура первичной заболеваемости среди взрослого населения г. Казани за анализируемые годы существенно отличается. Наибольшие темпы роста ведущих классов заболеваний в сравнении к 2004 г. определяются по БОП – 101,3 % (1-е место), БОД – 20,65 % (2-е место), БЭС – 14,1 % (3-е место), БК и КО – 13,76 % (4-е место) и болезням МПС – 3,98 % (5-е место). Интерес представляют отличия в изменениях показателей первичной заболеваемости отдельными классами болезней у жителей РТ и г. Казани. Так, у взрослого населения РТ рост определился по БЭС (в 1,2–1,3 раза) и БМПС (в 1,4 раза), а по остальным группам заболеваний (БОП, БНС, БОД, БСКр и БУ и СО) показатели превышают (в 1,2–1,7 раза) у жителей г. Казани.

С 2004 г. показатель распространенности всех заболеваний взрослого населения РТ вырос с 1316,3 случаев на 1000 населения до 1546,9 случаев (2012 г.), а в г. Казани – с 1587,6 до 1661,1 случаев на 1000 населения. Анализ результатов динамики общей заболеваемости показал, что рост уровней болезней наблюдается по всем ведущим классам болезней и эти классы болезней формировали соответственно 78,1–80,8 % патологий. Исключение составили БКПК у населения г. Казани, количество случаев которыми снизилось в 2,6 раза (с 62, 0 в 2004 г. до 23,9 на 1000 населения в 2012 г.).

Таблица 1

Показатели первичной заболеваемости отдельными классами болезней взрослого населения (18 и старше) Республики Татарстан в 2004–2012 гг. (на 1000 населения)

Класс болезней	2004 г.		2006 г.		2008 г.		2010 г.		2012 г.		Темп прироста к 2004 г., %
	На 1000 населения	%	На 1000 населения	%	На 1000 населения	%	На 1000 населения	%	На 1000 населения	%	
Всего	603,9	100	662,2	100	639,1	100	629,5	100	612,3	100	1,4
НО	10,1	1,7	12,1	1,8	10,6	1,7	11,7	1,9	11,6	1,9	14,6
БКиКО	2,7	0,4	4,2	0,6	3,9	0,6	3,5	0,6	3,2	0,5	17,1
БЭС	5,2	0,9	8,4	1,3	7,5	1,2	7,7	1,2	6,3	1,0	20,9
ПР и РП	5,2	0,9	4,9	0,7	4,5	0,7	39,9	6,3	4,4	0,7	–15,8
БНС	14,0	2,3	14,2	2,1	13,6	2,1	13,6	2,2	13,3	2,2	–5,1
БГ и ПА	28,8	4,8	35,5	5,4	29,1	4,6	25,5	4,1	25,3	4,1	–12,1
БУ и СО	22,6	3,7	25,9	3,9	25,8	4,0	25,2	4,0	21,9	3,6	–3,2
БС кр	30,9	5,1	53,6	8,1	36,8	5,8	34,1	5,4	30,9	5,0	–0,2
БОД	158,0	26,2	155,2	23,4	177,0	27,7	179,4	28,5	177,0	28,9	12,1
БОП	18,5	3,1	23,3	3,5	23,6	3,7	24,1	3,8	23,5	3,8	26,9
БКПК	40,9	6,8	41,8	6,3	39,4	6,2	42,8	6,8	41,0	6,7	0,3
БКМС	47,8	7,9	53,9	8,1	50,6	7,9	46,6	7,4	42,8	7,0	–10,6
БМПС	50,7	8,4	55,6	8,4	55,1	8,6	47,9	7,6	49,2	8,0	–2,9
		72,1		73,7		74,7		79,8		73,5	

В структуре общей заболеваемости среди взрослого населения Республики Татарстан в 2004–2012 гг. лидирующее (1-е) место занимают БОД (16,3% в 2004 г. и 15,1% в 2012 г.) и БСКр (15,5% в 2004 г. и 19,1% в 2012 г.), динамика которых в последние годы отличается положительным ростом. На 2-м месте располагаются БКМС (9,9% в 2004 г. и 12,2% в 2012 г.), далее следуют БГ и ПА (8,1% в 2004 г. и 7,3% в 2012 г.) и БМПС (7,6% в 2004-2012 г.), доля которых за изучаемый период практически сравнялась. Класс БОП занимает 5-е место и составляет 6,73% (2012 г.). Доля остальных классов и групп болезней составила от 0,9 до 3,7%. По данным анализа РИФ, по общей заболеваемости взрослого населения первую ранговую позицию из всех городов РТ занимает г. Казань (1661,1 на 1000 населения в 2012 г.). Так, за этот период БЭС и БКМС статистически значимо ($p < 0,001$) выросли в 1,5 раза, БСКр и БМПС – в 1,3 раза. Подъем уровней остальных классов болезней был существенно меньшим. Первые пять мест по темпам роста по отношению к 2004 г. занимают следующие классы болезней: 1-е место поделили – БЭС и БКМС, 2-е – БСКр, 3-е – БНС, 4-е – БМПС, 5-е – БОП.

Исследования показали, что если показатели устойчивости взрослых в большей степени детерминированы эндогенным ритмом, то на показатели устойчивости детей факторы внешней среды оказывают влияние, приблизительно в два раза превосходящее по амплитуде влияние эндогенного цикла [5]. По результатам нашего исследования заболеваемость детского населения РТ и г. Казани за период с 2004 по 2012 гг. статистически достоверно выросла (величина аппроксимации линии тренда составила соответственно 0,91 и 0,77; теснота связи по шкале Чеддока 0,95 и 0,89, что характеризует весьма высокую силу связи показателей) (рис. 2).

Темпы среднегодового прироста первичной заболеваемости болезней у детей за изучаемый период по РТ и г. Казани различались: в РТ в сравнении с 2004 г. отмечался стабильный рост до 35,5% в 2012 г. В г. Казани темп прироста первичной заболеваемости детского населения имел неоднозначный характер со снижением в 2007–2008 гг. до 8,9–9,2% и резким подъемом к 2012 г. до 25,7%. Темп прироста распространенности болезней в г. Казани вырос с 7,1% в 2005 г. и составил 18,2% в 2012 г. Динамика темпа прироста распространенности по Республике Татарстан составила 25,6%, что в 1,4 раза выше, чем в г. Казань. Результат анализа данных показателей выявил одинаковую тенденцию: темп прироста первичной заболеваемости болезней детского населения за изучаемый период по РТ и г. Казани был выше темпа прироста распространенности болезней в 1,4 и 1,6 раза соответственно.

Особенно высокие темпы роста в г. Казани отмечались: по классу БМПС – с 32,6 случаев в 2004 г. до 59,2 случаев на 1000 детского населения в 2012 г., классу

ВПР – с 12,5 17,5, НО – с 3,8 случаев до 6,3 случаев и БКМС – с 28,1 случаев до 59,6 случаев соответственно. Значительный рост первичной заболеваемости БК и КО с 25,5 случаев до 46,8 случаев на 1000 детей в 2012 г. формируется на 93–96% в отдельные годы за счет увеличения случаев заболеванием анемией (рис. 3).

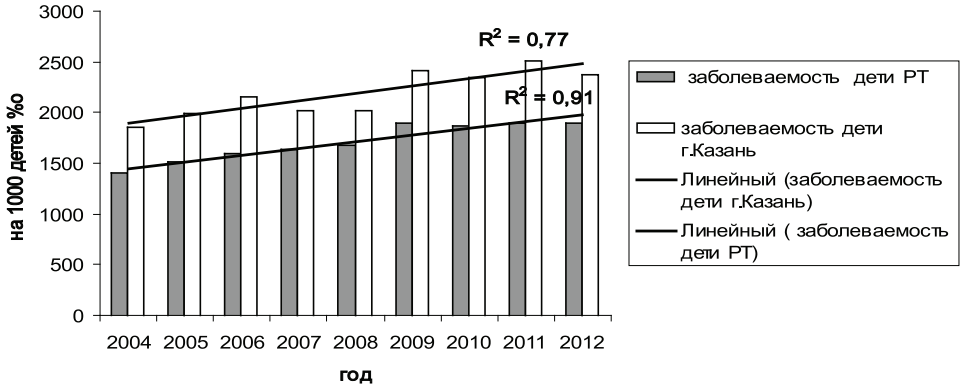


Рис. 2. Динамика первичной заболеваемости детского населения Республики Татарстан и г. Казани (на 1000 населения), %

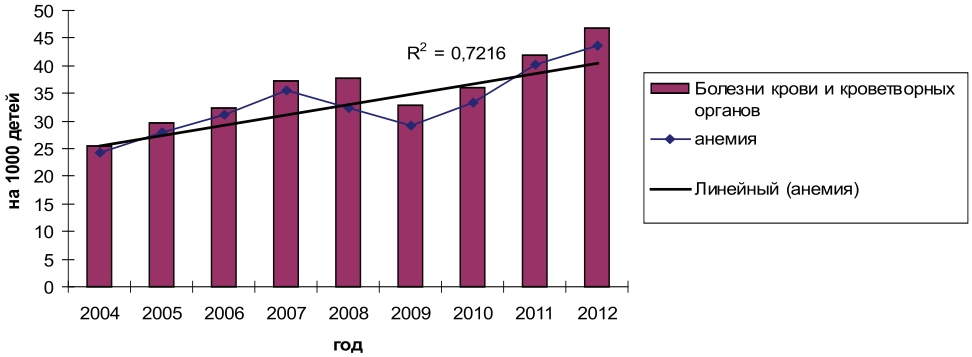


Рис. 3. Динамика первичной заболеваемости детского населения г. Казани болезнями крови и кроветворных органов и анемией

