

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 7 2014
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 2

Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ – 0,296

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

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

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

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

Подписано в печать 09.04.2014

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

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Галенкина Е.С.

Усл. печ. л. 27,75.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2014/7
Подписной индекс
33297

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

Педагогические науки

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

Химические науки

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

Иностранные члены редакционной коллегии

Asgarov S. (Azerbaijan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)
Babayev N. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)
Datskovsky I. (Israel)
Garbuz I. (Moldova)
Gleizer S. (Germany)

Ershina A. (Kazakhstan)
Kobzev D. (Switzerland)
Ktshanyan M. (Armenia)
Lande D. (Ukraine)
Makats V. (Ukraine)
Miletic L. (Serbia)
Moskovkin V. (Ukraine)

Технические науки

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

Геолого-минералогические науки

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

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

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

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)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 7 2014
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)

Chemical sciences

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

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)

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Physical and mathematical sciences

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

Foreign members of an editorial board

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

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ КЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) <i>Алексеева В.А., Гурьева А.Б., Петрова П.Г., Николаева Е.Н.</i>	225
ОЦЕНКА АНТРОПОТЕХНОГЕННЫХ ФАКТОРОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РАЗВИТИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (НА ПРИМЕРЕ ГОРОДА САРАТОВА) <i>Белоусов М.И., Шоломов И.И., Елисеев Ю.Ю.</i>	228
РОЛЬ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ГЕОГРАФИЧЕСКОГО КАРТОГРАФИРОВАНИЯ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ <i>Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н.</i>	233
ФЕРМЕНТОВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНОГО СЕКРЕТА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ <i>Борисов Ю.Ю.</i>	237
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ЛИЦ ЯКУТСКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Борисова Е.П., Кылбанова Е.С.</i>	241
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КАЧЕСТВО ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ ЯЗЫКА <i>Борисова Э.Г.</i>	246
ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОГО ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ПРОЦЕССЕ ПРЕИНДУКЦИИ РОДОВ <i>Боровиков И.О., Эль-Мусауи Н.Н., Хорольский В.А.</i>	250
ДИАГНОСТИКА НЕЙРОГЕННЫХ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕДИКТОРОВ СПРОВОЦИРОВАННОГО ОБМОРОКА <i>Борт А.А., Ларькин В.И.</i>	255
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИРЕОИДНОЙ ГЕПАТОПАТИИ <i>Боташева В.С., Мозеров С.А., Стадник Н.А.</i>	261
ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЛАКТАТ-АЦИДОЗА НА СТРУКТУРНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА <i>Бочкарникова Н.В., Альфонсова Е.В.</i>	265
ДВИГАТЕЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМОЙ ПОЗВОНОЧНИКА <i>Гильмутдинова Л.Т., Сахабутдинова А.Р., Кутляхметов Н.С., Хайбуллина З.Р., Гильмутдинов А.Р.</i>	270
УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОЦИТОВ МИОМЕТРИЯ НИЖНЕГО СЕКМЕНТА МАТКИ КРЫС ВСЛЕДСТВИЕ ЕГО РАСТЯЖЕНИЯ <i>Григорьева Ю.В., Кулакова О.В., Чемидронов С.Н., Тулаева О.Н.</i>	274

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАЛЬВАНОЗА ПОЛОСТИ РТА	
<i>Гумилевский Б.Ю., Жидовинов А.В., Деревянченко С.П., Колесова Т.В., Денисенко Л.Н.</i>	278
ДОЗОЗАВИСИМОЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ	
<i>Златник Е.Ю., Передреева Л.В.</i>	282
ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМИ И АНТИОКСИДАНТАМИ	
<i>Кит О.И., Набатова О.С., Златник Е.Ю., Павленко С.Г., Нистратова О.В.</i>	286
ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ СОДЕРЖАНИЯ ПУРИНОВ В ПЛАЗМЕ И ЭРИТРОЦИТАХ ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА	
<i>Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трештаки Л.К., Димитриади С.Н.</i>	290
ДИСПЕРСИОННЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ НИЗКОАМПЛИТУДНЫХ КОЛЕБАНИЙ КАРДИОЦИКЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА	
<i>Краева Н.В., Макарова В.И., Макаров А.И.</i>	295
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР	
<i>Крулевский В.А.</i>	299
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЛЕФОКЦИН В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА	
<i>Кунделеков А.Г., Михнюк Е.А., Андриянов А.В., Казмирчук А.В., Васильев-Ступальский Е.А., Каримов М.Ш., Кузин Г.Г., Барашова Л.П., Бережной А.Г.</i>	304
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГОРЬКОГО ШОКОЛАДА НА ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	
<i>Михель Н.Д., Корсунова Е.Н., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г.</i>	309
ФОЛЛИСТАТИН КАК МАРКЕР ФОРМИРУЮЩЕГОСЯ СПКЯ У ДЕВОЧЕК С ПУБЕРТАТНОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ	
<i>Московкина А.В., Пузикова О.З., Линде В.А.</i>	315
ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ В ОБЛАСТИ КОМПРЕССИОННЫХ МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ, СФОРМИРОВАННЫХ ПРИ ПОМОЩИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ НИТИНОЛА	
<i>Мохов Е.М., Розенфельд И.И., Маркин И.Е.</i>	320
ВЛИЯНИЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОИММУНОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ	
<i>Набатова О.С., Кит О.И., Горошинская И.А., Павленко С.Г., Сурикова Е.И., Нистратова О.В.</i>	329

ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РАННИЕ СРОКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ <i>Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Кишкин А.М., Федосов А.А.</i>	334
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АВТОРСКОГО УСТРОЙСТВА ПРИ ВНЕОЧАГОВОМ ВНУТРИРОТОВОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ <i>Парфенов Ю.А., Белов В.Г., Абрамов А.В., Федоров Е.В., Сологуб Д.В.</i>	340
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ И МАНУАЛЬНЫХ ЗУБНЫХ ЩЕТОК <i>Патрушева М.С., Гартн Четри С., Марченко О.Ю., Патрушев А.С., Савицкая Н.С.</i>	345
ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ <i>Петров Б.А., Сенников И.С.</i>	349
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАНЫ, ЗАЩИТОЙ С ПОМОЩЬЮ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА <i>Петрова М.Б., Мохов Е.М., Жеребченко А.В.</i>	353
СРЕДА ОБИТАНИЯ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА САМАРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ <i>Сазонова О.В., Исакова О.Н., Горбачёв Д.О., Сухачёва И.Ф., Комарова М.В., Дроздова Н.И.</i>	357
ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КОЖНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ <i>Тихонова И.В., Танканыг А.В., Косякова Н.И., Чемерис Н.К.</i>	364
ВЛИЯНИЕ ИММУНИЗАЦИИ НА АДАПТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССИРОВАНИИ ЖИВОТНЫХ <i>Тюренок И.Н., Филина И.С., Гумилевский Б.Ю., Волотова Е.В., Бакулин Д.А.</i>	368
ДИНАМИКА ЗНАЧЕНИЙ ИНДЕКСНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА И КРАЙНЕГО СЕВЕРА <i>Филимонов В.Н., Мальчевский В.А., Петров С.А.</i>	372
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛИГИРОВАНИЕ И ТРАНСЪЮГУЛЯРНОЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЕ ПОРТОСИСТЕМНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ (TIPS/ТИПС) В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВАРИКОЗНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЦИРРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА <i>Хоронько Ю.В., Дмитриев А.В., Шитиков И.В., Бликян А.В.</i>	376
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЛИНЕЙНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛОЖЕНИЯ ОРГАНА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ <i>Чаплыгина Е.В., Губарь А.С., Рамадан К.В., Соколова Ю.Н.</i>	382
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕВОЙ НИЖНЕЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ И ПЕРИКАРДОДИАФРАГМАЛЬНОЙ ВЕН И АНАСТОМОЗА МЕЖДУ НИМИ <i>Чаплыгина Е.В., Корниенко А.А., Корниенко Н.А., Каплунова О.А., Муканян С.С.</i>	386

ГОТОВНОСТЬ СТУДЕНТОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «СОЦИАЛЬНАЯ РАБОТА», К ВЫПОЛНЕНИЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ РОЛИ В СИСТЕМЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ЛЮДЯМ, ЖИВУЩИМ С ВИЧ/СПИД <i>Чернявская О.А., Иоанниди Е.А., Волчанский М.Е.</i>	389
СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И НЕКОТОРЫХ ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПОЛИОКСИДОНИЯ <i>Шувалова Ю.В., Герасимова Н.Г., Ахвердиева Т.Б., Коваленко Е.Н., Липатова Н.А., Зотова Л.В., Горбатов В.А.</i>	393
СОСТОЯНИЕ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЖЕНСКОГО ПОЛА С КОКСАРТРОЗОМ <i>Щуров В.А., Сазонова Н.В.</i>	398
Научные обзоры	
ПРОБЛЕМЫ ПОИСКА И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ <i>Малишевская Н.П., Соколова А.В., Демидов С.М.</i>	404
РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИФFUЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ <i>Фролова А.В., Родионова Т.И.</i>	412
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	419

CONTENTS
Medical sciences

THE SEXUAL DIMORPHISM OF CEFALOMETRIC PARAMETERS OF YOUNG MEN AND WOMEN REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA) <i>Alekseeva V.A., Gureva A.B., Petrova P.G., Nikolaeva E.N.</i>	225
EVALUATION ANTROPOTEHNOGENNYH FACTORS INVOLVED IN THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS (ILLUSTRATED OF SARATOV) <i>Belousov M.I., Sholomov I.I., Eliseev Y.Y.</i>	228
INFORMATION TECHNOLOGIES AND GEOGRAPHICAL MAPPING ARE OF IMPORTANCE IN IMPROVING THE CARE OF PATIENTS WITH DIGESTIVE DISEASES <i>Belyaeva Y.N., Shemetova G.N.</i>	233
FERMENTABILITY FUNCTION OF THE STOMACH AND RHEOLOGICAL PROPERTIES OF GASTRIC SECRETION IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER <i>Borisov Y.Y.</i>	237
CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF YAKUT ETHNICITY PERSONS WITH METABOLIC SYNDROME <i>Borisova E.P., Kylbanova E.S.</i>	241
THE MODERN VIEW ON QUALITY OF DIAGNOSIS OF CHRONIC PAIN SYNDROMES IN TONGUE <i>Borisova E.G.</i>	246
EVALUATION OF LOCAL OXIDATIVE STATUS OF PREGNANT WOMEN IN THE DELIVERY PREINDUKTION <i>Borovikov I.O., El-Musai N.N., Khorolskiy V.A.</i>	250
DIAGNOSIS OF NEUROGENIC SYNCOPE USING PREDICTORS PROVOKED FAINTING <i>Bort A.A., Larkin V.I.</i>	255
IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THYROID HEPATOPATHIES <i>Botasheva V.S., Mozerov S.A., Stadnik N.A.</i>	261
INFLUENCE OF EXPERIMENTAL LACTATE-ACIDOSIS ON THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT <i>Bochkarnikova N.V., Alfonsova E.V.</i>	265
KINETIC REHABILITATION PATIENTS WITH UNCOMPLICATED SPINAL INJURIES <i>Gilmutdinova L.T., Sakhabutdinova A.R., Kutliakhmetov N.S., Khaybullina Z.R., Gilmutdinov A.R.</i>	270
THE ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN RATTY LOWER UTERINE SEGMENT MYOMETRIAL MYOCYTES AFTER EXPERIMENTAL DILATATION <i>Grigoryeva Y.V., Kulakova O.V., Chemidronov S.N., Tulaeva O.N.</i>	274
THE RELATIONSHIP OF IMMUNE INFLAMMATION AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF GALVANISE ORAL CAVITIES <i>Gumilevskiy B.Y., Zhidovinov A.V., Derevyanchenko S.P., Kolesova T.V., Denisenko L.N.</i>	278

DOSE-DEPENDENT EFFECT OF NANOPARTICLES OF TRANSITION METALS ON MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF SPLEEN <i>Zlatnik E.Y., Peredreeva L.V.</i>	282
DYNAMICS OF SOME PARAMETERS OF CELL- MEDIATED ULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER IN COMPLEX TREATMENT BY IMMUNOMODULATORS AND ANTIOXIDANTS <i>Kit O.I., Nabatova O.S., Zlatnik E.Y., Pavlenko S.G., Nistratova O.V.</i>	286
GENDER DIFFERENCES IN PURINES CONTENT IN PLASMA AND ERYTHROCYTES OF PEOPLE OF DIFFERENT AGE <i>Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Dimitriadi S.N.</i>	290
LOW-AMPLITUDE DISPERSION OF DEVIATIONS OSCILLATIONS OF CARDIOCYCLE DURING ARTERIAL HYPERTENSION IN ADOLESCENT CHILDREN <i>Kraeva N.V., Makarova V.I., Makarov A.I.</i>	295
CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC GASTRITIS IN DIFFERENT AGE GROUPS WITH THE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION <i>Krulevskij V.A.</i>	299
EVALUATION OF QUALITY OF LIFE, EFFICACY AND SAFETY OF LEFOXIN IN THE THERAPY FOR CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS <i>Kundelekov A.G., Mikhnuik E.A., Andriyanov A.V., Kazmirchuk A.V., Vasilev-Stupalskiy E.A., Karimov M.S., Kuzin G.G., Barashova L.P., Berezhnoy A.G.</i>	304
STUDY OF INFLUENCE BITTER CHOCOLATE ON THE EMOTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART <i>Mikhel N.D., Korsunova E.N., Akimova N.S., Shvarts Y.G.</i>	309
FOLLISTATIN AS A MARKER OF PCOS DEVELOPMENT IN HYPERANDROGENIC ADOLESCENT GIRLS <i>Moskovkina A.V., Puzikova O.Z., Linde V.A.</i>	315
STUDY PROCESS OF REPARATIVE REGENERATION TISSUE IN THE COMPRESSION INTERINTESTINAL ANASTOMOSIS FORMED USING MODIFIED IMPLANTS NITINOL <i>Mokhov E.M., Rozenfeld I.I., Markin I.E.</i>	320
INFLUENCE NEOADJUVANT POLICHEMOIMMUNOTHERAPY AT PARAMETERS OF ANTIOXIDANT DEFENSE IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER <i>Nabatova O.S., Kit O.I., Goroshinskaya I.A., Pavlenko S.G., Surikova E.I., Nistratova O.V.</i>	329
EFFECT OF ERYTHROPOIETIN ON INNATE IMMUNITY INDICES IN EARLY EXPERIMENTAL THERMAL INJURIES <i>Osikov M.V., Telesheva L.F., Kishkin A.M., Fedosov A.A.</i>	334
EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE DEVICE UNDER COPYRIGHT EXTRAFOCAL INTRAORAL OSTEOSYNTHESIS IN ELDERLY PATIENTS WITH FRACTURES OF THE MANDIBLE <i>Parfenov Y.A., Belov V.G., Abramov A.V., Fedorov E.V., Sologub D.V.</i>	340
THE EFFECTIVENESS OF ORAL HYGIENE WHEN USING ELECTRIC AND MANUAL TOOTHBRUSHES <i>Patrusheva M.S., Garti Chetri S., Marchenko O.Y., Patrushev A.S., Cavitskaya N.S.</i>	345

RESEARCH ON THE EVALUATION OF INFLUENCE OF ECOLOGICAL FACTORS OF THE CITY ENVIRONMENT ON POPULATION HEALTH <i>Petrov B.A., Sennikov I.S.</i>	349
MORPHOLOGICAL ASSESMENT DURING THE PHASE OF INFLAMMATION IN HEALING EXPERIMENTAL WOUNDS ARE SEWN USING A NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUTURE <i>Petrova M.B., Mokhov E.M., Zherebchenko A.V.</i>	353
ENVIRONMENT AND MALIGNANT NEOPLASMS MORBIDITY OF THE SAMARA POPULATION <i>Sazonova O.V., Isakova O.N., Gorbachev D.O., Sukhacheva I.F., Komarova M.V., Drozdova N.I.</i>	357
INVESTIGATION OF PERIPHERAL SKIN BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA <i>Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Kosyakova N.I., Chemeris N.K.</i>	364
THE INFLUENCE OF IMMUNIZATION ON ADAPTATION BY CHRONIC STRESS OF ANIMALS <i>Tyurenkov I.N., Filina I.S., Gumilevskiy B.Y., Volotova E.V., Bakulin D.A.</i>	368
DYNAMICS VALUE OF THE INDEX INDICES IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC STROKE CONSEQUENCES LIVING THE NORTH AND FAR NORTH <i>Filimonov V.N., Malchevskiy V.A., Petrov S.A.</i>	372
ENDOSCOPIC BAND LIGATION AND TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT (TIPS PROCEDURE) IN TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF VARICEAL BLEEDING IN PORTAL HYPERTENSION DUE TO LIVER CIRRHOSIS <i>Khoronko Y.V., Dmitriev A.V., Shitikov I.V., Blikyan A.V.</i>	376
THE VARIABILITY OF THE LINEAR PARAMETERS OF LIVER, DEPENDING FROM A POSITION OF THE AUTHORITY IN THE ABDOMINAL CAVITY <i>Chaplygina E.V., Gubar A.S., Ramadan K.V., Sokolova Y.N.</i>	382
VARIABILITY AND CLINICAL VALUE OF LOWER LEFT PHRENIC AND PERICARDIOPHRENIC VEINS AND ANASTOMOSIS BETWEEN THEM <i>Chaplygina E.V., Kornienko A.A., Kornienko N.A., Kaplunova O.A., Mukanyan S.S.</i>	386
SOCIAL WORK STUDENTS' APTITUDE TO FILL IN THE PROFESSIONSL ROLE OF WORKING WITH HIV/AIDS PATIENTS <i>Chernyavskaya O.A., Ioannidi E.A., Volchanskiy M.E.</i>	389
ANTIOXIDANT STATUS AND IMMUNITY IN CHILDREN WITH RECURRENT BRONCHITIS AND BRONCHIAL ASTHMA IN USING POLYOXIDONIUM <i>Shuvalova Y.V., Gerasimova N.G., Akhverdieva T.B., Kovalenko E.N., Lipatova N.A., Zotova L.V., Gorbatov V.A.</i>	393
ABSTRACT FUNCTIONAL STATE OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN PATIENTS FEMALE FROM COXARTHROSIS <i>Schurov V.A., Sazonova N.V.</i>	398

Scientific reviews

PROBLEMS OF SEARCH AND CLINICAL APPLICATION OF BIOMARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SKIN MELANOMA <i>Malishevskaya N.P., Sokolova A.V., Demidov S.M.</i>	404
THE ROLE OF CYTOKINES IN PATOGENESIS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DAMAGE IN GRAVES DISEASE <i>Frolova A.V., Rodionova T.I.</i>	412
<i>RULES FOR AUTHORS</i>	419

УДК 572.541.5(571.56)

ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ КЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Алексеева В.А., Гурьева А.Б., Петрова П.Г., Николаева Е.Н.

ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, e-mail: vilgen@mail.ru

В работе приведены результаты антропологического исследования девушек и юношей Республики Саха (Якутия) якутской национальности. Сделан анализ половых особенностей соматометрических и кефалометрических показателей с использованием параметрического и непараметрического анализа. Определение типов телосложения проводилось по методике Rees-Eizenk (1945), согласно которой различали пикнический, нормостенический и астенический типы. Проведена оценка габаритных размеров тела. Для определения типа головы проводилось измерение продольного и поперечного диаметров, по которым рассчитывался головной указатель (74,9 – долихоцефалия, 75,0–79,9 – мезоцефалия, более 80,0 – брахицефалия). Для определения типа лица рассчитывался верхнелицевой указатель: до 49,9 – эурены, от 50,0 до 54,9 – мезены, более 55,0 – лептены. В работе выявлены половые различия габаритных размеров тела и кефалометрических показателей обследованных лиц. Выявлен характер распределения типов телосложения, форм головы и лица. В обследованной этно-возрастной группе достоверно чаще был выявлен астенический тип телосложения. Среди обследованного контингента преобладают лица с мезоцефалической формой головы, лептопрозопической формой лица. Результат антропологического обследования позволяет на основе усредненных показателей выборки создать облик современного населения Республики Саха (Якутия), в зависимости от возраста и половой принадлежности.

Ключевые слова: кефалометрия, соматотип, девушки и юноши, Республика Саха (Якутия)

THE SEXUAL DIMORPHISM OF CEFALOMETRIC PARAMETERS OF YOUNG MEN AND WOMEN REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Alekseeva V.A., Gureva A.B., Petrova P.G., Nikolaeva E.N.

Medical institute of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, e-mail: vilgen@mail.ru

The results of the anthropological study of yakut nationality young men and women of the Republic of Sakha (Yakutia). Parametric and non-parametric analysis are used for essential analysis of sexual characteristics somatometric and cefalometric indicators. Determination of body types was conducted by the method of Rees-Eizenk (1945), which differ according to pyknic, normostenic and asthenic types. The estimation of the dimensions of the body was conducted. To determine the type of the head was measured in the longitudinal and transverse diameters, which calculated the cephalic index (74,9-dolichocephaly, 75,0-79,9-mesocephals more 80,0 – brachycephaly). To determine the type of person calculated upper face index: 49,9 – euren, from 50,0 to 54,9 – mezen, more than 55,0 – lepten. The paper identified sex differences in body size and overall performance cefalometric examinees. The character of the distribution of body types, forms the head and face identified. In the surveyed ethno- age group was significantly more frequently detected astenic body type. Among surveyed contingent dominated by people with mezocefalic head shape, face shape leptoprozopic. Result anthropological survey allows averages based sampling to create the appearance of the modern population of the Republic of Sakha (Yakutia), depending on age and gender.

Keywords: cefalometry, somatotype, young men and women, Republic of Sakha (Yakutia)

В Республике Саха (Якутия) в последнее время появилось много работ, посвященных изучению физического развития коренного и пришлого населения [1, 4, 6, 7]. Все эти работы посвящены изучению строения тела человека разных возрастных групп в зависимости от климатогеографических, конституциональных, половых и этнических особенностей. Проводилось оценка габаритных, компонентных и пропорциональных показателей сомы. Определение типов конституции проводилась по разным методикам (Чтецов В.П. (1979), Риз-Айзенк (1945), Дорохов Р.Н. (1990) и др.). Однако научных работ, посвященных изучению параметров головы и лица юношей и девушек Якутии, недостаточно, что и определило актуальность данной работы.

Цель исследования – установить половые различия строения тела, головы и лица девушек и юношей якутской национальности РС (Я).

Материалы и методы исследования

Всего исследовано 116 юношей и 274 девушки якутской национальности. Согласно схеме возрастной периодизации онтогенеза человека (1965) обследованные относились к юношескому возрастному периоду (от 17 до 21 года – юноши, от 17 до 20 лет – девушки). Этническая принадлежность обследованных устанавливалась на основании опроса, исключалась метисация во 2 и 3 поколениях. Все обследованные родились и постоянно проживали на территории РС (Я), на момент обследования проживали в г. Якутске и являлись студентами высшего медицинского учебного заведения. Измерения проводились на добровольной основе в первой половине дня, в светлом помещении стандартным набором антропометрических

инструментов и приборов, прошедших метрическую поверку по общепринятым методикам [2, 5]. Всем обследованным проведены антропометрические и кефалометрические измерения. Соматотипирование проводилось по методике Rees-Eizenk (1945) [8], где по формуле высчитывается индекс:

$$И = ДТ \cdot 100 / (ПДГК \cdot 6),$$

где ДТ – длина тела (см); ПДГК – поперечный диаметр грудной клетки (см).

Лица, имеющие величину индекса до 96, относятся к пикническому соматотипу, от 96 до 106 – нормостеническому и выше 106 – астеническому соматотипам. Кефалометрическое обследование включало определение типа головы и лица. Для определения типа головы проводилось измерение продольного и поперечного диаметров, по которым рассчитывался головной указатель (74,9 – долихоцефалия, 75,0–79,9 – мезоцефалия, более 80,0 – брахицефалия). Для определения типа лица рассчитывался верхнелицевой указатель по формуле: (верхняя высота лицах 100)/скуловой диаметр. По величине лицевого указателя определялся тип лица: до 49,9 – зурены, от 50,0 до 54,9 – мезены, более 55,0 – лептены. Результаты исследований фиксировались в индивидуальных протоколах и в электронной базе данных. Статистическая обработка материала проводилась с использованием SPSS 17, определялись характер распределения каждого признака с последующим расчетом величины M и ее ошибки m , среднего квадратичного отклонения δ , коэффициента вариации признака V . Для оценки нормальности распределения данных использовался критерий Колмогорова – Смирнова. В работе ис-

пользовались методы параметрической и непараметрической статистики. Оценка групповых различий проводилась по t -критерию Стьюдента и U -критерию Манна – Уитни [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ габаритных показателей сомы показал, что длина тела у девушек составляет в среднем $161,18 \pm 0,23$ см, масса тела – $55,15 \pm 0,36$ кг. Длина тела юношей – $174,62 \pm 0,36$ см, масса тела – $65,67 \pm 0,59$ кг. Таким образом, юноши имеют достоверно большую массу и длину тела по сравнению с девушками. Определение конституциональных типов телосложения показало, что как среди девушек, так и среди юношей достоверно чаще преобладают лица с астеническим соматотипом (84,6% и 72,4% соответственно). В обеих исследуемых группах пикнический соматотип определялся крайне редко (1,5% у девушек и 1,7% у юношей).

Параметры мозгового и лицевого отделов головы приведены в табл. 1. Продольный, поперечный, скуловой и бигониальный диаметры, а также верхняя высота лица у юношей были достоверно больше по сравнению с аналогичными показателями девушек ($p < 0,001$).

Таблица 1

Кефалометрические показатели девушек и юношей РС(Я)

Признак	Девушки ($n = 274$)	Юноши ($n = 116$)	Достоверность сравниваемых величин
Продольный диаметр, см	$17,64 \pm 0,09$	$19,08 \pm 0,10$	$p < 0,001$
Поперечный диаметр, см	$14,14 \pm 0,08$	$14,81 \pm 0,09$	$p < 0,001$
Верхняя высота лица, см	$7,43 \pm 0,05$	$7,81 \pm 0,09$	$p < 0,001$
Скуловой диаметр, см	$13,97 \pm 0,06$	$14,44 \pm 0,09$	$p < 0,001$
Бигониальный диаметр, см	$11,07 \pm 0,05$	$11,64 \pm 0,08$	$p < 0,001$

Распределение обследованных групп в соответствии с типом головы и лица приведено в табл. 2. Согласно данным поперечно-продольного указателя головы обследованных юношей и девушек мезокефалия выявилась в большем проценте случаев (43,8 и 48,3% соответственно). Долихокефалия и брахицефалия у юношей встречаются с одинаковой частотой по 25,8%. У девушек брахицефалия встречается достоверно чаще, чем долихокефалия (40,9 и 15,3%).

При определении формы лица было установлено, что для лиц юношеского возраста обоих полов наиболее типичной является лептопрозопическая форма 71,5 и 74,1%. Эуропрозопия и мезопрозопия встречались значительно реже и состави-

ли: у девушек – 13,9 и 14,6%, у юношей – 8,7 и 17,2%.

Таблица 2

Характеристика формы головы и лица девушек и юношей РС(Я)

	Девушки ($n = 274$)	Юноши ($n = 116$)
Тип головы		
Долихокефалическая	42 (15,3%)	30 (25,8%)
Мезокефалическая	120 (43,8%)	56 (48,4%)
Брахицефалическая	112 (40,9%)	30 (25,8%)
Тип лица		
Лептен	196 (71,5%)	86 (74,1%)
Мезен	40 (14,6%)	20 (17,2%)
Эурен	38 (13,9%)	10 (8,7%)

Таким образом, полученные данные показывают, что средние значения показателей габаритных размеров тела (длина, масса), показателей кефалометрии (продольный, поперечный, скуловой, бигониальный диаметры, верхняя высота лица) у девушек и юношей якутской национальности РС(Я) имеют половые различия в виде достоверно больших показателей в группе юношей. Анализ распределения типов телосложения, форм головы и лица выявил, что независимо от пола достоверно чаще был выявлен астенический тип телосложения. Среди обследованного контингента преобладают лица с мезоцефалической формой головы, лептопрозопической формой лица. Результат антропологического обследования позволяет на основе усредненных показателей выборки создать облик современного населения Республики Саха (Якутия), в зависимости от возраста и половой принадлежности.

Работа выполнена в рамках проекта «Изменчивость физического статуса населения различных регионов умеренных широт Евразии с учетом вектора времени» при поддержке Гранта РФФИ 2012-201 года № 12-04-93106-НЦНИЛ_a.

Список литературы

1. Алексеева В.А. Этнические, возрастные и конституциональные особенности развития вторичных половых признаков девочек и девушек Республики Саха (Якутия): дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск. 2009. – С. 30–95.
2. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. – М.; Л.: Госкомиздат, 1931. – 168 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
4. Гурьева А.Б. Антропометрическая характеристика женщин Республики Саха (Якутия) различных типов телосложения по классификации Дж. Таннера // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 7 (часть 3). – С. 540–543.
5. Никитюк Б.А. Новая техника соматотипирования / Б.А. Никитюк, А.И. Козлов // *Вопросы спортивной и медицинской антропологии*. – 1990. – Вып. 3. – С. 121–141.
6. Николаев В.Г., Синдеева Л.В. Опыт изучения формирования морфофункционального статуса населения Восточ-

ной Сибири // *Саратовский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 38–241.

7. Петрова П.Г. Эколого-физиологические аспекты адаптации человека к условиям Севера. – Якутск: Дани АлмаС, 2011. – 272 с.

8. Rees Z.A. A factorial study of some morphological aspects of human constitution / Z. A. Rees, H. Eisenk // *J. Mental Sci.* – 1945. – Vol. 91. – P. 219–232.

References

1. Alekseeva V.A. Jethicheskie, vozrastnye i konstitucional'nye osobennosti razvitija vtorichnyh polovyh priznakov devochek i devushek Respubliki Saha (Jakutija): dis.... kand. med. nauk. Krasnojarsk. 2009. pp. 30–95.
2. Bunak V.V. Metodika antropometricheskikh issledovanij (Anthropometric research methodology). Moscow, Goskomizdat, 1931. 168 p.
3. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika (Medical and biological statistic), Moscow, Praktika, 1998. 459 p.
4. Gur'eva A.B. Zhurnal «Fundamental'nye issledovaniya», no. 7 (chast' 3), 2013, pp. 540–543.
5. Nikitjuk B.A. Voprosy sportivnoj i medicinskoj antropologii (Annals of sport and medical anthropology). 1990. Vyp. 3. pp. 121–141.
6. Nikolaev V.G., Sindeeva L.V. Saratovskij medicinskij zhurnal. 2010. T. 6, no. 2. pp. 238–241.
7. Petrova P.G. Jekologo-fiziologicheskie aspekty adaptacii cheloveka k uslovijam Severa (Ecological and physiological aspects of human adaptation to the North). Jakutsk: Dani AlmaS, 2011. 272 p.
8. Rees Z.A. J. Mental Sci. 1945. Vol. 91. pp. 219–232.

Рецензенты:

Башарин К.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической анатомии, оперативной хирургии с топографической анатомией и судебной медицины медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, г. Якутск;

Колосова О.Н., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, общей гигиены и биоэтики медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, г. Якутск.

Работа поступила в редакцию 13.05.2014.

УДК 616.832-004.2-02:574.24:546.3

ОЦЕНКА АНТРОПОТЕХНОГЕННЫХ ФАКТОРОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РАЗВИТИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (НА ПРИМЕРЕ ГОРОДА САРАТОВА)

Белоусов М.И., Шоломов И.И., Елисеев Ю.Ю.

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: mihail1404@mail.ru*

Проведен анализ влияния экологических факторов Саратовской городской среды с оценкой содержания тяжелых металлов (ТМ) на возможное развитие рассеянного склероза (РС). Впервые проведено изучение содержания ТМ в городской среде на возможное участие в развитии РС у населения г. Саратова. Росту заболеваемости рассеянным склерозом способствуют неблагоприятные условия проживания населения, уровень воздействия экотоксикантов, поступающих в организм человека из объектов внешней среды. Для установления корреляционной зависимости между загрязнением среды тяжелыми металлами (кадмия и никеля) и состоянием здоровья человека проводилось определение их содержания в биосубстратах (крови и моче). На распределение вредных примесей в различных районах г. Саратова оказывает влияние ветровой режим. Установлено, что увеличение содержания ТМ в объектах городской среды коррелирует с показателями заболеваемости рассеянным склерозом. Высокий уровень загрязнения окружающей среды ТМ, является важным триггером в развитии заболевания РС у восприимчивых групп населения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, антропогенное загрязнение, ТМ, районы города Саратова

EVALUATION ANTHROPOTECHNOGENNYH FACTORS INVOLVED IN THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS (ILLUSTRATED OF SARATOV)

Belousov M.I., Sholomov I.I., Eliseev Y.Y.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: mihail1404@mail.ru

The analysis of the influence of environmental factors Saratov city environment assessment of heavy metals (HM) on the possible development of multiple sclerosis (MS). First studied the content of heavy metals in the urban environment on the possible participation in the development of MS in the population of Saratov. Increase the incidence of multiple sclerosis contribute to adverse living conditions of the population, the level of impact of toxicants entering the human body from objects in the environment. To establish the correlation between environmental pollution by heavy metals (cadmium and nickel) and human health was conducted to determine their content in biosubstrates (blood and urine). The distribution of harmful impurities in various parts of Saratov influence wind patterns. Found that increasing the content of heavy metals in the objects of the urban environment correlates with the incidence of multiple sclerosis. High levels of pollution TM is an important trigger in the development of MS in susceptible populations.

Keywords: multiple sclerosis, antropotechnogennoe pollution, areas of the city of Saratov

Наблюдаемый в последние годы во всем мире рост заболеваемости рассеянным склерозом (РС) сопровождается резким подъемом уровня инвалидности населения [1]. Проблема адаптации инвалидов к полноценной жизни в обществе здоровых людей приобрела в последнее время особую важность. На основании разносторонних, широкомасштабных исследований [1, 2] убедительно показано, что инвалидность зависит от многих факторов: состояния окружающей среды, демографической ситуации, экономического и социального уровня, продолжительности и тяжести заболевания, состояния лечебно-профилактической помощи, деятельности врачебно-экспертной службы. Так как этиология РС до сих пор представляется недостаточно ясной, изучение влияния ТМ на распространение болезни может выявить новые факторы в ее развитии [3].

Формирование экологически обусловленной патологии человека на фоне загрязнения среды обитания в ряде регионов России достигает критических величин.

Приоритетными факторами риска для здоровья в городской среде считаются загрязнения воздушной среды, питьевой воды и почвы. Различные вещества, накапливаясь в организме человека, вызывают отравление, снижение интеллекта, оказывают токсическое действие на центральную нервную систему, печень, почки, подавляют иммунную систему. При избыточном поступлении в организм вызывают токсические эффекты, сопряженные с нарушением нормального хода биохимических процессов и физиологических функций. Среди возможных причин роста встречаемости РС наиболее часто указывались промышленные факторы, производственная деятельность, урбанизация городов [4, 5, 6]. В то же время г. Саратов – один из развитых в промышленном отношении городов Поволжского региона и в целом по России. Он может быть отнесен к территориям с высокой степенью экологического неблагополучия, так как в городе функционируют более 500 промышленных площадок, на которых

расположены предприятия химической, нефтехимической, нефтеперерабатывающей отрасли, теплоэнергетического комплекса, растет производство строительных материалов, машиностроение [7].

Однако изучение влияния содержания ТМ в городской среде на возмозное участие в развитии рассеянного склероза у населения г. Саратова ранее не проводилось.

Цель работы – изучить влияние факторов антропогенного загрязнения на развитие рассеянного склероза у населения различных районов г. Саратова.

Материалы и методы исследования

В проведении исследования приняли участие 104 человека, в том числе 74 больных РС с данными анамнестического, клинического наблюдения и инструментальной диагностики. Включение в исследование проводилось в соответствии с диагностическими критериями McDonald et al., 2010. Началом заболевания считали момент появления первых симптомов. Время постановки диагноза РС определяли по году его установления неврологом. В качестве контрольной группы приняли участие в исследовании 30 студентов в возрасте до 25 лет, прошедшие осмотр и не имевшие патологии со стороны ЦНС. Обследование проводилось среди лиц, которые подписали добровольное информированное согласие относительно взятия у них из локтевой вены 20 мл крови, с последующим определением содержания кадмия и никеля, а также определением этих элементов в моче.

Все прошедшие обследование и вошедшие в исследование проживали в г. Саратове, расположенном в Среднем Поволжье, на правом берегу реки Волги, в южной части Восточно-Европейской равнины. Административно, по данным 2013 г., город Саратов включает шесть районов: Заводской район (187,8 тыс. чел.), Ленинский район (262,4 тыс. чел.), Кировский район (135,1 тыс. чел.), Волжский – (73,0 тыс. чел.), Фрунзенский – (50,1 тыс. чел) и Октябрьский – (118,8 тыс. чел.).

Центральная и южная части города расположены в котловине (высота над уровнем моря 50–80 метров), окружённой с трёх сторон невысокими горами Приволжской возвышенности: Лысая (286 м), Лопатина (274 м), Алтынная (251 м), Соколова (165 м), Увек (135 м). Численность постоянного населения – 827,2 тыс. человек.

Оценка качественных и количественных характеристик показателей состояния атмосферного воздуха проводилась на базе комплексной лаборатории по мониторингу окружающей среды ФГУ «Саратовский областной центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды», прямыми инструментальными исследованиями уровня загрязнения воздуха в жилых районах, вблизи промышленных предприятий и местах с интенсивным движением транспорта. Количественное изучение содержания химических веществ в почве проводилось в Саратовском областном ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии».

Биологический мониторинг содержания ТМ, находящихся в сыворотке крови и в моче, проводился на базе лабораторной службы Хеликс методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи пакета программ Statistica for Windows, Release 6.0, «StatSoft Inc.» и с использова-

нием программных средств «MS Excel for Windows». Для оценки различий показателей по сравнению с исходными данными были использованы t-критерий Student и непараметрические методы.

Результаты исследования и их обсуждение

Большую часть обследованных пациентов с РС составляли 60 женщин (81,1%), меньшую – 14 мужчин (18,9%). Средний возраст больных на момент обращения был $38 \pm 1,6$ года. Степень поражения центральной нервной системы значительно варьировала в зависимости от времени возникновения, продолжительности воздействия патологического фактора. В группе сравнения средний возраст составил $34 \pm 2,8$ лет. В данной группе равномерно были представлены мужчины и женщины. Предстояло проанализировать степень распространенности РС на территории г. Саратова.

Из всех обратившихся в клинику больных с РС 86,5% проживали в Ленинском и Кировском районах. При этом с наибольшей частотой отмечались больные с цереброспинальной формой РС с ремитирующим типом течения заболевания. Так, с данной формой патологии в 68,2% случаев больные выявлялись в Ленинском и в 59,5% – Кировском районе г. Саратова. Вторично-прогрессирующий тип течения заболевания рассеянным склерозом был выявлен в 21,3% случаев, а первично-прогрессирующее течение заболевания отмечалось у 14,9% пациентов, проживающих в Ленинском и Кировском районах города. Аналогичное распределение типов течения заболеваний РС отмечалось и у больных (13,5%), проживающих в Заводском и Октябрьском районах г. Саратова.

Наиболее частым симптомом начала заболевания у больных РС являлось нарушение функций тазовых органов, что, как правило, проявлялось в виде частичной задержки или императивных позывов на мочеиспускание – 55,4%.

Напротив, такие симптомы начала заболевания, как ретробульбарный неврит и частичная атрофия дисков зрительных нервов диагностировались крайне редко, соответственно составляя 3,5 и 0,9%. Больные с данной симптоматикой проживали как в вышеуказанных, так и в остальных районах города.

Одним из адекватных критериев оценки степени накопления ТМ в объектах окружающей среды являлось определение их содержания в биосубстратах. Эти методы были использованы для установления корреляционной зависимости между загрязнением среды тяжелыми металлами и состоянием здоровья человека.

Концентрация кадмия в сыворотке крови больных РС составляла у женщин $0,065 \pm 0,05$ мкг/л и у мужчин $0,071 \pm 0,04$ мкг/л, превышала референсные значения содержания тяжелого металла, а также наличие его в сыворотке крови обследованных из группы сравнения $0,032 \pm 0,03$ мкг/л. Аналогичные результаты были получены в отношении содержания в сыворотке крови больных РС никеля, который составлял $0,34 \pm 0,09$ мкг/л, в то время как в сыворотке крови контрольной группы уровень содержания никеля составлял $0,13 \pm 0,06$ мкг/л (при уровне токсичности никеля > 50 мкг/л). Еще более наглядным представлялось выявленное нами у обследуемых больных с рассеянным склерозом, проживающих в Кировском и Ленинском районах, наличие высокого уровня содержания никеля в моче, равное соответственно $1,8 \pm 0,1$ и $1,5 \pm 0,09$ мкг/л ($P < 0,05$), что более чем в два раза превышало концентрацию никеля ($0,7 \pm 0,05$ мкг/л) в моче контрольной группы. Вместе с тем содержание никеля в моче обследуемых пациентов из Заводского и Октябрьского района, также было высоким, однако результат не был достоверным ($P > 0,05$), по сравнению с группой контроля соответственно составлял $1,0 \pm 0,09$ и $0,9 \pm 0,06$ мкг/л.

Основным путем элиминации кадмия из организма является его выведение с мочой. Его ежедневно экскретируемое количество очень мало и составляет около 0,005–0,01 % общей нагрузки металлом (G.F. Nordberg, R. Goyer, M. Nordberg, 1975).

Исследуемая нами концентрация кадмия в моче больных, проживающих в Кировском районе, была на уровне $3,6 \pm 1,2$ мкг/л, а в Ленинском – $4,0 \pm 1,59$ мкг/л, что превышало средние показатели физиологической нормы соответственно в 1,5–2 раза ($p < 0,01$). Высокие концентрации кадмия и никеля в исследованных биосубстратах обследуемой группы могли быть связаны с их высоким содержанием в окружающей среде на территории Кировского и Ленинского районов.

Анализируемое распределение больных по районам, на наш взгляд, объяснялось концентрированием загрязняющих веществ в объектах городской среды, что было напрямую связано с особенностями городского рельефа и городской атмосферы, являющимися природными факторами экологического риска. Анализ природно-ландшафтных и градопланировочных особенностей городской территории показал, что территория города сильно расчленена оврагами и балками, идущими к Волге. В целом город имеет котловинный рельеф в цен-

тральной, южной и холмисто-балочный рельеф в северной своих частях. Последнее и способствует накоплению экотоксикантов, где и расположены Кировский и Ленинский районы. Экологический риск для населения данных районов связан не только с наличием стационарных источников загрязнения, количество которых в последнее время уменьшается, но и с постоянно увеличивающимся ростом автомобильного транспорта. Так, если в 2011 году от стационарных источников в городскую атмосферу выбрасывалось около 134,773 тыс. т. загрязняющих веществ и ежегодно объем выбросов снижался примерно на 10%, то с 2011 по 2013 г. количество зарегистрированных машин, напротив, ежегодно увеличивалось на 14–15% и к 2014 г. превысило 328 тыс. ед., что способствовало стабилизации суммарного количества выбросов, загрязняющих атмосферу за анализируемый период.

Процессы самоочищения воздуха, связанные в значительной степени с наличием зеленых насаждений, также остаются малоэффективными. Обеспеченность жителей Саратова зелеными насаждениями составляет 68–72% от нормы, и их количество продолжает стремительно сокращаться. В настоящее время (с 2013 года) в центральной части города происходит массовая вырубка деревьев для создания парковок и парковочных карманов для машин.

Вместе с тем следует отметить, что максимальные среднесуточные концентрации кадмия в атмосфере над территорией города Саратова в 2013 г. были на уровне $0,0015$ – $0,0017$ мг/м³, что ниже среднего содержания кадмия в атмосфере промышленных городов России ($0,01$ мг/м³), однако это в 5–5,5 раз превышало ПДК.

Содержание никеля в атмосферном воздухе г. Саратова обнаруживалось в количестве $0,0073$ – $0,0081$ мг/м³ ($7,3$ – $8,1$ ПДК_{с.с.}). Среднегодовые концентрации кадмия составили $0,0013 \pm 0,00021$ мг/м³ ($4,3$ ПДК_{с.с.}) и никеля $0,0061 \pm 0,0007$ мг/м³ ($6,1$ ПДК_{с.с.}).

Более того, на распределение вредных примесей в различных районах г. Саратова оказывает влияние ветровой режим. Поскольку в городе отмечается слабая проветриваемость территории, то при одинаковой интенсивности движения и структуре потока автотранспорта концентрации примесей значительно увеличиваются в центральных районах, где скорость ветра меньше. Более того, при сезонных неблагоприятных метеорологических явлениях наблюдается температурная воздушная инверсия, способствующая накоплению загрязняющих веществ в приземном слое атмосферы. Подобное явление чаще всего отмечается в зимние хо-

лодные ночи, когда слабый ветер переменного направления 1–3 м/с и низкая приземная температура воздуха приводят к тому, что загрязняющие вещества не поднимаются в верхние слои атмосферы, а остаются на небольшой высоте. В самом инверсионном слое масштаб турбулентности мал, преобладают нисходящие вертикальные движения. Устойчивые слои воздуха препятствуют распространению тепла, влаги и всякого рода примесей по вертикали. Под ними накапливаются различные примеси и особенно продукты истирания и коррозии дорожного покрытия и шин колес автомобильного транспорта, содержащие свинец, цинк, кадмий, окись цинка, медь. Все это способствует скоплению выбросов. Наибольшее количество примесей отмечается в районе узких, застойных перекрестков с наибольшей интенсивностью движения. Что и было характерно для центральных районов старой части города и особенно Кировского, где движение автотранспорта сопровождается не только высокой интенсивностью, но и частыми длительными простоями в связи с затруднением движения, в результате чего концентрация свинца в воздухе днем достигает 3,9; ночью – 1,7 мкг/м³ (при норме 1,0 мкг/м³). На загородных дорогах концентрация свинца находится в пределах 0,3–1,0 мкг/м³. Считается, что влияние транспортных выбросов проявляется на расстоянии 1–2 км от автотрассы и распространяется на высоту 300 и более метров. Известно, что кадмий и свинец усиливают токсические эффекты друг друга, что ранее было отмечено группой ученых при подготовке обзора проблемы загрязнения кадмием, свинцом и ртутью окружающей среды в России и Украине [9, 10]. Так, по их данным, при исследовании незагрязненного воздуха над океаном средняя концентрация кадмия составила 0,005 мкг/м³, в сельских местностях – до 0,025 мкг/м³, а в районах размещения предприятий цветной металлургии, ТЭЦ, работающих на угле и нефти, производстве пластмасс и т.п. содержание кадмия в выбросах достигало максимальных величин – 0,5 мкг/м³ при средних интервалах от 0,02–0,05 мкг/м³.

Гигиеническая значимость загрязнения почвы в черте населенного пункта определяет его главным образом как источник вторичного загрязнения приземного слоя атмосферного воздуха, с одной стороны, и как индикатор загрязнения атмосферного воздуха – с другой. В городских почвах среднее содержание никеля практически не превышало фоновое. Содержание подвижных форм никеля в почвах города находилось на уровне местного фона. Наиболее опасные

концентрации никеля были связаны в основном с очагами локального загрязнения на территории отдельных промышленных предприятий, в основном расположенных в Ленинском районе, что на фоне высокого естественного содержания элемента могло представлять угрозу для людей, проживающих в непосредственной близости от источников загрязнения. В целом было выявлено значительное загрязнение почв северной и центральной частей (Ленинский и Кировский районы города) никелем на площади 100–120 га с концентрацией в пределах 1500–1700 мг/кг (18,8–21,3 ПДК).

Выводы

1. В отдельных районах города заболеваемость РС представлена неравномерно. 86,5% больных проживали в Ленинском и Кировском районах города.

2. С наибольшей частотой отмечались больные с цереброспинальной формой РС с ремитирующим типом течения заболевания – 68,2% таких больных было выявлено в Ленинском и в 59,5% – Кировском районах.

3. Повышение заболеваемости РС коррелирует с высоким уровнем содержания ТМ в отдельных районах г. Саратова.

4. Высокий уровень загрязнения окружающей среды ТМ является важным триггером в развитии заболевания РС у восприимчивых групп населения.

Конфликт интересов: Источником финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования послужили собственные средства. Коммерческой заинтересованности юридических и/или физических лиц не имеется. Патентов автора по данной теме не имеется.

Список литературы

1. Гришина Л.П., Войтехов Д.Д., Талалаева Н.Д. Актуальные проблемы инвалидности в Российской Федерации. – М., 1995. – С. 128–129.
2. Гришина Л.П., Войтехов Д.Д., Талалаева Н.Д. Основные медико-социальные причины инвалидности и пути ее профилактики // Обзорная информация ЦБНТИ МСО РСФСР. – М., 1987. – Вып. 10. – С. 35–36.
3. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011; Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. 2012; Comi G. et al., 2006; Young С.А., 2011; Смагина И.В., 2013.
4. Алексеева Г.Ю., Белоусов М.И., Елисеев Ю.Ю., Шоломов И.И., Влияние факторов антропогенного загрязнения на развитие рассеянного склероза в Саратове // Окружающая среда и здоровье: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию основания кафедры общей гигиены и экологии и 10-летию создания медико-профилактического факультета. – Саратов, 2012. – С. 13–14.
5. Flodin U., Landtblom A.M., Axelson O. Multiple sclerosis in nurse anaesthetists. Occup Environ Med. – 2003. – № 60 (1). – P. 66–8.
6. Макаров В.З. Ландшафтно-экологическая модель территории крупного города // Геологические науки-99:

избр. труды межвуз научн. конференции. – Саратов, 1999. – С. 100–103.

7. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

8. Krishnan K, Brodeur J. Environ. Toxic interactions among environmental pollutants: corroborating laboratory observations with human experience // Health Perspect. – 1994. – № 102 (Suppl. 9). – P. 11–7.

9. IFCS Forum V, The Budapest Statement on Mercury, Lead and Cadmium, para. 10 (IFCS/FORUMV/ 05w, Executive Summary, para. 10 (2006). <http://www.who.int/ifcs/documents/forums/forum5/report/en/index.html>.

References

1. Grishina L.P., Wojciech D., Talalaeva N.D. Actual problems of disability in the Russian Federation. M., 1995. pp. 128–129.

2. Grishina L.P., Wojciech D., Talalaeva N.D. Basic medical and social causes of disability and ways of its prevention // Survey information CBNTI IES RSFSR. M., 1987. MY. 10. pp. 35–36.

3. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boiko A.N., 2011; Schmidt T.E., Yahno N.N. 2012; Comi G.et al., 2006 ; Young C.A., 2011; Smagina I.V., 2013.

4. Alekseeva G.Y., Belousov M.I., Eliseev Y.Y., Sholomov I.I. Influence factors antropotehnogenno pollution on development of multiple sclerosis in Saratov. Environment and Health. Proceedings of the scientific-practical conference with international participation on the 100th anniversary of the Department of General Hygiene and Ecology and the 10th anniversary of

the Faculty of Medical and profilakticheskogo. Saratov. 2012. pp. 13–14.

5. Flodin U., Landtblom A.M., Axelson O. Multiple sclerosis in nurse anaesthetists. Occup Environ Med 2003, 60 (1): 66–8.

6. Makarov V.Z. Landscape-ecological model within a large city. B. Prince. Geological Sciences – 99. Fav. Intercollege Nauchn works. Conference, Saratov, 1999, pp. 100–103.

7. Avtsyn A.P., Lark A., Riesch M.A., Strochkova L.S. Microelementoses person. M.: Medical, 1991. 496 p.

8. Krishnan K, Brodeur J. Environ. Toxic interactions among environmental pollutants: corroborating laboratory observations with human experience. Health Perspect 1994, 102 (Suppl. 9): 11–7.

9. IFCS Forum V, The Budapest Statement on Mercury, Lead and Cadmium, para. 10 (IFCS / FORUMV / 05w, Executive Summary, para. 10 (2006) <http://www.who.int/ifcs/documents/forums/forum5/report/en/index.html>.

Рецензенты:

Луцевич И.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены медико-профилактического факультета, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Колоколов О.В., д.м.н., заведующий кафедрой неврологии ФПК и ППС им. К.Н. Третьякова, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 13.05.2014.

УДК 616.3-008.1-082:004(470,44) (045)

РОЛЬ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ГЕОГРАФИЧЕСКОГО КАРТОГРАФИРОВАНИЯ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: Belyaeva-y2008@yandex.ru

Болезни органов пищеварения (БОП) занимают одно из ведущих мест среди прочих видов патологии, что диктует необходимость оптимизации раннего активного выявления заболевших лиц или имеющих риск развития заболевания. Достичь этой цели можно, в том числе путем внедрения в повседневную практическую деятельность врачей первичного звена современных информационных технологий компьютеризированного скрининга, а упростить выполнение задачи по территориальному анализу распространенности патологии – путем осуществления автоматизированного медико-географического картографирования с использованием геоинформационных систем. Создание региональных медико-географических и медико-экологических карт и атласов на основе использования математико-картографического моделирования и современных геоинформационных технологий является перспективным направлением и отвечает требованиям превентивного подхода в здравоохранении. Это поможет выявить причинно-следственные связи между показателями территориально распределенных факторов и откликами в виде медицинских показателей, оценить медицинские, экологические и другие риски, оптимизировать ресурсы здравоохранения. Конечной целью исследования станет планирование и определение приоритетных направлений медицинской помощи для районов с повышенным уровнем заболеваемости.

Ключевые слова: информатизация здравоохранения, медико-географическое картографирование, болезни органов пищеварения, медицинская профилактика

INFORMATION TECHNOLOGIES AND GEOGRAPHICAL MAPPING ARE OF IMPORTANCE IN IMPROVING THE CARE OF PATIENTS WITH DIGESTIVE DISEASES

Belyaeva Y.N., Shemetova G.N.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: Belyaeva-y2008@yandex.ru

Diseases of the digestive organs occupy an important place among other kinds of diseases, which dictates the need to optimize the early active revealing of sick people or having the risk of developing the disease. This goal can be achieved through the introduction of the daily practical activities of doctors of modern information technologies computerized screening, and simplify the task of territorial analysis of the prevalence of pathology, through the use of geographic information systems. The creation of regional medical-geographical and medico-environmental maps and atlases is a perspective direction of preventive medicine. This method meets the requirements of the precautionary approach in health care. Mapping will help to identify the causal relationships between the indicators of the territorially-distributed factors and responses in the form of health indicators, to evaluate the medical, environmental and other risks. As a result, we can optimize healthcare resources. The final goal of the study will be planning and determination of the priority directions of medical aid for areas with an increased incidence rate.

Keywords: GIS technology, geoinformation technology, medical geography, diseases of the digestive organs, medical prevention

Компьютерные технологии и разрабатываемые на их основе программно-технические средства и информационные системы все более становятся универсальным инструментом, использующимся в медицине. Эволюция взаимоотношений человечества и ЭВМ началась с 50-х годов XX века. Ко второму десятилетию XXI века обработка и структурирование массивов данных, в том числе практического здравоохранения, их анализ и возможность принятия решений в соответствии с поставленными целями становятся доступными для разного уровня пользователей [4]. Если информационные системы первого поколения позволяли лишь оценить уровни факторов риска, то современные технологии позволяют вести оперативное и стратегическое, долгосрочное планирование.

В настоящее время меняется роль здравоохранения в современном обществе. От реше-

ния проблем, связанных с лечением и реабилитацией, здравоохранение все больше переходит к комплексной профилактике болезней [7].

Среди прочих видов патологии болезни органов пищеварения занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения. Заболеваемость населения хроническим гастритом, язвенной болезнью, болезнями желчного пузыря и поджелудочной железы в течение последнего десятилетия не имеет тенденции к снижению, а показатели заболеваемости гастроэзофагеальной болезнью, хроническим гепатитом, циррозом печени характеризуются дальнейшим ростом [1]. При этом не только органические, но и функциональные расстройства органов пищеварения нередко сопровождаются болевым синдромом, нарушениями обмена веществ и обуславливают снижение качества жизни пациентов. БОП

отличаются склонностью к частому рецидивированию, особенно в случаях запоздалой диагностики, сопряжены со снижением трудоспособности.

Цель исследования: выявить причинно-следственные связи между показателями территориально распределенных факторов и откликами в виде медицинских показателей; выявить медицинские, экологические и другие риски для последующей оценки ресурсов здравоохранения, оптимизации профилактической работы с населением, проведения раннего активного выявления пациентов с БОП; определить приоритетные направления медицинской помощи для районов с повышенным уровнем заболеваемости.

Материалы и методы исследования

Проведено изучение структуры и динамики заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения среди населения Саратовской области по материалам обращаемости в ЛПУ за последнее десятилетие. Методом геоинформационного картографирования в программном комплексе MapInfo Professional создан ряд картограмм, визуально отражающих распространение и динамику данных показателей по 38 муниципальным районам и городам Саратовской области за 2003–2009 годы.