Снижение уровня первичной заболеваемости в г. Казани отмечается только по двум классам: БКПК и БНС соответственно в 1,4 и 1,1 раза, тогда как в РТ отмечается абсолютно обратная тенденция по данным классам болезней: рост в 1,5 и 1,2 раза. Сравнительный анализ структуры впервые выявленной патологии у детей г. Казани и по РТ свидетельствует, что первые пять мест традиционно занимают одни и те же классы болезней. Первое место традиционно принадлежит болезням органов дыхания (БОД), которые составляют 56,4% – 62,7% в г. Казани и 55% – 58,2% в РТ. Далее в зависимости от года следуют травмы, отравления и несчастные случаи и в г. Казани болезни органов пищеварения (БОП), а Республике – БКПК. Четвертое место на протяжении всего анализируемого периода занимают инфекционные и паразитарные болезни. Пятое и шестое место занимают в г. Казани и РТ классы болезни глаза и его придаточного аппарата и болезни среднего уха и сосцевидного отростка.

Статистически достоверные различия ($p < 0,001$ и $p < 0,05$) среднегодовых показателей распространенности отдельными классами болезней у детского населения РТ и г. Казани определялись по всем группам болезней за исключением БГ и ПА, уровень которых практически не отличался (табл. 2).

Анализ среднегодовых показателей распространенности отдельных классов болезней у детей РТ и г. Казани за 2004–2012 гг. выявил ранговое распределение болезней по классам. На 1-м месте в структуре заболеваемости в г. Казани – БОД, доля которых составляет 50,1%. На 2-м месте – болезни органов пищеварения (8,6%), на 3-м месте – болезни МПС (4,1%), на 4-м месте – болезни глаз и его придаточного аппарата (3,9%)

и на 5-м месте – БКПК (3,7%). Структура общей заболеваемости в РТ отличается по трем последним местам: на 3-м месте БГ и ПА (4,7%), на 4-м месте БКПК (4,0%) и 5-е место поделили БНС (3,5%) и БКМС (3,5%).

Таблица 2

Среднегодовые показатели распространенности отдельных классов болезней у детей (0–14 лет) Республики Татарстан и г. Казани за 2004–2012 гг. (на 1000 детей)

МКБ -Х	Класс болезней	г. Казань	РТ	Достоверность различий, Р
	Всего	2778,7 ± 159,0	2218,8 ± 143,0	0,001
II	Новообразования	10,5 ± 0,52	6,7 ± 0,49	0,001
III	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	59,5 ± 8,31	39,8 ± 2,9	0,001
IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	67,7 ± 16,8	45,4 ± 3,1	0,001
V	Психические расстройства и расстройства поведения	10,1 ± 11,7	23,3 ± 0,5	0,05
VI	Болезни нервной системы	68,2 ± 12,7	78,1 ± 4,1	0,05
VII	Болезни глаз и его придаточного аппарата	109,5 ± 6,7	103,3 ± 1,5	
VIII	Болезни уха и сосцевидного отростка	84,8 ± 6,7	56,8 ± 3,9	0,001
IX	Болезни системы кровообращения	76,8 ± 4,1	48,3 ± 1,9	0,001
X	Болезни органов дыхания	1392,1 ± 147,3	1028,3 ± 108,0	0,001
XI	Болезни органов пищеварения	239,5 ± 8,0	158,2 ± 5,9	0,001
XII	Болезни кожи и подкожной клетчатки	101,6 ± 19,1	88,8 ± 23,1	0,001
XIII	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	95,9 ± 6,2	78,7 ± 5,2	0,001
XIV	Болезни мочеполовой системы	114,9 ± 4,9	76,9 ± 2,2	0,001
X VI	Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	67,2 ± 9,2	45,8 ± 3,5	0,001
XVII	Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	40,1 ± 2,0	30,6 ± 1,8	0,05

Традиционно принятое сравнение уровней заболеваемости в районах и городах со среднерегиональными показателями, даже если они и статистически достоверны, не всегда корректно. Подобный подход нивелирует территориальные факторы риска. Современным и более точным методом оценки возникновения патологических изменений в организме считается расчет риска для здоровья в результате воздействия химических веществ, исходя из их среднегодовых концентраций в объектах окружающей среды. Результаты оценки риска развития неканцерогенных эффектов в атмосферном воздухе г. Казани показали, что величина коэффициента опасности (HQ) для азота диоксида, взвешенных веществ и формальдегида составил от 1 до 3 (средний уровень риска). Уровни (HQ) остальных веществ (углерода диоксида, оксида азота, фенола, аммиака и диоксида серы) соответствуют низкому уровню риска и находятся в пределах от 0,1–1,0.

Величина суммарного риска (HI) от совместного поступления всех загрязняющих веществ по г. Казани составила 9,97, что свидетельствует о высоком уровне развития риска неканцерогенных эффектов у населения города при хроническом ингаляционном поступлении в течение всей жизни данных веществ с атмосферным воздухом. Основной вклад в формирование величины суммарного риска для здоровья от 15–24% вносят такие загрязнители, как формальдегид, азота диоксида, бенз(а)пирен и взвешенные вещества (пыль). Результаты оценки суммарного риска (HI) при комбинированном поступлении загрязняющих веществ ингаляционным путем определили основные критические органы и системы нарушения здоровья населения г. Казани: средний уровень риска для органов дыхания (HI = 6,8) и иммунной системы (HI = 4,4); низкий уровень – для группы болезни крови и болезни глаз (HI = 2,8 и 2,0) и минимальный уровень риска – для центральной нервной системы, нарушения функции печени и почек, сердечно-сосудистых заболеваний (HI < 1,0) (рис. 4).

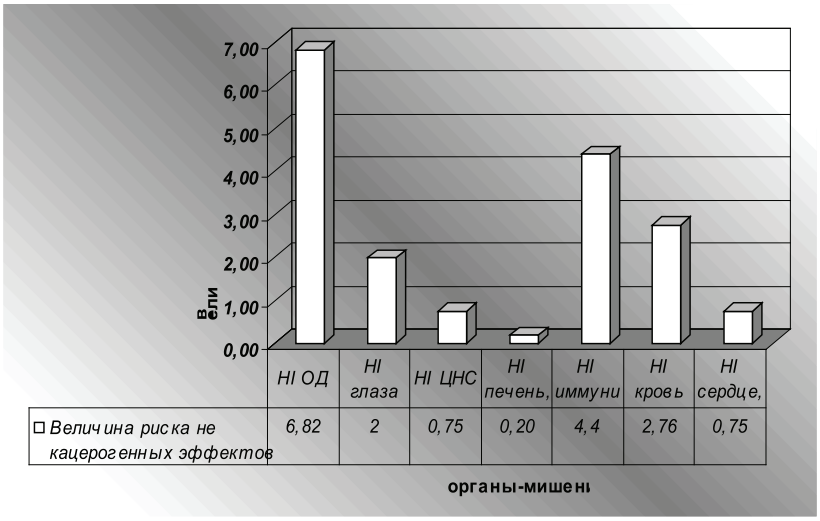


Рис. 4. Результаты оценки риска неканцерогенных эффектов от химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух г. Казани по органам-мишеням

Таким образом, ретроспективный анализ заболеваемости взрослого (18 и старше) и детского населения (0–14 лет) показал статистически достоверный рост уровней первичной заболеваемости и распространенности отдельных классов болезней, причем показатели в г. Казани на протяжении анализируемых лет были стабильно выше республиканских. По структуре и ранговому распределению по пяти ведущим группам болезней выявлены значительные различия. Результаты оценки риска развития неканцерогенных эффектов свидетельствуют о высоком суммарном уровне риска для здоровья населения г. Казани, среднем уровне риска для органов дыхания и иммунной системы, механизмы которой регулируют ответные реакции организма на воздействие факторов окружающей среды, в том числе и малой интенсивности.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. – М.: Изд-во КМК, 2001. – 83 с.

2. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и экологическая обусловленность патологии человека: аналит. обзор / ГПНТБ СО РАН. – Новосибирск, 2003. – 138 с.

3. Ефимова, Н.В., Никифорова Н.В. Здоровье населения северных территорий в условиях техногенного воздействия //Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 3. – С. 367–368

4. Основные тенденции здоровья детского населения России / под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого. – М.: Союз педиатров России; 2011. – 116 с.

5. Петричук С.В. Влияние естественных и антропогенных физических факторов на развитие организма: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1996. – 32 с.

6. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р 2.1.10.1920-04). – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора МЗ России, 2004. – 143 с.

7. Флетчер Р., Флетчер, С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной эпидемиологии: пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

References

1. Agadzhanjan N.A., Skal'nyj A.V. Himicheskie jelementy v srede obitanija i jekologicheskij portret cheloveka. M.: Izd-vo KMK, 2001. 83 p.