Результаты исследования и их обсуждение

Основой при разработке новых подходов к управлению медицинской ситуацией по болезням органов пищеварения и планировании профилактических программ является проведение мониторинга заболеваемости и смертности населения во взаимосвязи со спецификой региональных факторов риска патологии, экологическими факторами, социально-экономическими условиями, доступностью медицинской помощи, обеспеченностью сети здравоохранения и др. [6].

Обеспечить эти мероприятия и упростить выполнение задачи по территориальному анализу распространенности патологии возможно путем внедрения современных информационных технологий, в частности автоматизированного медико-географического картографирования с использованием геоинформационных систем (ГИС-технологий).

Кратко ГИС можно охарактеризовать как специализированную информационную систему, работающую с пространственными данными и прикрепленной к ним атрибутивной информацией [5]. Использование таких систем предоставляет широкие возможности по визуализации статистической информации, ее обработке, вычислению множества производных показателей [3]. Кроме того, с внедрением геоинформационных технологий появилась возможность анализировать и выявлять пространствен-

ные взаимосвязи фактически неограниченного числа факторов, способных влиять на здоровье населения.

После изучения нами структуры и динамики заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения среди населения Саратовской области по материалам обращаемости в ЛПУ за последнее десятилетие методом геоинформационного картографирования в программном комплексе MapInfo Professional был создан ряд картограмм, визуально отражающих распространение и динамику данных показателей по 38 муниципальным районам и городам Саратовской области за 2003–2009 годы.

Ранжирование территории Саратовской области по среднегодовым показателям распространенности (общей заболеваемости) и первичной заболеваемости БОП представлены на рис. 1 и 2.

Анализ среднегодовых показателей общей и первичной заболеваемости БОП показал, что наибольшие значения регистрировались преимущественно в отдаленных населенных пунктах и сельских районах, находящихся на расстоянии 100–300 км от областного центра, а также в областном центре; наименьшие – в городах областного и районного подчинения. При этом по правобережью эпидемиологическая обстановка по БОП оказалась значительно благоприятнее, чем в районе Заволжья. Кроме фактора экологического загрязнения, с нашей точки зрения, это обусловлено снижением качества пищевых продуктов (формирование рациона происходит, исходя из стоимости продуктов питания), длительным эмоциональным и физическим напряжением тружеников сельской местности, нарушением режима питания, труда и отдыха (значительная часть работающего населения лишена возможности правильно и регулярно питаться в рабочее время). Возможно, имеются территории с лучшей организацией работы медицинской службы, большим числом ЛПУ и врачей на душу населения.

В результате ранжирования стало очевидным, что наиболее благоприятная ситуация складывается в районах с развитой инфраструктурой, более высоким уровнем жизни: Аткарском, Степном, Саратовском, Самойловском и некоторых других районах Саратовской области. Вместе с тем выявленный нами рост первичной заболеваемости в отдаленных населенных пунктах области не всегда имеет отрицательную окраску. С реализацией в последние годы приоритетного национального проекта «Здоровье», когда в районах появилось высокотехнологичное оборудование (аппараты УЗИ, ВЭГДС, новейшая рентгенодиагностическая и лабораторная аппаратура), улучшилось осна-

пление рабочих мест врачей первичного звена здравоохранения, с открытием кабинетов гастроэнтерологов отмечено улучшение выявляемости болезней органов пищеварения.

Выявленные нами тенденции роста заболеваемости БОП населения Саратовской

области свидетельствуют о необходимости раннего активного выявления данной патологии, в том числе путем внедрения в практическую деятельность первичного звена здравоохранения современных автоматизированных скрининговых технологий.

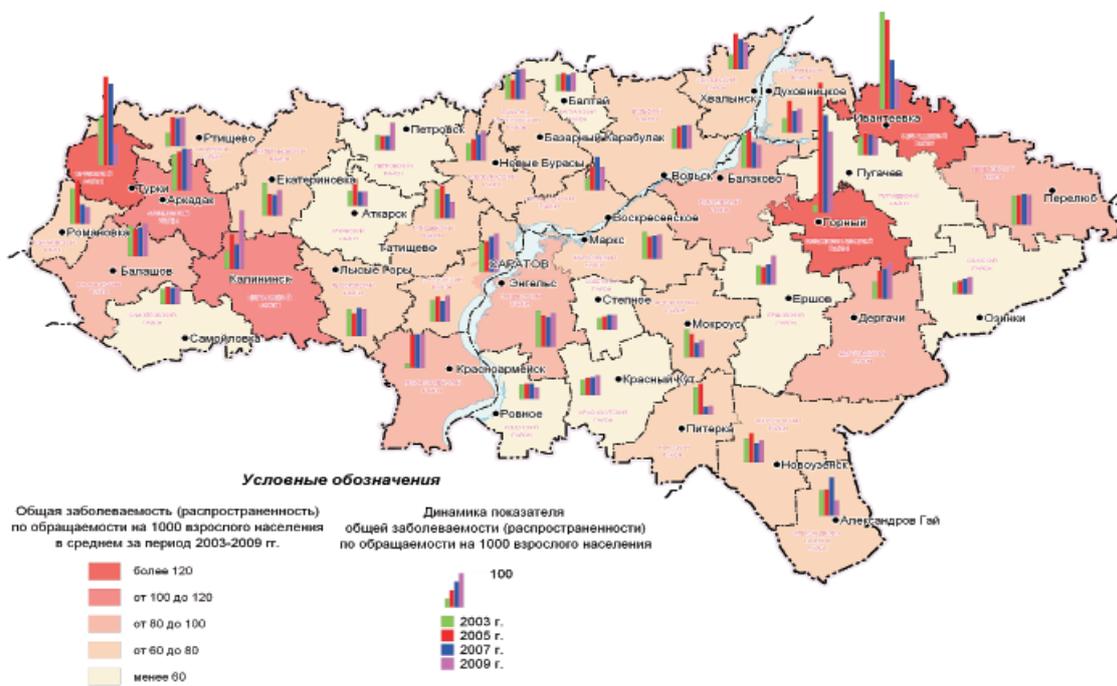


Рис. 1. Распространенность болезней органов пищеварения по районам Саратовской области и динамика среднегодовых уровней за 2003–2009 годы (на 1000 взрослого населения)

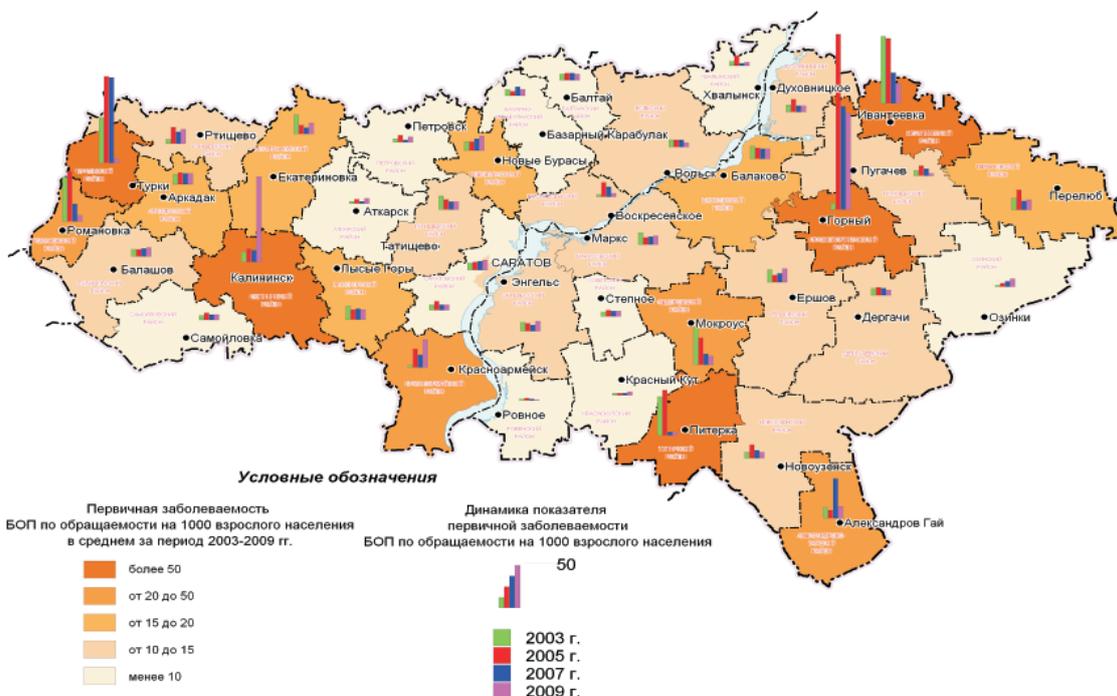


Рис. 2. Первичная заболеваемость болезнями органов пищеварения взрослого населения в районах Саратовской области и динамика показателей за 2003-2009 годы (на 1000 населения)

Заключение

Таким образом, планирование и оказание специализированной гастроэнтерологической помощи невозможно без рассмотрения и уточнения статистических и эпидемиологических аспектов болезней органов пищеварения как на общегосударственном, так и на региональном уровне. Выявленный нами рост первичной заболеваемости БОП в отдельных регионах Саратовской области, возможно, связан с повышением уровня диагностических комплексов, доступности первичной помощи. Систематизация и адекватное использование этой информации (в том числе территориальное распределение статистических данных, характеризующих заболеваемость) может стать одной из задач диагностических центров как важнейшего информационного звена в системе оценивания и прогнозирования здоровья населения, формирования соответствующей организации медицинской помощи. Создание региональных медико-географических и медико-экологических карт и атласов на основе использования математико-картографического моделирования и современных геоинформационных технологий [2] является перспективным направлением и отвечает требованиям превентивного подхода в здравоохранении.

На примере Саратовской области это позволит решать следующие задачи:

- планирование и определение приоритетных направлений медицинской помощи для районов с повышенным уровнем заболеваемости;
- выявление причинно-следственных связей между показателями территориально распределенных факторов и откликами в виде медицинских показателей и, как следствие, – оценка медицинских, экологических и других рисков;
- оптимизация ресурсов здравоохранения;
- сертификация и тематическое усовершенствование врачей терапевтов, гастроэнтерологов и среднего медицинского персонала по специальности «Медицинская профилактика основных хронических инфекционных заболеваний» на кафедрах поликлинической терапии (амбулаторно-поликлинической помощи) медицинских вузов;
- проведение циклов усовершенствования по профилактической тематике среди педагогов образовательных учреждений, в том числе с использованием телемедицинской технологии и дистанционного обучения;
- открытие отделений профилактики или включение в их работу врачей-методистов, занимающихся профилактической работой;
- совершенствование профилактической работы среди населения; разработка и внедрение программ комплексной профилактики БОП для районов повышенного риска;

– усиление мотивации прикрепленного населения по соблюдению принципов ЗОЖ, усилению медицинской активности, посещению профилактических осмотров;

– повышение доступности и качества лечебно-диагностической, профилактической и реабилитационной помощи населению.

Список литературы

1. Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Тенденции заболеваемости болезнями органов пищеварения и нерешенные вопросы организации медицинской помощи больным гастроэнтерологического профиля // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 2–3. – М10-М11.
2. Ватлина Т.В. Системное медико-географическое картографирование Смоленской области / Т.В. Ватлина С.П. Евдокимов, С.М. Малхазова, Е.И. Каманин // ИнтерКарто-ИнтерГИС 17. Устойчивое развитие территорий: теория ГИС и практический опыт: Международная конференция, Барнаул – Денпасар, 14–19 декабря 2011. – С. 368–371.
3. Геоинформатика: учебник для студ. высш. учеб. заведений. Кн.1 / Е.Г. Капралов, А.В. Кошкарев, В.С. Тикунов и др.; в 2 кн.; под ред. В.С. Тикунова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательский центр «Академия», 2010. – 400 с.
4. Дюк В., Эммануэль В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. – СПб.: Питер, 2003. – 528 с.
5. Журкин И.Г. Геоинформационные системы: науч. пособие / И.Г. Журкин, С.В. Шайтура. – М.: КУДИЦ-ПРЕСС, 2009. – 272 с.
6. Потапов А.И. Здоровье населения и проблемы гигиенической безопасности / А.И. Потапов, И.Л. Винокур, Р.С. Гильденскиольд. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 302 с.
7. Шеметова Г.Н., Молодцов Р.Н., Беляева Ю.Н. Стратегия профилактической работы и восстановительного лечения работников железнодорожного транспорта // Интегративные исследования в медицине: 2-я Всероссийская НПК. – Саратов: ООО «ИЦ «Наука»», 2011. – С. 180–187.

References

1. Beljaeva Ju.N., Shemetova G.N. Tendencii zabol'evaemosti boleznyami organov pishheva-renija i nereshennye voprosy organizacii medicinskoj pomoshhi bol'nym gastroenterolo-gicheskogo profilja. *Zhurnal «Gastrojenterologija Sankt-Peterburga»*. no. 2–3/2012, M10-M11.
2. Vatlina T.V. Sistemnoe mediko-geograficheskoe kartografirovanie Smolenskoj oblasti. T.V. Vatlina S.P.Evdokimov, S.M. Malhazova, E.I. Kamanin. *Mezhdunarodnaja Konferencija «InterKarto-InterGIS 17»* «Ustojchivoe razvitie territorij: teorija GIS i prakticheskij opyt, Barnaul – Denpasar, 14–19 dekabrja 2011. pp. 368–371.
3. Geoinformatika: uchebnik dlja stud. vyssh. ucheb. zavedenij. Kn.1. [E.G. Kapralov, A.V. Koshkarev, V.S. Tikunov i dr.]; v 2 kn.; pod red. V.S. Tikunova. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Izdatel'skij centr «Akademija», 2010. 400 p.
4. Djuk V., Jemmanujel' V. Informacionnye tehnologii v mediko-biologicheskix issledovanijah. SPb.: Piter, 2003. 528 p.
5. Zhurkin I.G. Geoinformacionnye sistemy: nauch.posobie. I.G. Zhurkin, S.V. Shajtura. Moskva: KUDIC-PRESS, 2009. 272 p.
6. Potapov A.I. Zdorov'e naselenija i problemy gigenicheskoj bezopasnosti. A.I. Potapov, I.L. Vinokur, R.S. Gil'denskiol'd. Moskva, INFRA-M, 2006. 302 p.
7. Shemetova G.N., Molodcov R.N., Beljaeva Ju.N. Strategii profilakticheskoj raboty i vosstanovitel'nogo lechenija rabotnikov zheleznodorozhnogo transporta 2-ja Vserossijskaja NPK «Integrativnye issledovanija v medicine». Saratov, ООО «IC «Nauka»», 2011. pp. 180–187.

Рецензенты:

Майко О.Ю., д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», г. Оренбург;

Осадчук А.М., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 07.05.2014.

УДК 616.33-002.4-07:616.33.008.8

**ФЕРМЕНТОВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА
И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНОГО СЕКРЕТА
У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

Борисов Ю.Ю.

МАОУ ВПО «Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования», Краснодар, e-mail: borisovyy@kmmivso.com

В настоящей работе представлены результаты исследования ферментовыделительной функции желудка и реологических свойств желудочного секрета у 57 больных дуоденальной язвой и 25 практически здоровых людей. Проанализирована взаимосвязь между секреторными и реологическими параметрами. При этом выявлены три различных варианта сочетаний нарушений секреции кислоты пепсина и реологических свойств желудочной слизи. К 1-му варианту могут быть отнесены $16 \pm 5\%$ больных, у которых усилена продукция кислоты и/или пепсина, а реологические свойства слизи не изменены. 2-й вариант объединяет $25 \pm 6\%$ больных с гиповязким синдромом и нормальными показателями желудочной секреции. 3-й вариант, характеризующийся желудочной гиперсекрецией и гиповязким синдромом, наблюдается у $47 \pm 7\%$ больных. В желудочном соке обнаружена тесная обратная коррелятивная связь между динамической вязкостью и активностью пепсина и концентрацией кислоты. Показано, что сочетанное изучение ферментовыделительной деятельности желудка и реологических свойств желудочного секрета может служить основой для дифференцированной фармакотерапии заболевания.

Ключевые слова: пепсин, желудочный секрет, реологические свойства, дуоденальная язва

**FERMENTABILITY FUNCTION OF THE STOMACH AND RHEOLOGICAL
PROPERTIES OF GASTRIC SECRETION IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER**

Borisov Y.Y.

*Krasnodar municipal medical institute of nursing higher education,
Krasnodar, e-mail: borisovyy@kmmivso.com*

After having investigated 57 patients suffering from duodenal ulcer and 25 healthy people the results of research on fermentability functions of stomach and rheological properties of gastric secretion have been presented in this paper. The correlation between secretory and rheological parameters have been analyzed. Three various types of discover combinations in secretion of pepsin, acid and rheological properties of gastric mucus have been revealed. The 1-st option can be attributed to $16 \pm 5\%$ of the patients whose production of acid and/or pepsin was strengthened and rheological properties of mucus were not changed. The 2-nd variant unites $25 \pm 6\%$ of patients with hypoviscous syndrome and normal of gastric secretion. The 3-rd variant characterized by gastric hypersecretion and hypoviscous syndrome is observed in $47 \pm 7\%$ of patients. In gastric juice there was found a close inverse correlative connection between the dynamic viscosity and the activity of pepsin and acid concentration. It is shown that the combined study of fermentable activity of the stomach and rheological properties of gastric secretion may serve to differentiate pharmacotherapy of diseases.

Keywords: pepsin, gastric secretion, rheological properties, duodenal ulcer

В современных концепциях патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки ведущее место занимает нарушение баланса между агрессивными свойствами желудочного сока и резистентностью слизистой оболочки [4, 10, 13]. Вместе с тем отдельные гастродуоденальные функции до сих пор изучаются, как правило, изолированно, а имеющиеся в литературе сведения о характере их нарушений и патогенетической роли достаточно противоречивы. Так, повышение ферментовыделительной деятельности желудка, наряду с гиперсекрецией кислоты, рассматривается в качестве одного из ведущих звеньев патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Более того, гиперпепсиногению относят к субклиническим маркерам этого заболевания [7, 13]. Однако гиперсекреторные сдвиги, по разным данным, наблю-

даются в среднем у 20–80% больных дуоденальной язвой, а у части таких больных показатели желудочной секреции находятся в пределах нормы или даже снижены [3, 8, 14]. Следовательно, повышение кислотно-пептической агрессии не может рассматриваться в качестве основного и обязательного механизма ульцерогенеза по крайней мере у части больных.

Одним из важнейших факторов цитопротекции является слизь, которая непрерывным гелевым слоем выстилает гастродуоденальную слизистую оболочку (СО) и в вязкой растворимой форме содержится в желудочном секрете. Высокие защитные свойства слизи определяются высокомолекулярными гликопротеинами (ГП), обладающими уникальной способностью к формированию и самовосстановлению водонерастворимых гелей [11, 12]. При

этом реологические свойства слизи, отражающие прочность внутренней сетчатой структуры геля, прямо коррелируют с ее способностью противостоять повреждающему действию пепсина и кислоты [2, 11, 12] и, следовательно, могут служить адекватной характеристикой ее защитных свойств. Имеются сообщения, что у больных язвенной болезнью, в большей степени при локализации процесса в теле желудка, состав слизи представлен главным образом низкомолекулярными ГП, что свидетельствует о слабости структуры геля [1, 15].

Совершенно очевидно, что для более глубокого понимания процессов ульцерогенеза необходим синтетический подход к оценке возможных патогенетических механизмов. Вместе с тем до настоящего времени отсутствием работы, посвященные взаимосвязи между продукцией агрессивных факторов – пепсина и кислоты, с одной стороны, и функциональным состоянием слизистого защитного барьера желудка, с другой.

Поэтому целью настоящей работы явилось изучение у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки секреторной деятельности желудка и реологических свойств пристеночной слизи и цельного желудочного сока, а также определение патогенетической и диагностической информативности такого комплексного исследования.

Материал и методы исследования

Обследовано 57 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (39 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 16 до 62 лет (средний возраст $40 \pm 1,3$ лет), в числе которых было 33 больных неосложненной формой заболевания, 15 – с кровотокающей (в анамнезе) и 9 с ушитой перфоративной язвой. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц (12 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 15 до 56 лет (средний возраст $36 \pm 1,9$ лет).

Секреторную деятельность желудка исследовали утром натощак через 12–14 часов после последнего приема пищи и не ранее, чем через 24 часа после отмены всех медикаментозных средств. После удаления остатка голодного желудка и проводили пробу на полноту аспирации и в течение 60 минут постоянно собирали секрет в 15-минутные порции. Затем в течение часа изучали секреторную реакцию желудка в ответ на максимальную стимуляцию пентагастрином (6 мкг/кг). В каждой 15-минутной порции определяли объем, кислотность, активность пепсина по Н.П. Пятницкому [5]. При анализе учитывали показатели базальной и пиковой выработки кислоты и пепсина за час.

Динамическую вязкость свежеполученного гомогенизированного желудочного сока определяли с помощью прецизионного вискозиметра с падающим шариком Hoppler BH-2 (Германия). Реологические свойства слизистого геля, выделенного центрифугированием при 3000 об/мин в течение 30 минут, изучали на прецизионном ротационном вискозиметре

Rheotest-2 (Германия) с использованием системы конус-плита по методике, описанной нами ранее [8]. Определяли предел упругости (τ , в дин/см²) и два значения эффективной вязкости (η , в сП): при низкой скорости сдвига ($D = 11,1$ с⁻¹), когда структура геля не разрушается, и при высокой скорости сдвигового течения ($D = 4860$ с⁻¹), когда его структура полностью разрушается. Рабочие ячейки вискозиметров термостатировали при температуре 37 °С. Весь цифровой материал обработан стандартными методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных результатов свидетельствует о существенном усилении у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ферментно- и кислотовыделительной деятельности желудка (таблица). У них, по сравнению со здоровыми, активность пепсина в базальном периоде повышена в среднем в 2,3 раза, а после максимальной стимуляции пентагастрином – в 1,4 раза, выработка пепсина увеличена в 3,9 и 2,4 раза, кислотность сока – в 1,8 и 1,5 раза и выработка кислоты – в 3,4 и 2 раза соответственно (здесь и далее приведены только статистически значимые сдвиги, $p < 0,05$). Такая закономерность неоднократно подчеркивалась многими авторами и подтверждает хорошо известный факт гиперпластической перестройки СО желудка, характерный для этого заболевания [3, 5, 10, 13].

Установлено, что больные дуоденальной язвой характеризуются снижением динамической вязкости цельного гомогенизированного желудочного сока в среднем на 10% и резким падением реологических параметров пристеночной слизи. У них предел упругости слизистого геля снижен в среднем в 1,7 раза, эффективная вязкость, измеренная при низкой скорости сдвига, – в 1,8 раза и эффективная вязкость, измеренная при высокой скорости сдвигового течения, – в 1,4 раза. Оказалось, что после максимальной стимуляции пентагастрином вязкость цельного сока снижается в среднем на 19%, а упруговязкие свойства слизи практически не изменяются. Сопоставление реологических свойств желудочного секрета с показателями пепсино- и кислотовыделительной деятельности желудка у больных дуоденальной язвой обнаруживают следующие закономерности. В базальном и стимулированном соке выявлена тесная обратная коррелятивная связь между динамической вязкостью, с одной стороны, и активностью пепсина ($r = -0,79$) и концентрацией кислоты ($r = -0,76$), с другой. Иными словами, в величине динамической вязкости сока находят интегральное отражение его агрессивность, зависящая от содержания пепсина и кислоты.

Секреторная деятельность желудка и реологические свойства желудочного секрета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и в базальном периоде, и в ответ на максимальную стимуляцию пентагастрином

Секреторный показатель	Группы обследованных			
	контрольная		больные дуоденальной язвой	
	1	2	3	4
Кислотность, мМ/л	34 ± 3,7	89 ± 3,8*	62 ± 3,2	132 ± 2,4*
Выработка кислоты, мМ/ч	2,7 ± 0,28	20,2 ± 0,49*	9,1 ± 0,68	41,2 ± 1,32*
Активность пепсина, мг/мл	0,24 ± 0,01	0,42 ± 0,02*	0,55 ± 0,03	0,58 ± 0,04
Выработка пепсина, мг/ч	19,2 ± 3,9	68,8 ± 7,5*	75,2 ± 7,1	169,2 ± 9,8*
Вязкость сока, сП	1,00 ± 0,02	0,81 ± 0,01*	0,90 ± 0,02	0,77 ± 0,01*
Реология слизи:				
τ, дин/см ²	548 ± 23,8	576 ± 64,2	322 ± 16,3	346 ± 34,5
η ₁ , сП	3220 ± 177,2	3086 ± 203,4	1778 ± 116,5	1823 ± 124,6
η ₂ , сП	18,1 ± 0,09	18,0 ± 1,14	12,8 ± 0,68	13,1 ± 0,79

Примечания: 1 – исходные данные; 2 – показатели после воздействия пентагастрином; τ – предел упругости слизистого геля; η₁ – его эффективная вязкость при низкой скорости сдвига ($D = 11,1 \text{ с}^{-1}$), η₂ – эффективная вязкость при высокой скорости сдвига ($D = 4860 \text{ с}^{-1}$). Звездочкой отмечены статистически достоверные сдвиги, вычисленные методом прямых разностей ($p < 0,05$).

В то же время между изменениями предела упругости и эффективной вязкости слизи, с одной стороны, активностью пепсина, концентрацией кислоты и их продукцией, с другой, закономерная связь отсутствует. Значения коэффициентов корреляции между упомянутыми параметрами (r) не превышают 0,34 ($p > 0,1$). Следовательно, можно полагать, что в основе описанных реологических нарушений лежит не повышение протеолитической активности сока, а дефект биосинтеза ГП слизи и нарушение их гелеформирующих свойств.

Наряду с описанными статистическими закономерностями обращает на себя внимание тот факт, что у больных дуоденальной язвой показатели пепсино- и кислотовыделения, а также реологические параметры слизи варьируют в широком диапазоне и обнаруживают многообразие сочетаний. В том числе гиперсекреция пепсина выше 114 мг/ч и/или кислоты выше 7,0 мм/ч в базальном периоде либо в ответ на максимальную стимуляцию пентагастрином выше 222 и 0,45 мм/ч·кг соответственно наблюдается у 65 ± 7% больных, а гиповязкий синдром (снижение предела упругости слизистого геля ниже 300 дин/см² и/или эффективной вязкости его не разрушенной структуры ниже 1800 сП) – у 76 ± 6% больных.

С учетом упомянутых количественных ориентиров могут быть выделены три различных патогенетических варианта нарушений. К 1-му варианту могут быть отнесены 16 ± 5% больных, у которых усилена продукция кислоты и/или пепсина, а реологические свойства слизи не изменены. 2-й вариант объединяет 25 ± 6% больных с гиповязким синдромом и нормальными

показателями желудочной секреции. 3-й вариант, характеризующийся гиперсекрецией и гиповязким синдромом, наблюдается у 47 ± 7% больных. Только у 4 ± 3% обследованных больных ни один из рассматриваемых секреторных и реологических параметров не выходил за границы нормы.

Итак, приведенные материалы дают дальнейшие доказательства в пользу концепции о патогенной разнородности больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и, в частности, свидетельствуют о разнообразных вариантах как секреторных так и реологических сдвигов. Становится очевидным, что в каждом конкретном случае заболевания удельный вес тех или иных патогенетических факторов (агрессии или защиты) неоднозначен и в качестве решающего звена ульцерогенеза может выступать один из них либо их комбинация. Можно полагать, что определение патогенетического варианта секреторно-реологических нарушений у конкретного больного может послужить основой для дифференцированной терапии заболевания.

Выводы

1. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, наряду с усилением ферменто- и кислотовыделительной деятельности желудка, существенно снижены упруговязкие свойства пристеночной слизи и динамическая вязкость цельного желудочного сока.

2. В желудочном соке обнаруживается тесная обратная коррелятивная связь между динамической вязкостью, с одной стороны, и активностью пепсина и концентрацией кислоты, с другой.

3. Сочетанное изучение ферментовыделительной деятельности желудка и реологических свойств слизи позволяет выделить три патогенетических варианта язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и на этой основе дифференцировать фармакотерапию заболевания.

Список литературы

1. Борисов Ю.Ю. Реологические свойства желудочного секрета в норме и при патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 46 с.
2. Борисов Ю.Ю. Состояние слизистого защитного барьера и секреторная деятельность желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/116-12525>.
3. Горшков В.А. Патогенетическое и диагностическое значение гиперсекреции кислоты в желудке при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 1980. – № 7. – С. 65–69.
4. Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И., Шептулин А.А. Достижения и перспективы развития клинической гастроэнтерологии // Клиническая медицина. – 2010. – № 4. – С. 17–21.
5. Маев И.В., Горбань В.В., Салова Л.М. Кровоток и морфофункциональное состояние гастродуоденальной слизистой в разные фазы язвенной болезни // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79. – № 8. – С. 57–62.
6. Пятницкий Н.П. Простой способ определения пепсина в желудочном соке // Клиническая медицина. – 1965. – № 4. – С. 74–79.
7. Салимова Н.Д. Особенности взаимоотношения агрессивно-протективных факторов в слизистой гастродуоденальной зоны при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у подростков // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 43. – № 6. – С. 49–53.
8. Смагин В.Г., Зверков И.В., Виноградов В.А. Современные представления о неоднородности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Терапевтический архив. – 1988. – № 2. – С. 134–142.
9. Фишер А.А., Борисов Ю.Ю. Методика исследования реологических свойств желудочной слизи и ее диагностическая информативность // Лабораторное дело. – 1989. – № 5. – С. 29–32.
10. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – № 8. – С. 11–18.
11. Allen A., Flemstrom G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // American Journal of Physiology – Cell Physiology. – 2005. – Vol. 288. – № 1. – P. 57–61.
12. Bell A.E., Sellers L.A., Allen A. Properties of gastric and duodenal mucus // Gastroenterology. – 1985. – Vol. 88. – № 1. – P. 269–280.
13. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – № 5. – P. 1377–90.
14. Grossman M.I., Kurata J.H., Rotter J.H. Peptic ulcer: new therapies, new diseases // Ann. Intern. Med. – 1981. – Vol. 95. – № 5. – P. 609–627.
15. Younan F., Pearson J., Allen A. Changes in the structure of the mucous gel on the mucosal surface of the stomach in association with peptic ulcer disease // Gastroenterology. – 1982. – Vol. 82. – № 5. – P. 827–831.

References

1. Borisov Yu.Yu. Reologicheskie svoystva zheludochnogo sekreta v norme i pri patologii, *Avto-ref. dis. dokt. med. nauk*, M., 1992, 46 p.
2. Borisov Yu.Yu., *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2014, no. 2; URL: <http://www.science-education.ru/116-12525>
3. Gorshkov V.A., *Klinicheskaya meditsina*, 1980, No. 7, pp. 65–69.
4. Ivashkin V.T., Rapoport S.I., Sheptulin A.A., *Klinicheskaya meditsina*, 2010, no. 4, pp. 17–21.
5. Maev I.V., Gorban V.V., Salova L.M., *Terapevticheskiy arhiv*, 2007. Vol. 79, no. 8, pp. 57–62.
6. Pyatnitskiy N.P., *Klinicheskaya meditsina*, 1965, no. 4, pp. 74–79.
7. Salimova N.D., *Vrach-aspirant*, 2010, Vol. 43, no. 6, pp. 49–53.
8. Smagin V.G., Zverkov I.V., Vinogradov V.A., *Terapevticheskiy arhiv*, 1988, no. 2, pp. 134–142.
9. Fisher A.A., Borisov Yu.Yu., *Laboratornoe delo*, 1989, no. 5, pp. 29–32.
10. Tsimmerman Ya.S., *Klinicheskaya meditsina*, 2012, Vol. 90, no. 8, pp. 11–18.
11. Allen A., Flemstrom G., *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 2005, Vol. 288, № 1, P. 57–61.
12. Bell A.E., Sellers L.A., Allen A., *Gastroenterology*, 1985, Vol. 88, no. 1, pp. 269–280.
13. Drossman D.A., *Gastroenterology*, 2006, Vol. 130, no. 5, pp. 1377–90.
14. Grossman M.I., Kurata J.H., Rotter J.H., *Ann. Intern. Med.*, 1981, Vol. 95, no. 5, pp. 609–627.
15. Younan F., Pearson J., Allen A., *Gastroenterology*, 1982, Vol. 82, no. 5, pp. 827–831.

Рецензенты:

Горбань В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар;
Елисеева Л.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 07.05.2014.

УДК 616.223 – 022:616 – 008.9

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ЛИЦ ЯКУТСКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Борисова Е.П., Кылбанова Е.С.*ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»,
Якутск, e-mail: borisovaep75@mail.ru*

Целью исследования явилось изучение клинико-функциональных особенностей сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких с метаболическим синдромом в якутской этнической группе. Основную группу составили 39 пациентов якутской национальности с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом, средний возраст $53,4 \pm 1,17$ лет. Группу сравнения составили 40 пациентов русской национальности с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом, средний возраст $53,1 \pm 1,21$ лет. Изучены особенности клинических проявлений и функции внешнего дыхания. Результаты исследования показали, что клиническая картина и показатели функции внешнего дыхания у пациентов якутской национальности благоприятнее, чем у аналогичной группы пациентов русской национальности. Для сочетания хронической обструктивной болезни легких с метаболическим синдромом в обеих этнических группах характерны выраженные нарушения функции внешнего дыхания в виде снижения объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), снижения форсированной жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$) и повышения отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ > 70\%$.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая обструктивная болезнь легких, функция внешнего дыхания

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF YAKUT ETHNICITY PERSONS WITH METABOLIC SYNDROME

Borisova E.P., Kylbanova E.S.*North-Eastern Federal University n.a. M.K. Ammosov, Yakutsk, e-mail: borisovaep75@mail.ru*

The aim of this study was to investigate the clinical and functional characteristics of the combined course of chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome in Yakut ethnic group. Study group comprised 39 patients Yakut with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome, mean age $53,4 \pm 1,17$ years. The comparison group consisted of 40 patients of Russian nationality with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome, mean age $53,1 \pm 1,21$ years. We have studied the peculiarities of clinical manifestations and respiratory function. The results showed that the clinical picture and lung function in patients Yakut are more favorable than a similar group of patients Russian nationality. The expressed disturbances of respiratory function as a reduction in forced expiratory volume in one second (FEV_1), reduced forced vital capacity (FVC) and FEV_1/FVC ratio increase more than 70% are typical for a combination of chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome in both ethnic groups.

Keywords: metabolic syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory function

Республика Саха (Якутия) относится к регионам с экстремальными и неблагоприятными природно-климатическими условиями проживания населения, с высоким уровнем распространения патологии органов дыхания.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и метаболический синдром (МС) являются значительными проблемами здравоохранения 21-го века и общества в целом. В течение последнего десятилетия получила признание концепция ХОБЛ как заболевания с системными проявлениями, включающими в себя сердечно-сосудистую патологию, кахексию, мышечную дисфункцию, остеопороз, анемию, клиническую депрессию, метаболические нарушения и эндотелиальную дисфункцию [13]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что некоторые сопутствующие заболевания, включая сахарный диабет, встре-

чаются гораздо чаще у пациентов с ХОБЛ, чем в контрольной группе [11, 12], и связаны с худшим прогнозом ХОБЛ [10].

В настоящее время метаболический синдром (МС) экспертами ВОЗ рассматривается как «пандемия XXI века». Его распространенность среди взрослого населения России по данным ВНОК (2009) составляет 20–40% и чаще он встречается у лиц среднего и старшего возраста. Показатель распространенности МС по критериям Международной диабетической федерации среди аборигенного населения Якутии составляет 8,8% [3].

Однако на сегодняшний день особенностям сочетанного течения ХОБЛ с МС в отечественной науке посвящены единичные исследования, и в доступной нам литературе мы не обнаружили данных о сочетании ХОБЛ с МС в якутской этнической группе.

Целью исследования явилось изучение клинико-функциональных особенностей сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких с метаболическим синдромом в якутской этнической группе.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-функциональное, инструментальное обследование 79 пациентов на базе отделения неотложной терапии Республиканской больницы № 2 – Центра экстренной медицинской помощи г. Якутска с 2009 по 2013 год. Исследование проведено в рамках научно-исследовательского проекта «Метаболический синдром и хронические неинфекционные заболевания среди жителей Якутии». Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в обследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 266. Получено одобрение локального этического комитета при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Основную группу составили 39 пациентов якутской национальности с диагнозом ХОБЛ в сочетании с МС. Средний возраст был равен $53,4 \pm 1,17$ лет, по гендерной принадлежности: мужчин 35,9%, женщин 64,1%. Регулярных курильщиков было 35,9%, индекс курения составил $11,2 \pm 2,67$ пачка-лет. Распределение по степени тяжести ХОБЛ показало, что легкая степень тяжести отмечалась в 7,7% случаев, средняя степень – в 74,4%, тяжелая – в 15,4%, крайне тяжелая – в 2,6%.

Группу сравнения составили 40 пациентов русской национальности с диагнозом ХОБЛ в сочетании с МС. Средний возраст соответствовал возрасту группы пациентов якутской национальности ($53,1 \pm 1,21$ лет). По половому составу: мужчин и женщин было по 50,0%. Регулярными курильщиками оказались 37,5% пациентов, индекс курения составил $18,3 \pm 3,26$ пачка-лет. По степени тяжести ХОБЛ: легкой степени тяжести было 6,9%, средней степени – 58,6%, тяжелой степени – 34,5% случаев. Все вошедшие в исследование пациенты группы сравнения были приезжими со средним сроком проживания на Севере $35,6 \pm 1,58$ лет.

При сравнении исследуемые группы достоверно не различались по возрасту, половому составу, числу регулярных курильщиков, индексу курения и степени тяжести ХОБЛ.

Диагноз «Хроническая обструктивная болезнь легких» устанавливали на основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного обследования, данных спирометрии, в соответствии с «Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких», пересмотр 2009 г. Метаболический синдром устанавливали на основании рекомендаций ВНОК от 2009 года.

Опрос пациентов проводился с учетом разработанной анкеты, одобренной этическим комитетом, которая содержала вопросы по блокам: социально-демографическая характеристика, анамнестические данные, исследование наследственности, поведение и здоровье, валидизированный опросник по оценке

респираторных симптомов, шкалу симптомов больных ХОБЛ (Paggiaro P.L., 1998). Спирометрию проводили на аппаратно-программном комплексе для проведения функциональных исследований «Валента» (г. Санкт-Петербург). Рассчитывались следующие постбронходилатационные объемные и скоростные показатели функции внешнего дыхания (ФВД): форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), а также отношение этих двух показателей (ОФВ₁/ФЖЕЛ). Статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS для Windows 19 версия. Количественные показатели в группах исследования описывали с помощью средних значений (M) и стандартной ошибки среднего (m). Проверку законов распределения количественных показателей проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты проверки показали, что распределение многих количественных показателей не подчинялось нормальному закону. Поэтому для сравнительного анализа количественных показателей применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Исследование взаимосвязей качественных признаков проводили с помощью классического критерия Хи-квадрат Пирсона. За пороговый уровень значимости всех использованных статистических критериев принимали значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью изучения особенностей клинических проявлений сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома в зависимости от этнической принадлежности нами были проанализированы клинические данные у якутов ($n = 39$) и у русских ($n = 40$).

Усиление кашля и выделения мокроты в динамике за 3 года отмечалось у 64,1% пациентов из якутской этнической группы, что оказалось ниже, чем у пациентов русской национальности – 85%, $p = 0,033$ (табл. 1). Интенсивность кашля была более выражена у русских, в сравнении с якутами. Так, на выраженный кашель жаловались 30% пациентов русской национальности и лишь 15,4% пациентов якутской национальности отмечали выраженный кашель, $p = 0,016$.

По характеру отделения мокроты статистически значимые различия получены нами по таким параметрам, как утреннее отделение мокроты (74,4% пациентов якутской национальности vs 95% пациентов русской национальности, $p = 0,011$) и ежедневное отделение мокроты 3 месяца в году (56,4% пациентов якутской этнической группы vs 80,0% пациентов русской этнической группы, $p = 0,024$). По интенсивности отделения мокроты и по ее цвету, отражающему интенсивность воспалительных изменений бронхолегочной системы, статистически значимых различий между исследованными группами нами не выявлено.

Однако обращает на себя внимание, что для группы пациентов русской национальности характерно более выраженное отделение мокроты и большая степень ее воспаления.

Таблица 1

Характеристика кашлевого синдрома и характер отделения мокроты в изучаемых группах, %

Признак		ХОБЛ + МС, якуты $n = 39$	ХОБЛ + МС, русские $n = 40$	p^*
Усиление кашля и мокроты за 3 года		64,1	85,0	0,033
Интенсивность кашля	нет	7,7	0,0	0,042
	легкий	33,3	15,0	0,042
	умеренный	43,6	55,0	NS
	выраженный	15,4	30,0	0,042
Утреннее отделение мокроты		74,4	95,0	0,011
Отделение мокроты в течение суток		64,1	57,5	0,548
Ежедневное отделение мокроты 3 месяца в году		56,4	80,0	0,024
Продукция мокроты	нет	12,8	2,5	0,307
	малая	48,7	60,0	0,307
	умеренная	35,9	32,5	0,307
	большая	2,6	5,0	0,307
Цвет мокроты	бесцветная	0,0	2,5	0,106
	бело-серая	46,2	25,0	0,106
	светло-желтая	25,6	47,5	0,106
	зеленая	28,2	25,0	0,106

Примечание. * p – достоверность различий критерий хи-квадрат Пирсона.

При анализе синдрома нехватки воздуха нами выявлено (табл. 2), что у пациентов якутской национальности с ХОБЛ и МС достоверно реже отмечались хрипы и свист в грудной клетке (61,5% vs 85,0%, $p = 0,018$) и одышка с наличием хрипов (41,0% vs 65,0%, $p = 0,033$). Нормальное дыхание в межприступный период в основной группе регистрировалось чаще, чем в группе сравнения (56,4% vs 32,5%, $p = 0,032$). При анализе степени одышки выявлено, что у пациентов якутской национальности с ХОБЛ и МС интенсивность одышки была менее выраженной по сравнению с аналогичными пациентами русской национальности. Так, у пациентов якутской национальности в 74,4% случаев отмечалась одышка при умеренной нагрузке, при легкой нагрузке – в 20,5%, при минимальной нагрузке – в 2,6%, отсутствие одышки регистрировалось также в 2,6% случаев. Иная картина сложилась у пациентов русской национальности: в половине всех случаев пациенты жаловались на одышку при легкой нагрузке, в 42,5% – при умеренной нагрузке, в 7,5% – при минимальной нагрузке.

Также выявлены различия и в частоте возникновения обострений в группах. У больных якутской национальности чаще всего обострения регистрировались 2 раза

в год (53,8%), тогда как у больных русской национальности в большинстве случаев обострения случались 3 раза в год (55,0%). У пациентов якутской национальности обострения, случающиеся 3 и более раз в год, встречались в 28,2% случаев, у пациентов русской национальности обострения 2 раза в год зарегистрированы у 37,5% обследованных.

Таким образом, при ассоциированном течении ХОБЛ и МС у пациентов якутской национальности складывается более благоприятная клиническая картина в сравнении с пациентами русской национальности. Полученные нами результаты соответствуют литературным данным, согласно которым у коренных народов Севера сложилась приобретенная устойчивость к действию экстремальных климато-географических условий путем формирования биологически адаптивного типа [2]. У коренных народов Севера имеются особенности морфологических и биохимических параметров: соматотипа; внутриутробного формирования «северного легкого»; метаболизма (преобладания белково-жирового типа обмена веществ); мембран клеток крови; химического состава крови, имеются особенности функционирования и регуляции различных систем. Также у коренного населения Се-

вера отмечается снижение проходимости мелких бронхов и несколько большая проходимость крупных бронхов, что является компенсаторным структурно-функциональным компонентом, выполняющим защиту тканей от переохлаждения [1]. В то время как у пришлого населения при длительном проживании на Севере, более 10–15 лет, возможности адаптационных резервов

оказываются уже достаточно исчерпанными. Поэтому большие физические перегрузки, чрезмерное курение, простуда вызывают нарастание гипоксемии и развитие деструктивных изменений легочной ткани. Это, в свою очередь, обуславливает частое возникновение и тяжелое течение острых и хронических патологических процессов в органах дыхания [4].

Таблица 2

Синдром одышки и количество обострений в изучаемых группах, %

Признак		ХОБЛ + МС, якуты $n = 39$	ХОБЛ + МС, русские $n = 40$	p^*
Хрипы и свист в грудной клетке		61,5	85,0	0,018
Одышка с наличием хрипов		41,0	65,0	0,033
Нормальное дыхание в межприступный период		56,4	32,5	0,032
Интенсивность одышки	нет	2,6	0,0	NS
	при умеренной нагрузке	74,4	42,5	0,016
	при легкой нагрузке	20,5	50,0	0,016
	при минимальной нагрузке	2,6	7,5	NS
Количество обострений в год	до 1 раза	17,9	7,5	NS
	до 2 раз	53,8	37,5	NS
	3 и более	28,2	55,0	0,044

Примечание: * p – достоверность различий критерий хи-квадрат Пирсона.

Вместе с тем ожирение также влияет на функцию легких и легочных объемов и связано с уменьшением резервных объемов выдоха и функциональной остаточной емкости из-за его внелегочных ограничительных компонентов [7, 8].

При сравнении показателей функции внешнего дыхания в группах обследованных выявлено, что у больных якутской национальности с сочетанием ХОБЛ и МС показатель $ОФВ_1$ был снижен и составил $64,0 \pm 2,30\%$, что статистически значимо выше, чем в группе больных ХОБЛ и МС русской национальности – $56,8 \pm 2,69\%$, $p = 0,026$ (табл. 2). Похожие ассоциации между центральным ожирением и обструкцией дыхательных путей описаны также в ряде исследований. Так, К-В.Н. Lam et al. (2010) показали, что абдоминальное ожирение связано с обструкцией дыхательных путей независимо от статуса курения: ОШ 1,43, 95% ДИ 1.09-1.88 [6]. В исследовании

N. Leone et al. (2009) МС и абдоминальное ожирение тесно связаны с низким $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ, независимо от возможных вмешивающихся факторов [8]. Ожирение связано с ограничением дыхательной экскурсии легких со снижением ЖЕЛ и повышением отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ > 70\%$ [5]. В нашем исследовании ФЖЕЛ снижена в обеих группах обследованных – $65,0 \pm 2,45\%$ у якутов и $65,0 \pm 3,70\%$ у русских. Снижение показателя ФЖЕЛ в обеих группах связано с присоединением внелегочных ограничительных компонентов вследствие абдоминально-висцерального ожирения и высокого стояния диафрагмы. Также выявлены статистически значимые различия по показателю $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ в группах сочетанного течения ХОБЛ и МС якутской и русской национальностей за счет большего снижения $ОФВ_1$ у лиц русской национальности: $102,5 \pm 2,81\%$ vs $87,3 \pm 3,30\%$ ($p = 0,000$) соответственно.

Таблица 3

Показатели спирографии

Показатель ФВД (% от должного)	ХОБЛ + МС, якуты $n = 39$	ХОБЛ + МС, русские $n = 40$	p^*
	$M \pm m$	$M \pm m$	
ФЖЕЛ	$65,0 \pm 2,45$	$65,0 \pm 3,70$	0,733
$ОФВ_1$	$64,0 \pm 2,30$	$56,8 \pm 2,69$	0,026
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$	$102,5 \pm 2,81$	$87,3 \pm 3,30$	0,000

Примечание. * p – достоверность различий критерий Манна – Уитни.

Таким образом, при сочетанном течении ХОБЛ и МС в обеих этнических группах регистрируется снижение основных параметров легочной вентиляции – ОФВ₁, ФЖЕЛ и соответственно отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ становится выше 0,7, приближаясь к 1.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что клиническая картина и показатели функции внешнего дыхания у пациентов якутской национальности с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом благоприятнее, чем у аналогичной группы пациентов русской национальности. Для сочетания хронической обструктивной болезни легких с метаболическим синдромом в обеих этнических группах характерны выраженные нарушения функции внешнего дыхания в виде снижения объема форсированного выдоха за первую секунду, снижения форсированной жизненной емкости легких и повышения отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ > 70%.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Ермакова Н.В., Куцов Н.А. Эколого-физиологические и конституциональные особенности коренного и пришлого населения Севера // Концепция сохранения здоровья человека на Крайнем Севере: материалы научно-практической конференции. – Норильск, 1994. – С. 50–51.
2. Манчук В.Т., Надточий Л.А. Состояние и тенденции формирования здоровья коренного населения Севера и Сибири // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 24–32.
3. Метаболический синдром у аборигенного населения Якутии / В.Л. Осаковский [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 98–102.
4. Патология человека на Севере / А.П. Авцын [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.
5. A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome / K. Nakajima [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 134. – P. 712–718.
6. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study / K.-B.H. Lam [et al.] // European Respiratory Journal. – 2010. – Vol. 35. – P. 317–323.
7. Gifford A.H., Leiter J.C., Manning H.L. Respiratory function in an obese patient with sleep-disordered breathing // Chest. – 2010. – Vol. 138. – P. 704–715.
8. Lung function impairment and metabolic syndrome the critical role of abdominal obesity / N. Leone [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179. – P. 509–516.
9. Multicentre randomised placebo controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P.L. Paggiaro [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351, № 9105. – P. 773–780.
10. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD / D.M. Mannino [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 962–969.
11. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Cazzola [et al.] // Respiration. – 2010. – Vol. 80. – P. 112–119.
12. Sode B.F., Dahl M., Nordestgaard B.G. Myocardial infarction and other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 2365–2375.
13. Tkacova R. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: May Adipose Tissue Play a Role? Review of the Literature and Future Perspectives // Mediators Inflamm. – 2010. – Vol. 5. – P. 859–889.

References

1. Agadzhanian N.A., Ermakova N.V., Kutsov N.A. Ekologo-fiziologicheskie i konstitutsional'nye osobennosti korennoego i prishlogo naseleniya Severa. Kontseptsiya sokhraneniya zdorov'ya cheloveka na Kraynem Severe: Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Ecological and physiological and constitutional features of native and alien population in the North. The concept of health preservation in the Far North: Proceedings of the Conference]. Noril'sk, 1994, pp. 50–51.
2. Manchuk V.T., Nadtochiy L.A. Sostoyaniye i tendentsii formirovaniya zdorov'ya korennoego naseleniya Severa i Sibiri [Status and trends shaping the health of indigenous peoples of the North and Siberia]. Byulleten' SO RAMN – Bulletin SB RAMS, 2010, Vol. 30, no. 3, pp. 24–32.
3. Osakovskiy V.L., Gol'dfarb L.G., Klimova T.M., Sambuugin N., Odgerel Z., Yakovleva M.N., Ignat'ev P.M., Alekseeva L.L., Baltakhinova M.E., Timofeev G.A., Krivoshepin V.G., Platonov F.A. Metabolicheskiy sindrom u aborigenno naseleniya Yakutii [Metabolic syndrome in aboriginal population of Yakutia]. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal -Yakut Medical Journal, 2010, no. 2, pp. 98–102.
4. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Marachev A.G., Milovanov A.P. Patologiya cheloveka na Severe [Human pathology in the North]. Moscow, Meditsina, 1985. 416 p.
5. Nakajima K., Kubouchi Y., Muneyuki T., Ebata M., Eguchi S., Munakata H. A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome. Chest, 2008, Vol. 134, no. 4, pp. 712–718.
6. Lam K.-B.H., Jordan R.E., Jiang C.Q., Thomas G.N., Miller M.R., Zhang W.S., Lam T.H., Cheng K.K., Adab P. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Eur. Respir. J., 2010, Vol. 35, pp. 317–323.
7. Gifford A.H., Leiter J.C., Manning H.L. Respiratory function in an obese patient with sleep-disordered breathing. Chest, 2010, Vol. 138, pp. 704–715.
8. Leone N., Courbon D., Thomas F., Bean K., Jégo B., Leynaert B., Guize L., Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome the critical role of abdominal obesity. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2009, Vol. 179, pp. 509–516.
9. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur. Respir. J., 2008, Vol. 32, pp. 962–969.
10. Cazzola M., Bettoncelli G., Sessa E., Cricelli C., Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration, 2010, Vol. 80, pp. 112–119.
11. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I., Frith L., Hollingworth K., Efthimiou J. Multicentre randomised placebo controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet, 1998, Vol. 351, no. 9105, pp. 773–780.
12. Sode B.F., Dahl M., Nordestgaard B.G. Myocardial infarction and other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. Eur. Heart J., 2011, Vol. 32, pp. 2365–2375.
13. Tkacova R. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: May Adipose Tissue Play a Role? Review of the Literature and Future Perspectives. Mediators Inflamm., 2010, Vol. 5, pp. 859–889.

Рецензенты:

Кривошапкин В.Г., д.м.н, профессор, зав. кафедрой пропедевтической и факультетской терапии с курсом эндокринологии и лечебной физкультуры, Медицинский институт, ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск;

Чибыева Л.Г., д.м.н, профессор, зав. курсом пропедевтики кафедры пропедевтической и факультетской терапии с курсом эндокринологии и лечебной физкультуры, Медицинский институт, ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск.

Работа поступила в редакцию 07.05.2014.

УДК 616.313-009.7

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КАЧЕСТВО ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ ЯЗЫКА

Борисова Э.Г.

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, Воронеж, e-mail: pobedaest@mail.ru

Проведен анализ 874 истории болезни пациентов, направленных в специализированный стоматоневрологический центр Воронежской государственной медицинской академии с диагнозом «Глоссалгия». Обращается внимание на то, что пациенты с хроническими болями и парестезиями в языке неоднократно обращаются за помощью к стоматологам, неврологам, врачам других специальностей, не получая облегчения. Отмечен большой процент ошибочных диагнозов при направлении в специализированный центр. Дан подробный анализ причин возникновения диагностических и организационных ошибок при алгиях в языке. Предложено повышать альгологическую грамотность врачей-стоматологов, которые могли бы осуществлять отбор пациентов на диагностику и направлять в специализированные лечебно-диагностические центры и при необходимости наблюдать пациентов после окончания лечения.

Ключевые слова: ошибочный диагноз, хронические болевые синдромы языка

THE MODERN VIEW ON QUALITY OF DIAGNOSIS OF CHRONIC PAIN SYNDROMES IN TONGUE

Borisova E.G.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh, e-mail: pobedaest@mail.ru

An analysis of 874 case histories of patients referred to a specialized center dentistry and neurology Voronezh State Medical Academy with a diagnosis of «glossalgia». Draws attention to the fact that patients with chronic pain and paresthesias in the tongue repeatedly seek help for dentists, neurologists, doctors of other specialties, but do not get improvement. In patients noted a high percentage of erroneous diagnoses. The article provides a detailed analysis of the reasons of diagnostic errors and organizational assisting to patients with pain in the tongue. Was conducted a detailed analysis of the causes of diagnostic and organizational errors for pain in tongue. Proposed increase literacy Algological dentists who could perform the selection of patients for diagnosis and sent to specialized diagnostic and treatment centers and, if necessary, take care of patients after treatment.

Keywords: erroneous diagnosis, chronic pain syndromes tongue

Хроническая боль является отдельной нозологической единицей, причем она наносит значительный ущерб не только отдельному пациенту, но и обществу в целом и поэтому признается одной из ведущих проблем современной медицины [4, 6]. В работах, посвященных изучению проблемы болей и парестезий в языке, справедливо отмечается, что вопросы, относящиеся к основным разделам болевых синдромов лица и полости рта – этиологии, патогенезу, клинике этих форм, до настоящего времени остаются нерешенными [4, 5, 6]. Одним из социальных аспектов хронических болевых синдромов языка является бесконтрольный прием обезболивающих и седативных средств, самолечение больных, что часто приводит к хронической интоксикации организма и лекарственной зависимости [2, 3]. Скучные данные при осмотре, частое их отсутствие или несоответствие между субъективными ощущениями и объективными данными могут способствовать неадекватному отношению к пациентам с хроническими болями и парестезиями в языке, поэтому им приходится неоднократно обращаться за помощью к стоматологам (терапевтам, ортопедам, хирургам), неврологам,

затем вновь к стоматологам, не получая облегчения. Образное выражение по поводу пациента, являющегося «медицинским сиротой», вполне применимо и к пациентам, страдающим хроническими болями и парестезиями в языке [1, 2, 7, 8].

Кроме того, в последние годы отмечается значительный рост числа пациентов с болевыми и парестетическими синдромами языка, что наглядно отражено на рис. 1.

Сохраняют актуальность вопросы организации специализированной стоматоневрологической помощи при хронических болевых и парестетических синдромах языка (ХБПСЯ) [2, 5, 6]

Целью данной работы явилась аналитическая оценка ошибок при постановке диагноза при хронических болевых и парестетических синдромах языка.

Материал и методы исследования

Мы проанализировали 874 истории болезни пациентов, направленных в специализированный стоматоневрологический центр Воронежской государственной медицинской академии с диагнозом «Глоссалгия» в течение 2005–2013 гг. Все пациенты прошли обследование (определение pH ротовой жидкости, соскобы с языка на наличие *Candida albicans*, электрогустометрии, тестирование

с использованием индивидуальных анкет и программы «Антиболь» и др.) и лечение в нашем стоматоневрологическом центре и были поставлены на диспансерный учет.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа ошибочных диагнозов представлены на рис. 2.

Как видно из рис. 2, диагноз «Глоссалгия» был ошибочным в 28,09% случаев, диагноз «Невралгия тройничного нерва» – в 95,1% случаев, в диагнозе «Глоссит» ошибка составила 22,4%. Что касается диагноза «Заболевание языка» (которого не существует в МКБ-10), то этот диагноз может вызвать онкологическую настороженность не только у врача, но и у пациента.

Ошибки мы разделили на две большие группы: организационные и диагностические.

Организационные ошибки

1. В некоторых стоматологических поликлиниках не представляется возможности полностью провести обследование пациента с болями и парестезиями в языке.

2. Врачами-стоматологами и руководством государственных и частных клиник недооценивается серьезность и последствия ХБПСЯ.

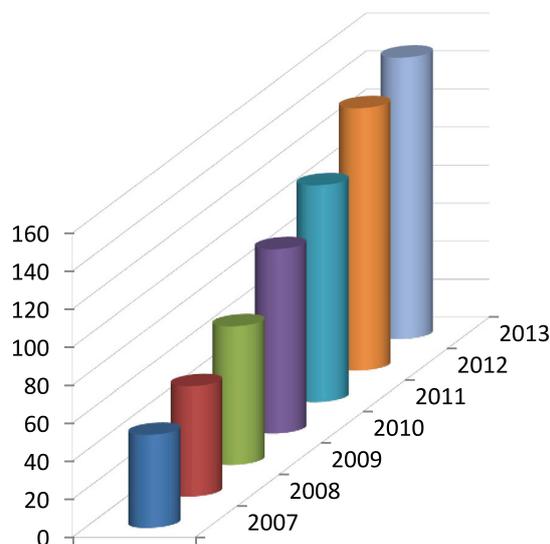


Рис. 1. Рост числа больных с хроническими болевыми синдромами языка

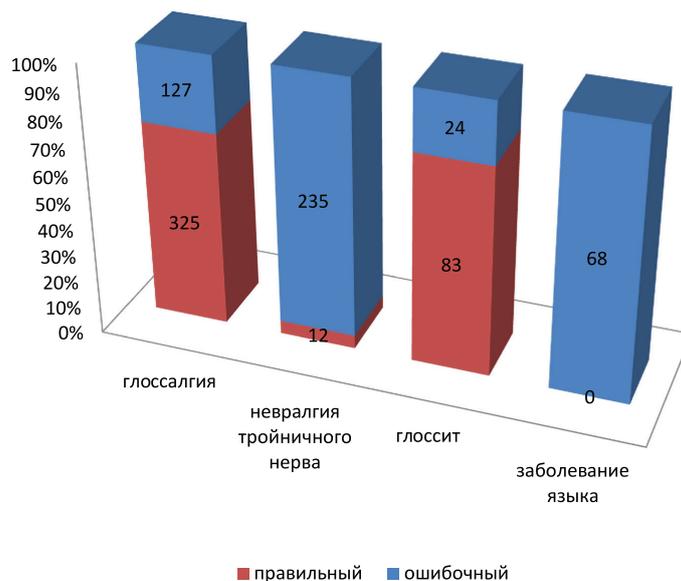


Рис. 2. Процентный показатель ошибочных диагнозов направивших учреждений

3. Несвоевременное направление больных с ХБПСЯ на консультацию и дальнейшее лечение к специалисту.

4. Недостаточное привлечение к консультативной помощи врачей смежных специальностей (неврологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, психиатры и др.).

Диагностические ошибки

1. Невнимательность врача-стоматолога при обследовании больного и недооценка неврологических жалоб.

2. Некомпетентность врача-стоматолога в вопросах альгологии и, как след-

ствие – желание скрыть свою ошибку от больного и руководства лечебного учреждения.

3. Недостаточная квалификация врача-стоматолога, не учитываются анатомо-физиологические особенности слизистой оболочки языка в норме и при развитии патологических процессов.

4. Недостаточное использование в дифференциальной диагностике дополнительных методов обследования больного.

5. Дифференциальная диагностика проводится бессистемно.

6. Лечение болевых синдромов языка начинают тогда, когда еще не установлен диагноз.

Проведенный нами анализ историй болезни, где были отражены результаты дополнительных методов обследования, позволил выявить главные факторы, которые могут быть расценены как предикторы развития жжения и болей в языке. Ими являются: лечение гипотензивными, седативными препаратами, прием препаратов женских половых гормонов, частые головные боли, шум в ушах, сухость во рту, боли при жевании.

Мы считаем, что возможно в связи с тем, что до настоящего времени нет ясности в этиологии и патогенезе, клинике и лечении хронических болевых и парестетических синдромов языка допускается много ошибок и в диагностике.

Кроме того, большое количество ошибок в диагностике ХБПСЯ допускается вследствие неправильного проведения осмотра. Во-первых, нарушается правило осмотра языка и всей полости рта при естественном освещении. Это приводит к искажению оттенков окраски поверхности языка, его рельефу и др.

К грубым ошибкам мы относим обследование, ограничивающееся одним визуальным осмотром. Нередко врачи-стоматологи рассматривают болезни языка в отрыве от всего организма, игнорируя незыблемое правило: каково бы ни было заболевание языка, оно должно рассматриваться прежде всего во взаимосвязи с внутренними органами и системами организма. Язык является «зеркалом» организма, поэтому необходимо проводить одновременное обследование состояния желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, кроветворных органов, эндокринных желез и др.

Не секрет, что в некоторых стоматологических поликлиниках не представляется возможности полностью провести обследование пациента с болями и парестезиями в языке. Мы предлагаем направлять таких пациентов либо в стационарное стоматологическое отделение, либо в многопрофильные диагностические центры и лаборатории. Небезопасной ошибкой при диагностике ХБПСЯ мы считаем назначение различных медикаментозных препаратов без предварительной постановки диагноза. Особенно грубой ошибкой в этом отношении является назначение обезболивающих средств как местного, так общего применения. Они настолько изменяют клиническую картину, что в последующем трудно выяснить сущ-

ность заболевания; уходит драгоценное время для ранней диагностики. Мы рекомендуем строго придерживаться правила: до тех пор, пока не установлен точный диагноз, нельзя начинать лечение. Лучше еще затратить 1–2 дня на уточнение диагноза, чем потерять месяцы на безуспешное лечение.

Пример 1. Больная Л-ва, 53 лет, направлена в стоматоневрологический центр с диагнозом: «Глоссалгия». Страдает болями и жжением в языке 3 года, неоднократно лечилась у невролога, принимала финлепсин, два месяца лечилась у психиатра. При поступлении жалобы на парестезии типа жжения в языке, сухость полости рта, повышенную утомляемость. При осмотре – язык обложен белесоватым, трудно снимающимся шпателем налетом, наличие многочисленных борозд (складок), гипертрофия сосочков языка, обильные наддесневые и поддесневые зубные отложения, в анамнезе – дисбактериоз. В соскобе с языка и десневых сосочков – *Candida albicans* 15–20 в поле зрения, молодые формы, *Leptotrix buccalis* 8–10 в поле зрения, большое количество эпителиальных клеток. После проведенного обследования в стоматоневрологическом центре поставлен диагноз: «Складчатый язык, кандидозный глоссит». После проведенного соответствующего лечения все симптомы исчезли.

В современных условиях важно повышать альгологическую грамотность врачей-стоматологов, которые могли бы осуществлять отбор пациентов на диагностику и направлять в специализированные лечебно-диагностические центры и при необходимости наблюдать пациентов после окончания лечения.

Выводы

1. На основе анализа медицинской документации доказано, что снижение качества помощи пациентам с хроническими болями и парестезиями в языке имеет чаще всего ятрогенную природу.

2. Для диагностики хронических болевых синдромов языка необходимо создавать специализированные кабинеты, где должны быть все условия для диагностики, лечения, индивидуальной профилактики.

3. Во избежание ошибок при диагностике хронических болевых и парестетических синдромов языка, которые связаны с заболеваниями внутренних органов, мы предлагаем брать на диспансерный учет таких больных, что даст возможность своевременно предупреждать рецидивы.

Список литературы

1. Александрова О.Ю., Лебединец О.Н., Рябинина О.В. Гражданско-правовая ответственность за причинение вреда пациенту // Экономика здравоохранения. – 2006. – № 1. – С. 30–34.
2. Барер Г.М. Внутривизовская система обеспечения и контроля качества подготовки специалистов // Образование, наука и практика в стоматологии: сб. научн. тр. Всеросс. научно-практ. конф. – М., 2004. – С. 39–41.
3. Бобровская Л.Н. Качество стоматологической услуги как правовая категория // Медицинское право. – 2007. – № 3 (19). – С. 47–48.
4. Борисова Э.Г. Диагностика и лечение глоссалгии в условиях специализированного нейростоматологического кабинета: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 122 с.
5. Борисова Э.Г., Соловьева С.А. Анализ ошибок и осложнений, возникающих в процессе работы врача-стоматолога и приводящих к возникновению стоматоневрологических заболеваний // Cathedra. – зима 2009–2010. – С. 21–22.
6. Борисова Э.Г. Диагностика и лечение болевых синдромов лица и полости рта в амбулаторных условиях. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр ВГУ, 2011. – 128 с.
7. Доронкина М.В. Врачебные ошибки при диагностике различных заболеваний и пути их устранения на амбулаторном этапе // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 6. – С. 7–8.
8. Ермошина М.Ю. Экспертная оценка ошибок и осложнений в практике терапевтической стоматологии при лечении кариеса зубов и его осложнений (медико-правовые аспекты): автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2006. – 24 с.

References

1. Aleksandrova O.Ju., Lebedinec O.N., Rjabinina O.V. Grazhdansko-pravovaja otvetstvennost' za prichinenie vreda pacientu // Jekonomika zdavoohranenija. 2006. no. 1. pp. 30–34.

2. Barer G.M. Vnutrivizovskaja sistema obespechenija i kontrolja kachestva podgotovki specialistov // Obrazovanie, nauka i praktika v stomatologii: Sb. nauchn. tr. Vseross. nauchno-prakt. konf. M., 2004. pp. 39–41.

3. Bobrovskaja L.N. Kachestvo stomatologicheskoj uslugi kak pravovaja kategorija // Medicinskoje pravo. 2007. no. 3 (19). pp. 47–48.

4. Borisova Je.G. Diagnostika i lechenie glossalgii v uslovijah specializirovannogo nejrostomatologicheskogo kabineta: dis...k.m.n. M., 1993. 122 p.

5. Borisova Je.G., Solov'eva S.A. Analiz oshibok i oslozhnenij, voznikajushhijh v processe raboty vracha-stomatologa i privodjashhijh k vozniknoveniju stomatonevrologicheskijh zaboljevanij // Cathedra, zima 2009–2010. pp. 21–22.

6. Borisova Je.G. Diagnostika i lechenie bolevykh sindromov lica i polosti rta v ambulatornykh uslovijah // Je.G. Borisova. Voronezh: Izdatel'sko-poligraficheskij centr VGU, 2011. 128 p.

7. Doronkina M.V. Vrachebnye oshibki pri diagnostike razlichnykh zaboljevanij i puti ih ustraneniya na ambulatornom jetape // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2003. no. 6. pp. 7–8.

8. Ermoshina M.Ju. Jekspertnaja ocenka oshibok i oslozhnenij v praktike terapevticheskoj stomatologii pri lechenii kariesa zubov i ego oslozhnenij (mediko pravovye aspekty): avtoref. dis. ... k.m.n. M., 2006. 24 p.

Рецензенты:

Ипполитов Ю.А., д.м.н., доцент, зав.кафедрой детской стоматологии с ортодонтией, ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж;

Чиркова Н.В., д.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 07.05.2014.

УДК 618.5-089.888.12-022.1-097

ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОГО ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ПРОЦЕССЕ ПРЕИНДУКЦИИ РОДОВ

Боровиков И.О., Эль-Мусауи Н.Н., Хорольский В.А.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: bio2302@mail.ru

В результате проведенного комплексного исследования состояния шейки матки (оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишопа; комплексное ультразвуковое определение состояния родовых путей (длина шейки матки, толщина нижнего сегмента матки, диаметр внутреннего зева, задний угол шейки матки, расстояние между головкой плода и промежностью)) у беременных в сроке 41 неделя + 4 дня в процессе преиндукции родовой деятельности с анализом оксидативного статуса цервикальной зоны (аргинин, метаболиты NO (NO базальный и индуцированный, iNOS)) выявлено участие окислительного стресса в возникновении пускового механизма родовой деятельности. При этом в группе пациенток с пролонгированной беременностью выявлены достоверные отличия в цитохимических показателях цервикальной слизи (уменьшение содержания аргинина в 2,8 раза по сравнению с контрольной группой, при этом уровень базального (NO) и индуцированного метаболита оксида азота (iNOS) тесно коррелировали с уровнем аргинина и были выше более чем в 3 раза). Определена перспективность оптимизации тактики ведения доношенной и пролонгированной беременности с применением активаторов оксида азота (в частности L-аргинина).

Ключевые слова: шейка матки, пролонгированная беременность, оксидативная система, L-аргинин, преиндукция родов

EVALUATION OF LOCAL OXIDATIVE STATUS OF PREGNANT WOMEN IN THE DELIVERY PREINDUKTION

Borovikov I.O., El-Musauy N.N., Khorolskiy V.A.

Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: bio2302@mail.ru

As a result of a comprehensive study of the cervix (cervical maturity rating on a scale of Bishop; integrated ultrasound to determine the status of the birth canal (length of the cervix, the lower uterine segment thickness, internal diameter opening, rear corner of the cervix, the distance between the head of the fetus and perineum)) during pregnancy at 41 weeks + 4 days in the process of labour preinduction with analysis of the oxidative status of cervical zone (arginine, metabolites of NO (NO basal and induced, iNOS)) were part of oxidative stress in causing the trigger of labor activity. The group of patients with prolonged pregnancies identified reliable differences in the cytochemical indicators of cervical mucus (decrease of arginine in 2,8 times compared with the control group, while NO basal and induced nitric oxide metabolite (iNOS) were closely correlated with the level of Arginine, and were higher in more than 3 times). Prospect optimization tactics of defined term and prolonged pregnancy, using nitric oxide activators (L-arginine).

Keywords: cervix, prolonged pregnancy, oxidants system, L-arginine, delivery preinduction

Механизм развития родовой деятельности остается одним из ключевых вопросов акушерской практики [1, 2, 6, 10]. В последние годы в мировой науке представлены новые концептуальные воззрения на инициацию сократительной деятельности матки [3]. Однако большинство исследований направлено на изучение механизмов, приводящих к преждевременным родам [1, 5, 7], тогда как до настоящего времени остаются не до конца изученными причины развития родовой деятельности при своевременных родах. Учитывая отсутствие четкого понимания механизмов развития родовой деятельности в доношенном сроке, остаются неясными причины, приводящие к перенашиванию беременности. Вместе с тем частота переносимости беременности в популяции составляет от 3 до 10% и не имеет тенденции к снижению на протяжении длительного времени [3, 7].

Многочисленные факты свидетельствуют о том, что пролонгирование беременности и связанные с этим нарушения в ма-

точно-плацентарном комплексе, ведущие к развитию аномалий родовой деятельности, внутриутробной гипоксии плода, связаны с изменением реактивности эндотелия кровеносных сосудов [11]. В развитии структурных и функциональных изменений шейки матки, эндотелия кровеносных сосудов маточно-плацентарного комплекса наряду с генетическими и иммунологическими факторами важную роль играют окислительный стресс и недостаточность оксида азота [8, 12]. Считается, что последнее обстоятельство частично обусловлено преобразованием NO в пероксинитрит или же снижением активности NO-синтазы. В то же время считают, что основным источником факторов, вызывающих дисфункцию эндотелия, является плацента [4]. Как известно, эстрогены активируют эндотелиальную eNOS [13], вызывают усиление экспрессии гена индуцибельной iNOS [9, 11]. Изменение содержания свободных аминокислот и их производных в биологических тканях и жидкостях часто свидетельствует

о развитии того или иного патологического процесса. Аминокислоты занимают важное место среди азотистых компонентов шейки матки и околоплодных вод и эффективно используются организмом женщины в качестве пластического материала для подготовки шейки матки к родам. Диагностическое значение L-аргинина резко возросло, когда было установлено, что он является предшественником оксида азота (NO), обладающего широким спектром биорегуляторных действий. Основным вазодилататором, продуцируемым эндотелием, является NO, снижение синтеза которого многие связывают с формированием дисфункции эндотелия у человека [11, 12]. Снижение его синтеза связано с повреждением L-аргинин-транспортных систем, а также низким содержанием в крови L-аргинина, который образуется в орнитиновом цикле и является предшественником и активатором синтеза NO [9]. Считается, что снижение уровня NO при беременности может быть следствием активации перекисного окисления липидов, в результате чего NO переходит в пероксинитрит, а также снижения содержания L-аргинина как предшественника NO, что в свою очередь препятствует активации процессов, подготавливающих шейку матки к родовой деятельности [9, 13]. Все это обуславливает дальнейшее изучение вопроса о роли свободного L-аргинина и в целом системы L-аргинин-NO в развитии пролонгированной беременности [8, 12]. До настоящего времени изучение роли оксида азота в формировании родовой доминанты и в подготовке шейки матки к родам не было изучено. В доступной литературе также не уделено достаточного внимания роли оксида азота в процессах «созревания» шейки матки, улучшения оксидативных процессов в ней, а также применения препаратов, стимулирующих образование NO [7, 9]. С учетом предполагаемого участия оксида азота в процессах созревания шейки матки в последние годы появились работы, в которых с этой целью применяют препараты, увеличивающие его концентрацию в тканях [8]. Однако, имеющиеся в литературе исследования малочисленны и часто носят противоречивый характер [1, 7]. Вышеизложенное обуславливает необходимость оптимизации подходов к подготовке шейки матки и родовозбуждению. В связи с этим целью настоящего исследования явилось исследование оксидативного статуса беременных в сроке 41 неделя + 4 дня с целью последующей разработки для повышения эффективности преиндукции родов метода подготовки к родам с использованием активаторов оксида азота.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на кафедрах акушерства, гинекологии и перинатологии и биохимии Кубанского государственного медицинского университета, базой исследования было отделение акушерской патологии и родовое отделение Перинатального центра ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» г. Краснодара. Объект исследования: беременные в сроке 41 неделя + 4 дня, которым была проведена преиндукция родовой деятельности мифепристоном – 43 пациентки:

I группа – эффективная преиндукция, роды без осложнений, заканчивались консервативно, рождением плода без признаков гипоксии (24);

II группа – неэффективная преиндукция, потребовавшая оперативного родоразрешения (19).

Клинико-биохимический контроль – женщины с доношенной беременностью в сроке 40 недель со зрелыми родовыми путями, родоразрешенные консервативно без применения преиндукции родовой деятельности – 20 беременных.

Критерии исключения: рубец на матке, неправильные положения плода, крупный плод, тяжелая экстрагенитальная патология, среднетяжелый и тяжелый гестоз.

Преиндукция родовой деятельности включала пероральный прием мифепристона (200 мг однократно) (в случае необходимости повторный прием в той же дозировке через 48 часов).

Методы исследования: ретроспективный анализ архивного материала (истории родов, амбулаторные карты); клинический – сбор анамнеза, осмотр, общий анализ крови, мочи; наружное акушерское исследование; внутреннее акушерское исследование (в зеркалах и бимануально, оценка состояния степени зрелости шейки матки по шкале Е.Х. Бишопа); ультразвуковой (трансвагинальный, трансперитонеальный доступ) – проведение исследования состояния плода, доплерометрия сосудов маточно-плацентарного комплекса, комплексное определение состояния родовых путей (длина шейки матки, толщина нижнего сегмента матки, диаметр внутреннего зева, задний угол шейки матки, расстояние между головкой плода и промежностью, доплерометрия (ЦДК)); кардиотокография плода; гистерография; биохимический – определение глюкозы, билирубина, трансаминаз, белковых фракций, щелочной фосфатазы в крови. Определение в цервикальной слизи уровня аргинина методом капиллярного электрофореза и содержания метаболитов NO (NO базальный и индуцированный, iNOS) с помощью классической реакции Грисса, пероксинитрита – спектрофотометрически.

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики и корреляционного анализа с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 (Windows Office 2010). Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия Фишера (F) для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и критерием Стьюдента (t) для независимых групп. Анализ проводился с использованием методов медико-биологической статистики, программы «STATISTICA» 6,0.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ показал, что в группе клинико-биохимического контроля уровень аргинина в цервикальной

слизи был в 2,8 раза выше, чем в I группе ($31,2 \pm 3,8$ против $11,1 \pm 1,2$ мг/л; $p < 0,005$). В группе, где преиндукция оказалась неэффективной – II, различия в уровне аргинина доходили до 4,6 раз ($6,8 \pm 1,1$ мг/л; $p < 0,001$). Содержание базального (NO) и индуцированного метаболита оксида азота (iNOS) в цервикальной слизи тесно коррелировало с уровнем аргинина, и было выше более, чем в 3 раза, в I группе ($36,4 \pm 4,2$ и $45,1 \pm 6,3$ мкмоль/л/ч против $11,7 \pm 1,5$ и $15,1 \pm 2,2$ мкмоль/л/ч; $p < 0,006$), по сравнению с группой женщин, родоразрешенных физиологически.

В группе родоразрешенных оперативным путем (неэффективность преиндукции) NO и iNOS находился в пределах значений $7,3 \pm 2,0$ и $3,2 \pm 2,1$ мкмоль/л/ч ($p < 0,003$). Пероксинитрит, обладающий окислительной активностью, сопоставимой с реакционной способностью гидроксильного радикала, и вызывающий нитрование некоторых органических соединений, в контрольной группе был на уровне $4,8 \pm 1,1$ мкмоль/л, а в I и II группах содержание пероксинитрита было в пределах $5,6 \pm 2,8$ мкмоль/л, но эти различия не были достоверными ($p < 0,05$) (рис. 1).

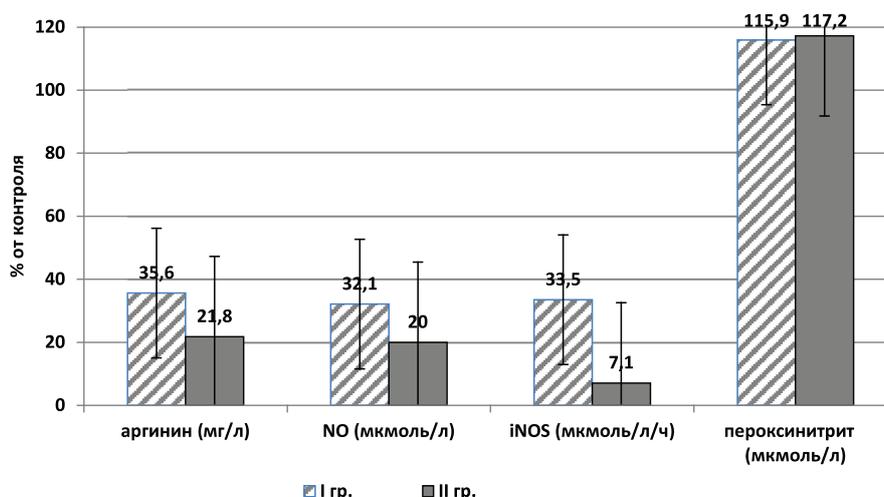


Рис. 1. Содержание L-аргинин – оксид азота – пероксинитрит в цервикальной слизи

В литературе существуют противоположные данные об изменении метаболизма NO при начале родовой деятельности. С началом родов некоторые авторы отмечают интенсификацию синтеза оксида азота, обусловленную, по-видимому, как индуцированной окислительным стрессом усиленной экспрессией iNOS, а также адаптационной интенсификацией экспрессии eNOS в ответ на уменьшающуюся перфузию ткани плаценты, гипоксию и увеличенную резистентность кровеносных сосудов [12]. Выявленное другими авторами снижение интенсивности синтеза оксида азота является результатом мутации гена eNOS и уменьшения содержания его РНК [13]. L. Muatt и соавторы [2010] считают, что уменьшение содержания оксида азота в плаценте может быть вызвано характерной для плацентарной ишемии интенсификацией процессов свободнорадикального окисления, нарушением баланса между NO и супероксидрадикалами (O_2^-) и трансформацией оксида азота в пероксинитрит. Пероксинитрит участвует в пероксидационных процессах в биологических мембранах, окислении белков,

нитрирует их аминокислотные остатки, что обуславливает изменение структуры и функции белков, нарушает тирозинкиназную сигнальную систему, посредством нитрозилирования электронотранспортных белков митохондрий ингибирует транспорт электронов в митохондриях, способствует деструкции гладкомышечных клеток ворсинчатого эпителия, интенсификации апоптоза и некроза синцитиотрофобласт, нарушения перфузии, транспорта и стероидогенеза в плаценте [4, 6, 9]. По нашему мнению, редокс-зависимая трансформация NO в плаценте, мышечных волокнах шейки и тела матки является основной причиной уменьшения содержания оксида азота, что способствует торможению начала родовой деятельности. Кроме того, уменьшение содержания NO способствует развитию ишемии плаценты, дистрофических изменений и очаговых некрозов синцитиотрофобласт, повреждению кровеносных сосудов, увеличению чувствительности клеток плаценты к проапоптозным стимулам, интенсификации апоптоза и некроза. Таким образом, во время физиологической беременности

оксид азота обеспечивает сохранение баланса между содержанием кислорода и интенсивностью митохондриального дыхания, регуляцию интенсивности окислительного метаболизма, мембранного потенциала митохондрий, защиту клеток от повреждения, а также способствует активизации процессов, запускающих родовую деятельность.

В ходе проведения преиндукции родов оценивался биохимический состав цервикальной слизи до ее проведения и через 12 часов после начала преиндукции родовой деятельности (рис. 2). Уровень аргинина в цервикальной слизи в процессе преиндукции родов в I группе повысился в 7,9 раз (~ в 2,5 раза превысив значения контрольной группы) ($82,2 \pm 12,6$ мг/л; $p < 0,5$). При этом во II группе также было зарегистрировано некоторое повышение содержания аргинина (~ на 37%).

Базальные (NO) и индуцированные метаболиты оксида азота (iNOS) в церви-

кальной слизи после преиндукции в I группе (эффективная преиндукция родов) выросли в 3 раза и соответствовали уровню контроля (NO $38,2 \pm 5,6$ мкмоль/л; iNOS $51,2 \pm 3,3$ мкмоль/л/ч; $p < 0,005$). Во II группе (неэффективная преиндукция) данные показатели также демонстрировали некоторое увеличение по сравнению с исходными данными (12% NO и 21% iNOS), но все равно были низкими по сравнению со значениями контроля (NO $8,1 \pm 1,6$ мкмоль/л, iNOS $4,7 \pm 1,2$ мкмоль/л/ч; $p < 0,005$) (рис. 2).

Различия в содержании пероксинитрита носили достоверный ($p < 0,005$) характер только там, где на фоне проведения преиндукции родовой деятельности выявлены признаки нарастающей плацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода (т.е. данное повышение в основном было зарегистрировано во II подгруппе) (рис. 2) и было на уровне $7,8 \pm 2,9$ мкмоль/л.

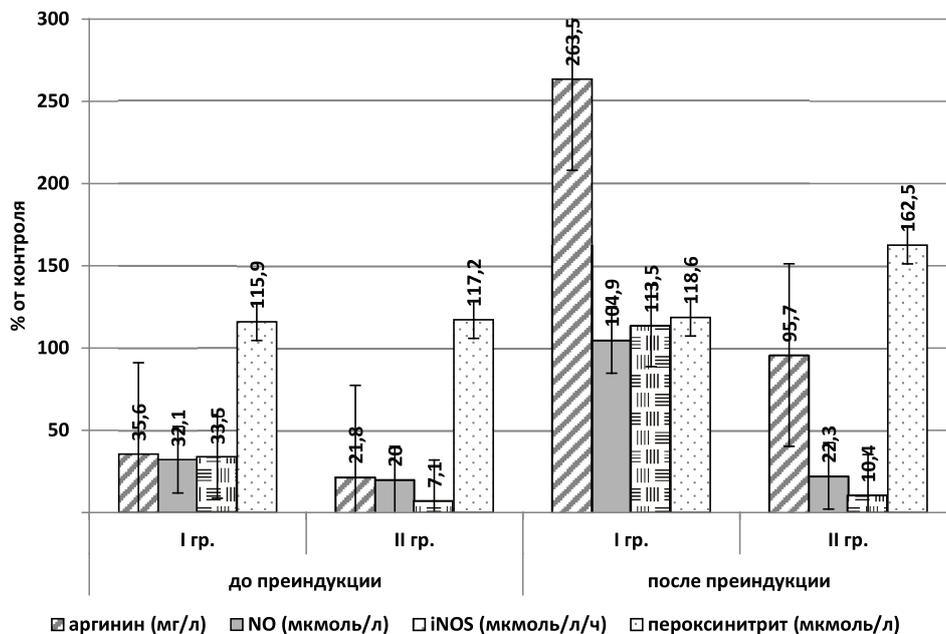


Рис. 2. Биохимические показатели цервикальной слизи в процессе преиндукции родовой деятельности

Таким образом, выявлено участие окислительного стресса в возникновении пускового механизма родовой деятельности. В связи с чем возможна перспективность оптимизации тактики ведения доношенной и пролонгированной беременности с применением активаторов оксида азота (в частности, L-аргинина). При этом молекулярно-биологические аспекты окислительного стресса и обмена оксида азота еще недостаточно изучены, что требует дальнейшего продолжения исследований в этом направлении.

Список литературы

1. Абрамченко В.В. Активное ведение родов: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 664 с.
2. Атласов В.О. Использование антигестагенов для индукции родов / В.О. Атласов, Н.А. Куликова, В.К. Ярославский // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М, 2008 – С. 13–14.
3. Гаспарян Н.Д. Мифепристон в подготовке и индукции родов / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 50–53.
4. Радзинский В.Е. Безопасное акушерство / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 12–16.

5. Goodrum L., Saade G., Belfort M. et al. Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2011. – Vol. 10, № 7. – P. 400–405.
6. Halliwell B., Gutteridge M. Oxygen is a toxic gas – an introduction to oxygen toxicity and reactive oxygen species // *Free Radic Biol Medicine*. – 2009. – № 1. – P. 35.
7. Hempstock J., Bao Y., Bar-Issac M. et al. Intralobular differences in antioxidant enzyme expression and activity reflect the pattern of maternal arterial bloodflow within the human placenta // *Placenta*. – 2011. – № 24. – P. 517–523.
8. Kam E., Gardner L., Loke Y., King A. The role of trophoblast in the physiological change of decidual spiral arteries // *Hum Reprod*. – 2009. – № 14. – P. 2431–2438.
9. Karowicz-Bilinska A., Kowalska-Koprek U., Suzin J. et al. Nitric oxide activity in women with intrauterine growth restriction treated by L-arginine // *Ginekol Pol.* – 2010. – Vol. 74, № 8. – P. 612–617.
10. Krukier I. Production of NO and oxidative destruction of proteins in the placenta during normal pregnancy and placental insufficiency // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 136, № 4. – P. 369–371.
11. Myatt L., Cui X. Oxidative stress in the placenta // *Histochem Cell Biol*. – 2010. – № 122. – P. 369–382.
12. Neri I. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women // *Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. 23–26.
13. Tranquilli A., Bezzeccheri V., Giannubilo S. Amniotic levels of nitric oxide in women with fetal intrauterine growth restriction // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 115–118.
- postpartum // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2011. Vol. 10, no. 7. pp. 400–405.
6. Halliwell B., Gutteridge M. Oxygen is a toxic gas – an introduction to oxygen toxicity and reactive oxygen species. *Free Radic Biol Medicine* 2009; 1: 35.
7. Hempstock J., Bao Y., Bar-Issac M. et al. Intralobular differences in antioxidant enzyme expression and activity reflect the pattern of maternal arterial bloodflow within the human placenta. *Placenta* 2011; 24: 517–523.
8. Kam E., Gardner L., Loke Y., King A. The role of trophoblast in the physiological change of decidual spiral arteries. *Hum Reprod* 2009; 14: 2431–2438.
9. Karowicz-Bilinska A., Kowalska-Koprek U., Suzin J. et al. Nitric oxide activity in women with intrauterine growth restriction treated by L-arginine. // *Ginekol Pol.* 2010. Vol. 74, no. 8. pp. 612–617.
10. Krukier I. Production of NO and oxidative destruction of proteins in the placenta during normal pregnancy and placental insufficiency // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009. Vol. 136, no. 4. pp. 369–371.
11. Myatt L., Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2010; 122: 369–382.
12. Neri I. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women // *Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011. Vol. 16, no. 1. pp. 23–26.
13. Tranquilli A., Bezzeccheri V., Giannubilo S. Amniotic levels of nitric oxide in women with fetal intrauterine growth restriction // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009. Vol. 13, no. 2. pp. 115–118.

References

1. Abramchenko V.V. Aktivnoe vedenie rodov: rukovodstvo dla vrachei. SPb.: SpecLit, 2008. 664 p.
2. Atlasov V.O. et al. Ispolzovanie antigestagenov dla indukcii rodov. // *Materiali IV syezda akusherov-ginekologov Rossii.* M., 2008 pp. 13–14.
3. Gasparan N.D. Mifepriston v podgotovke indukcii rodov // *Akushersvo i ginekologia.* 2008. no. 3. pp. 50–53.
4. Radzinskii V.E. Bezopasnoe akusherstvo. // *Akushersvo i ginekologia.* 2007. no. 5. pp. 12–16.
5. Goodrum L., Saade G., Belfort M. et al. Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and

Рецензенты:

Федорович О.К., д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар;

Карахалис Л.Ю., д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 616.037

ДИАГНОСТИКА НЕЙРОГЕННЫХ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕДИКТОРОВ СПРОВОЦИРОВАННОГО ОБМОРОКА

¹Борт А.А., ²Ларькин В.И.

¹БУЗ «Областная клиническая больница», Омск;

²ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», Омск, e-mail: bo-rt@rambler.ru

Диагностика нейрогенных синкопальных состояний проводится с использованием провокационных проб. В качестве провокации в исследовании использованы длительная пассивная ортостатическая проба и дыхательный тест с задержкой дыхания. Мерой вегетативных изменений приняты вегетативные индексы: минутный объем крови (МОК) и индекс минутного объема крови (QV_m), а также параметры гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и пульсовое артериальное давление (ПАД), отражающие вегетативную реактивность при нагрузочных пробах. В поисках предиктора вазовагального обморока проведен сравнительный анализ группы со спровоцированными обмороками и контрольной группы. Вегетативные индексы и параметры гемодинамики, имеющие статистически значимые различия в группах сравнения, включены в две модели предикторов, определены их числовые значения. Первая модель предикторов спровоцированного обморока (модель А) включает: МОК при переводе в пассивный ортостаз при показателе 4151,87 мл/мин, амплитуда ПАД в первую половину пассивного ортостаза при показателе 19 мм рт.ст. и изменение ПАД при дыхательном тесте – 6,5 мм рт.ст. с чувствительностью 95,8% и специфичностью 75,0%. Вторая модель предикторов спровоцированного обморока (модель В) включает: ПАД max в первую половину пассивного ортостаза при показателе 50,5 мм рт.ст. и изменение МОК при дыхательном тесте при показателе 1065,39 мл/мин с чувствительностью 87,5% и специфичностью 75,0%. Полученные модели предикторов использованы для анализа подгруппы, состоящей из пациентов, у которых в анамнезе имелись эпизоды утраты сознания, но нейрогенный обморок не был спровоцирован в эксперименте. Дыхательный тест с регистрацией параметров гемодинамики и расчетом вегетативных индексов (минутного объема крови, индекса минутного объема крови) с использованием их в структуре моделей предикторов увеличивает чувствительность методики.

Ключевые слова: синкопальные состояния, предиктор нейрогенного обморока, вегетативный индекс, дыхательный тест, тилт-тест

DIAGNOSIS OF NEUROGENIC SYNCOPE USING PREDICTORS PROVOKED FAINTING

¹Bort A.A., ²Larkin V.I.

¹Budgetary Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», Omsk;

²Omsk State Medical Academy, Omsk, e-mail: bo-rt@rambler.ru

Diagnosis of neurogenic syncope is carried out using provocative tests. As a provocation used tilt table test and respiratory test with breath retention. Measure vegetative changes adopted vegetative indexes: minute blood volume and the index of minute blood volume, and the hemodynamic parameters: systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate and pulse blood pressure, reflecting the vegetative reactivity when stress testing. In search of vasovagal syncope predictor comparative analysis with the group provoked syncope and control groups. Vegetative indices and hemodynamic parameters with statistically significant differences in the comparison groups are included in the two models of predictors. The first model of predictors provoked fainting (model A) includes: minute blood volume, when converted to passive orthostasis with index 4151,87 ml/min, the amplitude of the pulse blood pressure in the first half passive orthostasis for the index 19 mmHg and the change in pulse blood pressure of respiratory test – 6,5 mmHg with a sensitivity of 95,8% and specificity of 75,0%. The second model predictors provoked fainting (Model B) includes: pulse blood pressure maximal in the first half orthostasis for the index of 50,5 mmHg and changing minute blood volume of respiratory test for the index 1065,39 ml/min with a sensitivity of 87,5% and specificity of 75,0%. The resulting model predictors used for the analysis of a subgroup consisting of patients with a history of episodes of loss of consciousness, but neurogenic syncope was not provoked in the experiment respiratory test with registration of the hemodynamic parameters and calculation of vegetation index (minute blood volume and index of minute blood volume) with the use of them in the structure of models predictors increases the sensitivity of the technique.

Keywords: syncope, predictors of neurogenic syncope, vegetative index, respiratory test, tilt table test

Синкопальные состояния – актуальная и мультидисциплинарная проблема медицины: до 25% синкопе остаются с невыясненной причиной [6, с. 9; 7, с. 52]. Нейрогенные обмороки также представлены в группе синкопальных состояний неясного генеза, и они имеют наиболее благоприятный прогноз, меньшую вероятность риска внезапной смерти, поэтому их диагностика имеет важ-

ное прогностическое значение. Трудности диагностики у пациентов, страдающих обмороками, связаны с отсутствием опорных симптомов вне обморочного приступа.

Группа исследователей во главе с R.A. Kenny в 1986 г. предложила использовать для верификации вазовагальных обмороков длительную пассивную ортостатическую пробу (tilt table test, тилт-тест)

[8, с. 566]. Тилт-тест признан Американским обществом анестезиологов (ASA) информативным для выявления склонности пациента к вазовагальному синкопе [9, с. 2643]. Частота позитивных тестов в различных опубликованных исследованиях колеблется от 26 до 87% [1, с. 4].

В статье приведены результаты исследования, в котором использован дополнительный тест – дыхательный тест с задержкой дыхания. Он проводился пациентам в процессе длительной пассивной ортостатической пробы с целью усиления нагрузки на вегетативную нервную систему в период формирования механизма адаптации. Дыхательный тест достаточно информативен в отношении вегетативной дисфункции: возможна количественная оценка его результатов. Тест специфичен, физиологически и клинически надежен и не требует дополнительного оборудования.

В качестве меры вегетативных изменений приняты вегетативные индексы: МОК и QV_m, а также параметры гемодинамики: САД, ДАД, ЧСС и ПАД, отражающие функцию сердечно-сосудистой системы, с ее многоуровневой регуляцией, при прочих равных условиях характеризующей эквивалентный уровень функционирования целостного организма [2, с. 15].

Цель исследования – определить диагностическую значимость изменений показателей гемодинамики и вегетативных индексов при проведении нагрузочных проб (длительной пассивной ортостатической пробе и дыхательного теста) в отношении спровоцированного нейрогенного обморока.

Материал и методы исследования

Клиническим материалом послужили результаты обследования 70 человек в возрасте от 18 до 56 лет, находившихся на лечении в БУЗОО «ОКБ» в период с 2008 по 2013 гг. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на включение в исследование.

Основную группу ($n = 52$) составили лица, имеющие в анамнезе хотя бы один эпизод кратковременной утраты сознания. В исследование не были включены лица с патологическими изменениями при электрокардиографии (ЭКГ) в покое, мерцательной аритмией, пороками сердца, новообразованиями сердца, легочной гипертензией, стенокардией ФК II–IV, хронической сердечной недостаточностью II–III стадии, сахарным диабетом, хронотропной недостаточности функции сердца в ортостазе, постуральной тахикардией, некорригированной артериальной гипертензией, ортостатической недостаточностью, а также пациенты, принимающие лекарственные препараты, которые влияют на ход исследования. Основная группа была разделена на подгруппы: А ($n = 35$) с пациентами, которым нейрогенный обморок спровоцирован, и В ($n = 17$), которым обморок не удалось спровоцировать.

Контрольную группу составили 18 человек, сравнимые по возрасту и полу, с отсутствием в анамнезе синкопальных состояний, заболеваний, при которых вегетативные проявления были ведущими, а также тяжелой соматической патологии.

Длительную пассивную ортостатическую пробу проводили по стандартным протоколам [5, с. 14; 6, с. 566] – в утренние часы, на фоне отмены медикаментозных препаратов, натошак, с использованием поворотного стола с контролем угла положения и компьютерного электрокардиографа «Биотек 150К» для непрерывного мониторинга ЭКГ и ЧСС.

В соответствии с протоколами пробу делили на несколько этапов:

1. Горизонтальное положение (период покоя) длительностью 15 минут.
2. Вертикальное положение (пассивный ортостаз). Положение пациента изменяли с помощью поворотного стола из горизонтального в вертикальное с углом подъема до 80° в течение 10–20 с.
3. Медикаментозная нагрузка нитратами.
4. Горизонтальное положение (клиностаз).

Длительная пассивная ортостатическая проба проводилась в следующих вариантах: по Вестминстерскому протоколу в вертикальном положении пациент находился до истечения времени исследования (40 минут) либо до возникновения обморока; по Итальянскому протоколу в вертикальном положении пациент находился 20 минут, далее после медикаментозной нагрузки нитратами (изосорбид динитрат сублингвально в количестве одной дозы – 1,25 мг) до возникновения обморока либо истечения времени исследования (20 минут медикаментозной фазы).

Основные параметры (ЧСС и АД) регистрировали в исходном состоянии (в клиноположении) в продолжении 15 минут, затем после перехода в вертикальное положение и далее на протяжении исследования через каждые 2 минуты или чаще – при необходимости, например, при появлении субъективных ощущений предвестников синкопе, синкопе, изменений ЭКГ.

Дыхательный тест с задержкой дыхания (далее – дыхательный тест) проводили 45 (64,3%) пациентам основной и контрольной групп в качестве дополнительной провокации к длительной пассивной ортостатической пробе в рандомизированном порядке.

Пациент выполнял 4 глубоких вдоха и выдоха, затем на высоте вдоха задерживал дыхание до максимально возможного. Регистрировали САД, ДАД, ЧСС до проведения пробы и после нее через одну минуту. Дыхательный тест проводили в первую половину ортостаза.

По полученным данным рассчитывали вегетативные индексы:

1. Минутный объем крови – по формуле:

$$\text{МОК} = \text{АД редуцированное} \times \text{ЧСС},$$

где АД редуцированное = $\text{ПАД} \times 100 / \text{АД среднее}$;

$$\text{ПАД} = \text{САД} - \text{ДАД};$$

$$\text{АД среднее} = (\text{САД} + \text{ДАД}) / 2,$$

где ПАД – пульсовое артериальное давление. МОК у здоровых людей равен $3273,05 \pm 966,51$. При повышенном симпатическом тоне МОК повышается, при парасимпатическом понижается [4, с. 57].

2. Индекс минутного объема крови – по формуле:

$$\text{QV}_m = \text{ПАД}_p \times \text{ЧСС}_p / \text{ПАД}_n \times \text{ЧСС}_n,$$

где ПАД_п – ПАД покоя; ЧСС_п – ЧСС покоя; ПАД_н – ПАД возрастной нормы; ЧСС_н – ЧСС возрастной

нормы [4, с. 57]. Возрастная норма САД, ДАД, ЧСС в соответствии со значениями, предложенными И.А. Кассирским [4, с. 53]. В норме QVm в состоянии покоя имеет значение, близкое к единице. После нагрузки повышение не менее чем на 0,2.

Анализ полученных результатов проводили с применением программы Statistika 6.0: описательной статистики групп исследования, непараметрического анализа групп с использованием критериев

Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, а также бинарной логистической регрессии и ROC-анализа из пакета SPSS 13.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные характеристики групп приведены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов основной группы с синкопальными состояниями в анамнезе по подгруппам, полу, возрасту и лиц контрольной группы по полу и возрасту

Признак	Основная группа (n = 52)				Контрольная группа (n = 18)	
	подгруппа А (n = 35)		подгруппа В (n = 17)			
	кол.	%	кол.	%	кол.	%
Мужской пол	20	57,1	8	47,1	14	77,8
Женский пол	15	42,9	9	52,9	4	22,2
Возраст 18–30 лет	24	68,6	13	76,4	11	61,1
Возраст 31–40 лет	2	5,7	1	5,9	3	16,7
Возраст 41–50 лет	4	11,4	2	11,8	3	16,7
Возраст старше 50 лет	5	14,3	1	5,9	1	5,5

В поисках предиктора вазовагального обморока проведен предварительный анализ групп со спровоцированными обмороками (подгруппа А) и контрольной группой (подгруппа В была исключена из анализа как выборка с возможным обмороком) с использованием рангового критерия U Манна – Уитни (зависимая переменная 0, 1, где 0 – не спровоцирован обморок, 1 – спровоцирован), при котором выявлены статистически значимые различия (p < 0,05) по ряду параметров гемодинамики и вегетативных индексов (46 показателей) [2, с. 19; 3].

При пошаговом анализе в модели бинарной логистической регрессии с включением всех переменных, для которых были выявле-

ны статистически значимые различия в индексах (p < 0,05), отражающих вегетативный тонус при нагрузочных пробах в отношении спровоцированного обморока, в качестве независимых предикторов развития обморока были определены две комплексные модели, имеющие в составе параметры гемодинамики и вегетативные индексы. Первая модель предикторов спровоцированного обморока (модель А) включает: МОК при переводе в ортостаз при показателе 4151,87 мл/мин, амплитуда ПАД в первую половину ортостаза при показателе 19 мм рт.ст. и изменение ПАД при дыхательном тесте – 6,5 мм рт.ст. с чувствительностью 95,8% и специфичностью 75,0% (табл. 2).

Таблица 2

Модель А предикторов для зависимой переменной спровоцированный обморок (0 – нет, 1 – да)

	БЕТА	Стандартная ошибка	R	R ²	F	p	Значение предиктора
МОК при переводе в ортостаз (мл/мин)	-0,339500	0,000064	0,7047	0,4965	F(3,32) = 10,520	0,0088	< 4151,87
Амплитуда ПАД* в первую половину ортостаза (мм рт.ст.)	-0,368191	0,007258				0,0069	< 19,00
Изменение ПАД** при дыхательном тесте (мм рт.ст.)	-0,309542	0,005176				0,0227	< 6,5
p для модели						0,0001	
Чувствительность модели (%)						95,8	
Специфичность модели (%)						75,0	

Примечание. * – разница между максимальным и минимальным значением ПАД; ** – разница между значением ПАД до и после теста.

Пошаговое нарастание χ^2 свидетельствует об адекватности модели. При ROC-анализе получены кривые, ограничивающие различную площадь (0,757; 0,795;

0,828 соответственно) и получены количественные значения предикторов в отношении спровоцированного нейрогенного обморока (рис. 1).

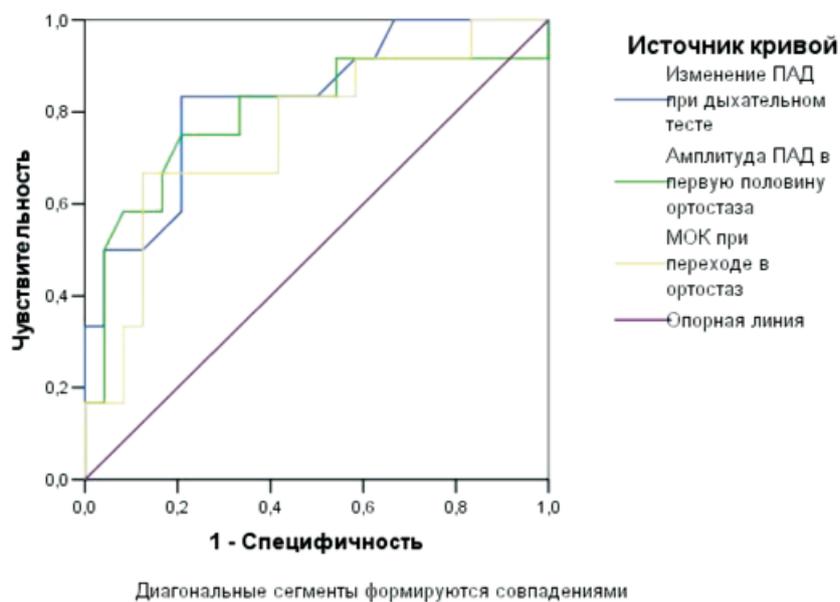


Рис. 1. ROC кривая модели предикторов А с включением показателей: изменение ПАД при дыхательном тесте, амплитуда ПАД в первую половину ортостаза, МОК при переходе в ортостаз

Вторая модель предикторов спровоцированного обморока (модель В) включает: ПАД max в первую половину ортостаза при показателе 50,5 мм рт.ст.

и изменение МОК при дыхательном тесте при показателе 1065,39 мл/мин с чувствительностью 87,5% и специфичностью 75,0% (табл. 3).

Таблица 3

Модель В предикторов для зависимой переменной спровоцированный обморок (0 – нет, 1 – да)

	БЕТА	Стандартная ошибка	R	R ²	F	p	Значение предиктора
ПАД max* в первую половину ортостаза (мм рт.ст.)	-0,439486	0,005471	0,6331	0,4008	F(2,33)= 11,036	0,0023	< 50,5
Изменение МОК** при дыхательном тесте	-0,315980	0,000060				0,0234	< 1065,39
r для модели						0,0002	
Чувствительность модели (%)						87,5	
Специфичность модели (%)						75,0	

Примечание. * – максимальное значение ПАД в первую половину ортостаза; ** – разница между значением МОК до и после теста.

При ROC-анализе определены числовые значения составляющих предикторов, ограничивающих площадь 0,895 и 0,830 (рис. 2).

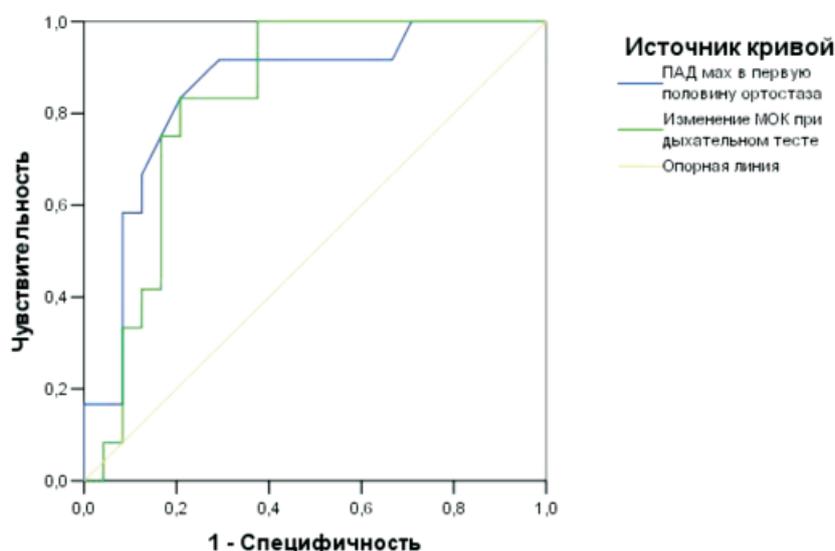
Полученные модели использованы для анализа подгруппы В, неоднородной группы, состоящей из пациентов, у которых

в анамнезе имелись эпизоды утраты сознания, но нейрогенный обморок не был спровоцирован в эксперименте.

По результатам применения модели А предикторов можно предположить нейрогенный характер обмороков у 9 (52,9%)

человек из 17: у 4 пациентов два показателя из трех укладываются в определенные нами пороговые границы при достоверно-

сти результата 81,1%, у 5 пациентов – три показателя из трех при достоверности результата 88,9%.



Диагональные сегменты формируются совпадениями

Рис. 2. ROC кривая модели предикторов В с включением показателей: изменение МОК при дыхательном тесте, ПАД max в первую половину ортостаза

При использовании модели В вероятный нейрогенный обморок с достоверностью 83,3% определен у 6 (35,3%) из 17 пациентов. Положительный результат применения

модели В предикторов в отношении предсказания нейрогенного обморока совпадает с положительным результатом модели А предикторов у 5 пациентов (табл. 4).

Таблица 4

Дифференциальная диагностика нейрогенных обмороков с использованием модели А предикторов

Номер пациента	Модель предикторов А				Модель предикторов В		
	МОК при переводе в ортостаза (мл/мин)	Амплитуда ПАД в первую половину ортостаза (мм рт.ст.)	Изменение ПАД при дыхательном тесте (мм рт.ст.)	Достоверность (%)	ПАД max в первую половину ортостаза (мм рт.ст.)	Изменение МОК при дыхательном тесте (мл/мин)	Достоверность (%)
1	4003,54	17,00	-9,00	88,9	52,00	-612,40	83,3
2	3547,83	5,00	-8,00	88,9	42,00	-374,96	83,3
3	3825,14	20,00	-13,00		45,00	-832,19	83,3
4	3262,14	8,00	-10,00	88,9	40,00	-1182,08	83,3
5	2899,48	10,00	0,00	88,9	39,00	0,00	83,3
6	2596,00	16,00	-11,00	88,9	38,00	-429,45	83,3

По результатам использования двух моделей можно предположить с высокой долей вероятности наличие нейрогенного обморока у 5 (29,4%) человек из 17 в группе с неясной причиной синкопальных состояний.

Выводы

1. При пошаговом анализе в модели логистической регрессии с включением

всех переменных, для которых были выявлены статистически значимые различия в индексах ($p < 0,05$), отражающих вегетативный тонус при нагрузочных пробах в отношении спровоцированного обморока, в качестве независимых предикторов развития обморока были определены две модели: модель А, включающая МОК при переводе в ортостаз при показателе

4151,87 мл/мин, амплитуда ПАД в первую половину ортостаза при показателе 19 мм рт.ст. и изменение ПАД при дыхательном тесте – 6,5 мм рт.ст. с чувствительностью 95,8% и специфичностью 75,0% и модель В, имеющая в своей структуре ПАД тах в первую половину ортостаза при показателе 50,5 мм рт.ст. и изменение МОК при дыхательном тесте при показателе 1065,39 мл/мин с чувствительностью 87,5% и специфичностью 75,0%.

2. Дыхательный тест с задержкой дыхания при длительной пассивной ортостатической пробе с регистрацией параметров гемодинамики и расчете вегетативных индексов (МОК, QV_m) с использованием последних в структуре моделей предикторов увеличивает чувствительность методики.

3. Модели предикторов нейрогенных обмороков при проведении провокационных проб могут быть использованы в дифференциальной диагностике синкопальных состояний неясного генеза.

Список литературы

1. Бова А.А. Синкопальные состояния в клинической практике: учеб.-метод. пособие. – Минск: Асобны, 2009. – 45 с.
2. Борт А.А. Использование вегетативных индексов при провокационных пробах в дифференциальной диагностике нейрогенных обмороков / А.А. Борт, В.И. Ларькин // Современная медицина: Актуальные вопросы: материалы XXIII Международной науч.-практ. конф.: сб. докл. – Новосибирск, 2013. – № 9 (23). – С. 14–21.
3. Борт А.А. Показатели гемодинамики у пациентов с вазовагальными синкопальными состояниями при длительной пассивной ортостатической пробе / А.А. Борт, В.И. Ларькин // Universum: Медицина и фармакология : электрон. науч. журн. – 2014. – № 2 (3). – URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/985> (дата обращения: 13.02.2014).
4. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн [и др.]; под общ. ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 2000. – 752 с.
5. Дифференциальная диагностика синкопальных состояний в детском возрасте: методические рекомендации / М.А. Школьникова [и др.]. – М., 2002. – № 9. – 22 с.
6. Синкопальные состояния: учеб.-метод. пособие / А.Г. Щербакова [и др.]. – Казань, 2011. – 56 с.
7. Тюрина Т.В. Нейрогенные обмороки / Т.В. Тюрина, В.Н. Хирманов // Вестник аритмологии. – 2004. – № 36. – С. 51–57.
8. Kenny R. A. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders / R.A. Kenny, D.O'Shea, S.W. Parry // Heart. – 2000. – P. 564–569.
9. Moya A. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC) / A.Moya, Sutton R., Ammirati F. et al. // Heart. – 2009. – № 30(21). – P. 2631–2671.