2. Gichev Ju.P. Zagrjaznenie okruzhajushhej sredy i jekologicheskaja obuslovlennost' patologii cheloveka: Analit. obzor / GPNTB SO RAN. Novosibirsk, 2003. 138 p.

3. Efimova N.V., Nikiforova N.V. Zdorov'e naselenija severnyh territorij v uslovijah tehnogennogo vozdejstvija // Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2008. no. 3. pp 367–368.

4. Osnovnye tendencii zdorov'ja detskogo naselenija Rossii. [pod red. A.A. Baranova, V.Ju. Al'bickogo] M.: Sojuz pediatrov Rossii; 2011. 116 p.

5. Petrichuk S.V. Vlijanie estestvennyh i antropogennyh fizicheskih faktorov na razvitie organizma. Avtoref. diss. dokt. biol. nauk. M., 1996. 32 p.

6. Rukovodstvo po ocenke riska dlja zdorov'ja naselenija pri vozdejstvii himicheskih veshhestv, zagrjaznjajushhih okruzhajushhuju sredu (R 2.1.10.1920-04). M.: Federal'nyj centr Gossanjepidnadzora MZ Rossii, 2004. 143 p.

7. Fletcher R., Fletcher, S., Vagner Je. Klinicheskaja jepidemiologija. Osnovy dokazatel'noj jepidemiologii. Per. s angl. M.: Media Sfera, 1998. 352 p.

Рецензенты:

Зиятдинова А.И., д.б.н., доцент кафедры медико-биологических основ, Институт физической культуры, спорта и восстановительной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань;

Валеева Э.Р., д.м.н., доцент кафедры общей гигиены Казанского государственного медицинского университета, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 19.12.2013.

УДК 613.648.2:613.94

МОБИЛЬНАЯ СВЯЗЬ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

Пчёльник О.А., Нефёдов П.В.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: sith789@yandex.ru, pv37@mail.ru

В статье рассматриваются актуальные вопросы, касающиеся проблемы электромагнитной безопасности – потенциальному риску для здоровья человека воздействия электромагнитных полей (ЭМП), генерируемых сотовой связью. Представлена гигиеническая характеристика отдельных элементов системы сотовой связи. Приведен обзор научных данных (отечественных и международных) о влиянии излучений систем сотовой связи на здоровье человека и пути предупреждения возможного неблагоприятного влияния ЭМП. Представлены некоторые статистические данные по развитию сотовой связи в Краснодарском крае и Российской Федерации. Показаны факторы, влияющие на величину электромагнитного поля, создаваемого компонентами мобильной связи. Обсуждается высокая важность корректной научной оценки влияния на здоровье ЭМП элементов сотовой связи для научного обоснования и доработки санитарно-эпидемиологических правил и норм.

Ключевые слова: сотовая связь, электромагнитное поле, базовые станции, биологическое действие, гигиеническая оценка, предельно допустимые уровни

MOBILE COMMUNICATIONS AND PUBLIC HEALTH

Pchelnik O.A., Nefedov P.V.

Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: sith789@yandex.ru, pv37@mail.ru

Actual questions concerning the problem of the electromagnetic safety are discussed in the article. The problem is the potential risk to human health effects of electromagnetic fields (EMF) generated by cellular communication. Hygienic characteristics of individual elements of the cellular communication system is presented. An overview of the scientific data (domestic and international) on the impact of radiation cellular systems on human health and ways to prevent possible adverse effects of EMF is given. Some statistics of the development of cellular communication in the Krasnodar region and the Russian Federation are presented. The factors influencing on the magnitude of the electromagnetic field produced by mobile components are shown. The high importance of correct scientific assessment of the impact on health EMF-elements of cellular communication for scientific study and revision of sanitary-epidemiological rules and norms.

Keywords: cellular communications, electromagnetic field, the base stations, biological action, hygienic evaluation, the maximum permissible levels

Мобильные коммуникации – сотовая связь и мобильный интернет – в последние годы получили повсеместное распространение. Основу сотовой связи составляет электромагнитное излучение (ЭМИ), которым она и обеспечивается. Основными элементами сотовых сетей являются базовые станции (БС) и мобильные станции (МС): мобильные телефоны, планшетные компьютеры, модемы мобильного интернета. БС обслуживает МС, находящиеся в зоне ее действия. При перемещении абонента из зоны покрытия одной БС в зону покрытия другой БС контроллер БС автоматически переключает МС на обслуживание ближайшей БС [13].

Распространение сотовой связи, по данным аналитической группы ТАСС-Телеком, в России в 2012 г. составило 183 % (1831 мобильный телефон на 1000 человек) [17], и этот показатель с каждым годом растет. В Краснодарском крае с населением свыше 5 млн человек с учетом всех операторов систем сотовой связи зарегистрировано более 10,7 млн подключаемого к сетям связи пользовательского оборудования абонентских устройств подвижной связи (сотовый телефон, смартфон и др.), что более чем в 2 раза больше, чем абсолютная численность населения. Функционирование всех этих устройств обеспечивается множеством базовых станций. Во всех российских регионах РФ в 2012 г. размещено более 191 тысячи базовых станций подвижной связи – основного элемента сотовой связи любого стандарта. Из 80 регионов РФ (имеются в виду регионы сотовой связи) по количеству базовых станций Краснодарский край занимает 3 место, уступая первые места Москве и Московской области, Санкт-Петербургу и Ленинградской области. Средняя плотность размещения базовых станций в России – 11 единиц на 1 км^2. В Краснодарском крае плотность базовых станций составляет 90 единиц на 1 км^2. В 2012 г. в Краснодарском крае насчитывалось 6804 базовых станции операторов сотовой связи [17]. Базовые станции сотовой связи дополнили электромагнитный фон в диапазоне частот от 450 до 3000 МГц, постоянно и круглосуточно подвергают облучению население [13]. Зачастую на одних и тех же объектах (вышки, здания) свои БС размещают несколько операторов сотовой связи. Соблюдение требований к размещению и эксплуатации БС контролируется

Роспотребнадзором, вместе с тем количество обращений в адрес Управления Роспотребнадзора по Краснодарскому краю о возможном вредном воздействии ЭМИ БС на здоровье населения с каждым годом увеличивается. Бецкий О.В. (2005) считает, что интенсивный рост уровней ЭМИ в населенных пунктах не может не вызывать определенные опасения, и в связи с этим – усиление внимания за объектами системы сотовой связи, возводя проблему до уровня актуальности общемирового масштаба [1].

На протяжении более 15 лет население широко использует мобильную связь (МС). За это время сделано большое количество различных исследований, как доказывающих риск влияния мобильной связи на здоровье населения, так и отрицающих его. Важно, что внедрение МС резко изменило условия повседневного облучения населения электромагнитными полями (ЭМП). Впервые за всю историю мировой цивилизации ежедневно антропогенному облучению подвергается головной мозг [7]. По мнению Ю.Г. Григорьева [8, 9], постоянное увеличение количества объектов-источников ЭМИ, приближение источников ЭМИ к местам пребывания человека и хроническое воздействие на экосистемы и население составляют потенциальную угрозу здоровью. Сопоставление опасности для населения облучения ионизирующим и неионизирующим излучениями, проведенное Ю.А. Холодовым (1998) и Ю.Г. Григорьевым (2012), показывает, что воздействие ЭМП в условиях широкого использования МС является более потенциально опасным, чем ионизирующие воздействия [7, 21]. Наличие недоработанных санитарно-эпидемиологических правил и норм, устанавливающих критерии безопасности по неионизирующим излучениям, только потенцирует проблему [9, 10, 18, 20, 27]. По мнению академика АМН СССР М.Г. Шандалы (1998), в идеале должен существовать приоритет медико-биологических критериев перед технико-экономическими, и разработка критериев безопасности для населения должна опережать внедрение техники [22]. Но, как показывает практика, базовые принципы системы защиты здоровья отстают от повсеместно внедренных технических решений. Этот факт придает высокую важность корректной научной оценке влияния на здоровье электромагнитного поля сотовой связи для научного обоснования и доработки санитарно-эпидемиологических правил и норм.

Несмотря на то, что электромагнитные поля, генерируемые сотовыми телефонами, не имеют достаточного количества энергии «разрушить» химические связи или повредить ДНК для начала опухолевого процесса [29], многие исследования говорят об обратном. Так, в мультицентровом интернациональном исследовании (Австралия, Канада, Франция, Израиль и Новая Зеландия), в которое вошло 553 глиомы (1762 – контроль) и 676 менингиом (1911 – контроль), было установлено, что при длительном использовании мобильного телефона повышается риск возникновения глиом и в меньшей степени менингиом [25]. Представляется высокой опасность использования детским населением мобильных телефонов и ежедневном воздействии ЭМП на область их головного мозга, а также прогноза ухудшения здоровья настоящего и будущего поколений [6].

Несколько лет назад имела место дискуссия по проблеме вероятного развития рака головного мозга при длительном использовании мобильного телефона. Заключение Международного агентства по изучению рака (IARC) поставило точку в этом вопросе: основываясь на данных IARC, ВОЗ в 2011 году классифицировала радиочастотные поля как возможный канцероген для людей класса опасности 2В [4, 24, 26]. ВОЗ еще раз определила свою позицию по проблеме: «В связи с большим числом пользователей мобильных телефонов важно исследовать, понимать и контролировать их потенциальную возможность воздействия на здоровье людей» [23]. Теперь для ученых стоит задача – определить степени риска населения и активных пользователей мобильной связи. В настоящее время идет процесс накопления данных по оценке риска для здоровья. По мнению ВОЗ, необходимо руководствоваться предупредительным принципом в разработке стратегии социально-экономической политики в области здравоохранения. Это означает, что в случае с мобильными коммуникациями лучше переоценить опасность, чем её недооценить [1, 23, 28].