References

1. Bova A. A. *Uchebno metodicheskoe posobie: Sinkopalnye sostoyaniya v klinicheskoy praktike* (Educational-methodical manual «Syncope in clinical practice») Minsk, Asobny, 2009. 45 p.
2. Bort A.A., Larkin V.I. *Trudy 23 Mezhdunarodnoy Konferencii «sovremennaya medicina aktualnyevoprosy»* (Proc. 23th Int. Scientific-Pract. Conf. «Modern medicine: Actual issues») Novosibirsk, 2013, no. 9, pp. 14–21.
3. Bort A.A., Larkin V.I., *Journal of Computer-Universum: Medicine and Pharmacology*, 2014, Vol. 2, no 3, available at: www.7universum.com/ru/med/archive/item/985.
4. Veyn A.M., Voznesenskaya T.G., Vorob'eva O.V., Danilov A.B., Dyukova G.M., Kolosova O.A., Moldovanu I.V., Solov'eva A.D., Tabeeva G.R., Shvarkov S.B., Haspekova N.B. *Vegativnye rasstroystva: klinika, lechenie, diagnostika* (Vegetative disorders: Clinical, Treatment, Diagnostics) Moscow, Medicina, 2000, 752 p.
5. Shkolnikova M.A., Makarov L.M., Chuprova C.N., Shkolenko *Metodicheskoe posobie: Differentsialnaya diagnostika sinkopalnyh sostoyaniy v detskom vozraste* (Methodical manual «Differential diagnosis of syncope in childhood») Moscow, 2002, no. 9, 22 p.
6. Scherbakova A.G., Potapova M.B., Amirov N.B. *Uchebno-metodicheskoe posobie: Sinkopalnye sostoyaniya* (Educational-methodical manual «Syncope States») Kazan, 2011, 56 p.
7. Tyurina T.V., Hirmanov V.N. *Vestnik aritmologii – Bulletin of Arrhythmology*, 2004, no. 36, pp. 51–57.
8. Kenny R.A. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders / R.A. Kenny, D.O'Shea, S.W. Parry // Heart. 2000. pp. 564–569.
9. Moya, A. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC) / A.Moya, Sutton R., Ammirati F. et al. // Heart. – 2009. no. 30(21). pp. 2631–2671.

Рецензенты:

Савченко Ю.Н., д.м.н., профессор, почетный профессор, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», г. Омск;
Калиничев А.Г., д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», г. Омск.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014.

УДК 616-441

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИРЕОИДНОЙ ГЕПАТОПАТИИ

¹Боташева В.С., ²Мозеров С.А., ¹Стадник Н.А.

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»,
Ставрополь, e-mail: snal@list.ru;

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал Национального исследовательского
ядерного университета «МИФИ», Обнинск, e-mail: s.a.mozerov@list.ru

Получена экспериментальная модель тиреотоксикоза на лабораторных животных, 58 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой тела 250–300 г. Крысам ежедневно вводили L-тироксин в дозе 1,6 мг на 1 кг массы тела. Лабораторных животных выводили из эксперимента через 7, 14, 28, 45, 60 и 90 суток. Проводили забор крови из хвостовой вены для определения тиреоидных гормонов, а также макроскопическое и микроскопическое исследование печени. Результаты исследования показали, что при введении L-тироксина происходит значительное увеличение в крови тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) и снижение тиреотропного гормона (ТТГ). При экзогенном тиреотоксикозе в печени развивается интенсивный перисинусоидальный отек, истончение и атрофия печеночных балок, диффузная гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов, очаги колликвационного некроза с образованием полостей. Иммуногистохимическое исследование показало, что пролиферативная активность гепатоцитов по экспрессии протеина Ki-67 усиливается и составляет 12–13% (в контрольной группе – 3%), начиная с 45 суток наблюдается снижение экспрессии Ki-67 до 0,5–1%. Экспрессия маркера апоптоза P-53 постепенно повышается и к концу эксперимента составляет 7–8%, что свидетельствует об усилении процессов апоптоза гепатоцитов.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, печень, иммуногистохимия, гидропическая дистрофия, перисинусоидальный отек, протеин Ki-67, протеин P-53

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THYROID HEPATOPATHIES

¹Botasheva V.S., ²Mozerov S.A., ¹Stadnik N.A.

¹State Medical University, Stavropol, e-mail: snal@list.ru;

²Obninsk institute of nuclear power – branch of National research nuclear university «MIFI»,
Obninsk, e-mail: s.a.mozerov@list.ru

An experimental model of hyperthyroidism in laboratory animals, 58 adult male rats of Wistar weighing 250–300 grams. Rats were administered daily L-thyroxine in a dose of 1,6 mg per 1 kg of body weight. Laboratory animals were taken out of the experiment after 7, 14, 28, 45, 60 and 90 days. Blood sampling was carried out from tail vein for determination of thyroid hormones, and macroscopic and microscopic examination of the liver. Results showed that administration of L-thyroxine is a significant increase in blood thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) and a decrease of thyroid stimulating hormone (TSH). When exogenous thyrotoxicosis develops in the liver perisinusoidal intense swelling, thinning and atrophy of the liver beams diffuse hydropic and ballooning degeneration of hepatocytes, foci of necrosis kollikvatsionnogo with the formation of cavities. Immunohistochemical study showed that the proliferative activity of hepatocytes on the protein expression of Ki-67 is amplified and is 12–13% (in the control group – 3%) 45 days since a decrease in the expression of Ki-67 to 0,5–1%. Expression of apoptosis marker R-53 is gradually increased and by the end of the experiment is 7–8%, which indicates an increase in apoptosis of hepatocytes.

Keywords: hyperthyroidism, liver, immunohistochemistry, hydropic degeneration, perisinusoidal edema, protein Ki-67, P-53 protein

Среди эндокринных заболеваний тиреоидная патология встречается довольно часто и, по данным ВОЗ, охватывает 7% населения земного шара.

По прогнозам специалистов тенденция к увеличению числа заболеваний щитовидной железы сохраняется на ближайшие годы. Это обусловлено быстрым ростом промышленности и загрязнением окружающей среды промышленными и радиоактивными отходами, изменениями микроэлементного состава почвы, наследственной предрасположенностью [9].

Морфофункциональное состояние щитовидной железы зависит напрямую от антропогенных факторов и является маркером

экологического неблагополучия данного региона. В промышленно развитых странах рост тиреоидной патологии прямо пропорционален загрязнению окружающей среды [2, 3, 5, 7].

Тиреоидная патология сопровождается нарушениями выработки тиреоидных гормонов с развитием гипотиреоза или тиреотоксикоза.

Тиреотоксикоз – это синдром, наличие которого связано с повышенным содержанием тиреоидных гормонов в крови, что встречается при различных заболеваниях или экзогенном избыточном поступлении тиреоидных гормонов [1, 4, 12, 13]. К тиреотоксикозу относятся такие состояния, при

которых имеются клинические и биохимические проявления избыточного содержания тиреоидных гормонов в крови без учета генеза повышения их уровня.

Тиреотоксикоз сопровождается многочисленными нарушениями всех органов и систем, что обусловлено многообразными эффектами тиреоидных гормонов с появлением мультиорганных поражений. В первую очередь поражаются сердечно-сосудистая система, пищеварительная система (тиреотоксический гепатоз), центральная нервная система, орган зрения, репродуктивная система и другие органы [6, 8, 10, 11].

В печени при тиреотоксикозе развиваются выраженные функциональные и структурные изменения. Печень метаболизирует тироксин путем окислительного дезаминирования, дейодирования, конъюгации и экскреции ее в желчь. По данным разных авторов при тиреотоксикозе в печени развивается жировая дистрофия, цирроз, печеночная кома.

В работах, посвященных поражению печени при тиреотоксикозе, основное внимание уделяется клиническим проявлениям. Между тем недостаточно изучены структурные изменения, которые развиваются в печени при данной патологии, их морфогенез и исходы. Имеющиеся сведения малочисленные и разрозненные.

Указанное состояние проблемы явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: определить характер морфологических изменений в печени при экспериментальном тиреотоксикозе.

Задачи исследования:

1. Изучить гистологические изменения в печени при экспериментальном тиреотоксикозе в динамике.
2. Выявить гистохимические и иммуногистохимические нарушения в печени при экспериментальном тиреотоксикозе в динамике.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на белых крысах-самцах линии Вистар весом 250–300 г. Для проведения опытов отбирали здоровых половозрелых крыс в возрасте 8–9 месяцев. Крысы содержались в оптимальных условиях, для их кормления использовали рационы для лабораторных животных в соответствии с ГОСТ Р 50258-92. В ходе эксперимента соблюдали международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных.

На белых крысах-самцах была получена экспериментальная модель тиреотоксикоза путем ежедневного введения L-тироксина в дозе 1,6 мг на 1 кг массы тела. Продолжительность эксперимента составила 90 дней. Крыс выводили из опыта через 7, 14, 21, 45, 60, 90 суток.

Методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов Т-3, Т-4, ТГ (DRG international inc, Германия) определяли уровни гормо-

нов щитовидной железы оТ3 (общий трийодтиронин), оТ4 (общий тироксин) и ТТГ (тиреотропный гормон).

Для гистологического исследования кусочки печени фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 10 суток, после чего промывали в проточной воде, проводили через спирты возрастающей крепости, заливали в парафин и готовили срезы толщиной 5–6 микрон. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, на гликоген ШИК-реакция, толуидиновым синим, по Маллори в модификации Гейденгайна.

Для иммуногистохимического исследования кусочки печени фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, готовили парафиновые блоки и делали серийные срезы с каждого блока толщиной 5 мкм. Иммуногистохимическое исследование проводили непрямой иммунопероксидазным методом с восстановлением антигенной специфичности.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программ Statistic 6.0 for windows, программы статистического анализа «Biostat» (1998) и модуля Exul пакета Microsoft office 2007 Enterprise в среде Windows Vista Home Premium. Для обработки данных исследования использовались методы описательной статистики с целью получения среднего показателя (М) с последующим проведением множественного парного сравнения с помощью критерия Ньюмена – Кейлса при 5% уровне значимости различий.

Результаты исследования и их обсуждение

При ежедневном введении L-тироксина происходит значительное увеличение в крови тироксина (Т4) до $26,9 \pm 0,02$, в контрольной группе $4,25 \pm 0,03$. Уровень трийодтиронина (Т3) повышается до $1,63 \pm 0,03$ по сравнению с контрольной группой ($1,35 \pm 0,03$). Уровень тиреобластного гормона снижается до $1,4 \pm 0,01$ по сравнению с контрольной группой ($2,6 \pm 0,02$).

Масса печени при тиреотоксикозе постепенно увеличилась и к концу эксперимента достигла 10 грамм (в контрольном материале 5,1 грамм), размеры печени увеличились почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

Патогистологические изменения печени крыс при экспериментальном тиреотоксикозе. Через 7 суток от начала эксперимента структурные изменения в печени не обнаружены. Отмечается неравномерное венозное полнокровие синусоидных капилляров. В единичных гепатоцитах обнаружены мелкие вакуоли. Основная масса гепатоцитов без патологических изменений.

Через 14 суток в строении печени наблюдается усиление отека преимущественно в перивенулярных пространствах. В участках отека происходит набухание основного вещества соединительной ткани, а также набухание и расслоение пучков коллагеновых волокон. Однако признаки дезорганизации соединительной ткани не обнаружены. При

окраске толуидиновым синим метахромазия не наблюдается. В гепатоцитах обнаружены признаки гидропической дистрофии с накоплением в цитоплазме мелких вакуолей, заполненных прозрачной цитоплазматической жидкостью. Вакуолизация цитоплазмы носит очаговый характер и наблюдается в отдельных гепатоцитах. При окраске суданом III липиды в цитоплазме гепатоцитов не обнаружены. В I зоне на периферии долек встречаются единичные двуядерные гепатоциты (делящиеся), небольшое количество крупных гепатоцитов с большими гиперхромными ядрами.

Через 21 сутки в печени сохраняются сосудистые нарушения и отмечается усиление отека. Отек распространяется на все дольки и носит диффузный характер. Коллагеновые волокна набухшие, отодвигаются отечной жидкостью, клеточные элементы сдавливаются, ядра их сморщиваются. Происходит набухание отростков фибробластов. При окраске толуидиновым синим обнаружена метахромазия.

По всей поверхности среза в строме печени определяются многочисленные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов и фибробластов. Инфильтраты расположены в строме долек, в междольковой соединительной ткани, особенно в перипортальной зоне. Большинство инфильтратов располагаются вокруг сосудов. Помимо инфильтратов скопления лимфоцитов обнаружены в синусоидах печени. В гепатоцитах отмечается диффузная гидропическая дистрофия, которая распространяется почти на всю дольку. В цитоплазме гепатоцитов обнаружены крупные вакуоли, которые заполняют почти всю клетку, и ядро плавает в этой жидкости. При окраске суданом III в отдельных гепатоцитах встречаются мелкие капли липидов преимущественно в I зоне. В перипортальных зонах увеличивается число двуядерных делящихся гепатоцитов, а также число крупных гепатоцитов. Пролиферирующие гепатоциты занимают всю I зону и перемещаются к центру долек. В указанные сроки пролиферирующие гепатоциты распространяются почти во II зону.

Через 28 суток отек стромы становится весьма интенсивным и распространяется на всю печень. Основное вещество набухает и разрушается, происходит дезорганизация соединительной ткани с накоплением гликозаминогликанов. При окраске толуидиновым синим наблюдается феномен метахромазии. В эти сроки нарастает интенсивность дистрофических изменений. Цитоплазма гепатоцитов подвергается цитолизу. Очаги цитолиза многочисленные и более крупные, чем на 21-е сутки. Отмечается тотальное повреждение гепатоци-

тов с развитием очагов колликвационного некроза. Увеличивается число пролиферирующих гепатоцитов. Пролиферирующие гепатоциты с I зоны перемещаются к центру дольки и на 28-е сутки достигают III зоны. При окраске суданом III на периферии отдельных долек видны очажки мелкокапельной жировой дистрофии.

Через 45 суток интенсивность отека значительно усилилась, перисинусоидальные пространства расширились. Печеночные балки местами атрофированы. Перивенулярные пространства также резко расширены. Гепатоциты с тяжелыми дистрофическими и некротическими изменениями, увеличилось количество очагов цитолиза с образованием полостей.

Между полостями в паренхиме печени определяются светлые гепатоциты, увеличенные в объеме, округленные, как бы с пустой цитоплазмой. Ядра описанных гепатоцитов уменьшены в размерах, пикнотичные. Такие измененные гепатоциты составляют основную массу печеночных клеток и расположены во всей печени, особенно в I и II зонах.

На фоне описанных изменений и выраженного отека отмечается диффузная инфильтрация стромы печени лимфоцитами с примесью небольшого количества гистиоцитов. В указанные сроки впервые выявлена очаговая пролиферация фибробластов. Пролиферирующие гепатоциты обнаружены во всех 3 зонах ацинуса.

Через 60 суток отек печени становится очень интенсивным, наблюдается значительная атрофия и истончение печеночных балок и гепатоцитов. В печени определяются обширные очаги цитолиза с образованием крупных оптически пустых пространств в виде полостей. По периферии этих очагов наблюдается значительное скопление пролиферирующих гепатоцитов, а также пролиферация фибробластов, некоторое утолщение коллагеновых волокон в перипортальных зонах с развитием очагов фиброза.

Через 90 суток в печени значительно нарастает перисинусоидальный и перивенулярный отек. Печеночные балки очень истончены, края балок неровные, как бы зазубрены. Тяжелые дистрофические и некротические изменения носят распространенный характер, еще больше увеличивается число и размеры пустых полостей. Пролиферация гепатоцитов наблюдается во всей паренхиме печени. Наблюдается очаговая и диффузная инфильтрация лимфоцитами и гистиоцитами. В строме печени усиливается пролиферация фибробластов, нарастает фибриллогенез и определяются мелкие очаги фиброза, которые располагаются по ходу портальных трактов и в области триад.

Методом иммуногистохимического исследования с использованием моноклональных антител Ki-67 и P-53 оценивали пролиферативную активность гепатоцитов в различные сроки эксперимента. Ki-67 является маркером клеточной пролиферации на любой стадии митоза и окрашивает делящиеся клетки. На 7-е сутки эксперимента индекс пролиферации составляет 2–3% (в контрольной группе 2–2,5%), при этом ядра окрашиваются в темно-коричневый цвет. Положительная реакция на Ki-67 выявлена только в I зоне дольки. На 14-е сутки экспрессия маркера Ki-67 составила 3%, на 21-е сутки 4–5%. На 28-е сутки выявлено статистически достоверное увеличение экспрессии протеина Ki-67 5–7%, гепатоциты с положительной реакцией расположены в I и частично во II зоне дольки. На 45-е сутки экспрессия протеина Ki-67 обнаружена во всех долях дольки и достигает наиболее высоких цифр 9–10%. К концу эксперимента в связи с атрофическими изменениями гепатоцитов экспрессия Ki-67 значительно снижается (0,5–1%). Экспрессия маркера апоптоза P-53 постепенно повышается и к концу эксперимента составляет 7–8%, что свидетельствует об усилении процессов апоптоза гепатоцитов.

Выводы

Таким образом, при экспериментальном тиреотоксикозе наблюдается постепенное увеличение размеров и массы печени почти в 2 раза по сравнению с нормой. При гистологическом исследовании выявлен диффузный перисинусоидальный и периваскулярный отек, атрофия и истончение балок, диффузная гидропическая дистрофия гепатоцитов, многочисленные очаги цитолиза с образованием полостей, очаговая и диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы печени, усиление репаративных процессов, пролиферация фибробластов, усиление фибриллогенеза с развитием фиброза. При иммуногистохимическом исследовании выявлено повышение пролиферативной активности гепатоцитов по экспрессии протеина Ki-67, а также повышение экспрессии маркера апоптоза P-53.

Описанные иммуногистохимические и гистологические изменения характерны для тиреоидной гепатопатии «тиреотоксической печени».

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М., 1998. – 582 с.
2. Винник Л.Ф. Послеоперационная реабилитация больных зобом с использованием стационарозамещающих технологий // Амбулатор. хирургия. – 2006. – № 4. – С. 23–25.
3. Данилова О.В. Возможные исходы лечения диффузно-токсического зоба / О. В. Данилова // Вестн. новых мед. технологий. – 2001. – № 2. – С. 73–73.
4. Дедов И.И. Эндокринология: клин. рек. / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М., 2007. – 304 с.

5. Елизарова Л.А. Опыт проведения пункционной аспирационной тонкоигольной биопсии при патологии щитовидной железы // Южно-Рос. мед. журн. – 2003. – № 5/6. – С. 83–83.

6. Золоедов В.И. Влияние мелатонина на свободнорадикальный гомеостаз в тканях крыс при тиреотоксикозе / В.И. Золоедов, А.Н. Пашков, Т.Н. Попова // Биомед. химия. – 2008. – № 1. – С. 114–120.

7. Петунина Н.А. Особенности диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов // Пробл. эндокринологии. – 2008. – № 3. – С. 36–41.

8. Попов С.С. Оксидативный статус и содержание цитрата в тканях крыс при экспериментальном гипертиреозе и действии мелатонина / С.С. Попов, А.Н. Пашкова, Т.Н. Попова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – № 8. – С. 170–173.

9. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: рук. – СПб., 2002. – 288 с.

10. Sapin R. TSH, T3 et T4 libres: les dosages et leurs limites // Spectra boil. – 2009. – Vol. 28, № 175. – P. 76–83.

11. Fong T.L. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. A case series analysis / T.L. Fong, J.G. McHutchison, T.B. Reynolds // J Clin Gastroenterol. – 1992. – Vol. 14. – P. 240–244.

12. Guyton A. The thyroid metabolic hormones // Medical Physiology. – Philadelphia, 1991. – P. 831–841.

13. Noto, H. Hyperthyroidism presenting as dysphagia / H. Noto, T. Mitsuhashi, S. Ishibashi // Intern Med. – 2000. – Vol. 39. – P. 472–473.

References

1. Balabolkin M.I. Jendokrinologija. M., 1998. 582 p.
2. Vinnik L.F. Posleoperacionnaja rehabilitacija bol'nyh zobom s ispol'zovaniem stacionarozameshchajushhih tehnologij // Ambulator. hirurgija. 2006. no. 4. pp. 23–25.
3. Danilova O.V. Vozmozhnye ishody lechenija diffuzno-toksicheskogo zoba // Vestn. novyh med. tehnologij. 2001. no. 2. pp. 73–73.
4. Dedov I.I. Jendokrinologija: klin. rek. / I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. M., 2007. 304 p.
5. Elizarova L.A. Opyt provedenija punkcionnoj aspiracionnoj tonkoigol'noj biopsii pri patologii shhitovidnoj zhelezy // Juzhno-Ros. med. zhurn. 2003. no. 5/6. pp. 83–83.
6. Zoloedov V.I. Vlijanie melatonina na svobodnoradikal'nyj gomeostaz v tkanjah krysv pri tireotoksikoze / V.I. Zoloedov, A.N. Pashkov, T.N. Popova // Biomed. himija. 2008. no. 1. pp. 114–120.
7. Petunina N.A. Osobennosti diagnostiki i lechenija zabolevanij shhitovidnoj zhelezy u pozihilyh pacientov // Probl. jendokrinologii. 2008. no. 3. pp. 36–41.
8. Popov S.S. Oksidativnyj status i sodержание citrata v tkanjah krysv pri jeksperimental'nom gipertireoze i dejstvii melatonina / S.S. Popov, A.N. Pashkova, T.N. Popova // Bjul. jeksperim. biologii i mediciny. 2007. no. 8. pp. 170–173.
9. Hmel'nickij O.K. Citologicheskaja i gistologicheskaja diagnostika zabolevanij shhitovidnoj zhelezy: ruk. SPb., 2002. 288 p.
10. Sapin R. TSH, T3 et T4 libres: les dosages et leurs limites // Spectra boil. 2009. Vol. 28, no. 175. pp. 76–83.
11. Fong T.L. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. A case series analysis / T.L. Fong, J.G. McHutchison, T.B. Reynolds // J Clin Gastroenterol. 1992. Vol. 14. pp. 240–244.
12. Guyton A. The thyroid metabolic hormones // Medical Physiology. Philadelphia, 1991. pp. 831–841.
13. Noto H. Hyperthyroidism presenting as dysphagia / H. Noto, T. Mitsuhashi, S. Ishibashi // Intern Med. 2000. Vol. 39. pp. 472–473.

Рецензенты:

Коробкеев А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь;

Бондарь Т.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации, ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014.

УДК 616.3-008.1

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЛАКТАТ-АЦИДОЗА НА СТРУКТУРНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Бочкарникова Н.В., Альфонсова Е.В.

*ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет,
Чита, e-mail: elena-alfonsova@yandex.ru*

В статье представлены данные о структурной организации различных отделов желудочно-кишечного тракта при экспериментальном лактат-ацидозе. Было проведено несколько серий опытов, в которых создавали ацидоз различной глубины от pH 7,2 до pH 6,5 и продолжительности от 30 до 180 минут. Изменения в различных отделах желудочно-кишечного тракта (желудок, 12-перстная кишка, тощая, подвздошная, ободочная кишки) имеют однотипный характер. При сдвиге pH крови до 7,2 происходит отек рыхлой соединительной ткани, образование сладжей эритроцитов в сосудах подслизистого слоя, отек сосудистой стенки и слушивание эндотелия, снижение количества гликогена в гладкомышечных и железистых клетках. Понижение pH до 7,0–6,8 приводит к фрагментации коллагеновых, ретикулиновых и эластических волокон, некробиозу и мелкоочаговому некрозу железистых клеток, нарушению ацинарного рисунка вокруг железистых клеток слизистой оболочки, элиминации гликогена из клеток, делимфатизации инкапсулированных лимфоидных образований.

Ключевые слова: лактат, pH, метаболический ацидоз, морфология желудочно-кишечного тракта

INFLUENCE OF EXPERIMENTAL LACTATE-ACIDOSIS ON THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Bochkarnikova N.V., Alfonsova E.V.

Zabaikalsky State University, Chita, e-mail: elena-alfonsova@yandex.ru

The results of structural organization of gastrointestinal tract parts in the process of experimental lactic acidosis are represented in this article. Several runs were held in which acidosis of varying depth from 7,2 blood pH till 6,5 blood pH and duration from 30 and 180 minutes was created. The changes in different gastro-intestinal tract parts (ventricle, duodenum, nestis, ileum, segmented intestine) have homotypic character. Oedema of cellular tissue, appearance of blood cell sludges in vessels of submucous membrane, oedema of vessel wall and exfoliating of endothelial tissue, downregulation of glycogen in smooth muscle and glandular cells occur in consequence of blood shearing pH till 7,2. The reduction of blood pH till 7,0–6,8 leads to the breaking of collagenic, argentophilic and elastic fibers, necrobiosis and piecemeal necrosis of glandular cells, abnormality of acinar pattern around glandular cells of mucous coat, elimination of glycogen from cells, delymphatisation of encyst lymphadenoids

Keywords: lactate, pH, metabolic acidosis, the morphology of the gastrointestinal tract

В литературе значительное место занимают вопросы изучения лактат-ацидоза. Впервые он был описан W.E. Huckabee в 1961 году как синдром, характеризующийся резким увеличением концентрации молочной кислоты в крови (до 26 ммоль/л). С этого времени постоянно растет число исследований, посвященных ЛА. К настоящему времени известны обзоры по различным аспектам ЛА [2–4, 5]. Этот интерес, не угасающий в течение многих лет, объясняется до конца неизученным патогенезом ЛА, его неожиданным развитием и малой эффективностью терапии. Желудочно-кишечный тракт является наиболее уязвимым звеном при патологических состояниях, сопровождающихся метаболическим ацидозом [6]. Гипоксия и гипоксиацидоз слизистой оболочки кишечника во время шоковых состояний является следствием несоответствия спланхической доставки кислорода его потреблению и причине утраты слизистой оболочки кишечника барьерной функции, приводящей к транслокации бактерий и эндотоксинов, что обуславливает поражение

отдаленных органов и развитие синдрома полиорганной недостаточности. Несостоятельность желудочно-кишечного тракта при полиорганной недостаточности проявляется расстройствами микроциркуляции, нарушением проницаемости кишечной стенки, пристеночного и внутрисполостного пищеварения и всасывания, выраженным парезом, образованием острых эрозий и язв, появлением выпота в брюшной полости и транслокацией патогенной микрофлоры [1, 6, 7].

Целью работы явилось изучение структурной организации различных отделов желудочно-кишечного тракта при экспериментальном лактат-ацидозе.

Материалы и методика исследования

Исследования проведены на беспородных животных (42 кошках). Лактат-ацидоз создавали введением 3% раствора молочной кислоты в изотоническом растворе NaCl в бедренную вену под гексеналовым наркозом. Различного сдвига pH в кислую сторону достигали дозированным капельным введением лактата обычно от 20 до 38 капель в мин. под контролем pH (pH-метр MP 120BE). Было проведено несколько серий опытов, в которых создавали ацидоз различной

глубины от pH 7,2 до pH 6,5 и продолжительности от 30 до 180 минут. Для проведения гистологических и гистохимических исследований кусочки тканей сердца размером 0,5–1,0 см фиксировались в 10% забуференном нейтральном растворе формальдегида (pH 7,0) при температуре 18–20 °С в течение 24–48 ч. Заливка осуществлялась с использованием парафина (Г.А. Меркулов, 1969). Были использованы методы окрашивания морфологического материала: гематоксилин-эозином, гематоксилин-пикрофуксином по Ван-Гизон, гематоксилином Вейгерта в модификации Харта, импрегнация азотнокислым серебром по Футу. Системное медицинское морфометрическое исследование включало в себя следующие этапы: описание морфометрического материала, собственно морфометрическое исследование – измерение и подсчет изучаемых объектов (Г.Г. Автандилов, 1990) с использованием программы «Мастер-морфология 5.2». Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ Microsoft Excel 2007 для операционной системы Windows 7. Достоверность различий показателей в группах оценивали по величине t-критерия Стьюдента. Эвтаназия животных проводилась передозированием гексеналового наркоза. В работе с экспериментальными животными были соблюдены требования, изложенные в «Методических рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» от 1985 г.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют о том, что изменения в различных отделах желудочно-кишечного тракта (желудок, 12-перстная кишка, тощая, подвздошная, ободочная кишки) имеют однотипный характер и зависят от глубины и продолжительности ацидоза. Уже на протяжении первых 30–60 минут ацидоза (pH 7,2) прослеживается неравномерное кровенаполнение кровеносных сосудов собственной пластинки слизистой, подслизистой и мышечной оболочек, расслоение крови, появление агрегатов форменных элементов, десквамация эндотелия единичных кровеносных сосудов. Развивается отек рыхлой соединительной ткани подслизистого слоя, а затем и мышечной оболочки (рис. 1), в это же время происходит снижение содержания гликогена в клетках, особенно это выражено в клетках мышечной оболочки. В базальном слое собственной пластинки слизистой отмечается отек, набухание и утолщение аргирофильных волокон и мелкоочаговое нарушение ацинарного рисунка аргирофильного каркаса вокруг железистых клеток слизистой оболочки (рис. 2). Границы лимфоидных фолликулов собственной пластинки слизистой нечеткие, размытые, отмечается расширение межклеточных щелей, очаговая делимфатизация, происходит миграция лимфоцитов в слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки, в некото-

рых срезах обнаруживается разрушение базальной мембраны собственной пластинки слизистой оболочки.

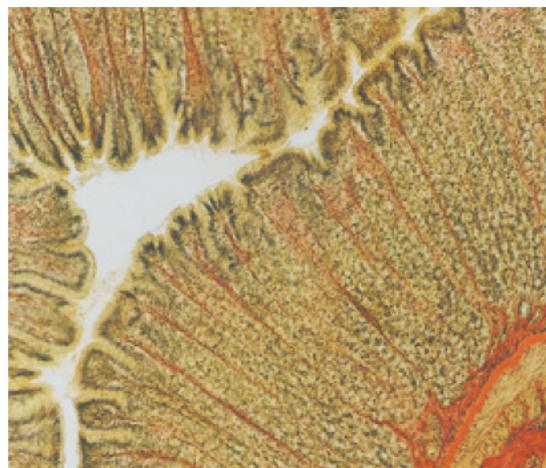


Рис. 1. Желудок кошки при pH 7,2 и экспозиции ацидоза 60 минут. Увеличение объема коллагеновых волокон. Окраска по Ван-Гизон, ув. Об. 10 ок. 10

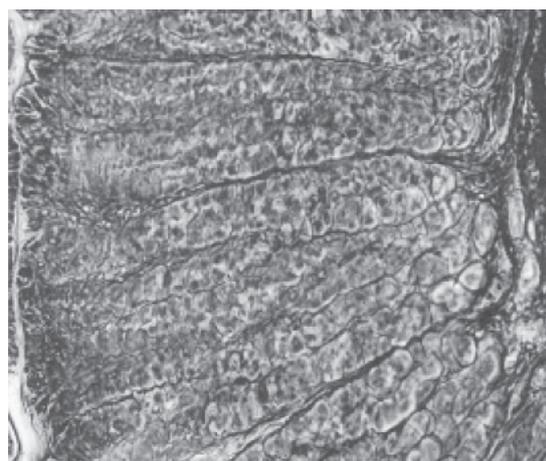


Рис. 2. Желудок кошки при pH 7,2 и экспозиции ацидоза 60 минут. Аргирофильный каркас стенки желудка. Отек и набухание тонких ретикулиновых волокон при pH крови 7,2 и продолжительности ацидоза 60 мин. Импрегнация серебром по Футу, ув. Об. 40 ок. 10

При сдвиге pH крови до 7,2 (30–60 мин) наблюдается полнокровие сосудов, отек сосудистой стенки и околососудистого пространства, застой крови различной степени выраженности, микротромбозы и микрокровоизлияния. В просвете сосудов преобладают сладжи эритроцитов. По мере углубления ацидоза и увеличения его продолжительности они сменяются тромбами, встречающимися в сосудах различного диаметра, и составляют от 80 до 100% случаев. Сосудистая стенка артерий и вен утолщена,

находится в состоянии отека, в некоторых местах наблюдается десквамация эндотелиоцитов. Соединительнотканые структуры разрыхлены, имеются деструкция и разрывы коллагеновых и ретикулиновых волокон. Отчетливо выражен околососудистый отек и дезинтеграция соединительнотканых структур. Клеточные элементы слизистой, подслизистого слоя и мышечной оболочки также находятся в состоянии отека.

При сдвиге рН крови от 7,0 до 6,5 и увеличении экспозиции ацидоза до 60–180 минут отек в рыхлой соединительной ткани подслизистой нарастает. Снижается способность ядер фибробластов и гладкомышечных клеток окрашиваться гематоксилином. Понижается способность эластических волокон окрашиваться фуксилином Вейгерта, аргирофильных – импрегнироваться азотнокислым серебром. По ходу волокон отмечается набухание и фрагментации, происходит снижение содержания гликогена в клетках слизистой и мышечной оболочек (рис. 3). В базальном слое собственной пластинки слизистой, мышечной пластинки слизистой и в мышечной оболочке выявляется увеличение объема коллагеновых волокон, а в слизистом слое отмечается мелкоочаговый некробиоз и некроз железистых клеток (рис. 4). В лимфоидных фолликулах нарастают признаки отека, увеличение межклеточных щелей, очаговая делимфатизация, а также деструкции аргирофильного каркаса. При этом выявляются разрывы, фрагментации аргирофильных волокон, неравномерное окрашивание и пикноз ядер фибробластов и гладкомышечных клеток. Размеры лимфоидных фолликулов уменьшаются из-за нарастающей очаговой и диффузной делимфатизации. Мелкие очаги некроза, некробиоза мышечных и железистых клеток сливаются и становятся генерализованными.

По данным морфометрии в пищеводе при рН 7,2 соотношение сладжей и тромбов в сосудах микроциркуляторного русла является одинаковым, а при рН 6,8 количество тромбированных сосудов возрастает до 80%, это соотношение сохраняется и при рН 6,5. Подобная тенденция наблюдается и в других отделах желудочно-кишечного тракта. Наименьшее количество затромбированных сосудов при рН крови 6,5 выявлено в ободочной кишке (70%), а наибольшее – в прямой кишке (100%) (табл. 1).

Выборочные исследования тканей различных слоев пищевода, желудка, двенадцатиперстной, подвздошной, тощей, слепой и ободочной кишок показали, что изменения, возникающие под влиянием лактат-ацидоза, плохо поддаются статистическому анализу. Это связано, во-первых, с тем, что у всех из-

учаемых животных общая толщина различных отделов, а также их слоев варьирует в широких пределах. Во-вторых, отек практически пропорционально охватывает все тканевые структуры. Анализ процентного соотношения всех слоев пищевода также свидетельствует о большой вариабельности данных (табл. 2). По средним данным, при разных уровнях рН крови можно отметить, что толщина различных слоев располагается в следующей последовательности по мере ее уменьшения: внутренний мышечный слой – 17,24–41,54%; слизистая – 15,30–34,74%; наружный мышечный слой – 9,88–18,82%; мышечная пластинка слизистой – 9,45–14,79%; подслизистая основа – 4,80–14,52%; адвентиция – 4,97–9,35%.

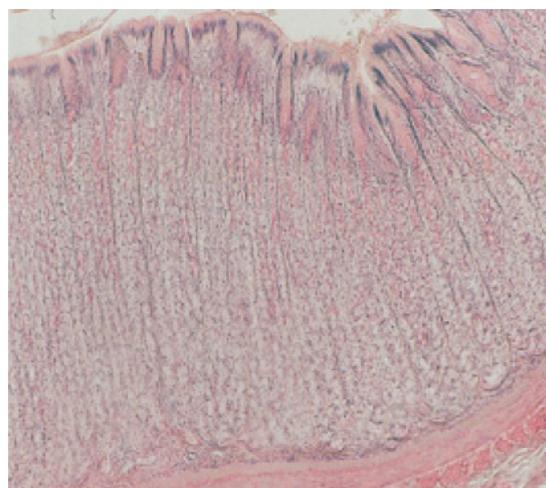


Рис. 3. Желудок кошки при рН 7,1 и экспозиции ацидоза 70 минут. Элиминация гликогена в клетках слизистой оболочки. Кармин по Бесту, ув. Об. 10 ок. 10

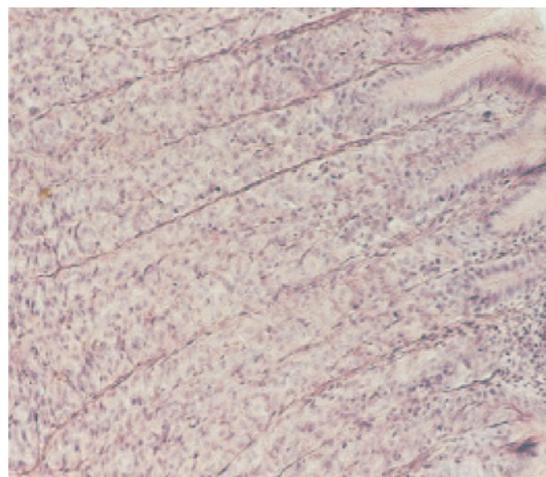


Рис. 4. Желудок кошки при рН 7,0 и экспозиции ацидоза 100 минут. Отек слизистой оболочки и подслизистого слоя. Лимфоидная инфильтрация апикального конца желудочных желез слизистой оболочки. Окраска гематоксилин-эозином, ув. Об. 40 ок. 10

Таблица 1

Процентное соотношение сладжей и тромбов в различных отделах желудочно-кишечного тракта при лактат-ацидозе в сосудах микроциркуляторного русла

Отдел желудочно-кишечного тракта	n	рН крови							
		рН 7,2		рН 7,0		рН 6,8		рН 6,5	
		Сладжи	Тромбы	Сладжи	Тромбы	Сладжи	Тромбы	Сладжи	Тромбы
Пищевод	40	52 ± 3,2	48 ± 3,2	40 ± 3,2	60 ± 3,2*	30 ± 2,8	70 ± 2,8*	10 ± 2,0	90 ± 2,0*
Желудок	40	43 ± 4,2	57 ± 4,2*	38 ± 2,6	62 ± 2,6*	30 ± 2,4	70 ± 2,4*	10 ± 2,0	90 ± 2,0*
Двенадцатиперстная кишка	40	70 ± 3,3	30 ± 3,3*	50 ± 3,0	50 ± 3,0	20 ± 2,0	80 ± 2,0*	10 ± 1,5	90 ± 1,5*
Подвздошная кишка	40	25 ± 2,5	75 ± 2,5*	20 ± 2,3	80 ± 2,3*	30 ± 3,0	70 ± 3,0*	0	100*
Слепая кишка	40	68 ± 3,2	32 ± 3,2*	50 ± 3,2	50 ± 3,2	20 ± 3,0	80 ± 3,0*	10 ± 1,5	90 ± 1,5*
Ободочная кишка	40	62 ± 4,2	38 ± 4,2*	60 ± 3,4	40 ± 3,4*	30 ± 2,5	70 ± 2,5*	30 ± 2,4	70 ± 2,4*
Сигмовидная кишка	40	71 ± 3,6	29 ± 3,6*	52 ± 3,2	48 ± 3,2*	20 ± 2,0	80 ± 2,0*	10 ± 2,0	90 ± 2,0*
Прямая кишка	40	70 ± 3,0	30 ± 3,0*	70 ± 3,5	30 ± 3,5*	50 ± 3,0	50 ± 3,0	0	100*

Примечания: n – количество стекол, подвергнутых морфометрическому анализу; * – достоверность различий между количеством сладжей и тромбов при данном рН, где $p < 0,01$.

Таблица 2

Процентное соотношение слоев стенки пищевода при метаболическом ацидозе у кошек

Исследуемые параметры	Контрольные животные	Опытные животные			
	рН 7,4 n = 10	рН 7,2 n = 10	рН 7,0 n = 10	рН 6,8 n = 10	рН 6,5 n = 10
Слизистая (%)	34,74 ± 1,21	26,65 ± 1,20	24,39 ± 1,21	15,30 ± 0,87	31,52 ± 1,14
Мышечная пластинка слизистой (%)	14,26 ± 0,43	9,45 ± 0,34	14,79 ± 0,50	11,04 ± 0,60	10,05 ± 0,64
Подслизистая основа (%)	14,52 ± 0,32	9,12 ± 0,34	6,19 ± 0,22	9,26 ± 0,33	4,80 ± 0,15
Внутренний мышечный слой (%)	17,24 ± 0,34	39,12 ± 2,10	34,13 ± 1,90	41,54 ± 1,40	27,78 ± 1,83
Наружный мышечный слой (%)	9,88 ± 0,12	10,69 ± 0,42	12,72 ± 0,82	12,35 ± 0,43	18,82 ± 0,56
Адвентиция (%)	9,36 ± 0,12	4,97 ± 0,12	7,78 ± 0,24	8,36 ± 0,25	7,03 ± 0,45

Примечание. n – количество исследований (стекло, подвергнутых морфометрическому анализу).

Аналогичная картина наблюдается и при определении процентных соотношений различных слоев желудка, 12-перстной кишки, тонкого кишечника. Несмотря на большой разброс данных в контроле и в опытных образцах (рН 7,2–6,5 и продолжительность ацидоза 30–180 мин) общая закономерность изменения толщины различных слоев стенки желудка отчетливо просматривается (табл. 3).

В двенадцатиперстной кишке в контроле и в опыте на фоне возрастающего отека паренхимы и соединительнотканых структур сохраняется такая же закономерность. Морфометрический анализ стенки кишечника так же не дает статистически достоверных данных по мере сдвига уровня рН в кислую сторону и увеличения экспозиции ацидоза.

Таблица 3

Процентное соотношение слоев стенки желудка при метаболическом ацидозе у кошек

Исследуемые параметры	Контрольные животные	Опытные животные			
	pH 7,4 n = 10	pH 7,2 n = 10	pH 7,0 n = 10	pH 6,8 n = 10	pH 6,5 n = 10
Слизистая (%)	47,93 ± 2,5	46,50 ± 2,80	37,74 ± 2,7	30,60 ± 1,9	29,40 ± 1,8
Мышечная пластинка слизистой (%)	2,56 ± 0,13	3,20 ± 0,16	1,59 ± 0,12	6,30 ± 0,35	6,40 ± 0,43
Подслизистая основа (%)	9,39 ± 0,54	10,00 ± 0,76	10,30 ± 0,90	13,50 ± 1,21	13,40 ± 1,10
Внутренний мышечный слой (%)	28,69 ± 1,80	35,30 ± 2,01	34,50 ± 2,34	36,00 ± 2,38	37,40 ± 2,56
Наружный мышечный слой (%)	6,40 ± 0,60	5,00 ± 0,10	13,49 ± 0,98	13,60 ± 0,79	13,40 ± 0,98

Примечание. n – количество исследований (стеклов, подвергнутых морфометрическому анализу).

Таким образом, в различных отделах желудочно-кишечного тракта при ацидозе возникают неспецифические изменения, развиваются деструктивные процессы в коллагеновых и аргирофильных структурах, деглифатизация инкапсулированных лимфоидных образований, нарушение структуры секреторных клеток, которые зависят от глубины и продолжительности ацидоза. Между процессами тромбообразования в сосудах различных отделов органов пищеварения имеются существенные различия, которые могут быть связаны как с особенностями кровоснабжения этих органов, так и со степенью нарушения их структуры при ацидозе, а также величиной pH крови.

Работа поддержана Минобрнауки РФ, Государственное задание по вузу № 2707.14.

Список литературы

1. Кизжаева Е.С., Закс И.О. Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии // Вест. интенс. терапии. – 2004. – № 1. – С. 12–24.
2. Тверской А.Л. Лактат-ацидоз // МРЖ. Анестезиология и реаниматология. – 1981. – № 3. – С. 50–57.
3. De Backer D. Lactic acidosis // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29. – P. 699–702.
4. Deitch E.A. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy // Ann Surg. – 1992. – № 216. – P. 117–134.
5. Hucabee W.E. Lactic acidosis // Am. I. Med. – 1961. – Vol. 30. – P. 833–839.
6. Krejci V., Hildebrand L., Banic A., Erni D. Continuous measurements of microcirculatory blood flow in gastrointestinal organs during acute haemorrhage // Br J Anaesth. – 2000, Apr. – Vol. 84(4). – P. 468–475.

7. Lundgren O. Physiology of the intestinal circulation. In: Marston A., Bulkley G.B., Fiddian Green R.G., Haglund U. (eds), Splanchnic ischemia and multiple organ failure, Edward Arnold, London, 2940 p.

References

1. Kizhaeva E.S., Zaks I.O. Poliorgannaja nedostatochnost' v intensivnoj terapii // Vest. intens. terapii. 2004. no. 1. pp. 12–24.
2. Tverskoj A.L. Laktat-aciдоз // MRZh. Anesteziologija i reanimatologija. 1981. no. 3. pp. 50–57.
3. De Backer D. Lactic acidosis // Intensive Care Med., 2003, Vol. 29. pp. 699–702.
4. Deitch E.A. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy // Ann Surg., 1992, 216, pp. 117–134.
5. Hucabee W.E. Lactic acidosis // Am. I. Med. 1961. Vol. 30. pp. 833–839.
6. Krejci V., Hildebrand L., Banic A., Erni D. Continuous measurements of microcirculatory blood flow in gastrointestinal organs during acute haemorrhage // Br J Anaesth, 2000, Apr., Vol. 84(4), pp. 468–475.
7. Lundgren O. Physiology of the intestinal circulation. In: Marston A., Bulkley G.B., Fiddian Green R.G., Haglund U. (eds), Splanchnic ischemia and multiple organ failure, Edward Arnold, London, 2940 p.

Рецензенты:

Патеев А.В., д.м.н., профессор кафедры социальной политики, психологии и педагогики профессионального образования, ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет», г. Чита;

Степанов А.В., д.м.н., зав. кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014.

УДК 616.711:616.832-001-085:615.8

ДВИГАТЕЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМОЙ ПОЗВОНОЧНИКА

^{1,2}Гильмутдинова Л.Т., ¹Сахабутдинова А.Р., ¹Кутлиахметов Н.С.,
³Хайбуллина З.Р., ¹Гильмутдинов А.Р.

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

²НИИ Восстановительной медицины и курортологии, Уфа, e-mail: aliya.sahab@gmail.com;

³МБУЗ «Городская клиническая больница № 1», Стерлитамак

Цель: повышение эффективности медицинской реабилитации больных с повреждениями позвоночника на основе применения современных реабилитационных технологий. Обследованы 78 больных с неосложненной травмой позвоночника, находящихся на консервативном лечении. На госпитальном и постгоспитальном этапе основная группа больных получала разработанный лечебно-реабилитационный комплекс на основе применения экспандерной кинезотерапии и гипобарической гипоксии. Контрольной группе больных назначен общепринятый комплекс реабилитации. В результате сравнения функциональных возможностей больных с травмой позвоночника в различные периоды в основной группе выявлено улучшение физического и ролевого функционирования на фоне применения разработанных комплексов реабилитации в основной группе, что связано с их ранней двигательной активацией и восстановлением оптимального двигательного стереотипа, снижением интенсивности болевого синдрома на 70–80%. Установлено достоверное восстановление полного объема движений в поясничном отделе позвоночника в основной группе у 90,2% больных. На качество жизни влияло наличие болевого синдрома и неврологических нарушений. На фоне применения адаптации к стрессорной гипоксии в позднем периоде наблюдалось улучшение общего самочувствия, снижалось психоэмоциональное напряжение. Анализ полученных данных показал, что двигательная реабилитация больных с неосложненной травмой позвоночника, основанная на сохранении двигательных стереотипов и ранней активизации с применением экспандерного комплекса начиная с раннего периода, стрессорной гипоксии в позднем периоде, оказалась более эффективной по сравнению с группой пациентов, где проводилось традиционное лечение.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, травма позвоночника, кинезотерапия, гипобарическая гипоксия

KINETIC REHABILITATION PATIENTS WITH UNCOMPLICATED SPINAL INJURIES

^{1,2}Gilmutdinova L.T., ¹Sakhabutdinova A.R., ¹Kutliakhmetov N.S.,
³Khaybullina Z.R., ¹Gilmutdinov A.R.

¹Bashkir State Medical University;

²Research Institute of Restorative Medicine and Balneology, Ufa, e-mail: aliya.sahab@gmail.com;

³City Clinical Hospital № 1, Sterlitamak

To improve the effectiveness of medical rehabilitation of patients with spinal cord injuries through the use of modern rehabilitation technologies. In total, 78 patients with uncomplicated spinal injury were on the conservative treatment. In the hospital and post-hospital stage the main group of patients received medical treatment and rehabilitation developed by applying complex expander kinesiotherapy and hypobaric hypoxia. Control group of patients assigned conventional complex rehabilitation. A comparison of functionality in patients with spinal cord injury at different periods in the intervention group demonstrated improvement in physical and role functioning during treatment developed rehabilitation facilities in the study group, which is related to their early motor activation and restoration of optimal motor stereotype, reduced pain intensity by 70–80%. The authentic restoration of full range of motion in the lumbar spine in the main group in 90,2% of patients. The quality of life affected by the presence of pain and neurological disorders. Against the background of adaptation to stress-induced hypoxia in the late period showed improvement of general well-being, decreased emotional stress. Analysis of the data showed that motor rehabilitation of patients with uncomplicated spinal injury based on the preservation of motor stereotypes and early activation using expander complex since the early period of stress of hypoxia in the late period was more effective in comparison with a group of patients where conventional treatment was carried out.

Keywords: medical rehabilitation, quality of life, spinal injury, kinesiotherapy, hypoxia

Повреждения позвоночника занимают одно из ведущих мест в структуре травматизма мирного и военного времени и составляют 17% всех повреждений опорно-двигательной системы [1, 2]. Каждый пятый пострадавший при травмах скелета становится инвалидом вследствие повреждения позвоночника и спинного мозга, причем инвалидами I и II групп становятся 86,9% пострадавших, 88,5% больных остаются инвалидами в течение трех и более лет [2, 3].

Реабилитация больных с повреждением позвоночного столба остается сложной проблемой вследствие ограничения двигательной активности пациентов, длительного снижения трудоспособности, наличия болевого синдрома, что подчеркивает необходимость повышения эффективности проводимой реабилитации [3, 4, 5].

Цель исследования. Изучение эффективности медицинской реабилитации больных с повреждениями позвоночника на

основе применения современных реабилитационных технологий.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 78 пациентов с повреждениями позвоночника, находящихся на госпитальном и постгоспитальном этапах реабилитации на клинических базах БГМУ.

Критерии включения в исследуемую группу: повреждения грудного и/или поясничного отдела позвоночника, подтвержденные лучевыми методами обследования, добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

По проводимым реабилитационным мероприятиям методом простой рандомизации больные разделены на группы. У больных I (основной) группы ($n = 41$) реабилитационный комплекс состоял из упражнений на кинезотерапевтическом эспандерном комплексе и сеансов адаптации к стрессорной гипоксии на фоне базового комплекса. Больные II (контрольной) группы ($n = 37$) получали общепринятый базовый комплекс реабилитации с применением медикаментозной терапии и лечебной гимнастики.

Всем пациентам проводилась оценка ортопедического статуса по С. Ryf и А. Weymann (1999), неврологического дефицита с помощью шкалы Н. Frankel (1969), электронейромиография с помощью компьютерного диагностического комплекса «МБН-Нейромиограф». Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью короткой формы опросника качества жизни SF-36 (health status survey) [6], исследование интенсивности болевого синдрома с использованием визуально-аналоговой шкалы боли. Используются лучевые методы исследования (рентгенография, КТ- и МРТ-исследования, миелография) на аппаратах РУМ-20, Medicor Röntgen KFT «Emerix Tel», TCT-500S «TOSHIBA», Somatom AR.SHP «Siemens», General Electric Yokogawa Medical Systems «HiSpeed NX/i», Magnetom Open «Siemens», General Electric Medical Systems «Signa Infinity».

Занятия на эспандерном кинезотерапевтическом комплексе проводились ежедневно после получения травмы под наблюдением инструктора-методиста с 3–5 дня после госпитализации. Пациент находился на реклинационном щите до 20 дней, в течение этого времени проводилась пассивно-активная кинезотерапия на эспандерном комплексе с целью укрепления мышечного корсета и подготовки пациента к вертикализации, занятия проводились ежедневно продолжительностью 45 минут под наблюдением инструктора-методиста. После вертикализации больному накладывался жесткий корсет сроком до 3 месяцев, а далее полужесткий корсет для постоянного ношения до 1 года после получения травмы. После вертикализации упражнения с применением эспандерного комплекса продолжались пациентом самостоятельно ежедневно по 60 минут до достижения результата (восстановление функции, свободная ходьба). Коррекция методики лечебной гимнастики проводилась врачом ЛФК 1 раз в месяц в течение первого года наблюдения, далее пациент занимался лечебной гимнастикой, включающей укрепление мышц спины и живота, 3 раза в неделю самостоятельно в течение года.

Через 1 год после травмы в комплекс реабилитации включался метод адаптации к периодическому действию гипоксии в гипобарической барокамере.

Адаптация пациентов к гипоксии проводилась с помощью гипобарического комплекса «Гаганай-2». Принцип работы основан на создании в салоне с находящимися в нем пациентами пониженного давления с одновременной подачей вентилируемого воздуха и сохранении такого режима в течение всего времени лечебного сеанса. Гипоксические тренировки проводились ежедневно, на курс – 10–12 сеансов, длительность одного сеанса 1 час. Далее курсы адаптации к гипоксии проводились два раза в год.

Помимо разработанного комплекса реабилитации больные получали базовый комплекс реабилитации в зависимости от периода травмы. В остром периоде позвоночно-спинномозговой травмы все мероприятия направлены на спасение жизни и на предупреждение неврологических осложнений. В промежуточном и позднем периодах лечение было направлено на восстановление двигательных функций, ликвидацию болевого синдрома, предупреждение вегетативной дисрегуляции и гетеротопической оссификации и социальную реадaptацию больного.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди пациентов преобладали лица мужского пола, трудоспособного возраста, работающие на момент травмы, со средним возрастом 32,4 лет, выявлено преобладание уличного (19,57%) и бытового (26,29%) травматизма.

Болевой синдром был выражен в остром периоде травмы у всех больных и по визуально-аналоговой шкале составил $4,34 \pm 1,51$ балла. На фоне применения разработанных реабилитационных комплексов у больных наблюдается достоверное снижение интенсивности болевого синдрома в позднем периоде ПСМТ относительно острого ($p = 0,005$), что не наблюдалось в контрольной группе ($p = 0,693$).

При исследовании динамики неврологических нарушений по шкале Н. Frankel отмечен достоверный регресс неврологической симптоматики при применении разработанного комплекса реабилитации с улучшением показателей на 19,06% в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$) (табл. 1).

Параметры качества жизни достоверно изменились в основной группе по шкалам физического функционирования, интенсивности боли и социального функционирования ($p < 0,05$) в отдаленном периоде травмы (табл. 2).

При корреляционном анализе связи болевого синдрома и параметров качества жизни наиболее сильная взаимосвязь выявлена с физическим здоровьем, общим здоровьем, реактивной и личностной тревожностью ($r = +0,56$, $p < 0,05$). Наблюдается значимая корреляционная связь уровня неврологического дефицита с качеством жизни по шкалам физического ($r = +0,414$,

$p = 0,028$), ролевого функционирования ($r = +0,484$, $p = 0,009$) и общего здоровья ($r = +0,379$, $p = 0,047$). Чем менее выражен неврологический дефицит, тем выше качество жизни по этим шкалам.

Применение разработанных реабилитационных комплексов у больных основной группы способствовало улучшению функциональных показателей на 21,5%, отмечалось возрастание скорости проведения

импульса по двигательным волокнам на 23,3% от исходных данных, что свидетельствует о возможном частичном или полном восстановлении аксонального транспорта, ускорении ремиелинизации нервных волокон и, следовательно, об улучшении и активации нервно-мышечной проводимости скелетных мышц [4]. Этим можно объяснить регресс неврологической симптоматики в основной группе.

Таблица 1

Динамика неврологических нарушений по шкале H.Frankel у больных с повреждениями позвоночника в ходе реабилитационных мероприятий

Степень дефицита	Больные с травмой позвоночника (абс. показатели)					
	Острый период ПСМТ (через месяц после травмы)		Восстановительный период (через 6 месяцев после травмы)		Поздний период (через 3 года после травмы)	
	Основная группа $n = 41$	Контрольная группа $n = 37$	Основная группа $n = 41$	Контрольная группа $n = 37$	Основная группа $n = 41$	Контрольная группа $n = 37$
A		–	–	–	–	–
B	–	–	–	–	–	–
C	–	–	–	–	–	–
D	8 (19,52%)	12 (37,5%)	8 (19,51%)	11 (34,38%)	5 (12,19%)	10 (31,25%)
E	33 (80,48%)	20 (62,5%)	33 (80,49%)	21 (65,62%)	36 (84,81%)	22 (68,75%)

Таблица 2

Динамика параметров качества жизни у пациентов с повреждениями позвоночника в ходе реабилитационных мероприятий

Шкалы качества жизни	Основная группа		Контрольная группа	
	U-тест	Уровень p	H-тест	Уровень p
Физическое функционирование, PF	10,00	0,048	0,851	0,653
Ролевое функционирование, RP	14,00	0,117	2,456	0,293
Интенсивность боли, BP	9,500	0,044	2,882	0,237
Общее состояние здоровья, GH	14,000	0,135	1,022	0,600
Жизнеспособность, VT	18,000	0,284	0,811	0,667
Социальное функционирование, SF	8,00	0,034	1,608	0,448
Эмоционально-ролевое функционирование, RE	1,080	0,583	21,50	0,446
Психическое здоровье, MH	0,264	0,876	27,500	0,957

Примечание. Достоверность определена с использованием H-теста Крускала – Уоллиса и Манна – Уитни.

В основной группе наблюдалось значимое улучшение показателей объема движений в позвоночнике по сравнению с контрольной. Полный объем сгибания в основной группе был у 90,2% больных, разгибания – у 83,0%, ротации – у 87,8% больных, что достоверно выше, чем у больных контрольной группы.

Одним из критериев, определяющих качество жизни пациентов с этой тяжелой патологией, является двигательная актив-

ность, которая определяет возможность социальной реинтеграции. При проведении анализа степени восстановления двигательной способности больных установлено, что в позднем периоде свободно могли ходить 97,76% пациентов основной группы, в отличие от контрольной группы, где этот показатель составил 65,36%.

Сравнение функциональных возможностей больных с травмой позвоночника в различные периоды при различных лечеб-

ных подходах показало повышение качества жизни по шкалам физического и ролевого функционирования, что связано с их ранней двигательной активацией, предотвращением нарушений кинематики движений. На качество жизни влияло наличие болевого синдрома и неврологических нарушений. У больных основной группы наблюдалось улучшение общего самочувствия, уменьшилась выраженность вегетативных реакций, психоэмоционального напряжения, купировались болевые синдромы.

Разработанный комплекс медицинской реабилитации основан на применении методики функциональной реабилитации больных, восстановлении и формировании стереотипов двигательных реакций. Комплекс упражнений направлен на профилактику формирования контрактур, патологической установки конечностей, атрофии и фиброза мышц, восстановления нарушенной нервно-мышечной проводимости путем реализации стереотипов двигательных реакций с первых часов нахождения в стационаре до амбулаторного долечивания. Курсы адаптации к гипоксии позволяют в краткие сроки реализовать саногенетические реакции, сформировать структурный след адаптации, купировать болевой синдром [5].

Таким образом, разработанные комплексы реабилитации больных с повреждениями позвоночника с применением кинезотерапии на эспандерном комплексе и стрессорной гипоксии позволяют на этапах реабилитации улучшить функциональные результаты за счет ранней активизации, восстановления оптимального двигательного стереотипа, снижения интенсивности болевого синдрома на 70–80%, улучшения показателей качества жизни. Установлено достоверное восстановление полного объема движений в поясничном отделе позвоночника в основной группе у 90,2%. Выявлено, что разработанные комплексы реабилитации способствуют возрастанию доли пациентов, способных к свободной ходьбе в отдаленном периоде травмы у 97,76% больных. Разработанные комплексы медицинской реабилитации больных с неосложненными повреждениями позвоночника показали свою высокую эффективность и могут быть применены на этапах реабилитации в стационарах, центрах медицинской реабилитации, поликлиниках, санаторно-курортных учреждениях.

Список литературы

1. Афаунов А.А. Хирургическое лечение посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позво-

ночника / А.А. Афаунов, А.В. Мишагин, П.П. Васильченко, П.Б. Нестеренко, А.В. Соболев // Развитие вертебрологии на современном этапе: материалы республиканской научно-практической конференции. – Минск, 2009. – С. 20–23.

2. Гильмутдинова, Л.Т. Оценка качества жизни пациентов получивших позвоночно-спинномозговую травму / Л.Т. Гильмутдинова, А.Р. Сахобутдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 3. – С. 175–176.

3. Гусева, Л.Г. Способы лечения хронического болевого синдрома после операций на поясничном отделе позвоночника / Л.Г. Гусева, Е.А. Давыдов, А.П. Спасова // Материалы V съезда нейрохирургов России – Уфа: Изд-во «Здравоохранение Башкортостана», 2009. – С. 100.

4. Дулаев, А.К. Хирургическое лечение больных с неблагоприятными последствиями позвоночно-спинномозговой травмы / А.К. Дулаев, В.Д. Усиков, Д.А. Пташников, Е.М. Фадеев и др. // Травматология и ортопедия России. – 2010. – № 2. – С. 51–54.

5. Минасов Б.Ш. Социальная, бытовая, профессиональная реабилитация больных с позвоночно-спинномозговой травмой на основе оригинальных методов реконструкции / Б.Ш. Минасов, А.Р. Сахобутдинова // VIII съезд травматологов-ортопедов России, сборник тезисов докладов. – Самара, 2006. – С. 716–717.

6. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. (1993) SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. – Boston, Mass. – 136 p.

References

1. Afaunov A.A. Surgical treatment of posttraumatic deformities in the thoracic and lumbar spine / A.A. Afaunov, A.V. Mishagin, P.P. Vasil, P.B. Nesterenko, A.V. Sobolev // Proceedings of the republican scientific-practical conference «Development of spine surgery at the present stage». – Minsk, 2009. pp. 20–23.

2. Gilmudtinova L.T. Assessment of the quality of life of patients receiving spinal cord injury / L.T. Gilmudtinova, A.R. Sahabutdinova // Medical Journal of Bashkortostan. 2009. no. 3. pp. 175–176.

3. Gusev L.G. Methods for the treatment of chronic pain after surgery on the lumbar spine / L.G. Gusev, E.A. Davydov, A.P. Spassov // Proceedings of the V Congress of Neurosurgeons of Russia Ufa Publishing House of the «Health of Bashkortostan», 2009. pp. 100.

4. Dulaev A.K. Surgical treatment of patients with adverse effects of spinal cord injury / A.K. Dulaev, V.D. Antennae, D.A. Ptashnikov, E.M. Fadeev, etc. // Traumatology and Orthopedics Russia. 2010. no. 2. pp. 51–54.

5. Minasov B.Sh. Social, domestic, vocational rehabilitation of patients with spinal cord injuries based on the original reconstruction methods / B.Sh. Minasov, A.R. Sahabutdinova // VIII Congress of Orthopaedic Trauma Russia: abstracts. Samara, 2006. pp. 716–717.

6. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. (1993) SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 136 p.

Рецензенты:

Сыртланова Э.Р., д.м.н., главный врач МБУЗ «Поликлиника № 33» городского округа, г. Уфа;

Новиков Ю.О., д.м.н., профессор, главный врач МУП «Центр мануальной терапии», г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014.

УДК 618.14-007.63:611.018.6:616-091.8

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОЦИТОВ МИОМЕТРИЯ НИЖНЕГО СЕГМЕНТА МАТКИ КРЫС ВСЛЕДСТВИЕ ЕГО РАСТЯЖЕНИЯ

¹Григорьева Ю.В., ¹Кулакова О.В., ²Чемидронов С.Н., ¹Тулаева О.Н.

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

²ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Самара, e-mail: gfrs@inbox.ru

Проведено изучение ультраструктурных изменений миоцитов нижнего сегмента матки в условиях его экспериментального растяжения и в ходе репаративной регенерации. Выполнено трансмиссионное электронно-микроскопическое исследование, которое позволило установить, что растяжение нижнего сегмента матки провоцирует повреждения миоцитов миометрия. Гладкие миоциты не участвуют в клеточной пролиферации, что, вероятно, обусловлено высоким уровнем их дифференцировки. В ходе репаративной регенерации запускается синтез грубой волокнистой соединительной ткани, приводящий к нарушению гистоархитектоники и функционирования миометрия данной части органа. Синтез межклеточного вещества фибриллярного строения осуществляется лейомиоцитами за счет их фенотипической трансформации с сократительного типа («синтезирующий»). Регенерация миоцитов в нижнем сегменте матки проходит на внутриклеточном уровне.

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

THE ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN RATTY LOWER UTERINE SEGMENT MYOMETRIAL MYOCYTES AFTER EXPERIMENTAL DILATATION

¹Grigoreva Y.V., ²Kulakova O.V., ¹Chemidronov S.N., ¹Tulaeva O.N.

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

²Samara State Medical University of the RF Health and Social Development Ministry, Samara, e-mail: gfrs@inbox.ru

The regenerative ultrastructural changes in lower uterine segment myocytes have been investigated after experimental dilatation. The transmission electron microscopic examination has revealed myometrial myocytes damage provocation after lower uterine segment dilatation. Smooth muscle cells do not proliferate, presumably due to their high level of differentiation. The fibrous connective tissue synthesis starts during the reparative regeneration, it leads to hystoarchitectonics disruption and local myometrial disfunction. The fibrillar structures synthesis in intercellular substance is carried out by phenotypic smooth muscle type transformation from contractile to «Synthesizing». The myocytes intracellular regeneration takes place in lower uterine segmen.

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

В современной морфологии разрабатываются многочисленные проблемы фундаментального и прикладного характера, среди которых значительное место отводится изучению регенераторных возможностей различных тканей и органов [2, 6, 9, 10].

Одной из тканей, восстановительные способности которой привлекают внимание многих гистологов, является мышечная [3, 5, 11].

Из известных мышечных тканей наиболее актуальным, с нашей точки зрения, является изучение наименее исследованных висцеральных мышечных тканей, входящих в состав стенок полых органов и образующих всевозможные сфинктеры [10]. Так, до настоящего времени среди морфологов и акушеров нет четкого представления о морфофункциональных особенностях нижнего сегмента матки, в который принято

включать такие анатомические структуры, как шейка и перешеек матки. Полагают, что нижний сегмент матки является не просто сфинктером, выполняющим запирательную функцию шейки матки во время беременности, но и в известной мере индикатором, который позволяет прогнозировать особенности течения родов, предвидеть возможность наступления аномалий родовой деятельности [7, 13, 14].

Известно, что при травматических повреждениях развивается анатомическая недостаточность нижнего сегмента [1, 8]. Травматические повреждения в акушерско-гинекологической практике встречаются при насильственном расширении цервикального канала в случаях проведения искусственных абортов и диагностических выскабливаний, а также при оперативных родах, родах крупным плодом, родоразре-

шениях при неполном раскрытии маточного зева и др.

Учитывая, что наиболее частой патологией в акушерской практике со стороны шейки матки являются ее ригидность и несостоятельность, развивающиеся преимущественно после травм, а также отсутствие морфологического обоснования, необходимого для последующей разработки методов коррекции данных состояний, нами была определена цель исследования.

Цель исследования – изучить на ультраструктурном уровне изменения миоцитов миометрия нижнего сегмента матки, возникающие при его экспериментальном расширении и в ходе репаративной регенерации.

Для реализации поставленной цели был определен ряд задач:

1. Смоделировать у крысы растяжение нижнего сегмента матки.
2. Уточнить характер поражения миометрия при экспериментальном растяжении нижнего сегмента матки.
3. Выяснить ведущие механизмы, включающиеся в ходе репаративной регенерации в миометрии.

Материал и методы исследования

Объектом исследования служили нерожавшие половозрелые белые крысы в количестве 30 особей. Экспериментальная часть осуществлялась в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Для достижения поставленной цели крысам под эфирным наркозом было выполнено растяжение нижнего сегмента матки до диаметра, не превышающего размеров головки плода. Контролем служил материал от интактных крыс аналогичного возраста. Особенности течения посттравматической регенерации изучали на 3, 7, 10, 15 и 21 сутки. 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 исследования и их обсуждение

Растяжение нижнего сегмента матки приводит к неравномерному повреждению гладкой мышечной ткани в гистоархитектонике миометрия. В первые 3 дня после травмы в структуре функционального синцития определяются миоциты, как сохраняющие свое строение, так и дистрофически измененные и некротизирующиеся (рис. 1).

В ядрах дистрофически измененных лейомиоцитов наблюдаются изменения, последовательно сменяющие друг друга, начинающиеся от пристеночной конденсации хроматина, грубой конденсации и далее с развивающимися процессами усугубления состояния вплоть до кариорексиса и лизиса ядер (рис. 1).

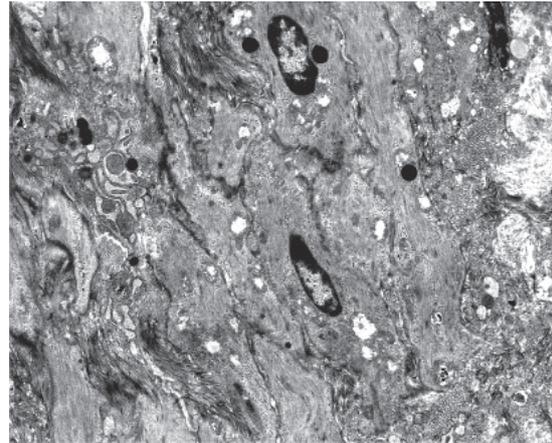


Рис. 1. Миометрий нижнего сегмента матки на 3 сутки после растяжения с пристеночной конденсацией хроматина и кариопикнозом. ТЭМ. Увел. 1500X

В цитоплазме этих клеток заметны явления уплотнения цитоплазматического матрикса. Цистерны саркоплазматического ретикулума расширяются, особенно страдают пристеночно расположенные кавеолы. Нарушается энергетический обмен в клетках. Митохондрии миоцитов набухают, что приводит к частичному и полному разрушению крист. Уменьшается количество органоидов специального назначения.

Контуры отдельных миоцитов нарушаются, что приводит к разрушению межклеточных взаимодействий, а как известно, лейомиоциты контактируют друг с другом при помощи механических и функциональных контактов, а именно десмосом и нексусов (рис. 2).

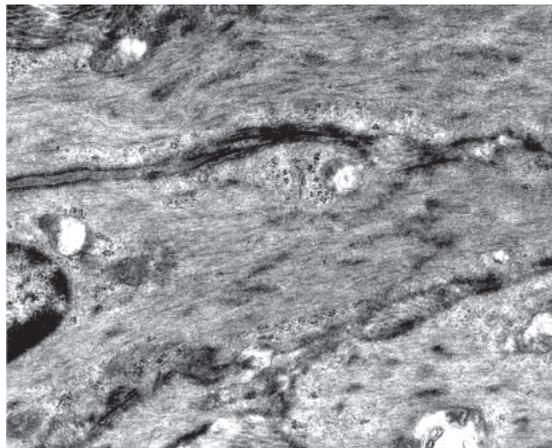


Рис. 2. Гладкие миоциты в единой интегрированной системе миометрия шейки матки интактной крысы. Контакты миоцитов указаны стрелками. ТЭМ. Увел. 5000X

К 7–10 суткам посттравматического периода, несмотря на массивность альтерации, в гистоархитектонике миометрия нижнего

сегмента матки имеются и сохранившиеся миоциты. Преимущественно к ним относятся светлые миоциты. Сходные данные о большей жизнеспособности светлых лейомиоцитов были получены и при экспериментальном растяжении внутреннего сфинктера прямой кишки [10]. В цитоплазме этих клеток заметны изменения в структуре органоидного аппарата. Отмечается уменьшение миофибрилл и наоборот, обилие свободных рибосом и полисом за счет развития гранулярной эндоплазматической сети (рис. 3). Это свидетельствует о смене фенотипа миоцитов с сократительных на синтезирующие.

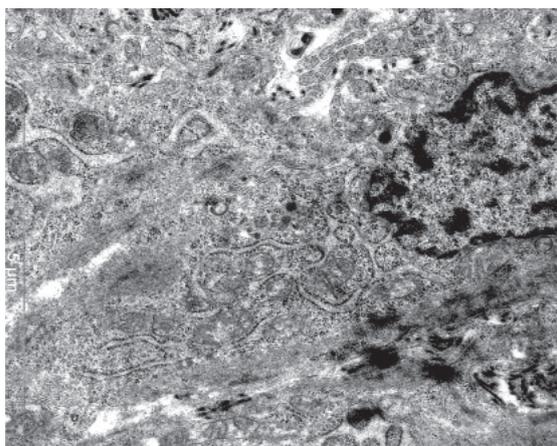


Рис. 3. Гладкий миоцит миометрия нижнего сегмента матки на 10 сутки регенерации. Уменьшение миофибрилл и развитие гранулярной эндоплазматической сети в цитоплазме гладкого миоцита. ТЭМ. Увел. 5000X

Растяжение нижнего сегмента матки способствует не только разрушению клеток, но и реорганизации структуры межклеточного вещества. С 10 по 21 сутки регенерации заметно расширение межклеточных пространств, в результате чего имеет место глубокое повреждение механической связи между лейомиоцитами. Клетки оказываются изолированными друг от друга. Вероятно, такие изменения в структуре миометрия приведут и к нарушению его функции. В настоящее время существует мнение, что сокращение всех отделов матки происходит синхронно за счет мгновенного распространения возбуждения через щелевые контакты (нексусы), которые являются специальным механизмом проведения возбуждения, координирующим активность миллиардов мышечных клеток миометрия [12].

Межклеточные пространства заполняются белковыми массами, которые приобретают фибриллярное строение. Количество грубой волокнистой соединительной ткани к концу 3 недели регенерации увеличивается. Следует заметить, что ориентация

новообразованных волокон резко нарушена (в норме волокна располагаются по ходу оси лейомиоцита), что также приводит к нарушению упорядоченности расположения клеток в структуре слоев миометрия (рис. 4).

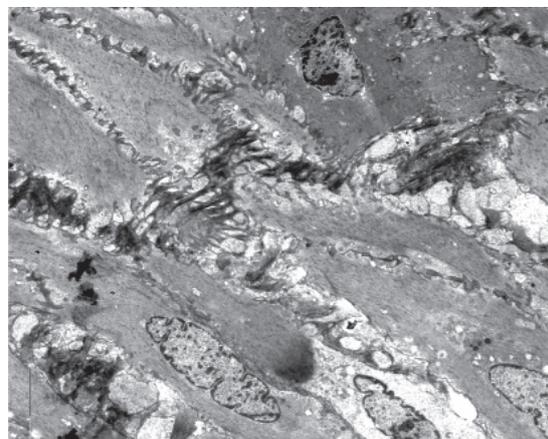


Рис. 4. Миометрий нижнего сегмента матки на 21 сутки регенерации. Нарушение межклеточных контактов за счет развития фибриллярного компонента межклеточного вещества ТЭМ. Увел. 1000X

К 21 суткам восстановительного периода отмечается некоторое преобладание темных миоцитов над светлыми. В темных клетках, несмотря на более плотное расположение филаментов, заметно нарушение их параллельной ориентации. Контуры клеток имеют зубчатый вид. В примембранной части цитоплазмы количество контрактильного аппарата снижено (рис. 5).

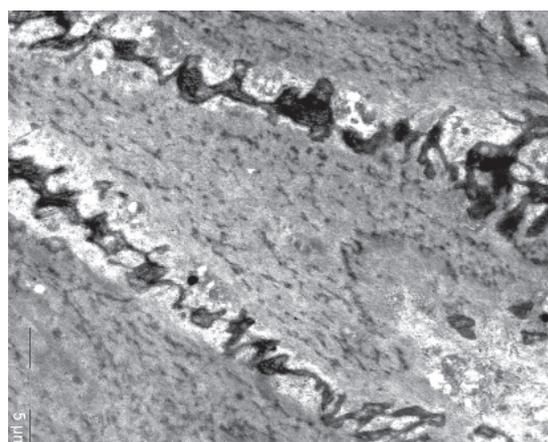


Рис. 5. Миометрий нижнего сегмента матки на 21 сутки регенерации. Нарушение межклеточных контактов за счет развития фибриллярного компонента межклеточного вещества. ТЭМ. Увел. 5000X

Также стоит заметить, что за весь период наблюдения за ходом репаративной регенерации признаков митотического деления

гладких миоцитов обнаружено не было. Следовательно, темные и светлые гладкие миоциты не следует рассматривать как разновидности камбия [4].

Таким образом, с помощью электронной микроскопии нами было установлено, что при растяжении нижнего сегмента матки гладкие миоциты не участвуют в клеточной пролиферации, что, вероятно, обусловлено высоким уровнем дифференцировки, но вносят значительный вклад в закрытие дефектов погибших структур, суть которого заключается в активном синтезе межклеточного вещества фибриллярного строения, осуществляющегося за счет фенотипической трансформации миоцитов с сократительного (контрактильного) на «синтезирующий» тип. Регенерация миоцитов в нижнем сегменте матки осуществляется на внутриклеточном уровне.

Список литературы

1. Бадретдинова Ф.Ф., Ганцев Ш.Х., Магафуров Р.Ф., Трубин В.Б. Профилактика и лечение последствий акушерских травм шейки матки у первородящих женщин с применением лазерных технологий // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 5. – С. 27–30.
2. Данилов Р.К., Григорян Б.А. Гистогенез и регенерация тканей // Морфология. – 1996. – № 1. – С. 110.
3. Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В., Бармина А.О. Механизмы реактивности гладкой мышечной ткани воздухоносных путей при экспериментальном бронхоспазме // Морфология. – 2009. – № 6. – С. 69–74.
4. Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В. К вопросу о фенотипических различиях гладких миоцитов, входящих в состав висцеральной и сосудистой гладкой мышечной ткани // Вопросы морфологии XXI века. – 2010. – Вып.2. – С. 134–138.
5. Зашихин А.Л., Селин Я., Архипов А.В., Башилова Е.Н. Реактивная трансформация гладкой мышечной ткани мочевого выделительной системы человека при некоторых заболеваниях (структурно-метаболические аспекты организации) // Урология. – 2006. – № 6. – С. 13–18.
6. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей. – Д.: Медицина, 1984. – 232 с.
7. Савицкий А.Г., Абрамченко В.В., Савицкий Г.А. Роль нижнего сегмента в родовом процессе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54, № 3. – С. 19–27.
8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2003. – 304 с.
9. Стадников А.А., Шевлюк Н.Н. Стволовые клетки и репаративная регенерация в постнатальном онтогенезе млекопитающих // Морфология. – 2006. – Т. 130. – № 6. – С. 84–88.
10. Ямщиков Н.В., Суворова Г.Н. Сфинктерный аппарат прямой кишки: Монография. – Самара: ГП «Перспектива», СамГМУ, 2003. – 166 с.
11. Catalin S. Buhimschi, Guomao Zhao, Nicoleta Sora, Joseph A. Madri, Irina A. Buhimschi Myometrial Wound Healing Post-Cesarean Delivery in the MRL // MpJ Mouse Model of Uterine Scarring Am J Pathol. – 2010. – P. 197–207.
12. Dales I. Uterine Contractility patterns of the outer and inner zones of the myometrium // Obstet. Gynaec. – 1974. – Vol. 44, № 3. – P. 315–326.
13. Schlembach D., MacKay L., Shi L., Maner W.L., Garfield R.E., Maul H. Cervical ripening and insufficiency: From biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination Eur J. // Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2009. – № 144. – P. S70–S76.

14. Word R.A., Li X.H., Hnat M., Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts // Semin Reprod Med. – 2007. – Jan; 25(1). – P. 69–79.

References

1. Badretdinova F.F., Gancev Sh.H., Magafurov R.F., Trubin V.B. Profilaktika i lechenie posledstvij akusherskih travm shejki matki u pervorodjashhij zhenshhin s primeneniem lazernyh tehnologij // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2013. no. 5. pp. 27–30.
2. Danilov R.K., Grigorjan B.A. Gistogenez i regeneracija tkanej // Morfologija. 1996. no. 1. pp. 110.
3. Zashihin A.L., Agafonov Ju.V., Barmina A.O. Mehanizmy reaktivnosti gladkoj myshechnoj tkani vozduhonosnyh putej pri jeksperimental'nom bronhospazme // Morfologija. 2009. no. 6. pp. 69–74.
4. Zashihin A.L., Agafonov Ju.V. K voprosu o fenotipicheskikh razlichijah gladkih miocitov, vhodjashhij v sostav visceral'noj i sosudistoj gladkoj myshechnoj tkani // Voprosy morfologii XXI veka. 2010. Vyp.2. pp. 134–138.
5. Zashihin A.L., Selin Ja., Arhipov A.V., Bashilova E.N. Reaktivnaja transformacija gladkoj myshechnoj tkani mochevydelitel'noj sistemy cheloveka pri nekotoryh zabol-evanijah (strukturno-metabolicheskie aspekty organizacii) // Urologija. 2006. no. 6. pp. 13–18.
6. Klishov A.A. Gistogenez i regeneracija tkanej. D.: Medicina, 1984. 232 p.
7. Savickij A.G., Abramchenko V.V., Savickij G.A. Rol' nizhnego segmenta v rodovom processe // Zhurnal akusherstva i zhenskijh boleznej. 2005. T. 54, no. 3. pp. 19–27.
8. Sidel'nikova V. M. Privychnaja poterja beremennosti. M.: Triada-H, 2003. 304 p.
9. Stadnikov A.A., Shevljuk N.N. Stvolovye kletki i repara-tivnaja regeneracija v postnatal'nom ontogeneze mlekopitajush-hij // Morfologija. 2006. T. 130. no. 6. pp. 84–88.
10. Jamshhikov N.V., Suvorova G.N. Sfinkternyj apparat prjamoj kishki: Monografija. Samara: GP «Perspektiva», SamG-MU, 2003. 166 p.
11. Catalin S. Buhimschi, Guomao Zhao, Nicoleta Sora, Joseph A. Madri, Irina A. Buhimschi Myometrial Wound Healing Post-Cesarean Delivery in the MRL/MpJ Mouse Model of Uterine Scarring Am J Pathol. 2010 July; 177(1): 197–207. doi: 10.2353/ajpath.2010.091209.
12. Dales I. Uterine Contractility patterns of the outer and inner zones of the myometrium // Obstet. Gynaec. 1974. Vol. 44, no. 3. pp. 315–326.
13. Schlembach D., MacKay L., Shi L., Maner W.L., Garfield R.E., Maul H. Cervical ripening and insufficiency: From biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 144: S70–S76. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.02.036. [PubMed].
14. Word R.A., Li X.H., Hnat M., Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. Semin Reprod Med. 2007 Jan; 25(1): 69–79. Review.PMID:17205425 [PubMed indexed for MEDLINE].

Рецензенты:

Колсанов А.В., д.м.н., профессор, заместитель проректора Самарского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий, ГБОУ ВПО СамГМУ, г. Самара;

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

Работа поступила в редакцию 07.05.2014.

УДК 616.314 – 089.23 – 002: 616 – 097

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАЛЬВАНОЗА ПОЛОСТИ РТА**Гумилевский Б.Ю., Жидовинов А.В., Деревянченко С.П., Колесова Т.В., Денисенко Л.Н.***ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Волгоград, e-mail: larimari@list.ru*

Оценена роль иммунного воспаления в развитии клинических симптомов гальванооза полости рта. Измерена разность электрохимических потенциалов полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами по стандартной методике, с помощью прибора биопотенциалометра «БПМ-03». Для оценки показателей местного иммунитета полости рта в ротовой жидкости пациентов проведено определение уровней содержания иммуноглобулинов М (IgM), G (IgG), секреторного иммуноглобулина А (sIgA), интерлейкинов 2 и 4 (IL-2 и IL-4), интерлейкина-1 β (IL-1 β), γ -интерферона (TNF-alfa) иммуноферментным методом с применением наборов реагентов фирмы «Вектор-БЕСТ» (ОАО «Вектор», Россия). Проведен сравнительный анализ показателей местного иммунитета и клинических проявлений гальванооза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами. В смешанной слюне пациентов с гальваноозом увеличено содержание цитокина TNF-alfa, что свидетельствует о наличии иммуноопосредованного воспаления слизистой оболочки полости рта. Стимуляция хронического воспаления электрохимическим потенциалом активирует механизмы врожденного иммунитета, приводя к увеличению содержания в слюне показателя IgM ($p < 0,05$). Увеличение содержания IgM и TNF-alfa у пациентов с гальваноозом полости рта свидетельствует об активации иммунного воспаления на слизистой оболочке полости рта и является основой развития клинических симптомов. Впервые на основе комплексной оценки иммунитета полости рта определена роль иммунного воспаления в развитии гальванооза и выявлены иммунологические маркеры в ротовой жидкости.

Ключевые слова: гальванооз, иммуноглобулины, цитокины, интерферон**THE RELATIONSHIP OF IMMUNE INFLAMMATION AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF GALVANISE ORAL CAVITIES****Gumilevskiy B.Y., Zhidovinov A.V., Derevyanchenko S.P., Kolesova T.V., Denisenko L.N.**
Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: larimari@list.ru

The purpose of our research to estimate a role of an immune inflammation in development of clinical symptoms galvanosis oral cavities. Measurement of a difference of electrochemical potentials of an oral cavity at patients with metal dentures was carried out by a standard technique, by means of the device «BPM-03». For an assessment of indicators of local immunity of an oral cavity in oral liquid of patients carried out definition of levels of the content of immunoglobulins M (IgM), G (IgG), sekretorny immunoglobulin A (sIgA), interleukins 2 and 4 (IL-2 and IL-4), interleukin-1 β (IL-1 β), γ -interferon (TNF-alfa) an immunoferrmental method with application of sets of reagents of Vektor-BEST firm (JSC Vektor Russia). The comparative analysis of indicators of local immunity and clinical manifestations galvanosis oral cavities at patients with metal dentures is carried out. In the mixed saliva of patients with the galvanosis the maintenance of cytokina of TNF-alfa that testifies to existence of an immunoposredovany inflammation of a mucous membrane of an oral cavity is increased. Stimulation of a chronic inflammation by electrochemical potential activates mechanisms of congenital immunity, leading to increase in the contents in a saliva of an indicator of IgM. The increase in the maintenance of IgM and TNF-alfa at patients with galvanosis oral cavities testifies to activation of an immune inflammation on a mucous membrane of an oral cavity and is a basis of development of clinical symptoms. For the first time on the basis of a complex assessment of immunity of an oral cavity the role of an immune inflammation in development galvanosis is defined and immunological markers in oral liquid are revealed.

Keywords: galvanosis, immunoglobulins, cytokine, interleukin, interferon

Слизистая оболочка полости рта имеет собственную иммунную систему, работающую автономно от общего иммунитета. В полости рта происходят многие иммунологические реакции, направленные на естественную защиту, профилактику онкологических заболеваний и сохранение гомеостаза [3, 7, 8]. В эпителиальном слое собственно слизистой оболочки расположено множество иммунокомпетентных клеток – нейтрофилов, мигрирующих из сосудов собственной пластинки и сохраняющих до 90 % функциональной активности на поверхности эпителия [9].

В местном иммунитете полости рта ведущую роль играют цитокины. Они действуют на биохимические мессенджеры, регулирующие стимуляцию и торможение воспалительных реакций, которые инициируют иммунный ответ. Источником цитокинов в слюне является сывороточный трансудат и слюнные железы. Вырабатываются цитокины и самими эпителиальными клетками слизистой оболочки при контакте с микробами. При явлениях непереносимости зубных протезов М.Л. Маренкова (2007) наблюдала значительный рост показателей IFN- γ и IL-8 в ротовой жидкости,

которые способствовали поддержанию воспалительного процесса и развитию деструктивных изменений со стороны слизистой оболочки полости рта. На высокий уровень IL-8 в ротовой жидкости при непереносимости стоматологических материалов указывают и О.А. Кузнецова (2011) [4, 5].

Таким образом, анализ доступной литературы позволяет говорить об отсутствии единого комплексного подхода в вопросах диагностики и профилактики гальваноза и необходимости дальнейшего изучения влияния данной патологии на состояние местного иммунитета полости рта стоматологических пациентов.

Цель нашего исследования – оценить роль иммунного воспаления в развитии клинических симптомов гальваноза полости рта.

Материалы и методы исследования

Измерение разности электрохимических потенциалов полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами проводили по стандартной методике [6], с помощью прибора биопотенциалометра «БПМ-03».

По величине показателей электрохимических потенциалов (в соответствии с рекомендациями О.И. Манина и соавт., 2008; Brailo V. et al., 2006; Prochazkova J. et al., 2006), пациенты с металличе-

скими зубными протезами были разделены на 3 группы: группа 1 – 40 пациентов с разностью электрохимических потенциалов менее 80 мВ (группа сравнения); группа 2 – 43 пациента с разностью электрохимических потенциалов от 80 до 100 мВ; группа 3 – 37 пациентов с разностью электрохимических потенциалов более 100 мВ.

Для оценки показателей местного иммунитета полости рта в ротовой жидкости пациентов проводили определение уровней содержания иммуноглобулинов М (IgM), G (IgG), секреторного иммуноглобулина А (sIgA), интерлейкинов 2 и 4 (IL-2 и IL-4), интерлейкина-1β (IL-1β), γ-интерферона (TNF-alfa) иммуноферментным методом с применением наборов реагентов фирмы «Вектор-БЕСТ» (ОАО «Вектор», Россия). Проведено 840 исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование уровня цитокинов в ротовой жидкости у пациентов 3 группы по сравнению с 1 группой показало, что уровень IL-8 в ротовой жидкости значительно не различался (323 ± 45 пг/мл против 290 ± 34 пг/мл соответственно). Не был изменен уровень IL-8 и в ротовой жидкости пациентов 2 группы в сравнении с 1 группой (326 ± 37 пг/мл против 290 ± 34 пг/мл соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

Уровни цитокинов и иммуноглобулинов в ротовой жидкости пациентов [М (25–75%)]

Цитокины	1 группа сравнения (до 80 мВ)	2 группа (80 до 100 мВ)	3 группа (более 100 мВ)
IL-8 (пг/мл)	290 (221–413)	326 (294–399)	323 (354–413)
IL-4 (пг/мл)	1,95 (0–17)	33 (6,9–40)	2,6 (0–18)
IL-1β (пг/мл)	218 (42–269)	78,5 (53–98)	205 (53–228)
TNF α (пг/мл)	5,3 (2,6–7,3)	24,3* (14–27)	17,5* (5–26)
Провосп. потенциал	1,59 (1,17–1,78)	6,6* (5,6–14)	2,95* (1,8–3,8)

Примечание. * – значимые отличия от группы сравнения ($p < 0,05$).

Содержание IL-4 в ротовой жидкости у пациентов 3 группы по сравнению с 1 группой было достоверно ($p < 0,05$) выше ($2,65 \pm 2$ пг/мл против $1,95 \pm 1$ пг/мл соответственно). В ротовой жидкости пациентов 2 группы уровень IL-4 также, оказался значительно выше, чем у пациентов группы сравнения (33 ± 14 пг/мл против $1,95 \pm 1$ пг/мл соответственно).

При анализе содержания IL-1β в ротовой жидкости у пациентов 3 группы по сравнению с 1 группой значимых различий не обнаружено (205 ± 60 пг/мл против 218 ± 66 пг/мл соответственно). У пациентов 2 группы среднее значение уровня IL-1β было намного ниже, чем у пациентов группы сравнения, однако высокая вариация показателя в группе не позволила установить

значимые различия (78 ± 14 пг/мл против 218 ± 66 пг/мл соответственно).

Исследование уровня TNF-α в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп позволило установить значимое превышение содержания цитокина в ротовой жидкости пациентов 3 группы и 2 группы (17 ± 6 пг/мл против 24 ± 7 пг/мл соответственно) над уровнем TNF-α в ротовой жидкости пациентов группы сравнения (5 ± 1 пг/мл).

Провоспалительный потенциал ротовой жидкости, вычисленный как сумма нормированных по среднему значению уровней провоспалительных цитокинов, у пациентов 3 группы и 2 группы был практически одинаков (6,6 и 2,95% соответственно) и значимо ($p < 0,05$) превышал уровень у пациентов группы сравнения (1,59%).

Выявленное увеличение уровня TNF- α в ротовой жидкости пациентов 2 и 3 группы свидетельствует об активации T α 2 зависимо-го иммунного ответа на слизистой оболочке полости рта, что может быть основой для развития аллергических реакций на стоматологические материалы и другие антигены. Кроме того, увеличение провоспалительного потенциала ротовой жидкости у таких пациентов свидетельствует о том, что гальваноз сопряжен с активным иммунным воспалением, которое затрагивает не только локальное место, где находится источник разности потенциалов. В развитии иммунных реакций при этом участвует вся

слизистая, как иммунный орган, что может привести к развитию всех симптомов воспаления: rubor, tumor, calor, dolor. И кроме того, запустить иммунный механизм отторжения трансплантата или развитие аутоиммунного процесса.

При оценке содержания иммуноглобулинов G в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп выяснилось, что уровень антител был во всех группах примерно одинаковым и значимо не различался. У пациентов 3 группы содержание IgG составляло $0,67 \pm 0,65$ мкг/мл, 2 группы и группы сравнения $0,51 \pm 0,11$ и $0,59 \pm 0,44$ мкг/мл соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Уровни иммуноглобулинов в ротовой жидкости [M (25–75 %)]

Иммуноглобулины	1 группа (до 80 мВ)	2 группа (80 до 100 мВ)	3 группа (более 100 мВ)
Ig G (мкг/мл)	0,59 (0,54–0,71)	0,51 (0,4–0,65)	0,67 (0,66–0,8)
Ig M (мкг/мл)	0,15 (0,11–0,18)	0,40* (0,17–0,55)	0,43* (0,14–0,92)
Ig A (мкг/мл)	15,4 (8,5–19,3)	10,7 (5,7–11,2)	12 (8,3–14,6)

Примечание. * – значимые отличия от пациентов с группой сравнения ($p < 0,05$).

Вместе с тем содержание IgM в ротовой жидкости у пациентов 3 группы ($0,43 \pm 0,14$ мкг/мл) было значимо ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов 2 группы и группы сравнения ($0,40 \pm 0,13$ и $0,15 \pm 0,01$ мкг/мл соответственно).

Средний уровень sIgA в ротовой жидкости пациентов 3 группы ($12 \pm 1,4$ мкг/мл) по сравнению со 2 группой и группой сравнения ($10,7 \pm 4,1$ и $15,4 \pm 2,2$ мкг/мл соответственно) был несколько ниже, однако отличия не были статистически значимыми.

Выявленные особенности иммуноглобулинового профиля ротовой жидкости, связанные со значимым увеличением содержания IgM у пациентов 3 группы могут быть связаны с активацией местного иммунитета. При этом такая активация связана только с увеличением синтеза первичных иммунных антител, что может происходить при стимуляции механизмов врожденного иммунитета, без запуска формирования антигенспецифической резистентности за счет переключения синтеза на IgG. Это может быть следствием хронического воспаления, очагом которого может быть ортопедическая конструкция, а движущей силой – генерируемая ею разность потенциалов.

Вывод: в слюне пациентов с гальванозом увеличено содержание цитокина TNF- α , что свидетельствует о наличии иммуноопосредованного воспаления слизистой

оболочки полости рта. Стимуляция хронического воспаления электрохимическим потенциалом активирует механизмы врожденного иммунитета, приводя к увеличению содержания в слюне показателя IgM ($p < 0,05$). Сопряженность гальваноза и иммуноопосредованного воспаления слизистой оболочки ротовой полости является основой для развития клинических симптомов гальваноза.

Список литературы

1. Данилина Т.Ф., Жидовинов А.В., Порошин А.В., Хвостов С.Н. Профилактика гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – № 3. – С. 121–122.
2. Данилина Т.Ф., Михальченко Д.В., Порошин А.В., Жидовинов А.В., Хвостов С.Н. Коронка для дифференциальной диагностики гальваноза // Патент на полезную модель РФ № 119601, заявл. 23.12.2011, опубл. 27.08.2012. – Бюл. 24. – 2012.
3. Жидовинов А.В. Обоснование применения клинко-лабораторных методов диагностики и профилактики гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2013. – 23 с.
4. Кузнецова О.А. Влияние IL-8 на механизм развития непереносимости стоматологических конструкционных материалов // Актуальные проблемы патофизиологии. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2011. – 208 с.
5. Маренкова М.Л., Жолудев С.Е., Григорьева М.Е. Значение показателей цитокинов ротовой жидкости в развитии воспалительных процессов в тканях полости рта при явлениях непереносимости зубных протезов // Институт стоматологии. – 2007. – № 36. – С. 45–48.

6. Манин О.И., Коломейцев А.А., Урусов К.Х. Сравнительная оценка показателей разности электрохимических потенциалов, полученных с помощью приборов БМП-03 и эксперт-001. // *Стоматологический журнал*. – 2008. – № 2. – С. 5–6.

7. Наумова В.Н. Профилактическая активность врачей – стоматологов (по данным интервьюирования) // *Dental Forum*. – 2012. – № 5. – С. 101.

8. Фирсова И.В., Михальченко В.Ф., Михальченко Д.В. Врачебная тактика при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2013. – № 1. – С. 3–6.

9. Amado F., Lobo M.S., Domingues P. et al. Salivary peptidomics // *Expert Rev. Proteomics*. 2010. – Vol.7. – № 5. – P. 709–721.

References

1. Danilina T.F., Zhidovinov A.V., Poroshin A.V., Hvostov S.N. Prevention galvanosis mouth in patients with metal dentures // *Herald of new medical technologies*. 2012. T. 19. no. 3. pp. 121–122/

2. Danilina T.F., Mikhilchenko D.V., Poroshin A.V., Zhidovinov A.V., Hvostov S.N. Crown for the differential diagnosis galvanosis // utility model patent number 119601 RF, appl. 23.12.2011, publ. 27.08.2012. Bull. 24. 2012.

3. Zhidovinov A.V. Rationale for the use of clinical and laboratory diagnosis and prevention galvanosis mouth in patients with metal dentures: Author. Dis.... kand. honey. Sciences. Volgograd, 2013. 23 p.

4. Kuznetsova O.A. Effect of IL-8 on the mechanism of hypersensitive dental structural materials. // *Actual problems of pathophysiology*. St. Petersburg.: Publisher SPbGMU 2011. 208.

5. Marenkova M.L., Zholudev S.E., Grigorieva M.E. Value of indicators of oral fluid cytokines in the development of inflammatory processes in the oral tissues with symptoms of intolerance to dentures // *Institute of Dentistry*. 2007. no. 36. pp. 45–48.

6. Manin O.I., Kolomeytsev A.A., Urusov K.H. Comparative evaluation of the electrochemical potential difference of indicators derived from instruments BMP-03 and 001 expert // *Dental Journal*. 2008. no. 2. pp. 5–6.

7. Naumova V.N. Preventive Activity doctors – dentists (according to interviews) // *Dental Forum*. 2012. no. 5. pp. 101.

8. Firsov I.V., Mikhilchenko V.F., Mikhilchenko D.V. Approach to the patient in the diagnosis of precancerous diseases of the oral mucosa and the vermilion border // *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2013. no. 1. pp. 3–6.

9. Amado F., Lobo M.S., Domingues P. et al. Salivary peptidomics. // *Expert Rev. Proteomics*. 2010. Vol.7. no. 5. pp.709–721.

Рецензенты:

Данилина Т.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ВолгГМУ, г. Волгоград;

Михальченко В.Ф., д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии, ВолгГМУ, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014.

УДК 612.411-091.8:577.17]-092.9

ДОЗАЗАВИСИМОЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ

Златник Е.Ю., Передреева Л.В.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnoi@list.ru, elena-zlatnik@mail.ru

Изучали влияние внутрибрюшинного введения наночастиц переходных металлов (НЧ Zn, НЧ Fe) в различных дозах на структурно-функциональные характеристики селезенки мышей. Выявлено дозозависимое действие обоих видов наночастиц на морфологические показатели селезенки, преимущественно описывающие состояние белой пульпы, характеризующей активность В-клеточного звена (количество и размер фолликулов, наличие у них герминативного центра, митотическая активность клеток). Обе исследованные дозы НЧ Zn (0,2 и 1 мг/кг массы) и низкая доза НЧ Fe оказывали незначительное влияние на изученные показатели, в отличие от высокой дозы НЧ Fe (1 мг/кг массы), введение которой вызывало угнетение пролиферативной активности спленоцитов, но не приводило к грубым повреждениям органа, что присуще иммунодепрессантам и тяжелым металлам.

Ключевые слова: наночастицы металлов, селезенка, морфологическое исследование

DOSE-DEPENDENT EFFECT OF NANOPARTICLES OF TRANSITION METALS ON MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF SPLEEN

Zlatnik E.Y., Peredreeva L.V.

FSBI «Rostov Research Oncological Institute» MH RF, Rostov-on-Don, e-mail: rnoi@list.ru, elena-zlatnik@mail.ru

Effect of intraperitoneal administration of various doses of transition metals (Zn and Fe) nanoparticles (NP Zn and NP Fe) on morphofunctional characteristics of mouse spleen was studied. Dose-dependent effect of both kinds of metallic nanoparticles on morphofunctional characteristics depicting predominantly the state of B-lymphocyte link of immune system (amount and size of follicles, presence of germinative centre, mitotic activity) was found. Both doses of NP Zn (0,2 and 1 mg/kg weight) and the lower one of NP Fe produced no significant effect. Administration of 1 mg/kg NP Fe caused the inhibition of spleenocytes' proliferation but did not induce severe destruction of the organ unlike immunodepressants and heavy metals.

Keywords: metallic nanoparticles, spleen, morphological study

В последние годы многими авторами в стране и в мире разрабатываются и конструируются наноразмерные частицы различных веществ, которые могут найти эффективное применение в биологии и медицине [5; 12]. Вследствие размера таких частиц, обеспечивающего многократное возрастание суммарной поверхности и проникающей способности, они могут представлять как значительные возможности для коррекции различных патологических процессов, так и определенную опасность для сохранности структуры и функции нормальных клеток и тканей. Дозозависимость действия на иммунную систему различных веществ и препаратов, в частности иммуномодуляторов, описана в литературе [7]. Хорошо известно, что многие металлы оказывают влияние на состояние иммунной системы, являясь необходимыми метаболическими компонентами для всех ее звеньев [3]. Тем не менее влияние вновь синтезированных металлосодержащих наночастиц на функции иммунной системы, в частности на структурное и функциональное состояние ее органов, описано в единичных работах, причем в них объектом исследо-

вания были животные-опухоленосители [2; 8]. Селезенка является периферическим органом иммунной системы, но выполняет, кроме того, ряд других важных функций; она способна реагировать не только на специфические антигены, но и на различные воздействия, включая экстремальные (интоксикация, кровопотеря, гипоксия, стресс, сепсис). В ней, наряду с печенью, происходит накопление металлов при их введении в организм. Отмечена фазность развития изменений в органе в зависимости от длительности введения, а следовательно, и суммарной дозы тяжелых металлов (свинца, кадмия) [4; 6]. Показано, что золотые наночастицы после их введения экспериментальным животным выводятся из печени и селезенки в течение 3–4-х мес. [1], в связи с чем вопрос об оптимальном соотношении доза – эффект и о возможном повреждении этих органов является актуальным для проведения исследований в области биомедицинского применения нанотехнологий. По-видимому, еще в большей мере, чем к золотым наночастицам, это относится к частицам металлов с переменной валентностью (переходным), которые более

активно участвуют в химических и метаболических процессах и могут вызывать их нарушения, проявляя токсичность, отмеченную, например, у наночастиц меди [9; 10].

Целью данной работы явилось экспериментальное исследование действия различных доз наночастиц переходных металлов (цинка и железа) на морфофункциональные характеристики селезенки мышей.

Материалы и методы исследования

В работе были использованы наночастицы (НЧ, размер 40–100 нм), представляющие собой ультрадисперсные порошки переходных металлов (Zn, Fe), синтезированные на Саратовском плазмохимическом комплексе ФГУП РФ ГНЦ ГНИИХТЭОС. Эксперимент выполнялся с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации по защите позвоночных животных, используемых для лабораторных и иных целей. Белым беспородным мышам-самцам массой 18–20 г, содержащимся в стандартных условиях вивария, выполняли внутрибрюшинное введение взвеси НЧ металлов (Zn, Fe) в концентрации 2 и 10 мкг/мл каждого металла по 0,5 мл. Непосредственно перед введением взвесь диспергировали с помощью ультразвуковой обработки. Введение выполняли в течение 4-х дней, суммарная доза НЧ составляла 4 и 20 мкг/мышь (0,2 и 1 мг/кг массы соответственно), после чего животных наблюдали 4 дня. Контрольной группе аналогичным образом вводили изотонический раствор NaCl. В каждой из 4-х опытных групп и 1 контрольной было по 10 мышей, всего 50 животных. Селезенки мышей всех групп фиксировали в формалине и в жидкости Карнуа, после проводки до парафиновых блоков готовили срезы, которые окрашивали гематоксилином-эозином и метиловым зеленым пиронином по Браше в модификации А.А. Симаковой. В срезах исследовали структурные характеристики органа с помощью светового микроскопа Micros (Австрия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрических (кри-

терий Стьюдента) и непараметрических (критерий Уилкоксона, z-критерий знаков) методов.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные морфологического исследования селезенки мышей, получавших НЧ металлов, представлены в таблице и на рис. 1 и 2.

При микроскопии срезов селезенки значительных различий гистологической картины между опытными и контрольными животными не отмечено; их характеристики были во многом сходны. Капсула, трабекулы селезенки – тонкие или умеренно выраженные, ретикулярная ткань слабо заметна, в некоторых препаратах практически не видна. Паренхима значительно преобладает над стромой, кровеносные сосуды едва заметны, местами расширены, заполнены эритроцитами. Плотность расположения клеток умеренная, в контроле иногда разреженная, у мышей опытных групп – местами высокая. Красная пульпа умеренно развита; представлена эритроцитами, лимфоцитами, единичными макрофагами и мегакариоцитами, а также россыпями плазматических клеток. Белая пульпа хорошо или умеренно развита, представлена многочисленными лимфоидными фолликулами и периартериальными муфтами. Не отмечено визуальных различий состояния периартериальных муфт и мантийной зоны фолликулов между животными исследованных групп. Введение различных доз НЧ не оказывало влияния на клеточность красной и белой пульпы мышей опытных групп, при этом содержание клеток в селезенках животных этих групп статистически достоверно превышало контрольные значения (рис. 1).

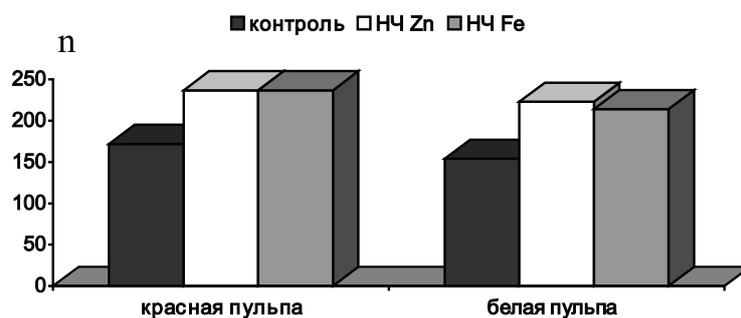


Рис. 1. Общее количество клеток в красной и белой пульпе селезенки опытных (доза НЧ 1 мг/кг массы) и контрольных мышей в 1 поле зрения (x1350)

Это превышение было обусловлено высоким содержанием лимфоцитов в селезенках мышей, получавших НЧ металлов ($166,4 \pm 17,25$ в поле зрения при введении НЧ Zn и $177,3 \pm 18,3$ при введении НЧ Fe против $95,57 \pm 4,52$ в контроле; в обоих случаях $P < 0,05$).

При исследовании морфологии белой пульпы органа опытных и контрольных животных был выявлен ряд дозозависимых различий, сравнительная характеристика которых представлена в таблице.

Влияние различных доз НЧ металлов на структурные параметры селезенок мышей

Показатели (n в срезе; x1350)	Контроль	НЧ Zn		НЧ Fe		
		Доза НЧ (мг/кг массы)		Доза НЧ (мг/кг массы)		
		0,2	1	0,2	1	
Количество лимфоидных фолликулов	26,25 ± 3,11	36,83 ± 3,33*	27,86 ± 2,02** ***	28,5 ± 3,22	18,57 ± 2,06* ** ***	
Из них	Малых	10,09 ± 1,37	13,33 ± 1,24**	10,43 ± 0,81**	9,84 ± 1,09**	6,45 ± 0,7* ** ***
	Средних	8,9 ± 0,9	13,0 ± 1,17*	9,14 ± 0,76***	11,5 ± 1,7	7,33 ± 0,94***
	Больших	7,26 ± 1,17	10,5 ± 2,3	8,29 ± 0,45**	7,17 ± 1,28	4,79 ± 0,42* ** ***
	С герминативным центром	11,42 ± 1,4	8,25 ± 1,36	11,57 ± 1,32**	7,83 ± 1,84	4,62 ± 0,52* ** ***
Количество митозов в герминативном центре (n)	6,3 ± 1,04	5,75 ± 0,58	4,14 ± 0,19* **	4,66 ± 0,53	2,91 ± 0,38* ** ***	

Примечание. * – статистически достоверные отличия от контроля ($P < 0,05$); ** – статистически достоверные различия в зависимости от вида НЧ; *** – различия в зависимости от дозы НЧ.

Как видно из таблицы, введение меньшей суммарной дозы НЧ металлов (0,2 мг/кг массы) вызывает статистически достоверное возрастание количества лимфоидных фолликулов после введения НЧ Zn, а введение НЧ Fe в этой дозе не приводит к изменениям боль-

шинства исследованных показателей. Однако подсчет процентного содержания фолликулов различных видов от их общего количества выявил снижение процента фолликулов с герминативным центром после введения малых доз исследуемых НЧ металлов (рис. 2).

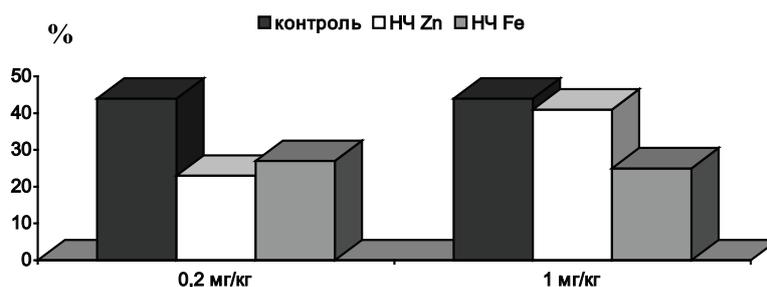


Рис. 2. Процентное содержание фолликулов с герминативным центром в селезенках мышей после введения различных доз НЧ металлов

Интересно, что при введении НЧ в более высокой дозе (1 мг/кг массы) у животных, получавших НЧ Zn, этот показатель восстанавливается до значений контрольной группы ($41,53 \pm 4,65$ и $44,92 \pm 4,41$ % соответственно), а у мышей, получавших НЧ Fe, остается статистически достоверно ниже как контроля, так и результата действия НЧ Zn, составляя $24,88 \pm 2,52$ % ($P < 0,05$).

При введении НЧ Fe в дозе 1 мг/кг массы обнаружено снижение еще ряда параметров. У мышей данной группы происходит уменьшение по сравнению с контролем числа селезеночных фолликулов всех видов, а также количества митозов в герминативных центрах. Эти же показатели были статистически значимо ниже, чем у животных, получавших НЧ Zn в аналогичной дозе и получавших НЧ Fe дозе 0,2 мг/кг (таблица); таким образом, действие НЧ Zn можно считать более щадящим, чем НЧ Fe. Кроме того, о сохранности гуморального звена

иммунитета после введения НЧ Zn свидетельствует более высокий уровень плазматических клеток в белой пульпе селезенки мышей данной группы ($19,35 \pm 2,28$ %) по сравнению с получавшими НЧ Fe ($12,88 \pm 0,96$ %; $P < 0,05$) и близкий к уровню контрольных значений ($24,57 \pm 2,12$ %).

При введении НЧ Zn в дозе 1 мг/кг массы происходит статистически достоверное снижение только одного из исследованных показателей, а именно митотической активности клеток герминативных центров (таблица). У этих животных также наблюдается более низкое общее количество лимфоидных фолликулов по сравнению с группой мышей, получавших НЧ Zn в дозе 0,2 мг/кг массы, хотя оно находится на уровне контрольных значений.

Таким образом, показаны различия направленности влияния внутрибрюшинного введения наночастиц переходных металлов, зависящие от дозы и от химического

состава, на функционально значимые морфологические показатели селезенки. Промонстрировано угнетающее действие НЧ Fe в дозе 1 мг/кг массы на некоторые структурные показатели селезенки, относящиеся преимущественно к активности В-клеточного звена иммунной системы, которое у НЧ Zn было выражено незначительно. Однако даже при введении этой дозы не наблюдается грубых повреждений селезенки, отмеченных у иммунодепрессантов, в частности цитостатиков [11, 13]: обнажения ретикулярной стромы, нарушения типичной структуры фолликулов, развития процессов некроза, признаков апоптоза и дистрофических изменений спленоцитов. Не выявлено также расширения синусов, утолщения стенки центральных артерий фолликулов, полнокровия сосудов с очагами кровоизлияний, выраженной плазмноклеточной реакции красной пульпы, уменьшения размеров фолликулов, площади Т- и В-зависимых зон, вызываемых действием тяжелых металлов (свинца, кадмия) [4, 6]. Подобных повреждающих эффектов у исследованных нами НЧ не обнаружено; а описанные изменения не характеризуют необратимых процессов в органе и, возможно, являются временными.

Авторы выражают глубокую благодарность профессору Саратовского государственного медицинского университета В.Б. Бородулину за любезное предоставление наночастиц металлов.