При сохранении существующих тенденций в развитии коммуникационных технологий население будет находиться в условиях длительного воздействия ЭМП малых нетепловых интенсивностей [9, 17]. В этой связи чрезвычайно актуальной является разработка процедуры управления возможными рисками, поскольку количество «событий облучения» электромагнитным фактором для популяции несоизмеримо с воздействием других факторов [3]. Вместе с тем научных данных для оценки опасности воздействия ЭМП сотовой связи на население недостаточно, и научно обоснованные данные по длительному

влиянию ЭМП на головной мозг пользователя сотовой связи практически отсутствуют [23]. Открытым остается вопрос, при каких условиях биологическая реакция на воздействие ЭМП МС и БС может вызвать развитие патологии [3]. Ю.Г. Григорьев (2008) полагает, что этом случае целесообразно ориентироваться на критерий возможного развития отдаленных эффектов и, как следствие, требуется проведение целенаправленных длительных исследований [7]. На такие исследования может потребоваться много времени, вместе с тем на сегодняшний день общество нуждается уже не столько в оценке риска, сколько в разработке и внедрении мер по предотвращению возможного риска для здоровья пользователей мобильной связью и населения в целом [3, 4]. В настоящее время обсуждается и разрабатывается комплекс таких мер, включающий административные, правовые, технические, экономические и др. аспекты [30]. Например, обсуждается вопрос освобождения от БС так называемых «чувствительных» помещений/мест (школ, больниц и т.д.) и запрещение их размещения ближе 500 м от детских садов, школ и больниц. На других общественных зданиях – увеличение высоты, на которой расположена антенна на крыше этого здания [30]. Необходимо учитывать, что нерациональное место расположения БС может повышать среднюю излучения мощность устройства и интенсивность ЭМИ, увеличивая потенциальный вред здоровью населения [3, 9, 30].

Учитывая региональную и общемировую тенденцию, увеличение количества БС на определенной территории ведёт к более интенсивному облучению населения ЭМП [5, 8]. Вместе с тем мощность передатчиков БС обычно не превышает 10 Вт. При правильно установленной антенне БС (достаточная высота и удаление от жилых объектов), интенсивность ЭМП, создаваемого БС, на селитебной территории не превышает предельно допустимых значений [3, 11, 12]. Гигиенически значимые ЭМП могут наблюдаться в непосредственной близости от БС или на балконах и в помещениях верхних этажей зданий, на которых расположены антенны БС из-за переотражения ЭМП, при этом основным путем проникновения ЭМИ в помещение являются окна [14].

Мощность ЭМИ мобильной станции (мобильный телефон или мобильный интернет) определяется качеством связи с БС. Современные МС имеют систему автоматической регулировки выходной мощности, обеспечивающую работу МС на минимально необходимой мощности, при которой поддерживается качественная связь [2]. Показано, что мощность облучения от МС возрастает при работе в закрытом помещении, особенно в подвалах и других подземных сооружениях (например, в метро), в салоне автомобиля и даже на улице при высокой плотности застройки [11]. В этих условиях эксплуатации мощность МС может в несколько раз превышать 100 мкВт/см^2, то есть действующий гигиенический норматив [16, 20]. Так, у школьников, проживающих недалеко от БС, достоверно чаще наблюдались нарушения ритма, брадикардия, синусовая аритмия, миграция водителя ритма [15]. Аналогичные изменения отмечены у персонала, работающего с УВЧ-аппаратурой [19]. Вместе с тем у школьников-пользователей МС, проживающих на расстоянии более 1 км от БС сотовой связи, чаще выявлялись увеличение щитовидной железы и субклинические формы гипотиреоза [15].

Из отмеченного выше можно предположить, что чем больше на территории имеется рационально (не близко и не далеко от потребителей) установленных базовых станций сети сотовой связи, тем меньше облучение пользователей МС, а чем больше расстояние пользователя от БС, тем выше излучение мобильного устройства [13]. Поэтому потребителям целесообразно отдавать предпочтение оператору мобильной связи и интернета, наиболее широко представленному по количеству БС на соответствующей территории.

Разумеется, проживание на местности, менее заполненной БС, снижает интенсивность постоянного и принудительного воздействия на организм ЭМИ базовых станций.

Новые технические решения следует рассматривать с двух позиций: биологической вредности и социальной полезности. Мобильная связь и мобильный интернет – технологии, использующие ЭМИ в своем техническом решении, имеют важное социальное значение в сфере развития коммуникаций [1].

Минимизировать возможный вред от мобильной связи и сохранить здоровье населения, не отказываясь от современных коммуникаций, – насущная потребность современности и актуальная проблема для исследований.

Список литературы

1. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Миллиметровые волны и живые системы // Наука в России. – 2005. № 6. – С. 13–19.

2. Горлышко А.В., Сомов А.Ю. Проблемы эколого-технического развития сетей сотовой связи // Вестн. связи. – 2003. – № 10. – С. 60–69.

3. Григорьев О.А. Радиобиологическая оценка воздействия электромагнитного поля подвижной сотовой связи на здоровье населения и управление рисками: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2012. – 46 с.

4. Григорьев О.А., Григорьев Ю.Г. ЭМП сотовых телефонов как возможный канцероген – к оценке риска воздействия. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150), 2012. – Том 2. – № 6. – С. 461–465.

5. Григорьев О.А., Меркулов А.В., Григорьев К.А. Электромагнитные поля базовых станций подвижной радиосвязи и экология. Характеристика и оценка электромагнитной обстановки вокруг базовых станций подвижной радиосвязи. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 722–725.

6. Григорьев Ю.Г. Дети в группе риска при оценке опасности ЭМП мобильной связи (прогноз здоровья настоящего и будущего поколений) // Вестник Калужского университета. – 2008. – № 4. – С. 21–26.

7. Григорьев Ю.Г. Сравнительные оценки опасности ионизирующих и неионизирующих электромагнитных излучений // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2012. – Т.52, № 2. – С. 215.

8. Григорьев Ю.Г., Григорьев К.А. Электромагнитные поля базовых станций подвижной радиосвязи и экология. Оценка опасности электромагнитных полей базовых станций для населения и биоэкосистем // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 726–731.

9. Григорьев Ю.Г., Григорьев О.А. Иванов А.А., Лягинская А.М., Меркулов А.В., Степанов В.С., Шагина Н.Б. Аутоиммунные процессы после пролонгированного воздействия электромагнитных полей малой интенсивности (результаты эксперимента): Сообщение 1. Мобильная связь и изменение электромагнитной среды обитания населения. Необходимость дополнительного обоснования существующих гигиенических стандартов. Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т.50. – № 1.

10. Гудина М.В., Волкотруб Л.П. О противоречиях в нормировании электромагнитных полей диапазона частот 300–2400 МГц // Материалы XI Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей: сборник статей. – М., 2012. Том I. – С. 406–408.

11. Дунаев В.Н., Лукьянов Э.В. Оценка формирования электромагнитной нагрузки при использовании средств сотовой связи // Материалы X съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2007. – Кн.2. – С. 660–662.

12. Ермаков И.В. О контроле за работой базовых станций сотовой связи в Новгородской области // Материалы X съезда гиг. и сан. врачей. – М., 2007. – Кн.2. – С. 161–162.

13. Ипатов В.П. Системы мобильной связи: учебное пособие для вузов / В.П. Ипатов, В.К. Орлов, И.М. Самойлов, В.Н. Смирнов; под ред. В.П. Ипатова. – М.: Горячая линия – Телеком, 2003. – 272 с., ISBN 5-93517-137-6

14. Кирюшин В.Г., Маслов О.Н. Параметры безопасности систем сотовой связи стандарта GSM по электромагнитному фактору // Электросвязь. – 1997. – № 10. – С. 26–27, 30–32.

15. Поляков А.Я., Михеев В.Н., Петруничева К.П. Показатели здоровья детского населения в системе социально-гигиенического мониторинга на территории, прилегающей к мощному радиоцентру // Гиг. и сан. – 2005. – № 6. – С. 55–57.

16. Рахманин Ю.А., Боев В.М., Аверьянов В.Н., Дунаев В.Н. Химические и физические факторы урбанизированной среды обитания. – Оренбург: «Южный Урал». – 2004. – 432 с.

17. Регионы-2012: развитие мобильной связи / ТАСС-Телеком, 2013. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.tasstelecom.ru (дата обращения: 19.11.13).

18. Рубцова Н.Б., Перов С.Ю., Богачева Е.В. Информационные технологии как источник неблагоприятного воздействия на человека электромагнитных полей. Классификация // Безопасность в техносфере. – 2012. – № 2, – С. 25–29.

19. Руководство по профессиональным заболеваниям / под ред. Н.Ф. Измерова. – М., 1983. – Т.2. – С. 203–216.