Список литературы

1. Дыкман Л.А., Хлебцов Н.Г. Золотые частицы в биологии и медицине: достижения последних лет и перспективы // Acta Naturae. – 2011. – Т. 3. – № 2 (9). – С. 28–50.
2. Златник Е.Ю., Передреева Л.В., Евстратова О.Ф. Особенности морфофункционального состояния тимуса мышей при введении наночастиц различных металлов // Известия вузов Сев-Кав. регион. Естеств. науки. – 2011. – № 1 (161). – С. 106–109.
3. Кудрин А.В., Громова О.М. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. – М., 2007. – 544 с.
4. Кундиев Ю.И., Стежка В.А. Зависимость изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гомеостаза от материальной кумуляции свинца в организме (экспериментальное исследование) // Мед. труда и пром. экология. – 2002. – № 5. – С. 11–17.
5. Наноструктуры в биомедицине / под ред. К.Е. Гонсалвес, К.Р. Хальберштадт, К.Т. Лоренсин, Л.С. Наир. – М., 2012. – 519 с.
6. Стежка В.А., Лампека Е.Г., Дмитруха Н.Н. К механизму материальной кумуляции тяжелых металлов в организме белых крыс // Гигиена труда. – 2001. – Вып. 32. – С. 219–230.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 4–7.
8. Шалашная Е.В., Горошинская И.А., Качесова П.С., Жукова Г.В. и др. Структурно-функциональные и биохимические изменения в органах иммунной системы при противоопухолевом действии наночастиц меди в эксперименте // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2011. – Т. 152. – № 11. – С. 552–556.
9. Chen Z., Meng H., Xing G. et al. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo // The journal of physical chemistry. Toxicology letter. – 2006. – Vol. 163. – P. 109–120.

10. Meng H., Chen Z., Xing G. et al. Ultrahigh reactivity and grave nanotoxicity of copper nanoparticles // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2007. – Vol. 272. – № 3. – P. 595–598.

11. Strauss G., Osen W., Debatin K. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs // Clin. Exp. Immunology. – 2002. – № 2. – P. 255–266.

12. Zhang L., Gu F.X., Chan J.M. et al. Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2008. – Vol. 83. – P. 761–769.

13. Zusman I., Kossoy G., Ben-Hur H. T cell kinetics and apoptosis in immune organs and mammary tumors of rats treated with cyclophosphamide and soluble tumor-associated antigens // In vivo. – 2002. – Vol. 16. – № 6. – P. 567–576.

References

1. Dykman L.A., Khlebtsov N.G. Zolotyie chastitsy v biologii i meditsine: dostizheniya poslednikh let i perspektivy // Acta Naturae. 2011. T. 3. no. 2 (9). pp. 28–50.

2. Zlatnik E.Yu., Peredreeva L.V., Evstratova O.F. Osobennosti morfofunktsional'nogo sostoyaniya timusa myshyey pri vvedenii nanochastits razlichnykh metallov // Izvestiya VUZov Sev-Kav. region. Estestv. nauki. 2011. no. 1 (161). pp. 106–109.

3. Kudrin A.V., Gromova O.M. Mikroelementy v immunologii i onkologii. M., 2007. 544 p.

4. Kundiev Yu.I., Stezhka V.A. Zavisimost' izmeneniya immunnykh i biokhimicheskikh mekhanizmov podderzhaniya gomeostaza ot material'noy kumulyatsii svintsya v organizme (eksperimental'noe issledovanie) // Med. truda i prom. ekologiya. 2002. no. 5. pp. 11–17.

5. Nanostruktury v biomeditsine / Pod red. K.E. Gonsalves, K.R. Khal'bershtadt, K.T. Lorensin, L.S. Nair. M., 2012. 519 p.

6. Stezhka V.A., Lampeka E.G., Dmitrukha N.N. K mekhanizmu material'noy kumulyatsii tyazhelykh metallov v organizme belykh kryis // Gigiena truda. 2001. vyp. 32. pp. 219–230.

7. Khaityov R.M., Pinegin B.V. Sovremennyye immunomodulyatory: osnovnyye printsipy ikh primeneniya // Immunologiya. 2000. no. 5. pp. 4–7.

8. Shalashnaya E.V., Goroshinskaya I.A., Kachesova P.S., Zhukova G.V. i dr. Strukturno-funktsional'nye i biokhimicheskie izmeneniya v organakh immunnyy sistemy pri protivopukhlevom deystvii nanochastits medi v eksperimente // Byull. eksperim. biol. i med. 2011. T. 152. no. 11. pp. 552–556.

9. Chen Z., Meng H., Xing G. et al. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo // The journal of physical chemistry. Toxicology letter. 2006. Vol. 163. pp. 109–120.

10. Meng H., Chen Z., Xing G. et al. Ultrahigh reactivity and grave nanotoxicity of copper nanoparticles // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2007. Vol. 272. no. 3. pp. 595–598.

11. Strauss G., Osen W., Debatin K. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs // Clin. Exp. Immunology. 2002. no. 2. pp. 255–266.

12. Zhang L., Gu F.X., Chan J.M. et al. Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2008. Vol. 83. pp. 761–769.

13. Zusman I., Kossoy G., Ben-Hur H. T cell kinetics and apoptosis in immune organs and mammary tumors of rats treated with cyclophosphamide and soluble tumor-associated antigens // In vivo. 2002. Vol. 16. no. 6. pp. 567–576.

Рецензенты:

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;
Колесникова Н.В., д.б.н., профессор кафедры иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 13.05.2014.

УДК 616.34/.35-006.6-085.277.3:612.017.1

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМИ И АНТИОКСИДАНТАМИ

¹Кит О.И., ¹Набатова О.С., ¹Златник Е.Ю., ²Павленко С.Г., ¹Нистратова О.В.

¹ФБГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: nabatova.oxana@gmail.com;

²НОЧУ ВПО «Кубанский медицинский институт» Минобразования и науки России, Краснодар, e-mail: drpaulson@mail.ru

Изучали влияние неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ) оксалиплатином, 5-фторурацилом + лейковорином с применением галавита и мексидола в качестве терапии сопровождения на некоторые параметры иммунного статуса у 20 больных местно-распространенным раком прямой кишки. Полихимиотерапия проводилась с использованием методики лимфоплазмозного застоя в нижней конечности. В сроки 10–15 дней после ПХТ все больные подверглись радикальным операциям. Применение предлагаемого метода лечения привело к позитивной динамике показателей Т- и НК-клеточных звеньев иммунитета у больных основной группы: отмечалось возрастание CD4+, CD8+, CD16+ лимфоцитов как по сравнению с исходными показателями, так и с выявленными у больных контрольной группы. У больных основной группы также наблюдалась положительная общеклиническая динамика, 3-х больных, ранее считавшихся неоперабельными, удалось прооперировать. Мы делаем заключение о целесообразности применения описанного метода для лечения больных раком прямой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, неoadъювантная полихимиотерапия, Т- и НК-клеточные звенья иммунитета

DYNAMICS OF SOME PARAMETERS OF CELL-MEDIATED ULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER IN COMPLEX TREATMENT BY IMMUNOMODULATORS AND ANTIOXIDANTS

¹Kit O.I., ¹Nabatova O.S., ¹Zlatnik E.Y., ²Pavlenko S.G., ¹Nistratova O.V.

¹Federal State budgetary institution «Rostov Scientific Research Institute of Oncology», Rostov-on-Don, e-mail: nabatova.oxana@gmail.com;

²Private Educational Institution of Higher Education, Krasnodar, e-mail: drpaulson@mail.ru

We studied the effect of neoadjuvant polychemotherapy oxaliplatin with 5-fu + leucovorin with the use of Galavit and Mexidol as maintenance therapy on some parameters of immune status in 20 patients with locally advanced rectal cancer. Polychemotherapy was carried out using the methodology of lymphovenous stagnation in the lower limbs. In terms 10-15 days after polychemotherapy all patients underwent radical operations. The application of the proposed method of treatment resulted in positive dynamics of cellular immunity in patients of the main group: increase of CD4+, CD8+, CD16+lymphocytes in comparison with baseline, and with data of the control patients was noted. Patients of the main group also had positive clinical dynamics, 3 patients previously considered to be inoperable, became able to be operated. We make the conclusion about expediency of application of the described method for treatment of patients with rectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, galavit, mexidol, neoadjuvant polychemotherapy, cell-mediated immunity

Достижения иммунологии за последние десятилетия позволили внедрить в клиническую практику новые подходы к лечению онкологических заболеваний [3; 8; 5; 10; 11]. Несмотря на то, что нет единого мнения о роли иммунотерапии в онкологии, тем не менее она уже прочно заняла свое место в лечении онкологических больных в качестве терапии сопровождения наряду с операциями, химио- и лучевым воздействием [4; 12].

С успехом применяется интерферонотерапия, вакциноотерапия, лечение IL-2, колониестимулирующими факторами и т.д. [7; 15; 14]. Варианты иммунотерапии в различных областях онкопатологии оказывают свое положительное влияние, что зачастую

достигается эмпирическим путем. В задачи иммунотерапии в онкологии входит:

1. Базисная терапия для получения противоопухолевого эффекта.

2. Снижение побочных эффектов от проводимой традиционной терапии (коррекция общетоксического действия, иммуносупрессии, миелосупрессии, антиоксидантный эффект).

3. Профилактика рецидивов опухоли.

Важной проблемой современной онкологии является оптимизация комплексного лечения колоректального рака (КРР) [13]. Лучевая терапия и оперативное вмешательство, считающиеся стандартом лечения местно-распространенных опухолей этой области, обладают выраженным

иммуносупрессивным влиянием и могут приводить к развитию различных, прежде всего гнойных, осложнений. Применение иммуномодуляторов и антиоксидантов в качестве терапии сопровождения у онкологических больных имеет длительную историю и не всегда сопровождается желаемым эффектом. Это побуждает к исследованию возможности применения новых иммуностропных препаратов для улучшения результатов комбинированного и комплексного лечения. В последние годы внимание многих авторов привлекает препарат Галавит, представляющий собой производное аминофталгидразида (5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевая соль). Как лекарственное средство он разрешен к применению с марта 1997 г. Аминофталгидразид был выбран в результате скрининга химических веществ, изменяющих функциональную активность макрофагов – ключевых клеток иммунной системы. Обнаружение выраженного модулирующего влияния на их функцию послужило началом широкомасштабных исследований, что привело к созданию нового лекарственного средства галавит и разработке оригинальных методов лечения ряда заболеваний [2].

Галавит обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Его основные фармакологические эффекты, выявленные при проведении доклинических испытаний, обусловлены способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов. Препарат обратимо, на 4–6 ч, ингибирует избыточный синтез гиперактивными макрофагами фактора некроза опухолей (TNF), интерлейкина (IL-1) и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, определяющих степень и цикличность воспалительных реакций, а также выраженность интоксикации [9]. В то же время при иммунной недостаточности препарат стимулирует микробицидную функцию нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям [1].

В ходе проведения доклинических испытаний было установлено, что галавит может регулировать синтез цитокинов макрофагами (IL-1, IL-6, TNF- α и др.) и лимфоцитами (IL-2); стимулировать фагоцитарную активность нейтрофилов при исходном ее дефиците; дозозависимо влиять на синтез антител, повышать их аффинность; регулировать пролиферацию Т-лимфоцитов; стимулировать активность натуральных киллеров (NK) при их недостаточности. У препарата не зафиксировано тератогенного и токсического действия.

Клиническое применение галавита продемонстрировало его эффективность в качестве иммуномодулятора при широком спектре заболеваний, среди которых и ряд онкологических (рак пищевода, желудка). В литературе описан положительный опыт применения галавита и при колоректальном раке в комплексе с оперативным лечением, а также с лучевой терапией [6]. Сами авторы считают свои данные предварительными, хотя и обнадеживающими, указывая на необходимость продолжения исследований.

Целью данной работы является изучение динамики некоторых показателей клеточного иммунитета у больных местно-распространенным раком прямой кишки, подвергшихся комплексному лечению с применением неoadьювантной полихимиотерапии, иммуномодулятора галавита и антиоксиданта мексидола.

Проведено лечение 50 больных с диагностированным КРР (36 мужчин и 14 женщин). Возраст пациентов от 26 до 79 лет, большинство составляли пациенты старших возрастных групп (средний возраст – $73,5 \pm 0,5$ лет). Локализация опухоли – прямая кишка и по системе TNM классифицировалась как местно-распространенная – T3-4N0-1M0. Через 10–15 дней после проведения неoadьювантной полихимиотерапии оксалиплатином и 5-фторурацилом+лейковорином с терапией сопровождения галавитом и мексидолом на фоне лимфовенозного застоя в нижней конечности были выполнены радикальные операции – передняя резекция (43 больных) и экстирпация прямой кишки (7 больных). Контрольная группа была представлена сопоставимыми по полу и возрасту 20 пациентами, которым были выполнены аналогичные радикальные вмешательства.

Введение оксалиплатина осуществлялось по стандартной методике из расчета 85 мг/м^2 . 5-фторурацил+лейковорин вводили в малую подкожную вену голени при создании лимфовенозного застоя (давление 40 мм рт.ст.) с помощью манжетки от аппарата Рива-Роччи. Подкожно вводили 10 мг химотрипсина на 20 мл $0,5\%$ новокаинового раствора. Через 5–7 мин поочередно с интервалом 10 минут медленно внутривенно вводили химиопрепараты, разовая доза которых составила для 5-фторурацила – 425 мг/м^2 , для лейковорина – 20 мг/м^2 ; а также $0,1 \text{ г}$ галавита, растворенного на $3\text{--}5 \text{ мл}$ воды для инъекций и 5 мл 5% раствора мексидола внутримышечно. Манжетку оставляли в раздутom положении еще 2 часа. Процедуру введения химиопрепаратов осуществляли 1 раз в сутки. Дополнительно пациенты получали ежедневно

до 6 таблеток детралекса, а также подкожные инъекции фраксипарина в дозе 0,3 мл. Продолжительность курса ПХТ составляла 5 дней. Операцию выполняли на 10–15 сутки по окончании ПХТ.

Комбинация галавита и мексидола была выбрана на основании того, что именно иммуномодуляторы способны оказывать регуляторное действие на иммунные реакции, подавляя избыточные и усиливая их при недостаточности, а роль антиоксидантов несомненно доказана, как в лечении онкопатологии в целом, так и при колоректальном раке в частности. Препарат мексидол усиливает антиоксидантный эффект галавита. Таким образом, наши усилия были направлены на достижение противоопухолевого,

иммуномодулирующего и антиоксидантного эффектов, что позволило бы улучшить результат самой операции, а в некоторых случаях достигнуть переведения неоперабельных опухолей в разряд операбельных.

Оценку иммунного статуса проводили у 20 больных основной группы и у 20 больных контрольной группы до начала лечения и через 10–15 дней после его окончания. В периферической крови определяли процентное содержание Т-(CD2+), В-(CD20+), и NK (CD16+)-лимфоцитов, а также основных Т-клеточных субпопуляций (CD4+ и CD8+ лимфоцитов) с применением непрямого иммунофлюоресцентного теста. Результаты выражали в относительных (%) и абсолютных ($\cdot 10^9/\text{л}$) значениях (таблица).

Показатели клеточного иммунитета у больных КРР при применении галавита и мексидола в комплексном лечении

Показатели	Группы больных			
	Основная $n = 20$		Контроль $n = 20$	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD2+, %	49,3 ± 0,42	53,3 ± 1,68*	47,6 ± 1,46	50,4 ± 1,59
CD2+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,522 ± 0,045	0,9 ± 0,07* **	0,5 ± 0,06	0,65 ± 0,06
CD4+, %	27,0 ± 1,68	31,0 ± 0,84* **	26,5 ± 1,0	27,0 ± 1,69
CD4+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,29 ± 0,03	0,528 ± 0,04* **	0,28 ± 0,04	0,35 ± 0,03
CD8+, %	26,0 ± 1,68	28,3 ± 2,94**	22,5 ± 1,25	20,7 ± 1,69
CD8+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,28 ± 0,04	0,49 ± 0,04* **	0,24 ± 0,02	0,3 ± 0,025
CD16+, %	11,3 ± 1,68**	15,3 ± 2,52	17,3 ± 1,16	15,3 ± 1,48
CD16+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,12 ± 0,015**	0,25 ± 0,018* **	0,19 ± 0,024	0,194 ± 0,02
CD20+, %	17,7 ± 1,26	17 ± 2,94	17,3 ± 0,66	18,3 ± 0,43
CD20+, $10^9/\text{л}$	0,19 ± 0,025	0,29 ± 0,03*	0,18 ± 0,02	0,24 ± 0,02*

Примечание. * – статистически достоверные отличия от исходных данных ($P < 0,05$); ** – статистически достоверные отличия от показателей контрольной группы.

После проведенного лечения у больных основной группы наблюдается позитивная иммунологическая динамика, что выражается в статистически значимом повышении ряда процентных и абсолютных показателей иммунного статуса. Так, у них отмечено возрастание процентного содержания Т-лимфоцитов за счет хелперно-индукторной субпопуляции (CD4+). Относительные уровни цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), а также NK-(CD16+) и В-клеток не меняются по сравнению с исходными, а в абсолютном исчислении наблюдается их статистически достоверное повышение. В группе сравнения изменений исследуемых параметров, выраженных в процентном исчислении, не обнаружено, отмечено повышение абсолютного содержания В-лимфоцитов.

Сопоставление показателей иммунного статуса больных обеих групп выявило, что процентные уровни CD4+ и CD8+ клеток при применении галавита и мексидола,

были статистически значимо выше, чем при стандартном лечении. Абсолютные значения показателей Т-клеточного звена продемонстрировали статистически достоверное превышение в основной группе над контрольной всех исследованных параметров: CD2+, CD4+, CD8+ клеток, а уровень В-лимфоцитов находился на уровне контроля. Процентное и абсолютное содержание NK-клеток было исходно ниже у больных основной группы, а после лечения его абсолютное содержание статистически достоверно возросло у больных основной группы в отличие от контрольной.

Итак, применение в комплексном лечении препаратов галавита и мексидола способствует благоприятной динамике показателей клеточного иммунитета у больных КРР.

В процессе лечения больных КРР также был выявлен положительный общеклинический эффект от проводимой терапии – больные отмечали нормализацию общего

состояния, уменьшение болей, снижение температуры тела до нормальных величин, повышение аппетита и урежение стула. При пальцевом исследовании опухоль прямой кишки уменьшалась в объеме до трети от исходного. Отмечено уменьшение отека тканей, расположенных рядом с опухолью, что позволяло проводить операцию в лучших для хирурга условиях: увеличивалась интраоперационная подвижность опухоли, четче была видна граница здоровых тканей. В результате проведенной полихимиотерапии у 3 больных, ранее считавшихся неоперабельными, размеры опухоли уменьшились, и опухоль стала подвижной, что позволило выполнить радикальную экстирпацию прямой кишки.

Полученные нами результаты находятся в соответствии с данными авторов [В.С. Ананьев и соавт., 2006], применявших галавит у больных КРР при операции и лучевой терапии и отметивших положительную динамику иммунного статуса, преимущественно по Т-хелперному звену, наряду с уменьшением количества осложнений в послеоперационном периоде.

Итак, применение синтетического иммуномодулятора галавита и антиоксиданта мексидола в неoadъювантной полихимиотерапии приводит к благоприятному изменению показателей клеточного иммунитета у больных КРР и оказывает выраженные положительные общеклинические эффекты, оптимизирующие комплексное лечение рассматриваемой группы больных с тяжелой онкологической патологией. Таким образом, можно сделать заключение о целесообразности применения неoadъювантной полихимиотерапии, дополненной иммуномодулятором галавит и антиоксидантом мексидол в комплексном лечении больных КРР.

Список литературы

1. Влияние галавита на уровень хемиллюминесцентной активности мононуклеаров и гранулоцитов онкологических больных / В.Н. Петров [и соавт.] // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 5. – С. 417–420.
2. Галавит – новое противовоспалительное и иммуномодулирующее лекарственное средство // Иммунореабилитация и реабилитация в медицине: тез. докл. 5 Междунар. конгр., Тенерифе, 1–7 мая, 1999 / М.Т. Абидов [и соавт.] // Int. J. Immunorehabil. – 1999. – № 12. – С. 8.
3. Галавит в экспериментальной терапии опухолей // Иммунореабилитация и реабилитация в медицине: тез. докл. 5 Междунар. конгр., Тенерифе, 1–7 мая, 1999 / А.Ф. Цыб [и соавт.] // Int. J. Immunorehabil. – 1999. – № 12. – С. 105.
4. Генс Г.П. Применение иммуномодулятора галавит на фоне химиотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 24 с.
5. Изменения показателей иммунитета у больных немелкоклеточным раком легкого II–III стадии в послеоперационном периоде при применении иммуномодулятора галавит / Д.А. Платонов [и соавт.] // Радиология 2005: материалы 7 Всероссийского научного форума, Москва, 31 мая–3 июня, 2005. – М., 2005. – С. 342–343.
6. Иммунологическая коррекция препаратом Галавит больных колоректальным раком ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва / В.С. Ананьев [и соавт.] // Росс. биотер. журн. 2006. – т. 2. – С. 68–72.

7. Иммунотропное лечение больных с хирургическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта / В.Х. Маремкулов [и соавт.] // Хирургия. – 2005. – № 2. – С. 21–24.

8. Мирошник О.А. Возможности иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении онкологических больных // Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы: сб. научн. тр. – Омск: Омская медицинская академия, 2002. – С. 21–32.

9. Нагоев Б.С., Князев Р.П., Лютов Р.В. Галавит в терапии острых кишечных инфекций // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – т. 127, приложение № 2. – С. 18–21.

10. Ciombor K.K., Berlin J., Chan E. Afibercept // Clin Cancer Res. – 2013 Apr 15. – № 19(8). – P. 1920–5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2911. Epub 2013 Feb 26.

11. Clinical effects of Adjuvant Active Specific Immunotherapy differ between Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instable Colon Cancer / V.A. De Weger [et al.] // Clin Cancer Res. – 2011 Dec 12.

12. Development of therapeutic antibodies for gastric and colorectal cancers / T.T. Zhao [et al.] // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2012. – Vol. 41(3). – P. 345–352.

13. Dillman R. O. Cancer immunotherapy // Cancer Biother Radiofarm. – 2011. – Vol. 26(1). – P. 1–64.

14. Epigenetic modulation to enable antigen-specific T-cell therapy of colorectal cancer / J. Chou [et al.] // J. Immunother. – 2012. – Vol. 35(2). – P. 131–141.

15. Snook A.E., Magee M.S., Waldman S.A. GUCY2C-targeted cancer immunotherapy: past, present and future // Immunol. Res. – 2011. – Vol. 51(2–3). – P. 161–169.

References

1. Petrov V.N. Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. 2001, no. 5, pp. 417–420.
2. Abidov M.T. [et al.] 5-y Mezhdunarodnyy kongress «Immunoreabilitatsiya i reabilitatsiya v medicene», Tenerife, 1-7 may, 1999. Int. J. Immunorehabil. 1999, no. 12, pp. 8.
3. Tsyb A.F. [et al.] 5-y Mezhdunarodnyy kongress «Immunoreabilitatsiya i reabilitatsiya v medicene», Tenerife, 1-7 may, 1999. Int. J. Immunorehabil. 1999, no. 12, pp. 105.
4. Gens G.P. Avtoref. Dis. Kand. Med. Nauk. Moskva, 2002. 24 p.
5. Platonov D.A. [et al.]. Materialy 7 Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Radiologiya 2005». Moskva, 31 maya-3 iunya, 2005. M., 2005. pp. 342–343.
6. Anan'ev V.S. [et al.]. Ross. Bioter. Zhurnal. 2006. T.2, pp. 68–72.
7. Maremkulov V.Kh. [et al.]. Khirurgiya. 2005. no. 2, pp. 21–24.
8. Miroshnik O.A. Sb. Nauch. Tr. Omsk: Omskaya meditsinskaya akademiya. 2002. pp. 21–32.
9. Nagoev B.S., Knyazev R.P., Lutov R.V. Bull. Eksperim. Boil. I med. 1999, t. 127, prilozhenie no. 2, pp. 18–21.
10. Ciombor K.K., Berlin J., Chan E. Afibercept // Clin Cancer Res. – 2013 Apr 15. – № 19(8). – P. 1920–5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2911. Epub 2013 Feb 26.
11. Clinical effects of Adjuvant Active Specific Immunotherapy differ between Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instable Colon Cancer / V.A. De Weger [et al.] // Clin Cancer Res. 2011 Dec 12.
12. Development of therapeutic antibodies for gastric and colorectal cancers / T.T. Zhao [et al.] // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2012. Vol. 41(3). pp. 345–352.
13. Dillman R. O. Cancer immunotherapy // Cancer Biother Radiofarm. 2011. Vol. 26(1). pp. 1–64.
14. Epigenetic modulation to enable antigen-specific T-cell therapy of colorectal cancer / J. Chou [et al.] // J. Immunother. 2012. Vol. 35(2). pp. 131–141.
15. Snook A.E., Magee M.S., Waldman S.A. GUCY2C-targeted cancer immunotherapy: past, present and future // Immunol. Res. 2011. Vol. 51(2–3). pp. 161–169.

Рецензенты:

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар;

Кульчиев А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 3 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, РСО–Алания, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014.

УДК 612.461.259:612.1]-055-053

ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ СОДЕРЖАНИЯ ПУРИНОВ В ПЛАЗМЕ И ЭРИТРОЦИТАХ ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Димитриади С.Н.
 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
 Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Было исследовано содержание отдельных метаболитов пуринового обмена в эритроцитах и плазме условно здоровых людей разного пола, возраста и физической подготовки. Установлено, что у женщин старше 50 лет отмечалось увеличение активности фермента ксантиноксидазы с накоплением ксантина и склонностью к накоплению мочевой кислоты в плазме. У молодых мужчин была увеличена активность ксантиноксидазы в эритроцитах. Накопление гуанина и гипоксантина регистрировалось у молодых женщин – в эритроцитах, у спортсменов – в плазме. Выявленные особенности пуринового метаболизма у молодых женщин, молодых мужчин и спортсменов имели положительную направленность. Так как, во-первых, у молодых женщин и спортсменов накапливались предшественники мочевой кислоты, которые могли быть использованы для активации путей ресинтеза и накопления макроэргических пуринов или в процессах последующего катаболизма. Во-вторых, известно, что чем выше активность патологического процесса в организме, тем ниже активность ксантиноксидазы в эритроцитах и выше активность этого фермента в плазме. Таким образом, нарастание активности ксантиноксидазы в эритроцитах у молодых мужчин – это положительный фактор, в то время как увеличение активности ксантиноксидазы в плазме у возрастных женщин – отрицательный, способствующий накоплению конечных продуктов метаболизма пуринов. Полученные данные необходимо учитывать при анализе пуринового метаболизма при различных патологических состояниях.

Ключевые слова: пурины, гуанин, аденин, гипоксантин, ксантин, мочевая кислота, эритроциты, плазма

GENDER DIFFERENCES IN PURINES CONTENT IN PLASMA AND ERYTHROCYTES OF PEOPLE OF DIFFERENT AGE

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Dimitriadi S.N.
FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology» of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

A content of separate metabolites of purine metabolites in erythrocytes and plasma of conditionally healthy people of both sexes, different age and physical preparation has been examined. It was discovered that women after 50 years old displayed an increasing of xanthineoxydase activity with a xanthine accumulation and with an inclination to an accumulation of uric acid in plasma. Young men showed in increasing of xanthineoxydase activity in erythrocytes. An accumulation of guanine and hypoxanthine was registered at young women in erythrocytes and at sportsmen – in plasma. The identified peculiarities of purine metabolism at young women, young men and sportsmen were positively directed. Firstly young women and sportsmen showed an accumulation of precursors of uric acid which could be used for an activation of macroergic purines resynthesis and accumulation or in processes of consequent catabolism. So, as it is known, the more active is a pathologic process, the lower is activity of xanthineoxydase activity in erythrocytes and the higher is activity of the enzyme in plasma. Thus, at young men the xanthineoxydase activity in erythrocytes increasing is a positive factor, at older women the xanthineoxydase activity in plasma increasing is a negative factor inducing accumulation of final products of purine metabolism. These data should be taken into account when analyzing purine metabolism by different pathologies.

Keywords: purines, guanine, adenine, hypoxanthine, uric acid, erythrocytes, plasma

Пуриновый метаболизм представляет собой совокупность процессов синтеза и катаболизма пуриновых нуклеотидов (АТФ и др.), нуклеозидов (аденозин, гуанозин и др.) и оснований (аденин, гуанин, ксантин) [1].

О важности пуринов известно достаточно много: они оказывают выраженное влияние на проницаемость клеточных мембран, свертываемость крови, секрецию простагландинов, принимают участие в окислительно-восстановительных реакциях, входят в состав коферментов НАД, НАДФ, ФАД. Кроме того, они участвуют в синтезе нуклеиновых кислот, регуляции кровообращения и энергетических процессов [8].

Количественные изменения пуриновых метаболитов возникают не только у людей,

страдающих подагрой и мочекислым диатезом, как принято считать, но и при целом ряде других патологических состояний, например, инфаркте миокарда [9]. В последнее время появились работы, где по соотношению пуриновых метаболитов оценивают выраженность тканевой ишемии и окислительного стресса [6]. Продукты пуринового обмена, выделяемые в процессе катаболизма и ресинтеза макроэргических пуринов клетками организма человека, могут быть детектированы в составе биологических жидкостей – сыворотке или плазме крови, и использованы для оценки изменения пуринового метаболизма в клетках [7].

Для врачей многих специальностей важно знать информацию о наличии и выраженности гипоксических процессов

в организме. В частности, эти сведения нужны хирургам для определения максимальной продолжительности оперативного вмешательства с минимальным гипоксическим повреждением тканей у пациентов. Однако прежде чем оценить динамику пуринов при тканевой ишемии, необходимо, на наш взгляд, иметь четкую картину их метаболизма в организме здоровых людей.

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования явилось изучение пуринового обмена в плазме и эритроцитах у здоровых лиц разного пола, возраста и физической подготовленности.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 31 человек. Мужчин – 18 человек, из них до 50 лет – 10, старше 50 лет – 8. Женщин – 13 человек: до 50 лет – 6, старше 50 лет – 7. Люди с высокой физической активностью («спортсмены») – 7 человек, с обычной физической активностью («не спортсмены») – 24 человека.

Из собранной с ЭДТА крови при помощи градиента – фикола-верографин выделяли плазму и эритроциты. Лизаты эритроцитов готовились путем замораживания – оттаивания. Пуриновые метаболиты в лизатах клеток рассчитывались для эритроцитов на 1 мл, содержащий 1×10^9 клеток. Определяли содержание гуанина (Г), гипоксантина (ГК), ксантина (К) и мочевой кислоты (МК) путем прямой спектрофотометрии в водном растворе термокоагулянта плазмы

венозной крови по методике Орешникова Е.В. и др., 2008 г. Ксантиноксидаза является ключевым ферментом окисления пуринов. Активность фермента на разных этапах его работы оценивали путем вычисления коэффициентов К/ГК (1 этап), МК/К (2 этап), МК/ГК (оба этапа) [6].

В качестве индикатора интенсивности пуринового обмена (ИПО) рассчитывали величину, представляющую собой отношение концентрации гипоксантина к количеству образующихся из него продуктов: ксантина и мочевой кислоты – и определяющую уровень необратимого катаболизма пуринов [7].

$$\text{ИПО} = \frac{[\text{ГК}]}{[\text{К}] + [\text{МК}]}$$

Так же вычисляли отношение концентраций (экстинций) К к Г – показатель тяжести гипоксии (ПТГ) [6].

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи параметрического критерия Стьюдента на персональном компьютере посредством программы Statistica 6.0 и непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Достоверными считали различия между двумя выборками при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 1, у женщин вне зависимости от возраста в плазме крови было в 1,5 раза больше, чем у мужчин, К и в 1,4 раза большие значения коэффициентов: МК/ГК и ПТГ.

Таблица 1

Концентрация пуриновых метаболитов (отн. ед.) и их расчетные коэффициенты в плазме условно здоровых людей

Пурины Группы	Г	ГК	К	МК	Коэффициент активности КО			ИПО	К/Г (показатель тяжести гипоксии)
					1 этап К/ГК	2 этап МК/К	оба этапа МК/ГК		
Мужчины	0,75 ± 0,06	0,64 ± 0,05	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,58 ± 0,01	0,07 ± 0,004	5,92 ± 0,33	0,11 ± 0,01
Женщины	0,89 ± 0,11	0,76 ± 0,10	0,13 ± 0,02	0,08 ± 0,013	0,17 ± 0,02	0,59 ± 0,01	0,10 ± 0,02	4,96 ± 0,45	0,15 ± 0,02
Достоверные отличия Ж от М			↑				↑		↑

Основной вклад в эти гендерные различия внесли представительницы старшей возрастной группы (табл. 2). Так, у женщин старше 50 лет наблюдалось увеличение коэффициентов К/ГК; МК/К; МК/ГК и ПТГ соответственно в 1,6; 1,3; 1,9 и в 1,6 раз по сравнению с более молодыми женщинами. Кроме того, значения этих же коэффициентов у женщин за 50 лет были больше, чем у мужчин, соответственно в 1,8; 1,1; 1,9 и 1,8 раз. ИПО у возрастных женщин был, напротив, в 1,6 раза ниже, чем у мужчин старшей возрастной группы, и в 1,5 раза ниже, чем у молодых женщин (табл. 2).

Таким образом, в плазме крови метаболизм пуринов отличался только у жен-

щин старшей возрастной группы. У них регистрировалось повышение активности КО на обоих этапах её работы, что, по всей видимости, способствовало накоплению К и развитию склонности к накоплению МК.

В эритроцитах, напротив, изменения пуринового обмена были только у молодых лиц. Так, у молодых мужчин содержание пуринов в эритроцитах не отличалось от пожилых мужчин и молодых женщин. Однако значения коэффициентов, характеризующих активность КО, у них были в 1,4 раза больше, чем у пожилых мужчин (2 этап) и молодых женщин (1 этап) (табл. 3).

Таблица 2

Концентрация пуриновых метаболитов (отн. ед.) и их расчетные коэффициенты в плазме мужчин и женщин разного возраста

Группы		Мужчины (М)			Женщины (Ж)			Достоверные отличия Ж от М	
		до 50 лет	старше 50 лет	*	до 50 лет	старше 50 лет	*	до 50 лет	старше 50 лет
Пуриновые метаболиты	Г	0,78 ± 0,09	0,72 ± 0,06		1,10 ± 0,20	0,71 ± 0,080			
	ГК	0,66 ± 0,08	0,62 ± 0,05		0,94 ± 0,18	0,61 ± 0,07			
	К	0,09 ± 0,01	0,08 ± 0,01		0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,03			
	МК	0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,01		0,06 ± 0,01	0,09 ± 0,02			
Расчетные коэффициенты	активности КО	1 этап К/ГК	0,14 ± 0,01	0,12 ± 0,01		0,13 ± 0,01	0,21 ± 0,03	↑	↑
		2 этап МК/К	0,59 ± 0,01	0,56 ± 0,02		0,50 ± 0,02	0,63 ± 0,01	↑	↑
		оба этапа МК/ГК	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01		0,07 ± 0,01	0,13 ± 0,02	↑	↑
	ИПО	5,49 ± 0,37	6,45 ± 0,53		6,07 ± 0,30	4,00 ± 0,60	↓	↓	
	ПТГ К/Г	0,11 ± 0,01	0,10 ± 0,01		0,11 ± 0,01	0,18 ± 0,03	↑	↑	

Примечание. * – достоверные отличия возрастных от молодых одного пола друг от друга.

Таблица 3

Концентрация пуриновых метаболитов (отн. ед.) и их расчетные коэффициенты в эритроцитах крови мужчин и женщин разного возраста

Группы		Мужчины (М)			Женщины (Ж)			Достоверные отличия Ж от М	
		старше 50 лет	до 50 лет	*	старше 50 лет	до 50 лет	*	старше 50 лет	до 50 лет
Пуриновые метаболиты	Г	0,46 ± 0,12	0,46 ± 0,08		0,37 ± 0,08	0,67 ± 0,13	↑		
	ГК	0,48 ± 0,11	0,53 ± 0,09		0,39 ± 0,07	0,67 ± 0,11	↑		
	А	0,44 ± 0,07	0,46 ± 0,06		0,37 ± 0,05	0,51 ± 0,15			
	К	0,17 ± 0,02	0,20 ± 0,03		0,15 ± 0,02	0,19 ± 0,02			
	МК	0,07 ± 0,02	0,10 ± 0,02		0,06 ± 0,01	0,08 ± 0,01			
Расчетные коэффициенты	активности КО	1 этап К/ГК	0,37 ± 0,03	0,42 ± 0,02		0,40 ± 0,02	0,29 ± 0,02	↓	↓
		2 этап МК/К	0,37 ± 0,04	0,48 ± 0,02	↑	0,43 ± 0,03	0,43 ± 0,02		
		оба этапа МК/ГК	0,14 ± 0,02	0,20 ± 0,02	↑	0,17 ± 0,01	0,12 ± 0,01	↓	↓
	ИПО	1,89 ± 0,21	1,57 ± 0,13		1,65 ± 0,13	2,45 ± 0,19	↑	↑	
	ПТГ К/Г	0,42 ± 0,03	0,45 ± 0,03		0,45 ± 0,03	0,30 ± 0,03	↓	↓	

Примечание. * – достоверные отличия возрастных от молодых в пределах одного пола.

У молодых женщин в эритроцитах больше содержалось Г и ГК соответственно в 1,8 и 1,7 раз по сравнению с возрастными женщинами (табл. 3). В результате значения коэффициентов К/ГК, МК/ГК и К/Г были ниже, чем у более старших женщин, соответственно в 1,4; 1,4 и 1,5 раза, и молодых мужчин – в 1,4; 1,7 и 1,5 раза. ИПО, напротив, в 1,5 раза выше по сравне-

нию и со старшими женщинами, и с молодыми мужчинами.

Кроме возрастных и половых особенностей, мы исследовали особенности метаболизма пуриновых оснований у людей с повышенной и обычной физической активностью. Установлено, что содержание Г и ГК в плазме крови у людей с повышенной физической активностью было

больше соответственно в 1,4 и в 1,7 раз, по сравнению с обычными людьми (табл. 4). В эритроцитах содержание пуринов и их

расчетные коэффициенты не отличались у спортсменов и людей с низкой физической активностью.

Таблица 4

Концентрация пуриновых метаболитов (отн. ед.) и их расчетные коэффициенты в плазме крови людей с разной физической активностью

Пурины Группы	Г	ГК	К	МК	Коэффициент активности КО			ИПО	К/Г (показатель тяжести гипоксии)
					1 этап К/ГК	2 этап МК/К	оба этапа МК/ГК		
Не спортсмены	0,742 ± 0,037	0,517 ± 0,04	0,099 ± 0,012	0,065 ± 0,008	0,15 ± 0,01	0,59 ± 0,009	0,09 ± 0,009	5,39 ± 0,33	0,13 ± 0,012
Спортсмены	1,046 ± 0,210	0,888 ± 0,180	0,114 ± 0,020	0,065 ± 0,011	0,13 ± 0,01	0,58 ± 0,02	0,07 ± 0,008	5,93 ± 0,47	0,11 ± 0,008
Достоверные отличия	↑	↑							

Таким образом, несмотря на, казалось бы, аналогичные сдвиги пуринового обмена (повышение активности КО у возрастных женщин и молодых мужчин и накопление Г и ГК у спортсменов и молодых женщин), они регистрировались в разных составляющих крови. В одном случае – в плазме и характеризовали процессы, которые затрагивали весь организм в целом, в другом случае – только в эритроцитах и, соответственно, были частными.

Накопление конечных продуктов метаболизма пуриновых оснований К и склонность к накоплению МК в плазме у женщин старше 50 лет, скорее всего, было связано с повышенной активностью КО. Однако нельзя исключать и снижение активности ферментов, восстанавливающих окисленные субстраты до исходных форм из-за изменения гормонального фона в организме в этом возрасте. Известно, что женщины становятся более склонными к гиперурикемии в период, следующий за наступлением менопаузы. Возможно, что на эти процессы оказывает воздействие уровень половых гормонов [3]. На сегодняшний день установлено, что высокая активность КО в плазме ведет к повышению продукции супероксидных радикалов и ингибиции ими антиоксидантных энзимов, оказывает антистероидогенный эффект [13], способствует выходу гистамина из тучных клеток в экстрацеллюлярное пространство и тем самым способствует интенсификации воспалительного процесса [3].

Изученные нами пурины относятся к одному метаболическому циклу, взаимосвязаны, и поэтому всякие воздействия извне или внутри цикла вызывают определенные изменения внутри него. КО своей реакцией, помимо продукции МК, вырабатывает также и супероксидные радикалы, которые ингибируют многие ферменты, в том числе и 5' - нуклеотидазу [3,10]. Активация КО, которую мы регистрировали в эритроцитах

у молодых мужчин, может приводить к дефициту 5' - нуклеотидазы и, как следствие, к затруднению поступления нуклеотидов внутрь клетки, из-за чего может снизиться её аденилатный заряд и нарушится синтез белка [2, 4, 10].

В то же время установлено, что, например, при системных заболеваниях соединительной ткани чем выше активность патологического процесса, тем ниже активность всех энзимов в эритроцитах и выше активность КО в плазме [3]. Исходя из этого, некоторое повышение активности КО в эритроцитах у молодых мужчин, на наш взгляд – положительная черта, в то время как повышение активности этого же фермента в плазме у возрастных женщин – отрицательная.

У спортсменов в плазме и у молодых женщин в эритроцитах было выявлено большее содержание исходных метаболитов пуринов – Г и ГК. Известно, что Г входит в состав обоих типов нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и может повторно употребляться для их синтеза. Роль Г до конца не изучена, но его наличие в структуре ДНК свидетельствует о несомненной важности [5]. Повышенный уровень ГК может быть использован клетками для активации пути ресинтеза и накопления макроэргических пуринов или в процессах последующего катаболизма. Причиной роста концентрации гуанина и гипоксантина может быть увеличение в организме их предшественников, в частности – гуанозина [14].

Таким образом, в плазме и эритроцитах разных категорий условно здоровых людей имеются свои нюансы пуринового метаболизма, за исключением, пожалуй, группы мужчин старше 50 лет. Причем если у молодых женщин и мужчин, а также спортсменов эти особенности, скорее всего, имеют положительную направленность, то у возрастных женщин – отрицательную, способствующую накоплению конечных

продуктов метаболизма пуринов – ксантина и мочевой кислоты в организме.

Выявленные нами особенности необходимо учитывать при анализе метаболического статуса пуринов при различных патологических состояниях.

Список литературы

1. Зилва Дж.Ф., Пэннелл П.Р. Клиническая химия в диагностике и лечении. – М.: Медицина, 1988. – С. 408–417.
2. Карпова О.В., Фофанова Н.А., Мартемьянов В.Ф. Клинико-диагностическое значение исследования активности ксантинооксидазы (КО), ксантиндегидрогеназы (КДГ) и 5'-нуклеотидазы (5'-НТ) в плазме крови больных системной склеродермией (ССД) // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ [под ред. акад. РАМН А.Б. Зборовского]. Вып. XXIII. – Волгоград, 2006. – С. 65–66.
3. Карпова О.В. Клинико-диагностическое значение исследования активности 5-нуклеотидазы, ксантинооксидазы, ксантиндегидрогеназы в лизатах лимфоцитов, эритроцитов и плазме крови больных системной склеродермией: дис. ... кан. мед. наук. – Волгоград, 2007. – 157 с.
4. Мартемьянов В.Ф., Карпова О.В., Емельянов Н.И., Бедина С.А. Активность 5'-нуклеотидазы в эритроцитах крови больных системной склеродермией // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ / под ред. акад. РАМН А.Б. Зборовского. – Вып. XXIII. – Волгоград, 2006. – С. 91–92.
5. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. – М., 1985. – 287 с.
6. Орешников Е.В., Гунин А.Г., Мадьянов И.В., Орешникова С.Ф. Пурины ликвора и крови при беременности // Проблемы репродукции. – 2008. – № 6. – С. 74–80.
7. Сенявина Н.В., Хаустова С.А., Гребенник Т.К., Павлович С.В. Анализ пуриновых метаболитов в сыворотке материнской крови для оценки риска возникновения патологии беременности // Бюл. эксп. биол. и мед. – 2013. – Т. 155, № 5. – С. 635–638.
8. Хафиз Эйса Сибхан Азраг. Клинико-патогенетическое значение исследования активности ксантинооксидазы, ксантиндегидрогеназы, 5''-нуклеотидазы в лизатах лимфоцитов, эритроцитов и плазме крови у больных системной красной волчанкой: дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2009. – 210 с.
9. Хоролец Е.В., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Кательницкая Л.И. Особенности пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда // Рациональная фармакотерапия в фармакологии. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 42–47.
10. Bak M.I., Ingwall J.S. Acidosis during ischemia promotes adenosine triphosphate resynthesis in postischemic rat heart. In vivo regulation of 5'-Nucleotidase // J. Clin. Invrst. – 1994. – Vol. 93, № 1. – P. 40–49.
11. Betz A.L., Randall J., Martz D. Xanthine oxidase is not a major source of free radicals in focal cerebral ischemia // Am. J. Physiol. – 1991. – Vol. 260, № 2, Pt 2. – P. H563–H568.
12. Frederiks W.M., Marx F., Kooij A. The effect of ischaemia on xanthine oxidase activity in rat intestine and liver // Int. J. Exp. Pathol. – 1993. – Vol. 74, № 1. – P. 21–26.
13. Gatruli E., Aten R.F., Behrman H.R. Inhibition of gonadotropin action and progesterone synthesis by xanthine oxidase in rat luteal cells // Endocrinologi. – 1991. – Vol. 12, № 5 – P. 2252–2258.
14. Goldberg D.M., Belfield A. Reciprocal relationship of alkaline phosphatase and 5-Nucleotidase in human bone // Nature. – 1974. – Vol. 247, № 5439. – P. 286–288.

References

1. Zilva J.F., Pannell P.R. *Klinicheskaja himija v diagnostike i lechenii* [Clinical chemistry in diagnosis and treatment]. Moscow: Medicine, 1988. pp. 408–417.
2. Karpova O.V., Fofanova N.A., Martemyanov V.F. *Aktual'nye problemy sovremennoj revmatologii: sb. nauch. rabot* [pod red. akad. RAMN A.B. Zborovskogo]. Vyp. XXIII. [Actual problems of modern rheumatology: Sat scientific. work [ed. Acad. RAMS AB Zborowski]. MY. XXIII]. Volgograd, 2006. pp. 65–66.
3. Karpova O.V. *Kliniko-diagnosticheskoe zhanichenie issledovanija aktivnosti 5-nukleotidazy, ksantinoksidazy, ksantindegidenazy v lizatah limfocitov, jericitocitov i plazme krovi bol'nyh sistemnoj sklerodermiej*. [Clinical and diagnostic value of research activity of the 5-nucleotide-oxidase, xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase in lysates of lymphocytes, red blood cells and blood plasma of patients with systemic sclerosis.]. Dis of the cand. of med. scien. Volgograd, 2007. pp. 157.
4. Martemyanov I.V., Karpova O.V., Emelyanov N.I., Bedina S.A. *Aktual'nye problemy sovremennoj revmatologii: sb. nauch. rabot* [pod red. akad. RAMN A.B. Zborovskogo]. Vyp. XXIII [Actual problems of modern rheumatology: Sat scientific. work [ed. Acad. RAMS AB Zborowski]. MY. XXIII]. Volgograd, 2006. pp. 91–92.
5. Nasonova V.A., Sigidin Ya.A. *Patogeneticheskaja terapija revmaticheskikh zabolevanij* [Pathogenetic therapy of rheumatic diseases]. Moscow, 1985. pp. 287.
6. Oreshnikov E.V., Gunin A.G., Madyanov I.V., Oreshnikova S.F. *Reproduction problems*, 2008, no. 6, pp. 74–80.
7. Senyavina N.V., Khaustova S.A., Grebennik T.K., Pavlovich S.V. *Newslet. exper. biol. and med.*, 2013, Vol. 155, no. 5, pp. 635–638.
8. Khafiz Azrag. *Kliniko-patogeneticheskoe zhanichenie issledovanija aktivnosti ksantinoksidazy, ksantindegidenazy, 5''-nukleotidazy v lizatah limfocitov, jericitocitov i plazme krovi u bol'nyh sistemnoj krasnoj volchankoj* [Clinico-pathogenetic significance of active research – STI xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, 5''-nucleotidase in lysates of lymphocytes, red blood cells and plasma in patients with systemic lupus erythematosus]. Dis of the cand. of med. scien.. Volgograd, 2009, pp. 210.
9. Khorolets E.V., Khaisheva L.A., Shlyk S.V., Katelnitskaya L.I. *Ration. Pharmacoth. in pharmacol.*, 2010, Vol. 6, no. 1, pp. 42–47.
10. Bak M.I., Ingwall J.S. *J. Clin. Invrst*, 1994, Vol. 93, no. 1, pp. 40–49.
11. Betz A.L., Randall J., Martz D. *Am. J. Physiol*, 1991, Vol. 260, no. 2, pt. 2, pp. H563–H568.
12. Frederiks W.M., Marx F., Kooij A. *Int. J. Exp. Pathol.* – 1993, Vol. 74, no. 1, pp. 21–26.
13. Gatruli E., Aten R.F. *Endocrinologi*, 1991, Vol. 12, no. 5, pp. 2252–2258.
14. Goldberg D.M., Belfield A. *Nature*, 1974, Vol. 247, no. 5439, pp. 286–288.

Рецензенты:

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией биофизики рака Ростовского научно-исследовательского онкологического института, г. Ростов-на-Дону;
Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.
Работа поступила в редакцию 30.04.2014.

УДК 616.12-07

ДИСПЕРСИОННЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ НИЗКОАМПЛИТУДНЫХ КОЛЕБАНИЙ КАРДИОЦИКЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Краева Н.В., Макарова В.И., Макаров А.И.

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, e-mail: YaNV-1985@yandex.ru

Для оценки дисперсионных отклонений низкоамплитудных колебаний кардиоцикла при артериальной гипертензии (АГ) у детей подросткового возраста использовали дисперсионное картирование ЭКГ. Под наблюдением находился 81 пациент с синдромом АГ. Группу контроля составили 50 здоровых детей без клинических признаков вегетативной дисфункции и факторов риска по развитию АГ. По результатам дисперсионного анализа низкоамплитудных колебаний кардиоцикла оценивали соотношение нормальных и патологических значений кода детализации у подростков с различной стадией формирования АГ. Патологические значения деполаризации левого предсердия (G2) в сочетании с отклонениями от нормы деполаризации левого желудочка (G4) и/или признаками гипертрофии левого желудочка (G9) являются прогностически неблагоприятным признаком в отношении формирования АГ и признаков поражения органов-мишеней.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, код детализации, дисперсионное картирование ЭКГ, Кардиовизор-06с, подростки

LOW-AMPLITUDE DISPERSION OF DEVIATIONS OSCILLATIONS OF CARDIOCYCLE DURING ARTERIAL HYPERTENSION IN ADOLESCENT CHILDREN

Kraeva N.V., Makarova V.I., Makarov A.I.

Northern State Medical University, Arkhangelsk, e-mail: YaNV-1985@yandex.ru

We used the dispersion mapping of electrocardiography (ECG) to assess the low-amplitude dispersion of deviations oscillations of cardiocycle in adolescent with arterial hypertension (AH). We observed 81 patients with the syndrome of AH. The control group included of 50 healthy children without clinical signs of autonomic dysfunction and factors risk of arterial hypertension. We evaluated the ratio of normal and pathological values code of detail in adolescents with different stages of formation AH based on the results of dispersion mapping of ECG. Pathological values of left atrial depolarization (G2) in combination with abnormalities of left ventricular depolarization (G4) and/or signs of left ventricular hypertrophy (G9) is unfavorable prognostic sign in regard to the formation of hypertension.

Keywords: arterial hypertension, the code of detail, the dispersion mapping of ECG, Kardiovisor-06c, adolescent

Не вызывает сомнений актуальность проблемы артериальной гипертензии у детей подросткового возраста, поскольку, как известно, причины заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) у взрослых лежат именно в детском возрасте [1, 8].

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы при различных заболеваниях в кардиологии широко используются различные функциональные методы диагностики (ЭКГ, Эхо-КГ, СМАД и др) [6], с помощью которых можно выявить только необратимые последствия длительного воздействия высокого артериального давления на организм (например, признаки гипертрофии левого желудочка). Возможности диагностики доклинических изменений функционального состояния ССС при артериальной гипертензии у детей подросткового возраста с использованием экономически эффективных методов представлены единичными работами [2, 7].

Одним из методов ранней диагностики функциональных изменений ССС является метод дисперсионного анализа низкоампли-

тудных колебаний временных интервалов кардиоцикла PQRS (аппарат «Кардиовизор-06с»), так как дисперсионные характеристики при возникновении отклонений от нормы начинают изменяться раньше, чем отклонения, появляющиеся на стандартной ЭКГ.

Цель исследования. Выявить особенности дисперсионных отклонений низкоамплитудных колебаний кардиоцикла при артериальной гипертензии у детей подросткового возраста с использованием прибора «Кардиовизор-06с».

Материал и методы исследования

Под наблюдением находился 81 пациент с синдромом артериальной гипертензии (АГ), из них 29 детей с синдромом вегетативной дисфункции по симпатикотоническому типу (СВД) и 54 подростка с установленным диагнозом артериальной гипертензии (25 человек с лабильной АГ и 27 – стабильной АГ). В качестве группы контроля обследованы 50 здоровых детей, не имеющих клинических признаков вегетативной дисфункции и факторов риска по развитию АГ. Возраст пациентов от 12 до 18 лет; распределение по полу – равномерное. Всем детям проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с общепринятой

схемой. В качестве дополнительной компоненты скрининга с помощью прибора «Кардиовизор-06с» осуществлялась оценка кода детализации (рисунок), который отражает степень выраженности и локализацию электрофизиологических нарушений в миокарде предсердий и желудочков в фазы де- и реполяризации (G1-G7), наличие внутрисердечных блокад (G8) и признаков гипертрофии желудочков (G9). Значения равные 0, свидетельствуют о норме дисперсионных отклонений в соответствующем участке миокарда; обозначения S и L соответствуют отклонениям дисперсионных характеристик в пределах нормы. Значения больше или равные 1 указывают на наличие и степень выраженности электрофизиологических нарушений в миокарде предсердий и желудочков [5].



Пример кода детализации

Для математической обработки результатов использовали пакет стандартных статистических программ для медико-биологических исследований. При описании качественных данных мы использовали доли с 95% доверительным интервалом – % (95% ДИ) для определения частоты встречаемости признака в генеральной совокупности, который высчитывали по методу Вальда [3]. Анализ качественных данных проводился с использованием теста Хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ значений кода детализации с клинико-инструментальными данными проводился с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r ; p). Достоверными считали различия при $p < 0,05$ [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Наибольшая доля наличия отклонений в деполяризации правого предсердия (G1) выявлена в группе подростков с артериальной гипертензией (включает в себя лабильную и стабильную АГ) – 42,3% (28,5–56,1). В группе пациентов с СВД патологические значения G1 в коде детализации отмечались у 37,9% (19,4–56,4) пациентов, в контрольной группе – у 38,0% (24,2–51,8) детей подросткового возраста. Статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявлено.

Наибольшая доля патологических значений деполяризации левого предсердия (G2) отмечалась в группе пациентов с СВД – 48,3% (29,2–67,4). В остальных группах доля наличия отклонений в деполяризации левого предсердия (G2) была примерно одинакова: с артериальной гипертензией (включающая в себя лабильную и стабильную АГ) – 28,8% (16,2–41,4); здоровые дети – 28,0% (15,4–40,6). Статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявлено. Однако если

проанализировать структуру нормальных и патологических значений G2 в группе со стабильной АГ с объединенной группой (пациенты с СВД и лабильной АГ), то очевидно, что патологические значения деполяризации левого предсердия встречаются достоверно чаще в группе пациентов с СВД и лабильной АГ (44,4%), чем в группе со стабильной АГ – 18,5% ($\chi^2 = 5,26$; $df = 1$; $p < 0,05$). Это позволяет нам предположить, что на начальной стадии формирования АГ у подростков появляются признаки нарушения деполяризации левого предсердия (G2), которые нивелируются к стадии сформированной стабильной АГ. Выявлена значительная положительная корреляционная связь между отклонениями в деполяризации левого предсердия (G2) и отклонениями в деполяризации правого предсердия (G1) – $r = 0,72$; $p < 0,001$.

Наибольшая доля патологических значений деполяризации правого желудочка (G3) отмечена в группе пациентов с АГ (включает в себя лабильную и стабильную АГ) – 15,4% (5,3–25,5). Наименьшая доля отклонений в деполяризации правого желудочка (G3) выявлена у детей подросткового возраста с СВД – 3,4% (0–9,7). В контрольной группе у 8,0% (0,4–15,6) подростков фиксировались патологические значения G3. Статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявлено.

Наибольшая доля патологических значений деполяризации левого желудочка (G4) отмечена в группе с артериальной гипертензией (включает в себя лабильную и стабильную АГ) – 9,6% (1,4–17,8). В контрольной группе у 4,0% (0–9,6) подростков фиксировались отклонения в деполяризации левого желудочка (G4). В группе пациентов с СВД патологических значений G4 не выявлено. Статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявлено. Однако если проанализировать структуру нормальных и патологических значений G4 в группе со стабильной АГ с объединенной группой (пациенты с СВД и лабильной АГ), то мы получим, что патологические значения деполяризации левого желудочка встречаются достоверно чаще в группе пациентов со стабильной АГ (14,8%), чем в группе пациентов с СВД и лабильной АГ – 1,9% ($\chi^2 = 5,22$; $df = 1$; $p < 0,05$). Это позволяет нам предположить, что при стабильной АГ у детей подросткового возраста появляются признаки нарушения деполяризации левого желудочка (G4) по результатам дисперсионного анализа низкоамплитудных колебаний кардиоцикла.

Кроме того, выявлены слабые положительные корреляционные связи между сте-

пенью артериальной гипертензии (от СВД к стабильной АГ) и патологическими значениями деполяризации левого желудочка (G4); $r = 0,25$; $p < 0,05$. Обнаружена средняя положительная корреляционная связь между отклонениями в деполяризации правого желудочка (G3) и патологическими значениями деполяризации левого желудочка (G4); $r = 0,39$; $p < 0,001$.

Наибольшая доля патологических значений реполяризации правого желудочка (G5) выявлена в группе пациентов с АГ – 23,1% (11,4–34,8). В контрольной группе отклонения в реполяризации правого желудочка (G5) отмечались у 16,0% (5,5–26,5); у пациентов с СВД – 6,9% (0–16,5). Статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявлено. Определена средняя положительная корреляционная связь между отклонениями в деполяризации правого желудочка (G3) и патологическими значениями реполяризации правого желудочка (G5); $r = 0,36$; $p < 0,05$.

Патологические значения реполяризации левого желудочка (G6) встречаются достоверно чаще в группе с артериальной гипертензией – 19,2% (8,1–30,3), чем в группе с СВД – 3,4% (0–10,4); $\chi^2 = 3,95$; $df = 1$; $p < 0,05$. Если выделить из группы с АГ пациентов с лабильной АГ, то получим статистически достоверное преобладание патологии в реполяризации левого желудочка в группе с лабильной АГ (28,0%), чем у здоровых детей подросткового возраста – 10,0% ($\chi^2 = 4,02$; $df = 1$; $p < 0,05$).

При корреляционном анализе выявлена значительная положительная корреляционная связь между отклонениями в реполяризации правого желудочка (G5) и патологическими значениями реполяризации левого желудочка (G6); $r = 0,77$; $p < 0,001$. Отмечается сильная положительная корреляционная связь между отклонениями в деполяризации правого желудочка (G3) и патологией

в реполяризации левого желудочка (G6); $r = 0,55$; $p < 0,001$.

При анализе соотношения нормальных и патологических значений дисперсионных характеристик симметрии деполяризации желудочков (G7) у подростков с АГ и здоровых детей статистически значимых различий не выявлено. Наибольшая доля отклонений в симметрии деполяризации желудочков (G7) отмечалась в группе пациентов с АГ (включает в себя лабильную и стабильную АГ) – 36,5% (23,0–50,0). В группе подростков с СВД патологические значения дисперсионных характеристик симметрии деполяризации желудочков (G7) выявлены у 27,6% (10,6–44,6); в контрольной группе – у 26,0% (13,5–38,5).

Выявлены средние положительные корреляционные связи между отклонениями в реполяризации правого желудочка (G5) и отклонениями дисперсионных характеристик симметрии деполяризации желудочков (G7); $r = 0,44$; $p < 0,001$; между патологическими значениями реполяризации левого желудочка (G6) и признаками асимметрии деполяризации желудочков (G7); $r = 0,41$; $p < 0,001$.

Патологические значения дисперсионных характеристик внутрижелудочковых блокад (G8) отмечались лишь у 1 пациента (1,9%) из группы с артериальной гипертензией (включает в себя лабильную и стабильную АГ). Отклонений в дисперсиях, характеризующих наличие внутрижелудочковых блокад, в группе детей подросткового возраста с СВД и в контрольной группе не отмечалось. Статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявлено.

Соотношение нормальных и патологических дисперсионных характеристик гипертрофии желудочков (G9) у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией и контрольной группой представлено в таблице.

Соотношение нормальных и патологических дисперсионных характеристик гипертрофии желудочков (G9)

Группа	Нормальные значения G9		Патологические значения G9	
	Абс. ч.	% (95% ДИ)	Абс. ч.	% (95% ДИ)
СВД ($n = 29$)	17	58,6% (39,9–77,3)	12	41,4% * (22,7–60,1)
Лабильная и стабильная АГ ($n = 52$)	33	63,5% (50,0–77,0)	19	36,5% * (23,0–50,0)
Контрольная группа ($n = 50$)	47	94,0% (86,8–100,0)	3	6,0% (0–13,2)

Примечание. * $p < 0,001$.

Отклонения в дисперсионных характеристиках гипертрофии желудочков (G9) достоверно чаще встречались в группе с СВД – 41,4% (22,7–60,1), чем в контрольной группе – 6,0% (0–13,2); $\chi^2 = 14,94$; $df = 1$; $p < 0,001$. Патологические значения G9 достоверно чаще встречались в группе с лабильной и стабильной АГ – 36,5% (23,0–50,0), чем в контрольной группе – 6,0% (0–13,2); $\chi^2 = 14,05$; $df = 1$; $p < 0,001$.

При корреляционном анализе выявлена средняя положительная корреляционная связь между отклонениями в деполяризации левого желудочка (G4) и признаками гипертрофии желудочков (G9); $r = 0,44$; $p < 0,001$.

Заключение

Дисперсионный анализ низкоамплитудных колебаний кардиоцикла может быть использован в качестве экономически эффективного и доступного метода выявления доклинических изменений в функциональном состоянии ССС у подростков с синдромом артериальной гипертензии. Патологические значения деполяризации левого предсердия (G2) в сочетании с отклонениями от нормы деполяризации левого желудочка (G4) и/или признаками гипертрофии левого желудочка (G9) являются прогностически неблагоприятным признаком в отношении формирования артериальной гипертензии и признаков поражения органов-мишеней (гипертрофии левого желудочка). В случае выявления у детей старше 12 лет вышеописанных особенностей кода детализации при скрининговом обследовании с использованием дисперсионного картирования ЭКГ необходимо углубленное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование и консультация детского кардиолога (с результатами самостоятельного мониторинга уровня артериального давления в течение двух недель).

Список литературы

1. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Артериальная гипертензия и гипотензия // *Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей*: В 2 т. – М.: Медицина, 1987. – Т.2. – С. 136–196.
2. Вишнякова Н.А. Возможности метода дисперсионного картирования ЭКГ для оценки распространенности сердечно-сосудистой и общей патологии при скрининговом обследовании населения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 22 с.
3. Гржибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей // *Экология человека*. – 2008. – № 5. – С. 57–60.
4. Гржибовский А.М. Корреляционный анализ // *Экология человека*. – 2008. – № 9. – С. 50–60.

5. Кательницкая Л.И. Неинвазивные методы скрининговой диагностики хронических неинфекционных заболеваний: учебное пособие для врачей / Л.И. Кательницкая, С.Е. Глова, Л.А. Хаишева, В.Н. Браженский. – Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО РостГМУ Росздрава, 2008. – 51 с.: 34 ил.

6. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии / под ред. М.А. Школьниковой, Е.И. Алексеевой. – М.: Ассоциация детских кардиологов России, 2011. – 512 с.

7. Краева Н.В., Макарова В.И., Макаров А.И. Интегральная составляющая variability сердечного ритма при артериальной гипертензии у детей подросткового возраста // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/116-12585> (дата обращения: 01.04.2014).

8. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. – М.: ИД Медпрактика-М., 2005. – 536 с.

References

1. Belokon N.A., Kuberger M.B. Arterialnaja gipertenzija i gipotenzija [Arterial hypertension and hypotension]. *Bolezni serdca i sosudov u detej* [Diseases of the heart and blood]. – Moscow, 1987. P. 2. pp. 136–196.
2. Vishnjakova N.A. Vozmozhnosti metoda dispersionnogo kartirovanija EKG dlja ocenki rasprostranennosti serdechno-sosudistoj i obshhej patologii pri skringovom obsledovanii naselenija (kand. dis.) [Possibilities of ECG dispersion mapping to assess the prevalence of cardiovascular and general pathology of the population by screening (Candidate Thesis)]. Moscow, 2009, 22 p.
3. Grzhibovskiy A.M. Doveritelnye intervaly dlja chastot i dolej [Confidence intervals for frequency and proportion] // *Ekologija cheloveka*. 2008, no. 5, pp. 57–60.
4. Grzhibovskiy A.M. Korreljatsionnyj analiz [The correlation analysis] // *Ekologija cheloveka*. 2008, no. 9, pp. 50–60.
5. Katelnickaja L.I., Glova S.E., Haisheva L.A., Brazhenskij V.N. Neinvazivnye metody skringovoy diagnostiki hronicheskikh neinfekcionnyh zabolovanij [Noninvasive methods screening diagnosis of chronic non-communicable diseases]. Rostov on don, 2008. 51 p.
6. Klinicheskie rekomendacii po detskoj kardiologii i revmatologii [Clinical practice guidelines in pediatric cardiology and rheumatology]. Ed. M.A. Shkolnikova, E.I. Alekseeva. Moscow, 2011, 512 p.
7. Leonteva I.V. Lekcii po kardiologii detskogo vozrasta [Lectures on pediatric cardiology]. Moscow, 2005, 536 p.
8. Kraeva N.V., Makarova V.I., Makarov A.I. Integralnaja sostavljajushaja variablnosti serdechnogo ritma pri arterialnoy gipertenzii u detej podrostkovogo vozrasta [The integral component of heart rate variability during arterial hypertension in adolescent children]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*, 2014, no. 2, available at: www.science-education.ru/116-12585.

Рецензенты:

Попов В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины и внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск;

Волокитина Т.В., д.б.н., профессор Института педагогики и психологии Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова, г. Архангельск.

Работа поступила в редакцию 13.04.2014.

УДК 612.67 + 616.33-002.5

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР

Крулевский В.А.

*Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН,
Санкт-Петербург, e-mail: info@gerontology.ru*

В статье изложены данные о клинико-морфологических особенностях хронического гастрита при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр у больных разных возрастных групп. При этом использовались специальные методы оценки кислотообразующей функции желудка, фиброгастроуденоскопия (ФГДС), цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое и электронномикроскопическое исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, иммунологическое исследование с определением антител IgG–EA–EBV и IgM–NA–EBN, микроядерный тест. Полученные результаты показали, что у инфицированных лиц пожилого возраста чаще, чем у больных среднего возраста, отсутствовала регенерация донного эпителия и реже выявлялась слабая степень его регенерации. Значительный уровень регенерации донного эпителия не зафиксирован ни у одного больного. Показано, что у лиц среднего возраста в антральном отделе желудка реже, чем у неинфицированных, отмечалась слабая степень фиброза стромы и чаще – умеренная степень фиброза, как в теле, так и в антральном отделе желудка. У инфицированных пожилых слабая степень фиброза в антральном отделе желудка встречалась достоверно реже, а умеренная – чаще, чем у неинфицированных. Кроме того, выраженный фиброз в теле желудка у пожилых лиц при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр отмечался чаще, чем у неинфицированных. По ультраструктурным данным, для данной инфекции в слизистой оболочке желудка характерна выраженная плазматическая инфильтрация, активация плазматических клеток, нарушение клеточного обновления эпителиальных клеток, разрушение апикальной мембраны париетальных клеток, нарушение эндотелия сосудов и усиление коллагеногенеза.

Ключевые слова: пожилые, гериатрия, гастроэнтерология, гастрит

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC GASTRITIS IN DIFFERENT AGE GROUPS WITH THE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

Krulevskij V.A.

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, e-mail: info@gerontology.ru

The article describes the data about clinico-morphological features of chronic gastritis with infection with Epstein-Barr virus in patients of different age groups. Using special methods of evaluation function of stomach acid, gastroduodenoscopy, cytological, histological, immunohistochemical and studies of the stomach mucosa biopsy, the immunological study of antibodies of IgG-IgM and EBV-EA-NA-EBN, the MN test. The results showed that older people were more likely than middle-aged patients there was no regeneration of epithelial and less bottom revealed a weak degree of regeneration. A significant level of regeneration of bottom of the epithelium is not fixed at one. The middle-aged persons in the antrum of the stomach department less frequently than uninfected, the weak level of stromal fibrosis and more-moderate degree of fibrosis, both in the body and antrum department of a stomach. In infected older weak degree of fibrosis in the antrum of the stomach division met certain rarer, but moderate is more likely than the non-infected. In addition, expressed in the body of the stomach with fibrosis of the elderly with Epstein-Barr virus infection occurred more frequently than uninfected. The ultrastructural data for this infection in the lining of the stomach is characterized by pronounced plasmacytoid by infiltration, activation of the plasma cells, the cell renewal of epithelial cells, the destruction of the apical membrane of parietal cells, vascular endothelium and activator.

Keywords: elderly, geriatrics, gastroenterology, gastritis

Актуальность темы обусловлена чрезвычайно высокой инфицированностью населения герпесвирусами. В связи с увеличением продолжительности жизни и большому количеству случаев инфицирования в среднем возрасте увеличивается доля пожилых людей, имеющих герпес-инфекцию [2, 4]. Считается, что на территории России и СНГ различными формами герпес-вирусов ежегодно инфицируется около 20 млн человек [1, 3, 4]. Вызываемые герпесвирусами заболевания входят не только в число наиболее распространенных, но и в число плохо контролируемых инфекций человека. Характерно длительное сохранение герпесвирусов в организме в виде латентной инфекции, ко-

торая может активироваться при ослабленном иммунитете даже через десятки лет [4]. Это обуславливает трудности диагностики и антивирусного лечения.

Описаны воспалительные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при инфицировании вирусами простого герпеса 1 и 2 типов, Herpes-zoster, герпесвирусом 4 типа – вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) [6, 7] и цитомегаловирусом [7, 8]. Показано воздействие вирусов на неопластическую трансформацию в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [6, 7, 8]. В то же время патогенетические механизмы влияния герпесвирусов на слизистую оболочку желудка, морфологические

и клинико-функциональные особенности хронического гастрита вирусной и смешанной вирусно-бактериальной этиологии во взаимосвязи с возрастными изменениями мало изучены.

Потребности комплексного лечения обуславливают необходимость точной этиологической диагностики поражений желудка. Требуется новая медицинская технология, способная решить проблему дифференциальной диагностики герпесвирусных инфекций различных тканей, в т.ч. органов пищеварения.

Кроме того, изучение возрастзависимых вариантов поражения слизистой оболочки желудка при вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях будет способствовать оптимизации методов лечения и увеличению качества помощи и качества жизни людей пожилого возраста.

Цель исследования – охарактеризовать клинико-морфологические особенности хронического гастрита у лиц пожилого возраста, инфицированных вирусами Эпштейна – Барр.

Материалы и методы исследования

Методы исследования включали в себя традиционные и специальные методы гастроэнтерологического обследования: методы оценки кислотообразующей функции желудка, фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое и электронномикроскопическое исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась на персональном компьютере IBM PC (Intel Pentium-III), Windows Millennium с помощью программных средств и пакета Statistica for Windows Version 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-anamnestическое обследование не выявило клинической картины

острого инфекционного заболевания ни у одного обследуемого. Независимо от наличия антигенов вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) в слизистой оболочке желудка в анамнезе у лиц среднего и пожилого возраста одинаково часто отмечались частые острые респираторные заболевания (33,3–50% обследованных, $p > 0,05$), жалобы на слабость, утомляемость и головные боли (60–92%, $p > 0,05$). У 1 из ВЭБ инфицированных пациентов среднего возраста отмечался длительный субфебрилитет, среди лиц среднего возраста, не инфицированных ВЭБ, и пожилых больных с субфебрилитетом не было, $p > 0,05$. В то же время у ВЭБ-инфицированных лиц среднего возраста достоверно чаще, чем у неинфицированных ВЭБ диагностированы хронический тонзиллит (50 и 16,6%, $p < 0,05$), гепатомегалия (22,8 и 0%, $p < 0,05$), микрополиадения (16,7 и 0%, $p < 0,05$). Частота гепатомегалии, микрополиадении и хронического тонзиллита у пожилых больных не зависела от инфицированности ВЭБ.

У всех больных клиническая картина, характер кислотообразования при НР-негативном хроническом гастрите не зависели от инфицированности ВЭБ.

В то же время у ВЭБ-инфицированных лиц пожилого возраста чаще, чем у ВЭБ-инфицированных больных среднего возраста отсутствовала регенерация донного эпителия и реже выявлялась слабая степень его регенерации. Значительный уровень регенерации донного эпителия не зафиксирован ни у одного больного.

Помимо изменений регенерации фовеолярного и шеечного эпителия при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр, изучен характер стромально-эпителиальных перестроек в желудочном эпителии у пациентов с ВЭБ-инфекцией (табл. 1).

Таблица 1

Клубление желез в желудочном эпителии у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом в разных возрастных группах

Группы	Степень выраженности клубнения желез	ВЭБ «+» (%)		Вирусов нет (%)	
		Средний возраст ($n = 35$)	Пожилые ($n = 12$)	Средний возраст ($n = 15$)	Пожилые ($n = 12$)
Средний возраст	отсутствует	54,3	40	40	46,7
	слабое	20*	20*	60*	46,7*
	умеренное	25,7*	40*	0%*	6,6*
Пожилые	отсутствует	41,7*	33,3*	8,3*	75*
	слабое	16,6	8,3*	91,7	25*
	умеренное	41,7*	58,4*	0*	0*

Примечание. * – $p < 0,05$.

У ВЭБ-инфицированных больных среднего возраста и в теле, и в антральном отделе желудка достоверно реже, чем у неинфицированных, регистрировалась слабая степень клубнения желез и достоверно чаще – умеренная степень их клубнения. У ВЭБ-инфицированных пожилых в обоих отделах желудка реже, чем у неинфицированных было выявлено клубнение желез, чаще наблюдалась умеренная степень и реже – слабая степень клубнения желез, преимущественно в антральном отделе желудка. Выявленного клубнения же-

лез не отмечено ни у одного обследованного больного.

Помимо этого, в теле желудка при ВЭБ-инфицировании достоверно чаще, чем при отсутствии вируса в слизистой оболочке, у лиц среднего возраста (42,8 и 13,3%, $p < 0,05$) и у пожилых пациентов (41,7 и 8,3%, $p < 0,05$) отмечалась пилоризация фундальных желез.

Частота атрофических изменений у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом изучена в разных возрастных группах и представлена в табл. 2.

Таблица 2

Частота атрофических изменений у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом в разных возрастных группах

Группы	ВЭБ «+» (%) Средний возраст ($n = 35$) Пожилые ($n = 12$)				Вирусов нет (%) Средний возраст ($n = 15$) Пожилые ($n = 12$)			
	тело		анtrum		тело		анtrum	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Средний возраст		3,8		16,8*	0	0		6,6*
Пожилые		91,7*		83,3*		41,7*		41,7*

Примечание. * – $p < 0,05$.

Как следует из представленных данных, атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка при ВЭБ-инфекции у лиц среднего возраста встречалась чаще, чем при отсутствии инфекции, а у ВЭБ-инфицированных пожилых достоверно чаще выявлялась атрофия как в теле, так и в антральном отделе желудка. Помимо атрофии, при ВЭБ-инфекции достоверно чаще в фундальном отделе желудка выявлялась гипертрофия париетальных клеток, как у больных среднего возраста (62,8%, $p < 0,01$), так и у пожилых (66,6%, $p < 0,01$).

Наличие и характер кишечной метаплазии в слизистой оболочке у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом в разных возрастных группах представлены в табл. 3. Кишечная метаплазия при НР-неассоциированном хроническом гастрите встречалась чаще у пожилых, причем у ВЭБ-инфицированных преобладала толстокишечная метаплазия. Дисплазия эпителия антрального отдела желудка отмечена только у трех пожилых больных с ВЭБ-инфекцией, в теле желудка дисплазия не выявлена ни у одного пациента.

Таблица 3

Кишечная метаплазия в слизистой оболочке у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом в разных возрастных группах

Группы	Тип кишечной метаплазии	ВЭБ «+» (%) Средний возраст ($n = 35$) Пожилые ($n = 12$)		Вирусов нет (%) Средний возраст ($n = 15$) Пожилые ($n = 12$)	
		тело	анtrum	тело	анtrum
		Средний возраст	отсутствует	100	100
Пожилые	отсутствует	50	58,4	91,7	91,7
	тонкокишечная (полная)	16,7	8,3	8,3	8,3
	толстокишечная (неполная)	33,3*	33,3*	0*	0*

Примечание. * – $p < 0,05$.

Сравнительное исследование наличия и характера эрозивных изменений в слизистой оболочке желудка у пациентов

с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом проведено в разных возрастных группах (табл. 4).

Таблица 4

Эрозивные изменения в слизистой оболочке у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом в разных возрастных группах

Группы	Характер эрозивных изменений	ВЭБ «+» (%)		Вирусов нет	
		Средний возраст ($n = 35$) Пожилые ($n = 12$)	Средний возраст ($n = 15$) Пожилые ($n = 12$)	Средний возраст ($n = 35$) Пожилые ($n = 12$)	Средний возраст ($n = 15$) Пожилые ($n = 12$)
		тело	анtrum	тело	анtrum
Средний возраст	отсутствует	48,6%*	62,8%	100%*	80%
	единичные	25,7%*	20%	0%*	20%
	множественные	25,7%*	17,2%*	0%*	0%*
Пожилые	отсутствует	25%*	41,7%	83,3%*	58,4%
	единичные	50%*	33,3%	16,7%*	33,3%
	множественные	25%*	25%*	0%*	8,3%*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Сравнительная оценка полученных данных свидетельствует, что у пациентов обеих возрастных групп при инфицировании ВЭБ в теле желудка достоверно реже отсутствуют эрозивные повреждения эпителия и, как правило, выявляются единичные эрозии. При этом множественные эрозии достоверно чаще выявляются у ВЭБ-инфицированных пациентов обеих возрастных групп, как в теле, так и в антральном отделе желудка. Многоплановые результаты морфологического исследования слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом с наличием антигенов ВЭБ позволили провести корреляционный анализ между морфологическими и иммуногистохимическими показателями. Корреляционный анализ позволил выявить достоверные положительные корреляционные связи между наличием антигенов ВЭБ в желудочном эпителии и наличием выраженного отека слизистой оболочки желудка, кровоизлияний, микротромбозов в обоих отделах, гиперсекреции слизи в теле желудка, очаговой деструкции желез слизистой тела желудка, пилоризации фундальных желез, гипертрофии париетальных клеток, атрофических и эрозивных изменений в обоих отделах слизистой оболочки желудка, кишечной метаплазии в обоих отделах слизистой, дисплазии в антральном отделе желудка.

Электронномикроскопическое исследование проведено у 3 больных, инфицированных вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) и у трех пациентов без герпесвирусных инфекций. При электронномикроскопическом исследовании у больных, в слизистой оболочке которых были выявлены антигены ВЭБ, имелись отличительные особенности. В эпителии многие секреторные клетки содержали небольшое количество

секрета. В некоторых клетках секрет был представлен мелкими гранулами со светлым содержимым. Сами клетки в некоторых железах были уплощены. Их ядра были вытянуты вдоль базальной мембраны, а секрет в таких клетках нередко располагался в ее апикальной и базальной частях. В цитоплазме клеток с небольшим содержанием секрета и в добавочных клетках содержались мелкие округлые или удлинённые митохондрии, узкие канальцы гранулярной цитоплазматической сети, полисомы, встречались миелоноподобные структуры. В эндокринных клетках типа ECL отмечались набухшие митохондрии. Parietalные клетки у пациентов, инфицированных ВЭБ, как правило, находились в функционально активном состоянии, в их цитоплазме были видны вакуолярно расширенные канальцы гранулярной цитоплазматической сети, лизосомы и миелоноподобные структуры. В некоторых клетках были видны крупные цитосомы и участки цитоплазмы, содержащие мелкогранулярное вещество. В некоторых париетальных клетках, образующих внутриклеточный каналец на границе с секреторной клеткой плазматическая мембрана, обращенная в просвет канальца, была разрушена, как при аутоиммунном гастрите. Собственная пластинка слизистой оболочки содержала многочисленные плазматические клетки в состоянии повышенной функциональной активности. От их цитоплазмы отделялись многочисленные иммуноглобулиновые комплексы. У всех ВЭБ-инфицированных больных в собственной пластинке слизистой оболочки желудка встречались довольно толстые пучки коллагеновых волокон. В капиллярах наблюдались структурные изменения в эндотелиальных клетках. Их цитоплазма в некоторых капиллярах выглядела набухшей,

митохондрии были в состоянии набухания, а некоторые из них с явлениями деструкции. Встречались немногочисленные тучные клетки.

Выводы

Таким образом, у ВЭБ-инфицированных лиц среднего возраста в антральном отделе желудка реже, чем у неинфицированных, отмечалась слабая степень фиброза стромы и чаще – умеренная степень фиброза, как в теле, так и в антральном отделе желудка. У ВЭБ-инфицированных пожилых слабая степень фиброза в антральном отделе желудка встречалась достоверно реже, а умеренная – чаще, чем у неинфицированных. Кроме того, выраженный фиброз в теле желудка у пожилых лиц при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр отмечался чаще, чем у неинфицированных. По ультраструктурным данным, для ВЭБ-инфекции в слизистой оболочке желудка характерна выраженная плазматическая инфильтрация, активация плазматических клеток, нарушение клеточного обновления эпителиальных клеток, разрушение апикальной мембраны париетальных клеток, нарушение эндотелия сосудов и усиление коллагеногенеза.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит // Академический медицинский центр. – 1993. – С. 222, 265–280.
2. Баринский И.Ф., Игубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес (этиология, диагностика, лечение). – М., 1986. – С. 351.
3. Богданова О.М., Пашченко И.Г. Клинико-морфологическая характеристика хронического гастрита у больных пожилого и старческого возраста с анемическим синдромом // Клиническая геронтология. – 2004. – № 7. – Т. 10. – С. 15–18.
4. Гаранжа Т.А., Филатов Ф.П. Диагностика инфекций, вызванных вирусом Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом в гематологическом стационаре // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. – М., 2004. – 124 с.
5. Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 6–11.
6. Tajima M., Komuro M., Okinaga K. Establishment of Epstein-Barr virus-positive human gastric epithelial cell lines // Jpn. J. Cancer Res. – 1998. – Vol. 89. – № 3. – P. 262–268.

7. Takasaka N., Tajima M., Okinaga K. et al. Productive infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-genome-positive epithelial cell lines (GT38 and GT39) derived from gastric tissues // Virology. – 1998. – Vol. 247. – № 2. – P. 152–159.

8. Tokunaga M., Land C.E., Uemura Y., Tokudome T., Tanaka S., Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. Am J Pathol. – 1993. Vol. 143. – P. 1250–1254.

References

1. Aruin L.I., Grigorev P.Ya., Isakov V.A., Yakovenko E.P. Khronicheskyy gastrit (Chronic gastritis) Academic medical center, 1993. pp. 222, 265–280.
2. Barinsky I.F., Igubladze A.K., Kasparov A.A., Grebenuk V.N. Gerpes (etiologia, diagnostika, lechenie) (Herpes (etiology, diagnostic, treatment). Moscow, 1986. pp. 351.
3. Bogdanova O.M., Pashchenko I.G. Kliniko-morfologicheskay charakteristika khronicheskogo gastrita u bolnikh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s anemicheskim sindromom. (Cliniko-pathological characteristic of chronic gastritis at patients in old and elder age with an anemic syndrome). Clinical gerontology. 2004. no. 7. T.10. pp. 15–18.
4. Ganzha T.A., Filatov F.P. Diagnostika infekcy, vizvanych virusom Epshteina-Barr i citomegalovirusom v gematologicheskom stacionare. (Diagnostic of infections, caused by Epstein-Barre virus and cytomegalovirus in hematologic hospital). Actual problem of herpesviral infections. Moscow, 2004. 124 p.
5. Kuskova T.K., Belova E.G. Semeistvo gerpesvirusov na sovremennom etape. (Family of herpesviruses at the present stage). Attending medical doctor. 2004. no. 5. pp. 6–11.
6. Tajima M., Komuro M., Okinaga K. Establishment of Epstein-Barr virus-positive human gastric epithelial cell lines // Jpn. J. Cancer Res. 1998. Vol.89. no. 3. pp. 262–268.
7. Takasaka N., Tajima M., Okinaga K. et al. Productive infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-genome-positive epithelial cell lines (GT38 and GT39) derived from gastric tissues // Virology. 1998. Vol.247. no. 2. pp. 152–159.
8. Tokunaga M., Land C.E., Uemura Y., Tokudome T., Tanaka S., Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. Am J Pathol. 1993. Vol. 143. pp. 1250–1254.

Рецензенты:

Сперанский С.Л., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород;

Иванова М.А., д.м.н., профессор, профессор-консультант многопрофильного клинического медицинского центра «Ваша клиника», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014.

УДК 616.65-002-022-036.12-085:615.33

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЛЕФОКЦИН В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА

¹Кунделеков А.Г., ²Михнюк Е.А., ³Андриянов А.В., ⁴Казмирчук А.В.,
⁵Васильев-Ступальский Е.А., ⁶Каримов М.Ш., ⁷Кузин Г.Г.,
⁸Барашова Л.П., ⁹Бережной А.Г.

¹ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, e-mail: alexmed@newmail.ru;

²КГБУЗ КМБ № 2, Красноярск, e-mail: gb2mihnyuk@yandex.ru;

³ГКБ СМП им. Н.С. Карповича, Красноярск, e-mail: lekar2014@ya.ru;

⁴ГБУЗ ОКБ № 4, Челябинск, e-mail: alfelix@yandex.ru;

⁵Самарский областной КВД, Самара, e-mail: vsea@inbox.ru;

⁶ГБУЗ СГБ № 10, Самара, e-mail: karimov_ms1@mail.ru;

⁷Поликлиническое отделение ГУЗ ГП № 19, Санкт-Петербург, e-mail: kuzing@inbox.ru;

⁸МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», Кемерово, e-mail: mlp@rambler.ru;

⁹Дорожная клиническая больница на станции Красноярск ОАО «РЖД», Красноярск,
e-mail: alekb2008@yandex.ru

Проведена текущая оценка клинической эффективности и переносимости терапии антибактериальным препаратом Лефокцин (левофлоксацин компании Шрея Лайф Саенсиз Пвт.Лтд., Индия) у 134 больных хроническим простатитом в возрасте от 25 до 69 лет, находившихся на амбулаторном лечении по поводу хронического простатита в пяти городах Российской Федерации. Клиническая эффективность препарата Лефокцин по окончании терапии составила $97,0 \pm 1,5\%$. За весь период наблюдения качество жизни значительно улучшилось у всех пациентов. Антибактериальный препарат Лефокцин хорошо переносится больными. Переносимость препарата оценена как отличная у $82,1 \pm 3,3\%$, хорошая – у $11,2 \pm 2,7\%$ больных. Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было. Высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость длительного курса приема препарата и высокое качество жизни больных после курса антибактериальной терапии на сегодняшний день позволяют рекомендовать Лефокцин как антибактериальный препарат для эмпирической терапии хронического простатита.

Ключевые слова: простатит, простатический болевой синдром, антибиотикотерапия, левофлоксацин, резистентность микроорганизмов, качество жизни

EVALUATION OF QUALITY OF LIFE, EFFICACY AND SAFETY OF LEFOXIN IN THE THERAPY FOR CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

¹Kundelekov A.G., ²Mikhnyuk E.A., ³Andriaynov A.V., ⁴Kazmirchuk A.V.,
⁵Vasilev-Stupalskiy E.A., ⁶Karimov M.S., ⁷Kuzin G.G., ⁸Barashova L.P., ⁹Berezhnoy A.G.

¹Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: alexmed@newmail.ru;

²Krasnoyarsk Interregional Hospital № 2, Krasnoyarsk, e-mail: gb2mihnyuk@yandex.ru;

³City Clinical Ambulance, Krasnoyarsk, e-mail: lekar2014@ya.ru;

⁴Regional clinical hospital № 4, Chelyabinsk, e-mail: alfelix@yandex.ru;

⁵Samara regional dermatovenerologic dispensary, Samara, e-mail: vsea@inbox.ru;

⁶City clinical hospital № 10, Samara, e-mail: karimov_ms1@mail.ru;

⁷Polyclinic № 19, Saint-Petersburg, e-mail: kuzing@inbox.ru;

⁸Kemerovo cardiological dispensary, Kemerovo, e-mail: mlp@rambler.ru;

⁹Railway Krasnoyarsk Station Clinical Hospital, Krasnoyarsk, e-mail: alekb2008@yandex.ru

A clinical study of clinical efficacy and tolerability of the antibacterial drug Lefoxin (levofloxacin of the company Shreya Life Sciences PVT.LTD., India) was conducted. The group of 134 patients participated in the study aged from 25 to 69, suffering from chronic prostatitis. Patients had a clinical diagnosis of chronic prostatitis and were on outpatient treatment in five cities of the Russian Federation. Clinical efficacy of Lefoxin was $97,0 \pm 1,5\%$ at the end of therapy. During the monitoring period the quality of life of all subjects significantly improved. The antibacterial drug Lefoxin was well tolerated. Drug tolerance was assessed as excellent at $82,1 \pm 3,3\%$, good – at $11,2 \pm 2,7\%$ of patients. Serious side effects requiring discontinuation of the drug have been reported. Clinical efficacy, tolerability of extended treatment medication and quality of life of patients after a course of antibiotic therapy allow us to recommend Lefoxin as an antibacterial drug for empirical therapy of chronic prostatitis.

Keywords: prostatitis, prostatic pain syndrome, antibacterial therapy, levofloxacin, microorganism resistance, quality of life

Бактериальный простатит – это заболевание, диагностируемое клинически на основании признаков воспаления и инфекции, локализующихся в предстательной железе (ПЖ). В зависимости от длительности симптомов выделяют острый и хронический

простатит (ХП). При ХП симптомы сохраняются более 3 мес. ХП является одним из наиболее распространенных инфекционных воспалительных процессов мочеполовых органов, которым в России страдают от 30 до 58% мужчин трудоспособного возраста. Для данного заболевания характерно длительное, рецидивирующее течение, приводящее к снижению работоспособности и ухудшению половой функции. В пожилом возрасте частота простатита составляет 21,6%, при этом у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы он выявляется практически во всех случаях [2, 7].

Воспалительные заболевания предстательной железы считаются полиэтиологическими и характеризуются мультифакторностью патогенеза. В Европе урологам рекомендуется использовать классификацию, предложенную Национальным институтом по изучению сахарного диабета, заболеваний пищеварительной системы и патологии почек (NIDDK) и Национальным институтом здоровья США (NIH), согласно которой бактериальный простатит с подтвержденным или подозреваемым возбудителем следует отличать от синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) [8, 13].

При воспалительных заболеваниях предстательной железы используется рекомендованный Европейской ассоциацией урологов диагностический минимум, включающий клиническую оценку, общий анализ мочи и культуральное исследование мочи, исключение ЗППП, суточный ритм мочеиспусканий, урофлоуметрию и определение остаточной мочи, 4-стаканную пробу Meares & Stamey и микроскопию секрета предстательной железы. Несмотря на то, что только около 10% пациентов с симптомами простатита «культурально положительны» при исследовании секрета простаты, антибактериальная терапия оказывается эффективной в 40% случаев, что косвенно свидетельствует о значении инфекционного фактора в развитии болезни. Возбудители бактериального простатита с доказанным этиологическим значением: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* [9, 14].

Антибиотики рекомендуются при хроническом бактериальном простатите и могут использоваться в качестве «пробного лечения» при воспалительном СХТБ. Короткий начальный курс антибактериальной терапии (2 недели) является оправданным в большинстве случаев ХП, независимо от предполагаемой изначально категории ХП. То есть даже в случае отсутствия бактериального агента

(ХП категории III, воспалительный СХТБ) в комплексе лечения пациента необходимо предусмотреть 2-недельный курс антибактериальной терапии (предпочтение отдается фторхинолонам – ципрофлоксацину и левофлоксацину, поскольку они обладают выгодными фармакокинетическими свойствами), который может быть продлен в случае положительного эффекта. Применение антибиотиков при воспалительном СХТБ оправдано потому, что в данном случае может иметь место бактериальная инфекция даже несмотря на то, что бактерии не были обнаружены обычными методами. Положительный эффект антибиотиков при лечении воспалительного СХТБ продемонстрирован во многих клинических исследованиях. Изолированная инфекционная воспалительная боль («моноболь») в ПЖ у больного бактериальным простатитом адекватно купируется длительным (не менее 4–6 недель) курсом правильно подобранного антибиотика [8, 9, 11, 12].

При диагностике причин простатического болевого синдрома рекомендуют при сборе анамнеза у всех больных использовать валидные системы опроса (IPSS-QL и/или CPSI-QL) [6, 10]. Оценка динамики течения и эффективности лечения хронического простатита антибиотиками с помощью опросника CPSI-QL оказалась более достоверной, чем такие показатели, как оценка концентрации лейкоцитов и наличие микрофлоры в 3-й порции мочи и в соке простаты в рамках пробы по Meares & Stamey [12].

Выбор оптимального антимикробного препарата должен основываться на уровне резистентности, тканевой и мочевой кинетики препаратов. В соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Урологов по антибиотикотерапии бактериального простатита препаратами выбора для эмпирического лечения долгие годы являются пероральные фторхинолоны [8, 9], которые по невысокому уровню резистентности простатопатогенов всё еще остаются препаратами выбора в России [3, 7].

В настоящее время значительную роль в хронизации мочевых инфекций отводят биопленкам. Биопленки (англ. biofilm) – это сообщества микроорганизмов, погруженные в синтезированный ими межклеточный (межбактериальный) матрикс из полимерных веществ. На сегодняшний день известно, что бактерии в биопленках могут оставаться живыми даже в присутствии антибиотиков, многократно превышающих их минимальную подавляющую концентрацию. Периодическое высвобождение бактерий из биопленок в поток мочи может служить источником поддержания хронического инфекционного и воспалительного

процесса [15]. Фторхинолоны проникают в биопленку лучше других препаратов. Левофлоксацин оказался максимально эффективным по отношению к уропатогенам на стадии образования или расселения биопленок. Левофлоксацин лучше других фторхинолонов снижал биомассу у клебсиелл, кишечной палочки и псевдомонад [5, 11].

Хорошие микробиологические характеристики препарата Лефокцин сочетаются с благоприятными фармакокинетическими параметрами (длительный период полувыведения, обеспечивающий возможность применения однократно в сутки, хорошее проникновение в органы мочеполовой системы). Характеристики возбудителей инфекций мочевых путей постоянно изменяются и требуют регулярного мониторинга чувствительности к антибактериальным препаратам [1, 3].

Продолжительные курсы антибактериальной терапии диктуют необходимость регистрации нежелательных побочных реакций (НПР) антимикробных препаратов. Так, в России 25,1% сообщений о НПР относятся к антимикробным препаратам. Из НПР отмечены: гепатотоксичность и кардиотоксичность некоторых фторхинолонов, при этом левофлоксацин является наиболее безопасным среди фторхинолонов [4].

Цель работы – изучение клинической эффективности и переносимости препарата Лефокцин (левофлоксацин компании Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд., Индия) при лечении хронического простатита в амбулаторных условиях.

Материал и методы исследования

В работу были включены 134 пациента с хроническим простатитом в возрасте от 25 до 69 лет, находившихся на амбулаторном лечении в различных ЛПУ пяти городов России (Самара, Красноярск, Челябинск, Кемерово, Санкт-Петербург) по поводу хронического простатита. Диагноз «хронический бактериальный простатит» (по классификации NIDDK/NIH) [13] ставился пациентам с клиникой простатического болевого синдрома при наличии периодического или постоянного болевого синдрома в области предстательной железы («моноболь») в течение не менее 3 месяцев подряд, при выявлении инфекции в диагностически значимом титре из секрета предстательной железы (в отношении доказанных возбудителей бактериального ХП). Терапия антибактериальным препаратом Лефокцин *per os* проводилась в течение 28 дней по 500 мг 1 раз в сутки. Помимо этого всем пациентам назначалась стандартная общая терапия хронического простатита (противовоспалительная, иммуностимулирующая и др.). Оценка степени тяжести хронического простатита и эффективности его лечения антибиотиками проводилась с помощью опросника CPSI-QL [10] 3 раза: до лечения, через 2 недели после начала лечения и после завершения приема антибактериального препарата

(АБП). Первичная оценка эффективности АБП проводилась через 2 недели после назначения АБП. АБП считался эффективным при положительном результате культурального исследования материала, взятого до лечения и/или если пациент отмечал выраженное улучшение состояния на фоне лечения АБП. Окончательная оценка клинической эффективности антибиотикотерапии, а также ее переносимости проводилась однократно в последний 28-й день приема препарата Лефокцин. Оценка переносимости оценивали по следующей шкале:

- отличная – отсутствие побочных эффектов;
- хорошая – легкие побочные эффекты, не требующие медицинского вмешательства;
- удовлетворительная – умеренные побочные эффекты, требующие назначения препарата для их устранения;
- плохая – выраженные побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Результаты исследования и их обсуждение

Изменение симптомов и качества жизни больных во время антибактериальной терапии хронического бактериального простатита по всем городам, в которых проводилось исследование, представлены в табл. 1.

Наблюдение за выраженностью симптомов по шкале CPSI-QL показывает снижение беспокойства больных с одновременным повышением их качества жизни. Так, если до лечения у 31% пациентов симптомы оценивались как тяжелые, а у 67% – средние выраженные, то в конце 2-й недели терапии Лефокцином пациентов с тяжелыми симптомами уже не было и примерно у половины пациентов (51%) к этому времени регистрировались незначительно выраженные симптомы ХП. После 2-х недель лечения выраженность симптомов, связанных с мочеиспусканием, уменьшилась у 95,5% пациентов, при этом состояние пациентов улучшилось в среднем в 2,6 раза, составив 2,12 балла ($p < 0,001$). Боль и дискомфорт уменьшились у 99,3% пациентов, при этом состояние пациентов улучшилось в среднем в 3,11 раза, составив 3,84 балла ($p < 0,001$). Качество жизни пациентов улучшилось у всех пациентов (100%) в среднем в 3 раза, составив 3,35 баллов (исходный уровень – 10,19) ($p < 0,001$).

По оценке, сделанной после курса антибактериальной терапии, по сравнению с уровнем до лечения, болевые ощущения исчезли полностью у большинства пациентов (74,6%). После завершения курса лечения препаратом Лефокцин у 97% пациентов симптомы ХП или полностью ушли (56%), или остались незначительными (41%). У 4-х (3%) пациентов по оценке, проведенной в заключительный день терапии АБП, остались средне выраженные симптомы заболевания: резидуальные (остаточные)

боли в области предстательной железы (при полной клинико-лабораторной санации простаты), которые, как мы считаем, были связаны с психосоматическим компонен-

том, так как после проведенного 10-дневного курса успокоительного средства исчезли. Качество жизни пациентов за этот период достоверно ($p < 0,001$) улучшилось.

Таблица 1

Динамика симптомов хронического простатита и их влияние на качество жизни пациентов по шкале CPSI-QL ($M \pm m$)

Симптом	До лечения	14-й день АБ-терапии	28-й заключительный день АБ-терапии
Боль, балл	11,97 ± 0,16	3,84 ± 0,26**	0,72 ± 0,14**
Симптомы, связанные с мочеиспусканием, балл	5,49 ± 0,10	2,12 ± 0,12**	0,57 ± 0,08**
Оценка выраженности симптомов, балл	17,46 ± 0,21	5,96 ± 0,37**	1,28 ± 0,20**
Тяжелые симптомы	42 (31 %)	–	–
Средне выраженные симптомы	90 (67 %)	36 (27 %)	4 (3 %)
Незначительно выраженные симптомы	2 (2 %)	68 (51 %)	55 (41 %)
Нет	–	30 (22 %)	75 (56 %)
Влияние на качество жизни, балл	10,19 ± 0,11	3,35 ± 0,18**	1,54 ± 0,13**
Общая оценка, балл	27,66 ± 0,27	9,31 ± 0,53**	2,83 ± 0,32**

Примечание. ** – достоверность различий с предыдущей оценкой ($P < 0,001$).

Так как большинство пациентов с ХП – мужчины трудоспособного возраста, качество жизни является информативным показателем их социальной адаптации. За

весь период наблюдения качество жизни пациентов (по шкале CPSI-QL) достоверно ($p < 0,001$) улучшилось у всех пациентов в среднем в 6,6 раза (табл. 2).

Таблица 2

Показатель качества жизни пациентов при терапии Лефокцином в общем и отдельно по мониторируемым городам ($M \pm m$).

Город	Число пациентов, <i>n</i>	До лечения	14-й день АБ-терапии	28-й заключительный день АБ-терапии
Самара	25	10,12 ± 0,27	3,76 ± 0,41**	1,60 ± 0,36*
Красноярск	29	9,83 ± 0,25	2,48 ± 0,41**	1,38 ± 0,27*
Челябинск	28	10,57 ± 0,20	3,54 ± 0,46**	1,57 ± 0,32*
Санкт-Петербург	27	10,52 ± 0,25	3,37 ± 0,29**	1,44 ± 0,18**
Кемерово	25	9,92 ± 0,29	3,72 ± 0,43**	1,76 ± 0,36*
По всем мониторируемым городам РФ	134	10,19 ± 0,11	3,35 ± 0,18**	1,54 ± 0,13**

Примечания: чем меньше показатель, тем выше качество жизни;

* – достоверность различий с предыдущей оценкой ($P < 0,05$);

** – достоверность различий с предыдущей оценкой ($P < 0,001$).

Таблица 3

Оценка переносимости проведенной антибактериальной терапии, *n* (%)

Оценка	Переносимость, <i>n</i> (%)
Отличная	110 (82,1 ± 3,3 %)
Хорошая	15 (11,2 ± 2,7 %)
Удовлетворительная	9 (6,7 ± 2,2 %)
Неудовлетворительная	–

Переносимость препарата Лефокцин при лечении ХП была признана отлич-

ной у 110 (82,1 %) больных, хорошей – у 15 (11,2 %) пациентов (табл. 3).

Из побочных реакций отмечались: общая слабость (2,2 ± 1,3 %), сонливость (1,5 ± 1,1 %), тошнота (0,7 ± 0,7 %), нарушение сна (1,5 ± 1,1 %), головная боль (2,2 ± 1,3 %), диарея (0,7 ± 0,7 %). Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было. Никто из пациентов не отказался от приема препарата до завершения исследования, что может свидетельствовать о безопасности препарата.

Выводы

1. Клиническая эффективность препарата Лефокцин у больных, находившихся на амбулаторном лечении в различных ЛПУ России по поводу хронического бактериального простатита по окончании терапии составила $97,0 \pm 1,5\%$. За весь период наблюдения качество жизни значительно улучшилось у всех пациентов.

2. Антибактериальный препарат Лефокцин хорошо переносится больными. Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было.

3. Высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость длительного курса приема препарата и высокое качество жизни больных после проведенной антибактериальной терапии позволяют рекомендовать Лефокцин как антибактериальный препарат для эмпирической терапии хронического бактериального простатита.

Список литературы

1. Винаров А.З. Антибиотики: невозобновляемый ресурс // Урология сегодня. – 2012. – № 6. – С. 1–3.
2. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 209–222.
3. Научный отчет о результатах многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевых путей в различных субпопуляциях пациентов («ДАРМИС»). – Смоленск, 2011. – 118 с.
4. Перепанова Т.С. VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии» / Отчет секретаря оргкомитета конференции Т.С. Перепановой // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 1. – С. 96–100.
5. Тец В.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В., Тец Г.В. Биопленки возбудителей уроинфекций и использование фторхинолонов // Consilium Medicum. – 2008. – Т.10, № 4. – С. 110–114.
6. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинин С.Ю. и др. Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарного подхода // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 1. – С. 44–51.
7. Урология. Национальное руководство / под ред. Лопаткина Н.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
8. Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. Urological infections. Guidelines of the European Association of Urology. 2011. EAU Guidelines Office. http://www.uroweb.org/gls/pdf/russian/11_UrologicalInfections.pdf.
9. Guideline on Chronic Pelvic Pain Syndrome. – EAU, 2012. – 132 p.
10. Litwin M.S., McNaughton-Collins M., Fowler F.J. Jr, Nickel J.C., Calhoun E.A., Pontari M.A., Alexander R.B., Farrar J.T., O'Leary M.P. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network // J. Urol. – 1999. – № 162. – P. 369–75.
11. Naber K.G. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis // Eur Urol. – 2003. – № 43(Suppl 2). – P. 23–6.
12. Nickel J.C., Downey J., Johnston B., Clark J., Group T.C. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial // J. Urol. – 2001 May. – № 165(5). – P. 1539–44.
13. NIH Summary Statement. NIH/NIDDK workshop on Chronic Prostatitis Executive Summary, Bethesda MD, December, 1995.
14. Schneider H, Ludwig M, Hossain H.M. et al. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome – an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. – Andrologia 2003 Oct. – № 35(5). – P. 258–62.
15. Wolcott R., Dowd S. The role of biofilms: are we hitting the right target? Plast Reconstr Surg. – 2011 Jan. – 127 Suppl 1. – P. 28–35.

References

1. Vinarov A.Z. Antibiotiki: nevozobnovljaemyj resurs [Antibiotics: a non-renewable resource] // Urology today. 2012. no. 6. pp. 1–3.
2. Loran O.B., Segal A.S. Hronicheskiy prostatit [Chronic prostatitis] // Materials of the X Russian Congress of Urology. Moscow, 2002. pp. 209–222.
3. Nauchnyj otchet o rezul'tatah mnogocentrovogo issledovanija dinamiki antibiotikorezistentnosti vozбудitelej infekcij mochevyh putej v razlichnyh subpopuljacijah pacientov («ДАРМИС») [Scientific report on the results of the multicenter study of the dynamics of antimicrobial resistance of urinary tract infections in different subpopulations of patients («ДАРМИС»)]. Smolensk, 2011. 118 p.
4. Perepanova T.S. VI Vserossijskaja nauchno-praktičeskaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem «Racional' naja farmakoterapija v urologii» / Otchet sekretarja orgkomiteta konferencii T.S. Perepanovoj [VI All-Russian scientific-practical conference with international participation «Rational Pharmacotherapy in Urology» / Report of the Secretary of the Organizing Committee prof. T.S.Perepanova] // Experimental and clinical urology. 2012, no. 1. P. 96–100.
5. Tec V.V., Artemenko N.K., Zaslavskaja N.V., Tec G.V. Bioplenki vozбудitelej uroinfekcij i ispol'zovanie fluorhinolonov [Biofilm pathogens urinary tract infections and use of fluoroquinolones] // Consilium Medicum. Num.4, Vol. 10, 2008; pp. 110–114.
6. Tjuzikov I.A., Grekov E.A., Kalinchenko S.Ju. i dr. Optimizacija diagnostiki vospalitel'nyh zaboлеvanij predstatel'noj zhelezy na osnove mezhdisciplinarnogo podhoda [Optimization of diagnosis of inflammatory prostate diseases using an interdisciplinary approach] // Experimental and clinical urology. 2013, no. 1. pp. 44–51.
7. Urologija. Nacional'noe rukovodstvo / Pod red. N.A.Lopatkina [Urology. National guide / Edited by N.A.Lopatkin] Moscow: GEOTAR Media, 2009. 1024 c.
8. Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. Urological infections. Guidelines of the European Association of Urology. 2011. EAU Guidelines Office. http://www.uroweb.org/gls/pdf/russian/11_UrologicalInfections.pdf.
9. Guideline on Chronic Pelvic Pain Syndrome. EAU, 2012. 132 p.
10. Litwin M.S., McNaughton-Collins M., Fowler F.J. Jr, Nickel J.C., Calhoun E.A., Pontari M.A., Alexander R.B., Farrar J.T., O'Leary M.P. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. // J Urol 1999; 162: 369–75.
11. Naber K.G. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. Eur Urol 2003; 43(Suppl 2): 23–6.
12. Nickel J.C., Downey J., Johnston B., Clark J., Group T.C. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. // J Urol 2001 May; 165(5): 1539–44.
13. NIH Summary Statement. NIH/NIDDK workshop on Chronic Prostatitis Executive Summary, Bethesda MD, December, 1995.
14. Schneider H., Ludwig M., Hossain H.M. et al. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. Andrologia 2003 Oct; 35(5): 258–62.
15. Wolcott R., Dowd S. The role of biofilms: are we hitting the right target? Plast Reconstr Surg. 2011 Jan; 127 Suppl 1: pp. 28–35.

Рецензенты:

Медведев В.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;
Пономарева А.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ИПС, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014

УДК 616.12-008.46-036.12:612.821:663.918.4:001.891.3(045)

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГОРЬКОГО ШОКОЛАДА НА ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Михель Н.Д., Корсунова Е.Н., Акимова Н.С., 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 влияние приема горького шоколада на эмоциональный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Материалы и методы. Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, случайным образом распределялись в группу вмешательства (всего 20 больных) и в группу контроля (20 пациентов). Пациенты группы вмешательства в течение 12 недель получали 20 грамм горького шоколада ежедневно. Оценка психоэмоционального статуса на визите 1 недели и заключительном визите через 12 недель проводилась посредством теста Люшера. Результаты. При сравнительном анализе теста Люшера в начале и в конце исследования большинство пациентов как группы вмешательства, так и группы контроля изменили свои цветовые предпочтения. Больные, получавшие горький шоколад, достоверно чаще выбирали на первых позициях цвета: синий, красный, желтый и зеленый, что соответствует «основным» цветам этой методики, а «ахроматические» и «смешанные» цвета – на последние позиции, черный цвет в качестве восьмого был наиболее частым. В группе контроля выбор цветов у 12,5% пациентов через 12 недель повторял результаты исходного теста, у 42,5% больных наблюдалась тенденция к изменению цветовых предпочтений в сторону темных и ахроматических цветов. Вывод. Ежедневное употребление 20 грамм горького шоколада с 72% какао в течение 12 недель пациентами с ХСН ишемического генеза может положительно влиять на аффективный статус, в частности уменьшать выраженность тревожности, депрессии, увеличивать стрессоустойчивость, способствовать общему улучшению настроения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, горький шоколад, тест Люшера

STUDY OF INFLUENCE BITTER CHOCOLATE ON THE EMOTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART

Mikhel N.D., Korsunova E.N., Akimova N.S., 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 effect of dark chocolate on the receiving emotional status of patients with chronic heart failure (CHF). Materials and methods: Patients Eligible and without exclusion criteria were randomized into the intervention group (of 20 patients) and control group (20 patients). Patients in the intervention group at 12 weeks of 20 grams of dark chocolate every day. Evaluation of mental and emotional status at visit 1 week and the final visit after 12 weeks held by Luscher test. Results: Comparative analysis of the Luscher test at the beginning and end of the study the majority of patients, as the intervention group and the control group changed their color preferences. Patients treated with bitter chocolate, significantly more often chose to first color: blue, red, yellow and green, which corresponds to the «basic» colors of this technique, and the «achromatic» and «mixed» colors – for the last position, the black color as the eighth was the most common. In the control group, the choice of colors in 12,5% of patients after 12 weeks of repeating the original test results, 42,5% of patients have a tendency to change color preferences towards the dark and achromatic colors. Conclusion: Daily consumption of 20 grams of dark chocolate with 72% cocoa for 12 weeks to patients with ischemic CHF can positively influence the affective status, in particular, reduce the severity of anxiety, depression, increased stress, contribute to the overall mood improvement.

Keywords: chronic heart failure, bitter chocolate, Luscher test

В Российской Федерации распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV ФК составляет около 7% случаев (7,9 млн человек). Развитие ХСН связано с метаболическими нарушениями во всех органах и тканях организма, в том числе и в центральной нервной системе [1], что способствует снижению когнитивных функций и негативному изменению психологического статуса у данных больных. В свою очередь, развивающиеся у пациентов с ХСН аффективные расстройства: тревожно-фобические, депрессивные и дистимические – часто ухудшают прогноз подобных больных [2, 9, 10]. В национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ

по диагностике и лечению ХСН отмечено, что для данной группы пациентов пища должна быть калорийной, легко усваиваться, с достаточным содержанием витаминов, белка [8]. Очевидно, целесообразным можно считать и употребление в пищу продуктов, способных улучшать нейрогуморальные механизмы регуляции в центральной нервной системе. По результатам международных исследований, проводимых среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе включающих и больных с ХСН, к этой категории продуктов можно отнести богатый биофлавоноидами шоколад с высоким (более 60%) содержанием какао [3, 13, 14]. Проводилось

сравнительно небольшое количество исследований, посвященных влиянию горького шоколада на когнитивный и психоэмоциональный статус. Francois-Pierre J. Martin с коллегами в 2009 г. в проведенном исследовании установили, что ежедневное употребление примерно 40 грамм темного шоколада способно улучшать процессы метаболизма в центральной нервной системе и способствовать профилактике стресса [15]. Следует отметить, что исследования, посвященные изучению влияния применения шоколада и какао-напитков на психоэмоциональный статус кардиологических пациентов, немногочисленны и, как правило, все они включали больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 5, 6]. Немаловажным представляется вопрос, эффективен ли шоколад, богатый биофлавоноидами, в коррекции психоэмоционального статуса у больных, страдающих именно ХСН.

Цель исследования: изучить влияние дополнительного приема горького шоколада на эмоциональный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования

Проводилось открытое рандомизированное исследование эффективности горького шоколада, содержащего 72% какао, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Исследование, в соответствии с рекомендациями GCP и по специально разработанному протоколу, выполнялось в Саратовском государственном медицинском университете имени В.И. Разумовского, на кафедре факультетской терапии лечебного факультета, с июля 2013 года по январь 2014 года.