20. СанПиН 2.1.8/2.2.4.1190-03. Гигиенические требования к размещению и эксплуатации средств сухопутной подвижной радиосвязи. Санитарные правила и нормы. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 11 с.

21. Холодов Ю.А. Неспецифическая реакция нервной системы на неионизирующие излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998, Т.38., Вып.1. – С. 121–125.

22. Шандала М.Г. Принципы контроля источников электромагнитных полей в окружающей среде // Электромагнитные поля. Биологическое действие и гигиеническое нормирование: материалы Международного Совещания. – М., 1998. – С. 71–77.

23. Электромагнитные поля и общественное здравоохранение: мобильные телефоны [Электронный ресурс]: Информационный бюллетень ВОЗ, 2011, № 193. – Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/ru/index.html (дата обращения: 05.01.13).

24. Baan R., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Islami F., Galichet L., Straif K. & WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group 2011, Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields, Lancet Oncol, vol. 12, no. 7, pp. 624–626.

25. Cardis E., Armstrong B.K., Bowman J.D. et al. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five INTERPHONE countries. Occupational and Environmental Medicine, 2011;68:631–640.

26. IARC classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to human. World Health Organization press release № 208. International Agency for Research on Cancer. 2011-05-31. – URL: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2011/pdfs/pr208_E.pdf (accessed: 05 December 2013).

27. ICNIRP Guidelines. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz). Health physics. – 1998. – Vol. 74. – № 4. – P. 494–522.

28. Non-ionizing radiation: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2002, Vol. 80, Part 1. – 445p.

29. Schüz J., Jacobsen R., Olsen J.H. et al. Cellular Telephone Use and Cancer Risk: Update of a Nationwide Danish Cohort. Journal of the National Cancer Institute, 2006, Vol. 98, № 23. – P. 1707–1713.

30. Zollman P. A Caution on Precaution – Radio Base Stations and EMF. ITU Workshop on «Human Exposure to Electromagnetic Fields», Turin, Italy, 2013 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.itu.int/en/ITU-T/climatechange/emf-1305/Pages/programme.aspx?utm_campaign = GSMA%20Environment%20Insider%20-%2022%20May%202013&utm_medium = email&utm_source = Eloqua (accessed: 05 July 2013).

References

1. Beckij O.V., Lebedeva N.N. Millimeter waves and living systems, *Science in Russia*, 2005, no. 6, pp. 13–19.

2. Gorlyshko A.V., Somov A.Ju. Problems of ecological and technical development of cellular networks, *Vestn. connection*, 2003, no. 10, pp. 60–69.

3. Grigor'ev O.A. Radiobiological evaluation of the impact of the electromagnetic field of mobile cellular communication on public health and risk management, Moscow, 2012, 46 p.

4. Grigor'ev O.A., Grigor'ev Ju.G. EMF cell phones as a possible carcinogen – to the risk of assessment of exposure. *Bulletin of Medical Internet conferences* (ISSN 2224-6150), 2012, vol. 2, no. 6, pp. 461–465.

5. Grigor'ev O.A., Merkulov A.V., Grigor'ev K.A. Electromagnetic fields of mobile radio base stations and ecology. Characterization and evaluation of electromagnetic environment

around the mobile radio base stations, *Radiation Biology. Radioecology*, 2005, vol. 45, no. 6, pp. 722–725.

6. Grigor'ev Ju.G. Children at risk of EMF of mobile communication (the forecast of health of present and future generations), *Vestnik Kalughskogo universiteta*, 2008, no. 4, pp. 21–26.

7. Grigor'ev Ju.G. Comparative risk assessment of ionizing and non-ionizing electromagnetic radiation, *Radiation Biology. Radioecology*, 2012, vol. 52, no. 2, pp. 215.

8. Grigor'ev Ju.G., Grigor'ev K.A. Electromagnetic fields of mobile radio base stations and ecology. Estimation of danger of base stations' electromagnetic fields for the public and bioekosistem, *Radiation Biology. Radioecology*, 2005, vol. 45, no. 6, pp. 726–731.

9. Grigor'ev Ju.G., Grigor'ev O.A. Ivanov A.A., Ljaginskaja A.M., Merkulov A.V., Stepanov V.S., Shagina N.B. Autoimmune processes after prolonged exposure of electromagnetic fields of low intensity (experimental results). Message 1. Mobile communication and changing the electromagnetic environment of the population. The need for further study of existing hygiene standards. *Radiation Biology. Radioecology*, 2010, vol. 50, no. 1.

10. Gudina M.V., Volkotrub L.P. About contradictions in rationing electromagnetic fields 300-2400 MHz frequency range (*Proceedings of the XI All-Russian Congress of hygienists and health officers: a collection of articles)*. Moscow, 2012, vol. I, pp. 406–408.

11. Dunaev V.N., Luk'janov Je.V. The estimation of formation of electromagnetic load using cellular communications (*Proceedings of the Tenth Congress of hygienists and sanitary doctors*). Moscow, 2007, vol. 2, pp. 660–662.

12. Ermakov I.V. About the control of cellular base stations' work in the Novgorod region (*Proceedings of the Tenth Congress of hygienists and sanitary doctors*). Moscow, 2007, vol. 2, pp. 161–162.

13. Ipatov V.P. Mobile communication systems: A manual for universities (V.P. Ipatov, V.K. Orlov, I.M. Samojlov, V.N. Smirnov). Moscow, *Hotline – Telecom*, 2003, 272 p., ISBN 5-93517-137-6

14. Kirjushin V.G., Maslov O.N. Security settings of the cellular communication' systems of the GSM standart (*Telecommunication*), 1997, no. 10, pp. 26–27, 30–32.

15. Poljakov A.Ja., Miheev V.N., Petrunicheva K.P. Indicators of child health in the socio-hygienic monitoring system in the area near to a powerful radio center, *Gig. and san.*, 2005, no. 6, pp. 55–57.

16. Rahmanin Ju.A., Boev V.M., Aver'janov V.N., Dunaev V.N. Chemical and physical factors of the urbanized environment. Orenburg, *«Southern Urals»*, 2004, pp. 432.

17. Regions 2012: The development of mobile communications, *TASS-Telecom* (2013). Available at: http://www.tasstelecom.ru (accessed: 19 November 2013).

18. Rubcova N.B., Perov S.Ju., Bogacheva E.V. Information technologies as a source of adverse human exposure to electromagnetic fields, Classification. *Security in the technosphere*, 2012, no. 2, pp. 25–29.

19. Guide to occupational diseases (Edited by N.F.Izmerov). Moscow, 1983, vol. 2, pp. 203-216.

20. Sanitary norms 2.1.8/2.2.4.1190-03. Hygienic requirements for the placement and operation of land mobile radio communications. Sanitary rules and norms. Moscow, The Federal Center for Sanitary Inspection Ministry of Health of Russia, 2003, 11 p.

21. Holodov Ju.A. Nonspecific response of the nervous system on non-ionizing radiation. *Radiation Biology. Radioecology*, 1998, vol. 38. 1, pp. 121–125.

22. Shandala M.G. Principles of control of electromagnetic fields' sources in the environment. Electromagnetic fields. Biological action and hygienic standards, *Proceedings of the International Conference*. Moscow, 1998, pp. 71–77.

23. Electromagnetic fields and public health: mobile phones. WHO, 2011, no. 193. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/ru/index.html (accessed: 05 January 2013).

24. Baan R., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Islami F., Galichet L., Straif K. & WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group 2011, Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields, Lancet Oncol, vol. 12, no. 7, pp. 624–626.

25. Cardis E., Armstrong B.K., Bowman J.D. et al. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five INTERPHONE countries. *Occupational and Environmental Medicine*, 2011;68:631–640.

26. IARC classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to human. World Health Organization press release № 208. International Agency for Research on Cancer. 2011-05-31. – URL: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2011/pdfs/pr208_E.pdf (accessed: 05 December 2013).

27. ICNIRP Guidelines. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health physics*. – 1998. – V.74. – № 4. – P. 494–522.

28. Non-ionizing radiation: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 2002, Vol. 80, Part 1. – 445p.

29. Schüz J., Jacobsen R., Olsen J.H. et al. Cellular Telephone Use and Cancer Risk: Update of a Nationwide Danish Cohort. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006, Vol. 98, N.23. P. 1707–1713.

30. Zollman P. A Caution on Precaution – Radio Base Stations and EMF. *ITU Workshop on «Human Exposure to Electromagnetic Fields»*, Turin, Italy, 2013 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.itu.int/en/ITU-T/climatechange/emf-1305/Pages/programme.aspx?utm_campaign = GSMA%20Environment%20Insider%20- %2022%20May%202013&utm_medium = email&utm_source = Eloqua (accessed: 05 July 2013).

Рецензенты:

Редько А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Линченко С.Н., д.м.н., профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.

УДК 616 – 001.4 – 089.193.4

СОВРЕМЕННЫЕ РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ РАН РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

[1]Шаблин Д.В., [2]Павленко С.Г., [1]Евглевский А.А., [2]Бондаренко П.П., [1]Хуранов А.А.

[1]ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар;

[2]НОЧУ ВПО «Кубанский медицинский институт» Минобразования и науки России, Краснодар, e-mail: drpaulson@mail.ru

Своеобразной лекарственной формой являются раневые покрытия. Применение раневых покрытий позволяет существенно повысить эффективность лечения трофических язв, ран и ожогов. В настоящее время в клинической практике используется более 300 видов раневых покрытий. В статье рассмотрены основные виды раневых покрытий, применяемых на современном этапе для лечения ран различной этиологии. Дана подробная классификация по форме изготовления и способу применения раневых покрытий, по происхождению. Показано, что характерной тенденцией современных работ является использование биосовместимых природных и синтетических полимеров и их композиций в качестве основы покрытий для раны. Особое внимание уделено применению раневых покрытий на основе пектина. Описаны бактерицидные и репаративные свойства пектиновых пленок в экспериментальных и клинических исследованиях при лечении ожоговых ран и трофических язв.

Ключевые слова: раны, раневые покрытия

MODERN WOUND DRESSINGS IN LOCAL TREATMENTS OF DIFFERENT WOUNDS

[1]Shablin D.V., [2]Pavlenko S.G., [1]Yevglevsky A.A., [2]Bondarenko P.P., [1]Khuranov A.A.

[1]SBED HPE KubGMU, the Russian Ministry of Health, Krasnodar;

[2]NSEPD HPE «Kuban medical institute» the Russian Ministry of Education et science, Krasnodar, e-mail: drpaulson@mail.ru

Kind of dosage form is wound coverings. Application wound coverings can significantly increase the effectiveness of the treatment of venous ulcers, wounds and burns. Currently used in clinical practice more than 300 kinds of wound dressings. In article principal views wound coatings applied at the present stage for treatment of wounds of a variousaetiology are considered. Detailed classification by the form of manufacturing and a way of application wound coatings, by origin is given. The modern trend is the use of biocompatible natural and synthetic polymers and their compositions as the bases of wound coatings. The special attention is given application wound coatings on the basis of pectin. Are described bactericidal and reparative properties of pectin films in experimental and clinical researches at treatment of burn wounds and trophic ulcers.

Keywords: wound, wounddressings

Проблема лечения ран и раневой инфекции остается актуальной на протяжении всей истории хирургии [1, 2, 8, 27]. Другой проблемой является восстановление утраченного кожного покрова при заболеваниях и повреждениях различной этиологии [3, 16].

Своеобразной лекарственной формой являются раневые покрытия (РП). Применение РП позволяет существенно повысить эффективность лечения ТЯ, ран и ожогов [10, 17]. В настоящее время в клинической практике используется более 300 видов раневых покрытий [4].

Основные требования, предъявляемые к РП, заключаются в создании оптимальной микросреды для заживления ран, высокой абсорбционной способности в отношении раневого экссудата, способности предотвращать проникновение микроорганизмов, достаточной проницаемости для газов, паров воды, эластичности, отсутствии пирогенного, антигенного, токсического, местного раздражающего и аллергического действий.

По форме изготовления и способу применения РП подразделяются на: губки, гелеобразующие покрытия, пленочные покрытия, покрытия, формирующиеся при распылении композиции в виде аэрозоля, комбинированные покрытия [11, 25].

По своему происхождению РП можно условно разделить на природные и синтетические [12]. Препараты природного происхождения – это различные варианты консервированной кожи или дермы, амниотической оболочки человека или животных и являются «золотым стандартом» раневого покрытия. Зарубежными фирмами из донорской кожи человека выпускаются покрытия:

1) «TransCyte» – биосинтетическая полупроницаемая мембрана силикона на нейлоновой сетке, покрытая свиным коллагеном и человеческими фибробластами новорожденных, используется в качестве повязки на поверхностные ожоги, которые не требуют пересадки кожи;

2) «Dermagraft» – содержит фибробласты новорожденных на биоабсорбируемой сетке полиглактина [29];

3) «Apligraf» состоит из слоя эпидермиса аллогенных неонатальных

кератиноцитов и фибробластов от новорожденных [26], который используется в качестве дополнения к аутотрансплантантному покрытию, что обеспечивает ускоренное заживление ран [29];

4) «Integra» – состоящая из матрицы бычьего коллагена, хондроитин-6-сульфата, гликозаминогликана из хрящей акулы.

Широкое распространение в настоящее время получили раневые покрытия из свиной кожи – «Свидерм» и «AlloaskD». Препаратом нового поколения, содержащим коллаген 1 типа, полученный из кожи крупного рогатого скота, является «Коллост». И.А. Шестаков (2009) получил положительный эффект, применяя «Коллост» для укрепления толстокишечного анастомоза.

Для лечебных целей может использоваться амниотическая мембрана человека или животных. Лечебное действие обусловлено наличием в ее составе ряда компонентов внеклеточного матрикса (коллагена, фибронектина, гликозамигликанов) и ростовых факторов. Сложная технология производства и высокая стоимость обусловливает трудность их использования в отечественном здравоохранении.

К РП биологического происхождения относят покрытия на основе белково-полисахаридных комплексов. Их преимуществом является нетоксичность, антигенность, они легко и быстро резорбируются организмом. И.Н. Большаковым и А.К. Кириченко (2008) показана эффективность применения раневого покрытия на основе коллаген-хитозанового комплекса, содержащего пролиферирующую культуру фибробластов, возможность полноценного восстановления тканевых структур, включая сосочковый слой кожи. Созданы различные коллаген-хитозановые раневые покрытия «Коллахит» – «Коллахит ФА», содержит антисептический препарат «Фурагин» и местный анестетик анилокаин и «Коллахит Ш», содержит антисептик растительного происхождения – шиконин.

К биологически активным текстильным перевязочным материалам относят семейство перевязочных материалов «Активтекс», которое насчитывает более 20 наименований изделий с различным лечебным действием. А.В. Хачатрян (2009) с хорошим эффектом использовала «Активтексфурагин» при подготовке гранулирующих ран, в том числе обширных, к кожной пластике.

Сорбенты отечественного и зарубежного производства все шире используются для лечения гнойных ран. Основной функциональной характеристикой сорбирующих покрытий является способность поглощать выделяющийся из раны экссудат, количество которого может быть значительно.

Ю.И. Бородин с соавт. (2009) в экспериментах на лабораторных животных показал, что применение РП «Литопласт» при лечении ожоговой раны III А степени оказывает протективный эффект на структурную организацию начальных звеньев лимфатической системы кожи, улучшает ее дренажную функцию, способствует снижению степени эндогенной интоксикации организма в послеожоговом периоде. В.А. Лазаренко с соавт. (2010) применял раневое покрытие «Ресорб» в лечении гнойных ран в I и II фазах раневого процесса, что способствовало сокращению основных стадий течения раневого процесса в два раза по сравнению с лечением официнальной мазью «Левомеколь». Лучшие результаты автор получал при совместном использовании «Ресорба» и «Биатравма».

Гелеобразующие покрытия формируются при смачивании экссудатом нанесенного на раневые поверхности в виде порошка вещества и чаще всего выполняют функцию дренирующих сорбентов. Эти вещества обеспечивают отток в повязку не только раневого экссудата, но и микроорганизмов.

Большим количеством препаратов представлены гидрогелевые раневые покрытия. К ним относят: гидроколлоиды – «Comfeelulcer», «Comfeelplus», «Hydrocoll», «SuprasorbH», «Opragel», «Granuflex», «DuoDerm» «Extra-thin», «Tegasorb»; гидрогели в тубах – «Purilongel», «Nu-Gel», «Hydrosorbgel», «Suprasorb G», «Granugel»; гидрогелевые повязки – «Hydrosorb», «Гелепран». По результатам исследования Е.А. Девятых (2006), применение отечественного гидрогелевого раневого покрытия «Гелепран» оказывает стимулирующее действие на процессы заживления. Создание и поддержание гидрогелями на язвенной поверхности влажной среды способствует более быстрому по сравнению со стандартной терапией регрессу клинических симптомов и закрытию венозных ТЯ.

Другим РП на основе макропористых гидрогелей поливинилового спирта является «ММ-Гель-Р (ЭГ)». На сегодняшний день исследуемый материал является единственным материалом, который может быть использован во всех трех фазах раневого процесса. Кроме того, при использовании данного материала отсутствует необходимость в оперативном вмешательстве по поводу некрэктомии и аутодермопластики, а также назначении пациенту противовоспалительных и обезболивающих препаратов [15]. При местном лечении гнойных ран и язв различного происхождения в первой и второй фазах раневого процесса эффективный результат показал гель «Пронто-

сан» за счет ускорения их очищения, сокращения сроков экссудации и заживления, снижения интенсивности местного болевого синдрома. По данным С.А. Воробьева с соавт. (2009), местное применение раствора и геля «Пронтосан» хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов у пациентов с гнойными ранами и язвами различной этиологии.

Для лечения гнойно-воспалительных заболеваний ран И.Н. Шандуренко (2001) применил биологически активные гелевые повязки «АППОЛО-ПАК» и «АППОЛО-ПАА». В состав гидрогеля включены лекарственные вещества – антисептик (мирамистин) и анестетик местного действия – анилокаин. Автор установил, что гелевые повязки защищают ткани от высушивания и травмирования, способствуют лизису некротических тканей, обеспечивают дренаж раны, стимулируют пролиферативную и синтетическую активность соединительнотканных клеток, образование грануляционной ткани.

В странах Западной Европы и США на протяжении более 20 лет для стимуляции заживления ран используется PRP гель (гель, обогащенный тромбоцитами плазмы). Аутологичный PRP гель состоит из цитокинов, факторов роста, хемокинов и фибрина, полученных из крови пациента [R.G. Frykberg, V.R. Driveretal., 2010; RJ. Reese, 2010]. Механизм действия PRP-геля связан с молекулярной и клеточной индукцией, аналогичной той, которая наблюдается при активации тромбоцитов [30]. Marissa J. Carter (2011) провела систематический обзор и мета-анализ, которые показали, что полное и частичное заживление ран было быстрее у больных, которым применялся PRP-гель, по сравнению с контрольной группой.

Относительно недавно в клинической практике стали использоваться лекарственные средства на основе пектина. В 1975 году фирмой Conva Tec создана повязка на основе пектина и желатина для лечения венозных язв голеней – «Varihesive». Новый материал настолько активно стимулировал образование грануляционной ткани, что в некоторых наблюдениях приходилось прижигать избыточные грануляции. В последнее время при поиске новых средств для местного воздействия на гнойную рану в первую очередь учитывалась способность пектина эффективно подавлять раневую микрофлору и препятствовать суперинфицированию раны представителями внутрибольничной инфекции [21]. Бактерицидные свойства пектина позволяют использовать его в составе пектин-желатинового комплекса с добавками физиологически активных веществ в качестве водорастворимой пленки для лечения открытых ран и ожогов [19]. Э.П. Сегура-Сенисерос с соавт. (2006) использовали отходы производства сока маракуйи (пассифлоры) в качестве носителя для иммобилизации протеазы папаина при получении пленок, пригодных для лечения кожных ран. Исследования по лечению кожных ран, проведенные на добровольных пациентах с применением папаин-пектиновых пленок, продемонстрировали ускорение заживления ран без каких-либо негативных побочных эффектов независимо от типа и глубины раны.

В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Е.Б. Лазарева и соавт. (2002) использовала 1–2% раствор пектинов (яблочного и свекловичного) для лечения ожоговых ран. Клинические наблюдения показали, что местное применение пектинов хорошо переносится больными, не вызывает побочных реакций и осложнений. При нагноении ожоговых ран IIIA -IIIБ степени наложение повязок с пектинами приводило к быстрому купированию нагноительного процесса. Сроки заживления ран, леченных пектинами, на 2–4 дня опережали контрольные за счет ускоренного очищения раны в экссудативную стадию течения раневого процесса. Также исследователи отметили выраженный бактерицидный эффект пектина в отношении стрептококков и синегнойной палочки. Авторами подчеркивается, что наибольший эффект достигался при использовании пектинов с первых дней после ожога.

Таким образом, обширный материал по данной проблеме, освященный в различных литературных источниках, свидетельствует об актуальности проблемы в лечении ран при помощи раневых покрытий.

Список литературы

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция. – Ростов н/Д.: Феникс, 2006. – 427 с.

2. Адамян А.А. Современные биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении ран // Материалы 4 Международной конференции / под ред. В.Д. Федорова и А.А. Адамяна. – М., 2001. – С. 25–27.

3. Алексеев А. А. Современные методы трансплантации культивированных клеток кожи и её эквивалентов при лечении ожогов / А.А. Алексеев, С.В. Попов // Комбустиология[Электронный ресурс]. – 1999. – № 1. – Режим доступа: http://www.burn.ru/all.

4. Андреев Д. Ю. Современные раневые покрытия Ч. I / Д.Ю. Андреев, Б.А. Парамонов, А.М. Мухтарова // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 98–102.

5. Большаков И.Н. Применение коллаген-хитозанового раневого покрытия с культурой эмбриональных фибробластов при местном лечении глубоких ожогов / И.Н. Больша-

ков, А.К. Кириченко, А.В. Еримеев, А.А. Власов // Фундам. исслед. – 2008. – № 10. – С. 59–60.

6. Бородин Ю.И. Раневое покрытие «Литопласт» / Ю.И. Бородин, Н.П. Бгатова // Успехи наук о жизни. – 2009. – № 1. – С. 31–51.

7. Воробьев С.А. Опыт применения раствора и геля «Пронтосан» в местном лечении гнойных ран различного происхождения / С.А. Воробьев, Е.Ю. Левчик // Хирургия. – 2009. – № 1(55). – С. 71–75.

8. Глухов А.А. Применение программной гидропрессивно-аспирационной санации в комплексном лечении больных с гнойными очагами мягких тканей / А.А. Глухов, В.А. Сергеев, В.М. Иванов // Вестн. эксперим. и клинич. хирургии. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 14–18.

9. Девятых Е.А. Гидрогелевые раневые покрытия в лечении венозных трофических язв : автореф. дис. … канд. мед.наук. – М., 2006. – 95 с.

10. Добыш С.В. Современные перевязочные средства для лечения ран во второй фазе раневого процесса / С.В. Добыш, А.В. Васильев, О.В. Шурупова // Материалы Международной конференции / под ред. В.Д. Федорова, А.А. Адамяна. – М., 2001. – С. 115.

11. Ефименко Н.А. Современные тенденции в создании биологически активных материалов для лечения гнойных ран / Н.А. Ефименко, Ф.Е. Шин, М.П. Толстых, А.С. Тепляшин // Воен. мед.журн. – 2002. – Т. 323, № 1. – С. 48–52.

12. Колсанов А.В. Комплексное лечение раневых дефектов кожи и мягких тканей различной этиологии с применением клеточных культур и биопокрытий. Экспериментально-клиническое исследование: дис. ... д-ра мед. наук. – Самара, 2003. – 341 с.

13. Лазарева Е.Б. Эффективность местного применения пектинов в лечении ожоговых ран / Е.Б. Лазарева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 9. – С. 9–13.

14. Лазаренко В.А. Лечение гнойных ран с применением раневых покрытий «Биатравм» и «Ресорб» (экспериментальное исследование) / В.А. Лазаренко, А.И. Бежин, А.З. Гусейнов, А.В. Чердаков, А.В. Иванов, В.А. Жуковский // Вестн. новых мед.технологий. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 200–203.

15. Лесовой Д.Е. Восстановительная терапия тяжелых дефицитов мягких тканей в экспериментальной ожоговой ране с использованием гидрагелевого раневого покрытия ММ-Гель-Р / Д.Е. Лесовой, Н.Ю. Кузнецов, А.А. Артюхов, М.И. Штильман, С.М. Чудных // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 33–39.

16. Новикова Н.Ф. Новые возможности лечения трофических язв, ран кожи и мягких тканей, пролежней и свищей / Н.Ф. Новикова, В.Н. Мордовцев, Т.В. Паренькова // Consiliummedicum. Хирургия. – 2000. – № 4. – С. 6–8.

17. Парамонов Б.А. Ожоги : рук.для врачей / Б.А. Парамонов, Я.О. Порембский, В.Г. Яблонский. – СПб.: Спец. Лит., 2000. – 480 с.

18. Сегура-Сенисерос Э.П. Оценка влияния пектин-папаиновых взаимодействий на стабильность фермента, и механические свойства пектиновых пленок из маракуйи, используемых для лечения кожных ран / Э.П. Сегура-Сенисерос [и др.] // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2: Химия. – 2006. – № 47. – С. 66–72.

19. Хатко З.Н. О лечебных свойствах пектиновой пленки: материалы 7 науч. Междунар. конф. «Современные наукоемкие технологии» // Фундам. исслед. – 2008. – № 1. – С. 150.

20. Хачатрян А.В. Оптимизация местного лечения ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук / А.В. Хачатрян. – Самара, 2009. – 15 с.

21. Чумаков П.А. Применение препарата пектина в комплексном лечении гнойных заболеваний мягких тканей: дис. канд. мед.наук. – Омск, 2006. – 135 с.

22. Шандуренко И.Н. Опыт клинического применения биологически активных гелевых повязок // Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: материалы 4 Междунар. конф. – М., 2001. – С. 82–85.

23. Шестаков И. А. Влияние применения препарата «Коллост» на механическую прочность толстокишечных анастомозов (экспериментальное исследование) / Шестаков И.А. [и др.] // Науч. ведомости Белгород.гос. ун-та. Сер.: Медицина. Фармация. – 2009. – Т. 67, № 8. – С. 75–79.

24. Frykberg R.G. Chronicwoundstreatedwithaphysiologic allyrelevantconcentrationofplatelet-richplasmagel: aprospective case series / R.G. Frykberg [et al.] // Ostomy Wound Manage. – 2010. – Vol. 56, N 6. – P. 36–44.

25. Goossens A. New wound dressings: classification, tolerance / A. Goossens, M.-B. Cleenewerck // Eur. J. Dermatol. – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 24–26.

26. Jones, I. A guide to biological skin substitutes / I. Jones, L. Currie, R. Martin // Br. J. Plast. Surg. – 2002. – Vol. 55, № 3. – P. 185–193.

27. Kong M. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review / M. Kong, X.G. Chen, K. Xing, H.J. Park // Int. J. Food. Microbiol. – 2010. – Vol. 144, № 1. – P. 51–63.

28. Marissa J. Carter. Use of Platelet Rich Plasma Gel on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.J. Carter, C.P. Fulling, L.K. Parnell //Eplasty. – 2011. – Vol. 11. – P. e38.

29. Pham C. Bioengineered skin substitutes for the management of burns: a systematic review / C. Pham [et al.] // Burns. – 2007. – Vol. 33, № 8. – P. 946–957.

30. Reese R.J. Autologous platelet rich plasma (PRP): what do we know? Important concepts relevant to hair restoration surgery // Hair Transplant Forum Int. – 2010. – January/ February. – P. 14–17.

References

1. Abaev, Yu.K. Spravochnik xirurga. Ranyiranevaya infekciya / Yu.K. Abaev. – Rostov n/D.: Feniks, 2006. 427 p.

2. Adamyan, A.A. Sovremennye biologicheski aktivnye perevyazochnye sredstva v kompleksnomlechenii ran // Materialy 4 Mezhdunarodnojkonferencii / pod red. V.D. Fedorovai A.A. Adamyana. M., 2001. pp. 25–27.

3. Alekseev, A.A. Sovremennye metody transplantacii kul'tivirovannyx kletok kozhi i eyo e'kvivalentov pri lechenii ozhogov / A.A. Alekseev, S.V. Popov // Kombustiologiya [E'lektronnyjresurs]. 1999. no. 1. Rezhimdostupa: http://www.burn.ru/all.

4. Andreev D.Yu. Sovremennye ranevye pokrytiya. Ch. I / D.Yu. Andreev, B.A. Paramonov, A.M. Muxtarova // Vestn. xirurgiiim. I.I. Grekova. 2009. T. 168, № 3. pp. 98–102.

5. Bol'shakov I.N. Primenenie kollagen-xitozanovogo ranevogo pokrytiya s kul'turoje'm brional'nyx fibroblastov pri mestnom lechenii glu bokixozhogov / I.N. Bol'shakov, A.K. Kirichenko, A. V. Erimeev, A. A. Vlasov // Fundam. issled. 2008. no. 10. pp. 59–60.

6. Borodin Yu.I. Ranevoepokrytie «Litoplast» / Yu.I. Borodin, N.P. Bgatova // Uspexinauk o zhizni. 2009. no. 1. pp. 31–51.

7. Vorob'ev S.A. Opytprimeneniya rastvora igelya «Prontosan» v mestnom lechenii gnojnyx ran razlichnogo proisxozhdeniya / S.A. Vorob'ev, E.Yu. Levchik // Xirurgiya. 2009. no. 1(55). pp. 71–75.

8. Gluxov A.A. Primenenie programmnoj gidropressivnoaspiracionnoj sanacii v kompleksnom lechenii bol'nyx s gnojnymio chagamimya gkixtkanej / A.A. Gluxov, V.A. Sergeev, V.M. Ivanov // Vestn. e'ksperim. iklinich. xirurgii. 2009. T. 2, no. 1. pp. 14–18.

9. Devyatyx E.A. Gidrogelevye ranevye pokrytiya v lechenii venoznyx troficheskix yazv :avtoref. dis. … kand.med. nauk M., 2006. 95 p.

10. Dobysh S.V. Sovremennye perevyazochnye sredstva dlya lecheniya ran vovtoroj faze ranevogo processa S.V. Do-

bysh, A.V. Vasil'ev, O.V. Shurupova // Materialy Mezhdunarodnoj konferencii / pod red. V.D. Fedorova, A.A. Adamyana. M., 2001. pp. 115.

11. Efimenko N.A. Sovremennye tendencii v sozdanii biologicheskia ktivnyx materialov dlya lecheniya gnojnyx ran / N.A. Efimenko, F.E. Shin, M.P. Tolstyx, A.S. Teplyashin // Voen. med. zhurn. 2002. T. 323, no. 1. pp. 48–52.

12. Kolsanov A.V. Kompleksnoe lechenie ranevyx defektov kozhiimyagkix tkanejrazli chnoje'tiologii s primenenie mkletochnyx kul'turi biopokrytij. E'ksperimental'no-klinicheskoe issledovanie: dis. d-ra med. nauk. Samara, 2003. 341 p.

13. Lazareva E.B. E'ffektivnost' mestnogo primeneniya pektinov v lechenii ozhogovyx ran / E.B. Lazareva [i dr.] // Antibiotikiix imioterapiya. 2002. no. 9. pp. 9–13.

14. Lazarenko V.A. Lechenie gnojnyx ran s primenenie mranevyx pokrytij «Biatravm» i «Resorb» (e'ksperimental'noe issledovanie) / V.A. Lazarenko, A.I. Bezhin, A.Z. Gusejnov, A.V. Cherdakov, A.V. Ivanov, V.A. Zhukovskij // Vestn. novyx med. texnologij. 2010. T. 17, no. 3. pp. 200–203.

15. Lesovoj, D.E. Vosstanovitel'naya terapiya tyazhelyx deficitov myagkixtkanej v e'ksperimental'nojo zhogovojrane s ispol'zovaniem gidragelevogo ranevogo pokrytiya MM-Gel'-R / D.E. Lesovoj, N.Yu. Kuznecov, A.A. Artyuxov, M.I. Shtil'man, S.M. Chudnyx // Biomedicina. 2010. no. 4. pp. 33–39.

16. Novikova N.F. Novye vozmozhnosti lecheniya trofícheskix yazv, ran kozhiimyag kixtkanej, prolezhneji svishhej / N.F. Novikova, V.N. Mordovcev, T.V. Paren'kova // Consiliummedicum. Xirurgiya. 2000. no. 4. pp. 6–8.

17. Paramonov B.A. Ozhogi :ruk. dlyavrachej / B.A. Paramonov, Ya.O. Porembskij, V.G. Yablonskij. SPb. : Spec. Lit., 2000. 480 p.

18. Segura-Seniseros E'.P. Ocenka vliyaniya pektin-papainovyx vzaimodejstvijna stabil'nost' fermenta, i mexanicheskie svojstvapektinovyx plenokiz marakuji, ispol'zuemyx dlya lecheniya kozhnyxran / E'.P. Segura-Seniseros [i dr.] // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2: Ximiya. 2006. no. 47. pp. 66–72.

19. Xatko Z.N. O lechebnyx svojstvax pektinovoj plenki: materialy 7 nauch. Mezhdunar.konf. «Sovremennye naukoemkietexnologii» // Fundam. issled. 2008. no. 1. pp. 150.

20. Xachatryan A.V. Optimizaciya mestnogo lecheniya ran iranevojin fekciikozhiimya gkixtkanej (e'ksperimental'noklinicheskoe issledovanie): avtoref. dis. … kand.med. nauk / A.V. Xachatryan. Samara, 2009. 15 p.

21. Chumakov P.A. Primenenie preparata pektina v kompleksnom lechenii gnojnyx zabolevanij myagkixtkanej: dis. kand. med. nauk. Omsk, 2006. 135 p.

22. Shandurenko I.N. Opytklinicheskogo primeneniya biologicheski aktivnyx gelevyx povyazok // Sovremennye podxody k razrabotke i klinicheskom uprimeneniyu e'ffektivnyx perevyazochnyx sredstv, shovnyx materialov i polimernyx i mplantatov: materialy 4 Mezhdunar. konf. M., 2001. pp. 82–85.

23. Shestakov I.A. Vliyanie primeneniya preparata «Kollost» namexanicheskuyu prochnost' tolstokishech nyxanastomozov (e'ksperimental'noe issledovanie) / Shestakov I.A. [i dr.] // Nauch. vedomosti Belgorod. gos. un-ta. Ser.: Medicina. Farmaciya. 2009. T. 67, no. 8. pp. 75–79.

24. Frykberg R.G. Chronicwoundstreatedwithaphysiologicallyrelevantconcentrationofplatelet-richplasmagel: aprospective case series / R.G. Frykberg [et al.] // Ostomy Wound Manage. 2010. Vol. 56, N 6. pp. 36–44.

25. Goossens, A.New wound dressings: classification, tolerance / A. Goossens, M.-B. Cleenewerck// Eur. J. Dermatol. 2010. Vol. 20, no. 1. pp. 24–26.

26 Jones I. A guide to biological skin substitutes / I. Jones, L. Currie, R. Martin // Br. J. Plast. Surg. 2002. Vol. 55, no. 3. pp. 185–193.

27. Kong M. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review / M. Kong, X. G. Chen, K. Xing, H. J. Park // Int. J. Food. Microbiol. 2010. Vol. 144, no. 1. pp. 51–63.

28. Marissa J. Carter.Use of Platelet Rich Plasma Gel on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.J. Carter, C.P. Fulling, L.K. Parnell // Eplasty. 2011. Vol. 11. P. e38.

29. Pham, C. Bioengineered skin substitutes for the management of burns: a systematic review / C. Pham [et al.] // Burns. 2007. Vol. 33, no. 8. pp. 946–957.

30. Reese R.J. Autologous platelet rich plasma (PRP): what do we know? Important concepts relevant to hair restoration surgery // Hair Transplant Forum Int. 2010. January/February. pp. 14–17.

Рецензенты:

Гуменюк С.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрического и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Кульчиев А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 3, ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, РСО – Алания, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 19.12.2013.

(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 авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель;

5500 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте без использования сервиса Личного портфеля;

4200 руб. – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель;

6200 руб. – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте без использования сервиса Личного портфеля;

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.