В исследование включались пациенты до 65 лет, у которых была выявлена и подтверждена хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК ишемического генеза, со сниженной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ). Критериями включения являлись типичные симптомы для ХСН – наличие инспираторной одышки и слабости при незначительной, умеренной и выраженной физической нагрузке и хотя бы один из клинических признаков, типичных для ХСН – отеки, застойные хрипы в легких, а также подтверждение патологии сердца по данным ЭКГ и/или ДЭхоКГ наличия структурных изменений сердца.

В исследование не включались больные, у которых отмечались острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) в течение последних 90 дней, неотложная госпитализация по каким-либо причинам в течение 60 дней до скрининга, выраженная экстракардиальная патология, в том числе гастроэнтерологические заболевания, способные в той или иной степени повлиять на результаты исследования (в частности, за счет нарушения метаболизма шоколада), сахарный диабет, наличие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса, геморрагических состояний, злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гемодинамически значимые

атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи по данным дуплексного ультразвукового исследования, признаки деменции по шкале MMSE, аллергические реакции на шоколад в анамнезе. Кроме того, критерием исключения являлся прием в течение 90 дней до включения пациента в исследование нейрометаболических, нейротрофических, вазоактивных, антидепрессантных препаратов, а также препаратов, обладающих способностью влиять на нейротрансмиттерные системы, или каких-либо иных веществ, способных прямо или косвенно повлиять на эмоциональный фон пациентов.

На визите скрининга проводились процедуры подписания информированного согласия и оценки соответствия пациента критериям включения и исключения. Данные анамнеза и клинического осмотра занеслись в формализованную историю болезни. Кроме общеклинического обследования проводились электрокардиография, стандартная эхокардиография, выполнявшаяся в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологии и эхокардиографии [11]. Психодиагностика на первом и заключительном визите включала стандартный восьмицветовой тест Люшера, результаты которого были переведены в цифровой аналог, что позволило оперировать ими в рамках статистических подсчетов. Тест Люшера измеряет физиологическую реакцию эмоциональной сферы, без осознанного воздействия на эту реакцию, являясь объективным и надежным методом [12].

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, случайным образом распределялись в группу вмешательства или в группу контроля. В результате в группу вмешательства исследуемых включено 20 пациентов в возрасте от 48 до 65 лет ($M = 57,8$ лет), из них мужчин – 11, женщин – 9. Группу сравнения составили 20 пациентов в возрасте от 43 до 65 лет ($M = 58,2$ лет), мужчин – 13, женщин – 10.

Шоколад больным выдавался исследователями 1 раз в 4 недели. Пациенты группы вмешательства ежедневно употребляли 20 грамм горького шоколада, содержащего 72% какао, выпускаемого одним производителем. Продолжительность приема составляла 12 недель. Следует отметить, что в ранее проводившихся исследованиях употребление горького шоколада составляло от 4,6 до 100 г в сутки [13, 14, 15]. Нами выбрана эта доза из этого диапазона, а также с учетом безопасности и удобства для приема пациентами (4 плитки по 5 грамм). Пациенты из группы контроля не принимали шоколада или какие-либо другие препараты, способные оказывать целенаправленное воздействие на эмоциональный статус. Ежедневный рацион питания в обеих группах был сопоставим по суммарному калоражу и продуктам, содержащим в составе какао, кроме горького шоколада, который учитывался соответственно отдельно. На первом и заключительном визитах проводился тест Люшера. В течение всего периода исследования производилась фиксация всех нежелательных явлений и оценка их возможной связи с приемом шоколада. Для контроля безопасности также использовались ЭКГ, общий и рутинный биохимический анализ крови, включающий определение глюкозы крови натощак. Аллергических реакций, нежелательных событий и значимого изменения уровня глюкозы ни в одном из случаев отмечено не было.

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. 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, первой и последней парой цветов, выделялись группы пациентов, выбравших основные и неосновные (ахроматические и смешанные) цвета. Оценивались изменения, произошедшие за 12 недель, предпочтения первого, восьмого цветов. Позитивными считались изменения, если пациенты выбирали на первую позицию основные цвета и на последнюю ахроматические (черный, серый), негативными считались выборы, в которых основные цвета не были выбраны на лидирующую позицию, а ахроматические на 8-ю, остальные изменения считались соответственно нейтральными. У пациентов обеих групп также было дополнительно проанализировано изменение в выборе первой и последней пар цветов в данном тесте на 1 и 3 визитах. Изменения оценивались как отрицательные, положительные и нейтральные согласно аутогенной норме, предложенной Вальнеффером. Если в первой паре на 3 визите фиксировались основные цвета, а в четвертой – неосновные, изменения считались положительными. Инверсии цветов в этих парах

оценивались как негативные изменения. Отсутствие изменений расценивалось как нейтральное. Для оценки результатов использовался непараметрический ранговый критерий Wilcoxon, результаты считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследуемые группы пациентов были относительно однородны и сопоставимы между собой по основным клиническим характеристикам и результатам первого обследования.

При анализе выбора первого цвета в методике Люшера до приема шоколада и после (табл. 1) оказалось, что в группе вмешательства после приема шоколада возросло количество пациентов, выбравших на первую позицию основные цвета (красный, зеленый, фиолетовый), особенно и статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился выбор зеленого цвета. В то время как в контрольной группе таких изменений не отмечалось.

Таблица 1

Выбор 1-го цвета в тесте Люшера пациентами контрольной и принимающей шоколад групп*

Значение 1-го цвета Количество пациентов	Пациенты, принимающие шоколад		Пациенты контрольной группы	
	(Визит 1)	(Визит 12 недели)	(Визит 1)	(Визит 12 недели)
Красный	1	2	4	3
Желтый	0	0	3	4
Зеленый	8	16	10	4
Фиолетовый	1	2	2	1
Синий	0	0	0	1
Коричневый	2	0	1	8
Серый	3	0	2	2

Примечание. *При анализе данной таблицы статистические методы использовались только для зеленого цвета.

Для обеспечения возможности использования статистических методов проведен анализ изменений в выборе цвета на первой позиции. Отмечено до-

стоверное увеличение доли больных, выбравших основные (светлые) цвета на первой позиции, в группе вмешательства (табл. 2).

Таблица 2

Изменения в выборе первого цвета в тесте Люшера после 12 недель пациентами контрольной и принимающей шоколад групп

Показатели	Позитивное изменение 1-го цвета	Изменений 1-го цвета не произошло	Негативное изменение 1-го цвета	Общее количество пациентов
Количество пациентов				
Группа вмешательства	8 (40%)	12 (60%)	0 (0%)	20
Контрольная группа	9 (39,13%)	3 (13,04%)	11 (47,83%)	23
Все группы	17 (39,53%)	15 (34,89%)	11 (25,58%)	43

Примечание. Зависимость от приема шоколада статистически значима $p = 0,00028$.

При анализе выбора последнего цвета в методике Люшера до приема шоколада и после оказалось, что в группе вмешательства после приема шоколада возросло количество пациентов, выбиравших на последнюю позицию неосновные цвета (коричневый, серый, черный) в сравнении с контрольной, особенно отчетливо увеличился выбор черного цвета ($p < 0,05$). Так, в группе вмешательства на первом визите такой выбор сделали 14 пациентов, на за-

ключительном – 18, в то время как в контрольной группе значения были соответственно 18 и 12.

Для обеспечения возможности использования статистических методов проведен анализ изменений в выборе цвета на последней позиции. Отмечено, что в группе вмешательства достоверно увеличился выбор ахроматических (темных) цветов на последнее место в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

Таблица 3

Изменения в выборе последнего цвета на восьмую позицию в тесте Люшера после 12 недель пациентами в контрольной и группе, принимавшей шоколад

Показатели	Позитивное изменение 8-го цвета	Изменений 8-го цвета не произошло	Негативное изменение 8-го цвета	Общее количество пациентов
Количество пациентов				
Группа вмешательства	17 (85%)	3 (15%)	0 (0%)	20
Контрольная группа	15 (65,22%)	2 (8,7%)	6 (26,09%)	23
Все группы	32 (74,41%)	5 (11,64%)	6 (13,95%)	43

Примечание. Зависимость от приема шоколада статистически значима, $p = 0,01474$.

При анализе изменений в первой и последней паре цветов были отмечены сходные тенденции: в группе, принимающей шоколад, отмечилось достоверное ($p = 0,02$) увеличение в выборе основных цветов, а в последней – неосновных (смешанных и ахроматических) цветов ($p = 0,05$).

При изучении выбора первого цвета в методике Люшера на визитах скрининга и завершения участия в исследовании было выявлено, что в группе вмешательства после приема шоколада возросло количество пациентов, выбиравших на первую позицию основные цвета (красный, зеленый, фиолетовый), причем следует отметить, что особенно увеличился выбор зеленого цвета. Основные цвета на первых позициях в тесте свидетельствуют о наличии увеличения количества компенсаторных нейропсихологических реакций, большей стабильности защитных барьеров к действию аутодеструкции. По данным Л.Н. Собчик, зеленый цвет отражает потребность в отстаивании своей позиции, некоторую устойчивость психических процессов и большую, чем при выборе других цветов, самодостаточность [12]. Пациенты, выбиравшие первым этот цвет, вероятно, приобрели большую устойчивость психологических процессов, хотя и остается неясным, является ли этот результат стойким. Возможно, малые дозы содержащихся в какао биофлавоноидов, например эпикатехина, улучшают процессы энергообмена в митохондриях нейронов головного мозга и способны уменьшать развитие и прогрессирование аффективного дисбаланса [13]. В употребляемом пациентами шоколаде также содержатся вещества (анандамид, фенилэтиламин, триптофан), влияющие на эмоциональные центры моз-

га и создающие в организме человека ощущение благополучия [3]. Непосредственно триптофан – незаменимая аминокислота, используется организмом для синтеза серотонина, который снижает болевую чувствительность и напряжение, улучшает процессы сна, тем самым действуя на организм как антидепрессант. Эти компоненты могли улучшить настроение пациентов и уменьшить выраженность депрессивного и тревожного настроения. В некоторой степени это подтверждается тем, что больные после 12 недель приема шоколада достоверно чаще стали выбирать ахроматические и смешанные цвета на последние позиции теста, что косвенно свидетельствует об уменьшении личностной тревожности. Вероятно, прием шоколада улучшил общий эмоциональный настрой у данных лиц в отличие от пациентов из контрольной группы.

Следует отметить, что пациенты группы вмешательства после 12 недель употребления шоколада стали достоверно чаще выбирать на последние позиции черный цвет, при этом преобладание черного цвета на 8-й позиции предполагает наличие у личности тенденции к авторитарности и к усиленному контролю над ситуацией [12]. Трудно однозначно прокомментировать данный результат у наших пациентов. Вероятно, вместе с улучшением эмоционального статуса в личности начинает проявляться и волевой компонент.

Были также изучены выбор основных, ахроматических и смешанных цветов в первой и последней парах у пациентов обеих групп. Установлено, что у пациентов, принимавших шоколад, на заключительном визите выбор первых и последних пар цветов в значительной степени был, по сути, подобен выбору цветов на 1-й и 8-й позиции. Вероятно, это в некоторой степени является дополнительным подтверждением положительного влияния шоколада на аффективный фон пациентов с хронической сердечной недостаточностью. У пациентов контрольной группы на визите 12 недели отмечено, напротив, преобладание ахроматических и смешанных цветов на первой позиции, что может быть обусловлено некоторым ухудшением эмоционального статуса. Данное негативное изменение трудно расценить однозначно и нельзя исключить, что оно могло быть обусловлено сезонным изменением уровня мелатонина, поскольку преимущественно визиты скрининга проходили в летний период, а заключительные – в осенне-зимний, что и привело к выявленным колебаниям настроения у данных пациентов [7]. Следует отметить, что процесс рандомизации пациентов происходил равномерно, и, несмотря на возможные сезонные колебания мелатонина, в основной группе были установлены статистически значимые положительные изменения в эмоциональном статусе больных с ХСН, что может быть обусловлено именно влиянием горького шоколада, но, очевидно, причина установленных в ходе исследования негативных изменений настроения в контрольной группе не совсем ясна и требует дальнейшего изучения.

Вывод

Ежедневное употребление 20 грамм горького шоколада с 72% какао в течение 12 недель пациентами с ХСН ишемического генеза может положительно влиять на аффективный статус, в частности уменьшать выраженность тревожности, депрессии, увеличивать стрессоустойчивость, способствовать общему улучшению настроения.

Список литературы

1. Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Мартынович Т.В., Шварц Ю.Г. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС // Сердечная недостаточность. – 2011. – № 5. – С. 282–285.
2. Власова А.В., Лямина Н.П. Качество жизни и факторы его определяющие у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся после перенесенного инфаркта миокарда // Сердечная Недостаточность. – 2002. – № 5. – С. 14–16.
3. David W., Crews Jr., Harrison and James W. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the effects

of dark chocolate and cocoa on variables associated with neuropsychological functioning and cardiovascular health: clinical findings from a sample of healthy, cognitively intact older adults // American Journal of Clinical Nutrition. – 2008. – Vol. 87(4). – P. 872–880.

4. Jiang W., Kuchibhatla M., Cuffe M. et al. Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure // Journal Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 3452–3456.

5. Ларина В.Н., Барт Б.Я. Тревожно-депрессивное состояние у больных с хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста // Кардиология. – 2012. – № 10. – С. 12.

6. Люсов В.А., Молчанов С.Н., Гаева Д.Б., Лукашев А.М. Аффективные расстройства у больных с диастолической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 41–45.

7. Melatonin Deficiency and Excess // Journal of Restorative Medicine. – 2013. – Association for the Advancement of Restorative Medicine.

8. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная Недостаточность. – 2013. – № 7. – С. 81.

9. Nurk E., Refsum H., Drevon C. A et al. Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance // Journal Nutrition. – 2009. – Vol. 139(1). – P. 120–127. Field D.T., Williams C.M., Butler L.T. Consumption of cocoa flavanols results in an acute improvement in visual and cognitive functions // Physiology and Behavior. – 2011. – № 1; 103(3–4). – P. 255–260.

10. Pase M.P., Scholey A.B., Pipingas A. et al. Cocoa polyphenols enhance positive mood states but not cognitive performance: a randomized, placebo-controlled trial // Journal Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 27(5). – P. 451–458.

11. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике // Эхокардиография. – М.: Издательский дом Видар-М, 2008. – С. 512.

12. Собчик Л.Н. Метод цветочных выборов Практическое руководство к традиционному и компьютерному вариантам теста. – М., 2009. – С. 20–21.

13. Steinberg F.M., Bearden M.M., Keen C.L. Cocoa and chocolate flavonoids: implications for cardiovascular health // American Diet Association Journal. – 2003. – Vol. 103(2). – P. 215–23.

14. Flammer A.J. et al. Acute and chronic effects of flavanol-rich chocolate on endothelial function in patients with heart failure // Cardiovascular Center, Cardiology University hospital Zurich, Switzerland, Antioxidant research laboratory, Unit of Human Nutrition INRAN, Rome, Italy. Andreas J. Flammer, Isabella Sudano et al. Cardiovascular effects of flavanol-rich chocolate in patients with heart failure // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 2172–2180.

15. Francois-Pierre J. Martin, Rezzi S., Per-Trepast E., Kamlage B., Collino S., Leibold E., Kastler J., Rein D., Laurent B. Fay and Kochhar S. Metabolic Effects of Dark Chocolate Consumption on Energy, Gut Microbiota, and Stress-Related Metabolism in Free-Living Subjects // Journal of Proteome Research. – 2009. – Vol. 10. – P. 90.

References

1. Akimova N.S., Perashvili D.G., Martynovich T.V., Schwartz Y.G. Cognitive disorders, and the state of the gray matter of the brain in CHF against the background of CAD // Heart failure. 2011. no. 5. pp. 282–285.
2. Vlasova A.V., N.P. Lyamina. Quality of life and its defining factors in patients with chronic heart failure developed after myocardial infarction // Heart failure. 2002. no. 5. pp. 14–16.
3. David W., Crews Jr., Harrison and James W. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the effects of dark chocolate and cocoa on variables associated with neuropsychological functioning and cardiovascular health: clinical findings from a sample of healthy, cognitively intact older adults // American Journal of Clinical Nutrition. – 2008. – Vol. 87(4). – P. 872–880.

logical functioning and cardiovascular health: clinical findings from a sample of healthy, cognitively intact older adults // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008. Vol. 87(4). pp. 872–880.

4. Jiang W., Kuchibhatla M., Cuffe M. et al. Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure // *Journal Circulation*. 2004. Vol. 110. pp. 3452–3456.

5. Larin V.N., Bart B.J. Anxiety and depression in patients with chronic heart failure elderly // *Cardiology*. 2012. no. 10 pp. 12.

6. Lusov V.A., Molchanov S.N., Gaeva D.B., Lukashov A.M. Affective disorders in patients with diastolic heart failure // *Russian Journal of Cardiology*. 2010. no. 3. pp. 41–45.

7. Melatonin Deficiency and Excess // *Journal of Restorative Medicine*.-2013.-Association for the Advancement of Restorative Medicine.

8. National recommendations PRAs, RKO and RNMOT for diagnosis and treatment of CHF (fourth revision) // *Heart Failure*. 2013. no. 7 pp. 81.

9. Nurk E., Refsum H., Drevon C. A et al. Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance // *Journal Nutrition*. 2009. Vol. 139(1). pp. 120–127. Field D.T., Williams C.M., Butler L.T. Consumption of cocoa flavanols results in an acute improvement in visual and cognitive functions. // *Physiology and Behavior*. 2011. 1; 103(3–4) pp. 255–260.

10. Pase M.P., Scholey A.B., Pipingas A et al. Cocoa polyphenols enhance positive mood states but not cognitive performance: a randomized, placebo-controlled trial // *Journal Psychopharmacol*. 2013 Vol. 27(5). pp. 451–458.

11. Rybakova M.K., Alekhine M.N., Mitkov V.V. A practical guide to ultrasound. Echocardiography. Moscow: Publishing House Vidar-M. 2008. pp. 512.

12. Sobchik L.N. Method How to color choices to the traditional and the CBT. M., 2009. pp. 20–21.

13. Steinberg F.M., Bearden M.M., Keen C.L. Cocoa and chocolate flavonoids: implications for cardiovascular health // *American Diet Association Journal*. 2003. Vol. 103(2). pp. 215–23.

14. Flammer A.J. et al. Acute and chronic effects of flavonol-rich chocolate on endothelial function in patients with heart failure // Cardiovascular Center, Cardiology University hospital Zurich, Switzerland, Antioxidant research laboratory, Unit of Human Nutrition INRAN, Rome, Italy. Andreas J. Flammer, Isabella Sudano et al. Cardiovascular effects of flavanol-rich chocolatein patients with heart failure // *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33. pp. 2172–2180.

15. Francois-Pierre J. Martin, Rezzi S., Per-Trepas E., Kamlage B., Collino S., Leibold E., Kastler J., Rein D., Laurent B. Fay and Kochhar S. Metabolic Effects of Dark Chocolate Consumption on Energy, Gut Microbiota, and Stress-Related Metabolism in Free-Living Subjects // *Journal of Proteome Research*. 2009. Vol. 10. pp. 90.

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 21.05.2014

УДК 616.43:616.8-055.2

ФОЛЛИСТАТИН КАК МАРКЕР ФОРМИРУЮЩЕГОСЯ СПКЯ У ДЕВОЧЕК С ПУБЕРТАТНОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Московкина А.В., Пузикова О.З., Линде В.А.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии»
Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: moskangel@bk.ru*

У 84 пациенток 15–17 лет с различными проявлениями синдрома гиперандрогении (ГА) и 30 девочек соответствующего возраста без проявлений ГА исследовалось содержание уровня фоллистатина, андрогенов, гонадотропных гормонов и половых стероидов в крови. Выявленные существенные отличия уровня фоллистатина у пациенток с ГА по сравнению с контрольной группой подтверждают участие гормона в сложном патогенезе формирования дисфункции яичников у девочек в пубертатном периоде с гиперандрогенией. Наличие выраженного возрастания секреции фоллистатина у девочек с нарушениями менструального цикла свидетельствует о патологической роли ауто/паракринных регуляторов, приводящих к дискоординации деятельности периферического звена репродуктивной системы. Установленная достоверная корреляция фоллистатина с повышением секреции андрогенов, снижением ФСГ и эстрадиола дает основание предполагать формирование патологического «порочного» круга, характеризующегося нарушением секреции гонадотропинов и внутриовариальных регуляторов, что ведет к развитию СПКЯ у пациенток с гиперандрогенией.

Ключевые слова: фоллистатин, гиперандрогения, девочки-подростки, овариальная дисфункция

FOLLISTATIN AS A MARKER OF PCOS DEVELOPMENT IN HYPERANDROGENIC ADOLESCENT GIRLS

Moskovkina A.V., Puzikova O.Z., Linde V.A.

*Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
Rostov-on-Don, e-mail: moskangel@bk.ru*

The aim of the study was to examine the follistatin concentrations in adolescent girls with clinical manifestations of hyperandrogenism (HA) and its possible role in the development of menstrual dysfunction. In 84 patients at the age of 15–17 with different manifestations of hyperandrogenism and in 30 girls of the corresponding age without manifestations of hyperandrogenism the content of basal level of follistatin, androgens, gonadotropic hormones and sex steroids. It may be difficult to distinguish biologically and ultrasonically hyperandrogenic adolescents as the result of normal maturational process of puberty from the ones with developing PCOS. The increased secretion of follistatin and its correlation with the reduction of androgens, FSH and estradiol in adolescent girls with menstrual irregularities and hyperandrogenism confirms the pathological role of this intraovarian factor in discoordination of peripheral functioning of reproductive system, and its possible significance in pathogenesis of polycystic ovarian syndrome as a future outcome of pubertal hyperandrogenism.

Keywords: follistatin, hyperandrogenism, teenage girls, ovarian dysfunction

Раннее выявление нарушений становления репродуктивной функции у девочек-подростков является важной проблемой современной гинекологии. Одной из часто встречающихся причин патологии репродукции является синдром гиперандрогении (ГА). Андрогены являются предшественниками эстрогенов в цепи стероидогенеза. В яичниках андрогены через активацию собственных рецепторов (AR) инициируют рост примордиальных и первичных фолликулов, усиливают ФСГ-зависимый процесс дифференцировки гранулезы и синтеза эстрогенов [12]. Поликистозная трансформация яичников при избытке андрогенов связана с ускорением роста фолликулов до стадии предантральных и антральных и подавлением их атрезии [8]. Низкая активность ароматазы в малых фолликулах, превращение тестостерона в дигидротестостерон, но не в эстрадиол, замыкает порочный круг ГА [3]. Сложность и многофакторность патогенеза гиперандрогении связаны с тем, что функция яичников, надпочечников, гипота-

ламуса и гипофиза тесно переплетены друг с другом, и порой представляется весьма затруднительным выделить какое-либо одно ведущее патогенетическое звено в формировании овариальной дисфункции. Другой проблемой оценки тяжести и разработки программы коррекции ГА является то, что в пубертате умеренная андрогензависимая дермопатия, кратковременная нерегулярность менструаций и эхографическая картина мультифолликулярных яичников являются у некоторых девочек-подростков вариантами физиологической нормы [2]. Хорошо известен также феномен существования как серьезных нарушений менструального цикла и репродуктивных проблем, так и полное их отсутствие при сходных клинико-биохимических проявлениях ГА [13]. Поэтому актуальным является исследование возможных овариальных факторов, участвующих в патогенезе формирования менструальной дисфункции при синдроме гиперандрогении. Одним из таких факторов может являться фоллистатин –

гликозилированный полипептид, выделенный в фолликулярной жидкости, который является многофункциональным регуляторным пептидом, опосредующим большинство своих эффектов через нейтрализацию стимулирующего действия белка активина на фолликулостимулирующий гормон [6]. Есть основания предполагать, что именно генетически детерминированные изменения секреции фоллистатина играют ключевую роль в нарушении фолликулогенеза при синдроме гиперандрогении [5]. Кроме того, по данным Urbanek et al., изучившего 37 кандидатных генов СПКЯ, полиморфизм гена фоллистатина показал наиболее сильную связь с гормональными и метаболическими проявлениями этого заболевания [11]. Некоторые результаты исследования подтверждают немаловажную и многогранную роль фоллистатина в патогенезе СПКЯ и указывают на необходимость продолжения изучения этого фактора в разные возрастные периоды. Также следует отметить, что сообщения, посвященные исследованию факторов репродукции у подростков, имеют единичный характер, в связи с чем представляется актуальным изучение маркеров фолликулогенеза, в частности фоллистатина, у девочек с пубертатной гиперандрогенией и овариальной дисфункцией.

Цель исследования: оценить содержание фоллистатина в сыворотке крови у девочек-подростков с учетом клинических проявлений гиперандрогении и наличия овариальной дисфункции.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 114 девочек-подростков в возрасте от 14 до 17 лет (средний возраст – $15,9 \pm 0,12$ лет). 1-ю группу составили 42 пациентки с регулярным менструальным циклом и различными клиническими проявлениями ГА (акне, гирсутизм различной степени тяжести). Во 2-ю группу были включены 42 девочки-подростка с клиническими проявлениями гиперандрогении и нарушениями менструального цикла (НМЦ), преимущественно по типу олигоменореи. В контрольную группу вошли 30 обследуемых 15–17 лет (средний возраст $16,1 \pm 0,14$ лет) с нормальным менструальным циклом и без клинических проявлений гиперандрогении. Обследование осуществлялось по единому протоколу, включавшему исследование в сыворотке крови содержания базального фоллистатина методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Уровень фоллистатина выражался в пг/мл. Функциональное состояние гипофиза, яичников и надпочечников оценивалось также методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа также на 5–7 день менструального цикла по уровню базальных показателей лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), эстрадиола (E_2), прогестерона, свободного тестостерона (Тсв), общего тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), андростендиона (Ан), 17-оксипрогестеро-

на (17-ОН), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Забор крови проводился с 7 до 8 часов утра. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладной программы MedCalc 11.4.2., непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Достоверность показателей определена по коэффициенту Стьюдента (*t*). За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Проявления андрогензависимой дерматопатии выявлялись у всех пациенток основной группы, при этом у 68,7% девочек-подростков отмечался гирсутизм различной степени выраженности, акне – у 57,8% обследуемых. Анализ структуры нарушений менструальной функции у девочек основной группы показал, что наибольший удельный вес занимали различные проявления гипоменструального синдрома (81,2%), чаще всего в виде редких и скудных менструаций (78,1%). Длительность становления регулярного менструального цикла с начала менархе, которому соответствует цикличность импульсной секреции гонадотропинов, занимает не менее 1-2 лет, но наличие очевидной олигоменореи через 2–3 года после менархе является поводом для обследования и лечения, особенно в случае сочетания с симптомами ГА.

Анализ базальной секреции андрогенов по клиническим группам показал достоверное повышение уровня 17-ОН, ДГЭА-С, ДГЭА, Ан, Тсв в плазме крови во 2 группе больных по сравнению с 1 группой, что указывало на более выраженные нарушения в продукции андрогенов у пациенток с нарушенным менструальным циклом (табл. 1).

Примечателен тот факт, что у подростков с проявлениями ГА обнаружено значительное усиление секреции ДГЭА и его метаболита ДГЭА-С, которые являлись андрогенов адреналового происхождения, а также 17-гидроксипрогестерона, являющегося так называемым «промежуточным продуктом», неактивным предшественником в биосинтезе андрогенов надпочечников. Для уточнения характера нарушений регуляторных процессов репродуктивной функции у подростков с ГА было проведено изучение базальных показателей ЛГ и ФСГ, позволившее выявить достоверное повышение показателей ЛГ у пациенток с ГА по сравнению с контрольной группой ($p = 0,041$). При этом у пациенток, имеющих нарушения менструального цикла (табл. 2), средние значения ЛГ были достоверно выше, чем у девочек-подрост-

ков с нормальным менструальным циклом ($p = 0,044$), что указывает на нарушение регуляторной функции гонадотропинов у пациенток с олигоменореей и гиперандрогенией, обусловленное гормональной интравариальной патологией.

Таблица 1

Показатели базального уровня андрогенов в плазме крови у девочек-подростков клинических групп (медианы, квартили)

Показатели	17-ОН (нг/мл)	ДГЭА (мкг/мл)	ДГЭА-С (мкг/мл)	Тсв (пг/мл)	Ан (нг/мл)
Группы пациенток с ГА ($n = 84$)					
Пациентки без НМЦ ($n = 42$)	1,30 (0,80; 2,20)	11,5 (9,60; 17,5)	4,85 (2,60; 5,30)	3,90 (0,90; 5,20)	3,20 (2,10; 4,20)
Пациентки с НМЦ ($n = 42$)	2,95 (1,2; 4,1)	19,4 (11,9; 22,6)	5,85 (3,1; 7,85)	4,80 (2,3; 6,8)	7,75 (4,90; 9,40)
p	0,047	0,037	0,034	0,041	0,024

Примечание. p – статистические различия между группами.

Таблица 2

Показатели базального уровня гонадотропинов и эстрадиола в плазме крови у девочек-подростков клинических групп (медианы, квартили)

Показатели	ЛГ (мМЕ/мл)	ФСГ (мМЕ/мл)	Эстрадиол (пг/мл)
Группы пациенток с ГА ($n = 84$)			
Пациентки без НМЦ ($n = 42$)	6,20 (4,10; 8,50)	5,30 (3,40; 7,50)	73,0 (41,5; 91,0)
Пациентки с НМЦ ($n = 42$)	13,20 (9,50; 18,0)	4,50 (3,70; 6,10)	33,0 (21,0; 51,0)
p	0,044	0,534	0,047

Примечание p – статистические различия между группами.

Данный факт объясняется изменением чувствительности яичников к гонадотропным стимулам вследствие избыточного синтеза адреналовых андрогенов. Клетки theca interna фолликула, на мембране которых есть рецепторы к ЛГ, в условиях повышенной секреции последнего начинают синтезировать большее, чем в норме количество андрогенов. Клетки же гранулезы, имеющие рецепторы к ФСГ, испытывают на себе дефицит влияния последнего и оказываются не в состоянии метаболизировать избыточное количество андрогенов в эстрогены, вследствие чего устанавливается стойкая гиперандрогения, ведущая к овариальной дисфункции.

Исследование концентрации фоллистатина в общей группе пациенток с ГА выявило превышение контрольных значений почти в два раза [863,0, (193,5; 1457,7) пг/мл и 413,3 (370,0; 716,0) пг/мл соответственно, $p = 0,04$]. При этом у девочек-подростков с НМЦ уровень фоллистатина (табл. 3) был достоверно выше соответствующих значений у пациенток без НМЦ ($p = 0,044$), превышая контрольные показатели более чем в 2 раза ($p = 0,035$). Эти данные подтверждают мнение о том, что нарушение фолликулогенеза у обследуемых пациенток

в условиях пубертатной гиперандрогении может явиться значимым фактором для развития овариальной дисфункции.

Таблица 3

Показатели фоллистатина в плазме крови у подростков клинических групп (медианы, квартили)

Группы пациенток ($n = 84$)	Фоллистатин (пг/мл)
Пациентки без НМЦ ($n = 42$)	667,0 (430,0; 824,0)
Пациентки с НМЦ ($n = 42$)	921,5 (193,5; 1457,0)
Контрольная группа ($n = 30$)	413,3 (370,0; 716,0)
p_1	0,150
p_2	0,035
p_3	0,044

Примечание. p – статистические различия между группами: p_1 – 1-й и контрольной группой; p_2 – 2-й и контрольной группой; p_3 – 1-й и 2-й группой.

Изучение корреляции фоллистатина с показателями гормонов позволило

выявить достоверную прямую связь его содержания с базальной концентрацией в сы-

воротке крови 17-ОН, ДЭАС, свободного тестостерона, андростендиона (табл. 4).

Таблица 4

Результаты корреляционной связи фоллистатина с показателями некоторых андрогенов у девочек-подростков с НМЦ

Гормональные показатели	17-ОН		ДГЭА-С		Тсв		Ан	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Показатели корреляции фоллистатина	0,17	0,05	0,23	0,02	0,78	0,01	0,87	0,04

Примечания: R – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (–) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену.

Следовательно, повышение продукции фоллистатина находилось в прямой зависимости от степени выраженности супрафизиологической андрогемии, поскольку избыток андрогенов препятствует нормальному развитию фолликулов, нарушает процесс селекции доминантного фолликула и вызывает его атрезию. Можно предполагать, что на ранних этапах становления СПКЯ уже в раннем пубертатном возрасте, пульс-генератор ГРГ приобретает резистентность к ингибирующему воздействию низких концентраций эстрадиола и прогестерона, что, вероятно, может быть обусловлено «репрограммирующим» эффектом андрогенов. В частности, подобная резистентность выявлена у больных СПКЯ [4]. Высокая частота пульс-генератора ГнРГ нарушает развитие фолликулов и приводит к еще большей супрессии продукции эстрогенов в яичниках.

Регуляция интраовариальной продукции гормонов, в частности андрогенов, крайне важна для нормального функционирования яичников, в связи с чем синтез андрогенов должен сохраняться на минимально необходимом для яичников уровне. Ферментные системы, ответственные за синтез андрогенов в яичниках, располагаются в теке, а основным их регулятором является ЛГ. В клетках теки под воздействием лютеинизирующего гормона происходит увеличение ЛГ-рецепторов на поверхности клеток и увеличение экспрессии и активности StAR, P450_{scc}, 3 β -ГСД-II, P450_{c17}, необходимых для усиления продукции андрогенов. В норме регуляция стимулирующего влияния ЛГ на клетки теки осуществляется через механизм десенситизации

специфических рецепторов. Несмотря на многочисленные исследования, специфического дефекта в ферментных системах, в большинстве яичников найти не удалось [1, 9]. В то же время было показано повышение активности ферментных систем, что с большей вероятностью соответствует состоянию дизрегуляции, нежели проявлению генной мутации. Таким образом, увеличение секреции ЛГ гипофизом и его инициирующая роль, судя по всему, не является первостепенной, а имеет вторичный характер, и ее роль заключается лишь в усилении исходного интраовариального дефекта. Увеличение функциональной активности фоллистатина модулирует функцию клеток гранулезы аутокринным/паракринным путем, способствуя процессу атрезии фолликулов. Известно, что когда высокое количество фоллистатина был введено самкам мышей, некоторые из них стали бесплодными из-за подавления концентрации ФСГ и фолликулогенеза [7]. В свою очередь, ФСГ индуцирует экспрессию различных паракринных факторов, способных воздействовать на продукцию андрогенов в теке, в частности повышающих количество рецепторов ЛГ [10]. Наличие отрицательной корреляционной связи фоллистатина с уровнем ФСГ ($p = 0,01$) и эстрадиола ($p = 0,02$) в сыворотке крови у подростков с НМЦ (табл. 5), возможно, обусловлено непосредственным влиянием фоллистатина на выброс ФСГ. Также необходимо отметить, что у девочек-подростков без нарушений менструального цикла значимых корреляционных связей фоллистатина с показателями гонадотропинов и эстрадиола выявлено не было.

Таблица 5

Результаты корреляционной связи фоллистатина с показателями гонадотропных гормонов и периферических стероидов у девочек-подростков с НМЦ

Гормональные показатели	ЛГ		ФСГ		Э ₂		Прогестерон	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Показатели корреляции фоллистатина	0,17	0,15	-0,13	0,01	-0,78	0,02	0,17	0,09

Примечание. R – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (–) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену.

Таким образом, вышеуказанные данные подтверждают участие фоллистатина в сложном патогенезе формирования дисфункции яичников у девочек в пубертатном периоде с гиперандрогенией. Наличие выраженного возрастания секреции фоллистатина у девочек с нарушениями менструального цикла свидетельствует о патологической роли ауто/паракринных регуляторов, приводящих к дискоординации деятельности периферического звена репродуктивной системы. Кроме того, достоверная корреляция фоллистатина с повышением секреции андрогенов, снижением ФСГ и эстрадиола дает основание предполагать формирование «порочного» круга, с одной стороны, благодаря возможному повышению частоты и амплитуды выброса рилизинг-фактора, с другой – внутрияичникового дефекта стероидогенеза и выявляет четкую причинно-следственную взаимосвязь между интраовариальными регуляторами фолликулогенеза и гонадотропной активностью гипофиза.

Список литературы

1. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы // Журнал Фарматека. – 2003. – № 11. – С. 8–19.
2. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – № 6. – С. 41–61.
3. Чагай Н.Б., Фадеев В.В. Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. – 2009. – № 3. – С. 93–98.
4. Шаргородская А.В., Пищулин А.А., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников в возрастном аспекте (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2003. – № 1. – 28 с.
5. Calvo R., Villuendas G. Role of the follistatin gene in women with polycystic ovary syndrome // Fertil Steril. – 2001. – Vol. 75. – P. 1020–1023.
6. Drummond A.E. The role of steroids in follicular growth // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 4. – № 16. P. 16–26.
7. Guo Q., Kumar T., Woodruff T. Over expression of mouse follistatin causes reproductive defects in transgenic mice // Mol. Endocrinol. – 1998. – Vol. 3. – P. 96–106.
8. Kim H.H., Shaipanich M., Hasselblatt K. Induction of apoptosis and ovarian cyst formation in the mouse ovary by dehydroepiandrosterone // J. Med. – 2003. – Vol. 34. – № 16. – P. 101–112.
9. Norman R., Milner C. Circulating follistatin concentrations are higher and activin concentrations are lower in polycystic ovarian syndrome // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16. – P. 668–672.
10. Ramaswamy Suganthi Ph.D. Follistatin concentrations in women from Kerala with polycystic ovary syndrome // Iranian Journal of Reproductive Medicine. – 2010. – Vol. 8. – № 3. – P. 131–134.
11. Urbanek M., Legro R.S. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for link-

age is with follistatin // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1999. – Vol. 96. – P. 8573–8578.

12. Wang H., Andoh K., Hagiwara H. et al. Effect of adrenal and ovarian androgens on type 4 follicles unresponsive to FSH in immature mice // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. – P. 4930–4936.

13. Xiao S., Robertson D., Findlay J. Effects of activin and follicle-stimulating hormone (FSH)-suppressing protein / follistatin on FSH receptors and differentiation of cultured rat granulosa cells // Endocrinology. – 1992. – Vol. 131. – P. 1009–1016.

References

1. Tihomirov A.L., Lubnin D.M. Sindrom polikistoznyh jaichnikov: fakty, teorii, gipotezy. Zhurnal Farmateka, 2003, no. 11, pp. 8–19.
2. Uvarova E.V., Grigorenko J.P. Aktual'nye voprosy sindroma polikistoznyh jaichnikov (obzor literatury), Reproductivnoe zdorov'e detej i podrostkov, 2007, no. 6. pp. 41–61.
3. Chagaj N.B., Fadeev V.V. Slozhnosti differencial'noj diagnostiki i terapii neklassi-cheskoj formy vrozhdennoj disfunkcii kory nadpocheknikov u pacientok reproduktivnogo vozrasta. Problemy reprodukcii, 2009, no. 3. pp. 93–98.
4. Shargorodskaja A.V., Pishhulin A.A., Melnichenko G.A. Sindrom polikistoznyh jaichnikov v vozrastnom aspekte (obzor literatury). Problemy reprodukcii, 2003, no. 1, pp. 28.
5. Calvo R., Villuendas G. Role of the follistatin gene in women with polycystic ovary syndrome // Fertil Steril. 2001. Vol. 75. pp. 1020–1023.
6. Drummond A.E. The role of steroids in follicular growth // Reprod. Biol. Endocrinol. 2006. Vol.4. no. 16. pp. 16–26.
7. Guo Q., Kumar T., Woodruff T. Over expression of mouse follistatin causes reproductive defects in transgenic mice // Mol. Endocrinol. 1998. Vol. 3. P. 96–106.
8. Kim H.H., Shaipanich M., Hasselblatt K. Induction of apoptosis and ovarian cyst formation in the mouse ovary by dehydroepiandrosterone // J. Med. 2003. Vol. 34. no. 16. pp. 101–112.
9. Norman R., Milner C. Circulating follistatin concentrations are higher and activin concentrations are lower in polycystic ovarian syndrome // Hum. Reprod. 2001. Vol.16. P. 668–672.
10. Ramaswamy Suganthi Ph.D. Follistatin concentrations in women from Kerala with polycystic ovary syndrome // Iranian Journal of Reproductive Medicine. 2010. Vol.8. no. 3. pp. 131–134.
11. Urbanek M., Legro R.S. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage

is with follistatin // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1999. Vol. 96. pp. 8573–8578.

12. Wang H., Andoh K., Hagiwara H. et al. Effect of adrenal and ovarian androgens on type 4 follicles unresponsive to FSH in immature mice // Endocrinology. 2001. Vol. 142. pp. 4930–4936.

13. Xiao S., Robertson D., Findlay J. Effects of activin and follicle-stimulating hormone (FSH)-suppressing protein / follistatin on FSH receptors and differentiation of cultured rat granulosa cells // Endocrinology. 1992. Vol. 131. pp. 1009–1016.

Рецензенты:

Орлов А.В., д.м.н., профессор, ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Авруцкая В.В., д.м.н., главный научный сотрудник акушерского отдела, ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 13.05.2014

УДК 616.341-089.86-06

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ В ОБЛАСТИ КОМПРЕССИОННЫХ МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ, СФОРМИРОВАННЫХ ПРИ ПОМОЩИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ НИТИНОЛА

Мохов Е.М., Розенфельд И.И., Маркин И.Е.

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Тверь, e-mail: koch2006@mail.ru

В экспериментальном исследовании на собаках впервые при наложении компрессионного межкишечного анастомоза применён имплантат из нитинола (биметаллического сплава с эффектом термомеханической памяти формы), полученного методом термической обработки, с напылением ионов серебра и ципрофлоксацина. В опытах использовано 30 особей животных, которым накладывались тонко-тонкокишечные анастомозы «бок в бок». Группа I состояла из лигатурных анастомозов; группа II – из компрессионных анастомозов, наложенных при помощи имплантата Зиганьшина – Гюнтера; группа III – из компрессионных анастомозов, наложенных при помощи модифицированного имплантата из нитинола. Для оценки результатов работы использовались гистологический, гистохимический и морфометрический методы исследования с последующей фоторегистрацией. Оценка производилась на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после операции. Статистическая обработка данных осуществлялась расчётом нормального распределения признака $M \pm m$ по F-критерию Фишера и t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони ($p < 0,01$). В компрессионных анастомозах, несмотря на то, что в сроки до трёх суток имела место выраженная некротическая реакция, формирование рубца и эпителиальных структур слизистой оболочки происходило быстрее. Если в группе I полная репаративная регенерация кишечного эпителия и образование полноценного рубца отмечены только на 30-е сутки после операции, то в группах II и III это происходило к 21-м суткам, причём в ряде наблюдений в группе II восстановление слизистой оболочки было неполным. Проведённое исследование позволяет заключить, что применение нового имплантата приводит к снижению воспалительной реакции тканей, ускорению восстановительных процессов в зоне соустья с формированием на его месте полноценных слизистой оболочки и волокнистой соединительной (рубцовой) ткани.

Ключевые слова: эффект термомеханической памяти формы, модифицированный имплантат из нитинола, компрессионный межкишечный анастомоз, репаративная регенерация

STUDY PROCESS OF REPARATIVE REGENERATION TISSUE IN THE COMPRESSION INTERINTESTINAL ANASTOMOSIS FORMED USING MODIFIED IMPLANTS NITINOL

Mokhov E.M., Rozenfeld I.I., Markin I.E.

Tver State Medical Academy, Tver, e-mail: koch2006@mail.ru

In a pilot study in dogs with the first application of a compression interintestinal anastomosis applied implant of nitinol (a bimetallic alloy thermomechanical shape-memory effect) obtained by heat treatment, coated with silver ions and ciprofloxacin. The experiments used 30 individual animals, which were imposed fine-enteric anastomoses «side to side». Group I consisted of ligature anastomoses; group II – of compression anastomosis imposed using implant Ziganshina – Gunther; group III – of compression anastomosis imposed using the modified implant made of nitinol. For performance evaluation used histological, histochemical and morphometric methods, followed by photographic recording. The assessment was made on the 1 st, 3 th, 7 th, 14 th, 21 th and 30's the first day after surgery. Statistical analysis was carried out by calculation of the normal distribution of feature $M \pm m$ on F-Fisher test and t-criterion – Student with Bonferroni correction ($p < 0,01$). In compression anastomosis, in spite of the fact that the time up to three days there was a pronounced necrotic response, scar formation and epithelial structures mucosa more rapidly. If the group is full I reparative regeneration of the intestinal epithelium and the formation of scar grade marked only on the 30 th day after surgery, then in groups II and III of this happened to the 21 th day, and in a number of observations in group II mucosal recovery was incomplete. The study suggests that the use of a new implant leads to a reduction of inflammatory tissue reaction, accelerate recovery processes in the area of fistula formation in its place full of mucous membrane and fibrous connective (scar) tissue.

Keywords: thermomechanical shape memory effect, modified implant made of nitinol, compression interintestinal anastomosis, reparative regeneration

Операции на полых органах пищеварительного тракта часто связаны с необходимостью восстановления его непрерывности путём наложения межорганных анастомозов. Большой интерес представляет методика формирования таких соустьев при помощи имплантатов из нитинола, разработанная группой учёных из Томска под руководством профессоров Гюнтера В.Э. и Зиганьшина Р.В. [2, 5, 7]. Предложенная ими методика, предусматривающая использова-

ние устройства из биметаллического сплава (нитинола) с эффектом термомеханической памяти формы, на сегодняшний день может рассматриваться как одна из традиционных [14, 15]. Создание анастомозов с помощью подобного рода устройств обладает определёнными преимуществами перед лигатурными и механическими (скобочными) способами соединения стенок полых органов. В то же время результаты таких вмешательств на сегодняшний день пока ещё

далеки от идеальных [3, 4], что говорит об актуальности исследований, направленных на усовершенствование данного метода.

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических процессов в области межкишечных анастомозов, сформированных при помощи модифицированного имплантата из нитинола.

Материал и методы исследования

Проведено экспериментальное исследование на взрослых беспородных собаках. Собака имеет схожее с человеком строение кишечника, в связи с чем и была выбрана для эксперимента [1, 6].

Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО Тверской ГМА Минздрава России соответствующим протоколом. Все эксперименты на лабораторных животных были выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утверждёнными приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 года и основываясь на положениях Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации от 1964 года, дополненной в 1975, 1983, 1989 и 2000 годы [8, 9, 16]. Исследовательская работа проводилась на базе экспериментальной лаборатории и вивария Тверской государственной медицинской академии.

Все собаки ранее были вакцинированы от бешенства и дегельминтизированы. В опытах использовались животные массой 10–20 кг. Выбраковывались длинношёрстные особи, чрезмерно агрессивные, с кожными и другими заболеваниями, беременные, а также животные моложе 1 года и старше 6 лет. Возраст собак определялся по зубной таблице, предложенной Западнюк И.П. [8, 10, 11].

При проведении опытов использовано 30 особей животных. Они оперированы с соблюдением всех правил асептики и использованием комбинированной анестезии. Выполнялись операции на тонкой кишке с формированием межкишечных анастомозов по типу «бок в бок». Сформированные соустья разделены на 3 исследовательские группы (по 10 в каждой группе).

Группа I была представлена лигатурными анастомозами, наложенными при помощи хирургической шовной нити и кишечной иглы.

Группа II состояла из компрессионных анастомозов, сформированных традиционным имплантатом Зиганьшина – Гюнтера.

Группа III была представлена компрессионными анастомозами, сформированными при помощи модифицированного устройства с памятью формы – имплантата из нитинола, полученного методом термической обработки, с напылением ионов серебра и ципрофлоксацина.

Оценка результатов производилась на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после хирургической операции. Сроки опытов определены исходя из известных на этот счёт данных литературы [2, 13, 15]. В работе использовались гистологический, гистохимический и морфометрический методы исследования с последующей фоторегистрацией.

Для решения поставленных задач участки тонкой кишки с анастомозом иссекали и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина (рН 7,2) в течение 12–24 часов. Далее из зоны соустья вырезали по 4 участка, в результате чего в каждой экспериментальной группе получали по 40 препаратов (всего

120 препаратов). Затем вырезанные участки повторно фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, после чего проводили их в изопропиловом спирте с добавлением спирта «IsoPrep» (абсолютизированный изопропанол в концентрации не ниже 99,7% – Тритон X 15 – октилфеноксиполиэтоксизанол) [2, 12, 13, 17] и заливали в гомогенизированную парафиновую среду «HISTOMIX», формируя блоки. Из парафиновых блоков изготавливали серийные гистопографические препараты толщиной 5–6 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Кроме вышеуказанной методики применяли окраску по Ван Гизону и гистохимическую окраску по Вейгерту – Ван Гизону с помощью набора готовых красителей производства итальянской фирмы «Bio-Optica Milano SPA». Применение указанных гистологических окрасок относится к числу интегрированных методов выявления эластических волокон, коллагена и ядер клеток соединительной ткани [6, 15].

При изучении микроскопических препаратов оценивали динамику развития воспалительной реакции, формирования рубца в анастомозах и особенности репаративной регенерации компонентов слизистой оболочки и стенки тонкой кишки.

Микроскопическое исследование изменений в тканях, а также фоторегистрацию и морфометрические исследования проводили на едином аппаратном комплексе, который включал в себя: исследовательский тринокулярный микроскоп «Nikon Eclipse 50 i»; специализированную цифровую фотокамеру «Nikon DS – Fi 2»; персональный компьютер, работающий под управлением операционной системы «Windows 7»; специализированные морфометрические программы «NIS-Elements» и «Bio Vision Professional».

При морфометрическом исследовании гистологического материала в зоне анастомоза определяли: плотность воспалительного инфильтрата на 1-е, 7-е и 14-е сутки после хирургической операции путём подсчёта количества составляющих его клеток в 10 полях зрения при увеличении микроскопа 400 х и ширину формирующегося рубца в микрометрах [1, 10, 15].

Статистическая обработка признаков осуществлялась расчётом распределения признака $M \pm m$, где M – средняя арифметическая и m – средняя ошибка средней арифметической анализируемых показателей. Качественные признаки представлялись в виде количественных показателей. Поскольку объём выборки соответствовал закону нормального распределения, согласно тесту Шапиро – Вилка, то для оценки одинакового признака в трёх независимых группах сначала использовался параметрический F – критерий Фишера [2, 5]. При этом если выявлялось различие между исследуемыми группами (отвергалась нулевая гипотеза), то дополнительно определялось, между какими именно попарными нормально распределёнными группами (I–II; I–III; II–III) есть достоверные статистически значимые различия при помощи параметрического t -критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони [8]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

1-е сутки после оперативного вмешательства

В группе I (лигатурный анастомоз) в зоне наложенного соустья со стороны

кишечного края выявлялись отторжение слизистой оболочки и тканевой детрит, в ряде наблюдений отмечены обширные геморрагии при отсутствии плотного смыкания серозных оболочек (рис. 1, а). Наблюдалось выраженное демаркационное

воспаление с инфильтрацией тканей нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами и плазматическими клетками. В зоне воспаления имели место реактивные изменения в лимфоидных фолликулах слизистой оболочки кишки (рис. 1, б и в).

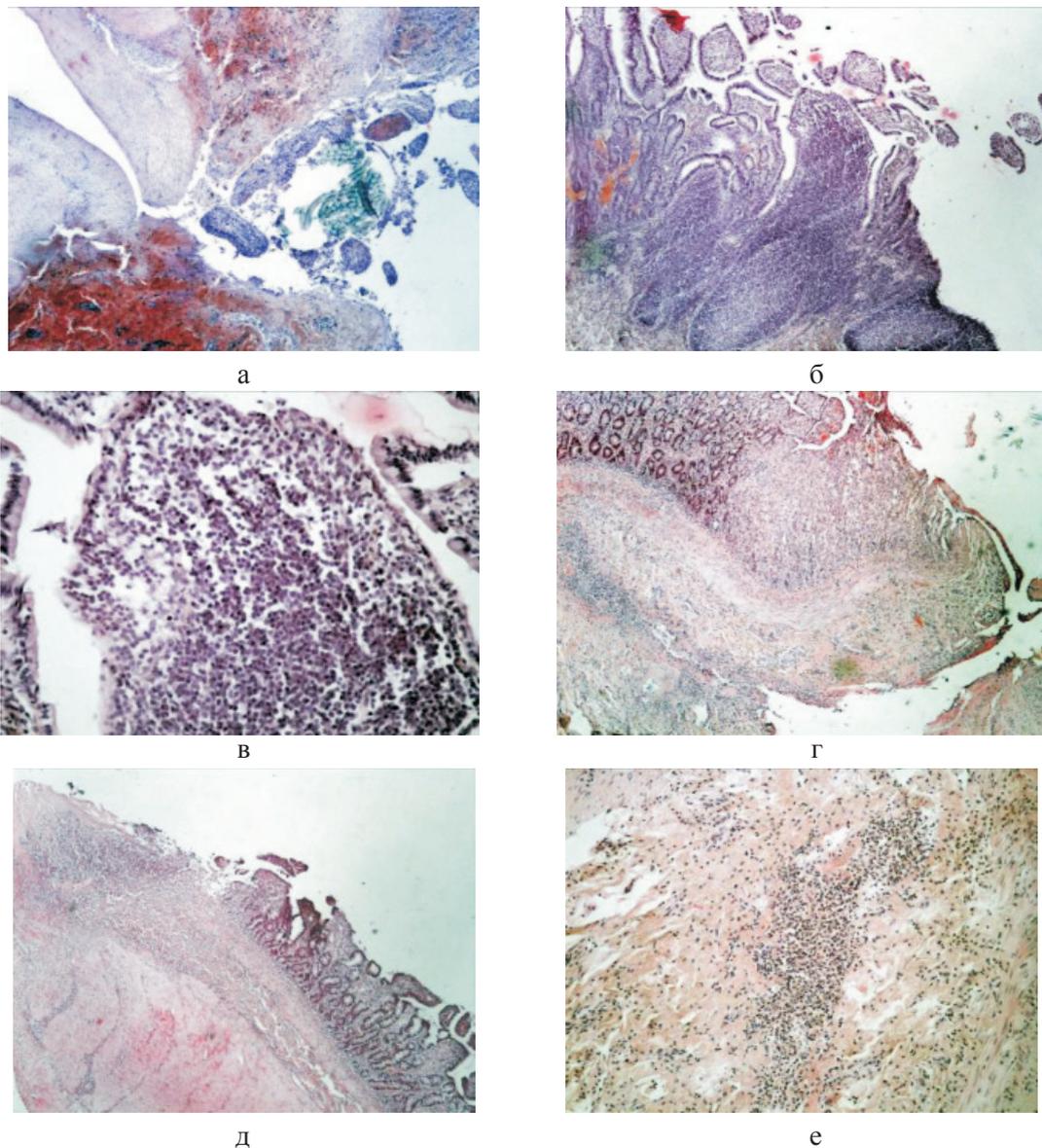


Рис. 1. 1-е сутки после операции:
 а – лигатурный анастомоз. Кишечный край. Отсутствие слизистой оболочки и тканевой детрит со стороны кишечного края. Неплотное смыкание со стороны серозной оболочки. Обширные геморрагии в стенке кишки. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 х);
 б – лигатурный анастомоз. Кишечный край. Зона демаркационного воспаления в строме слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 х); в – лигатурный анастомоз. Кишечный край. Реактивные изменения в лимфоидных фолликулах (деталь рис. 1 б). Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 200 х); г – компрессионный анастомоз, сформированный имплантатом Зиганьишина – Гюнтера. Кишечный край. Отсутствие слизистой оболочки и тканевой детрит со стороны кишечного края. Наличие демаркационного воспаления. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 х); д – компрессионный анастомоз, сформированный имплантатом Зиганьишина – Гюнтера. Демаркационное воспаление в мышечном слое кишки. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 100 х); е – компрессионный анастомоз, сформированный новым имплантатом. Кишечный край. Отсутствие слизистой оболочки и умеренная демаркационная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 х)

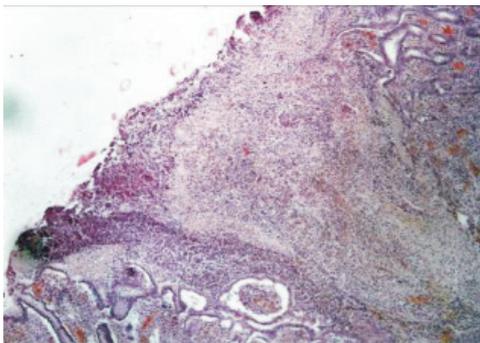
В группе II (компрессионный анастомоз, сформированный с помощью имплантата Зиганьшина – Гюнтера) морфологическая картина области соустья существенных отличий от таковой при лигатурном анастомозе не имела. Со стороны кишечного края наблюдались отсутствие слизистой оболочки, тканевой детрит и выраженное демаркационное воспаление (рис. 1, г). Следует отметить, что воспалительный «лейкоцитарный вал» отмечался не только в строме слизистой, но и в мышечной оболочке (рис. 1, д).

В группе III (компрессионный анастомоз, сформированный с помощью нового имплантата) отмечено меньшее, чем в груп-

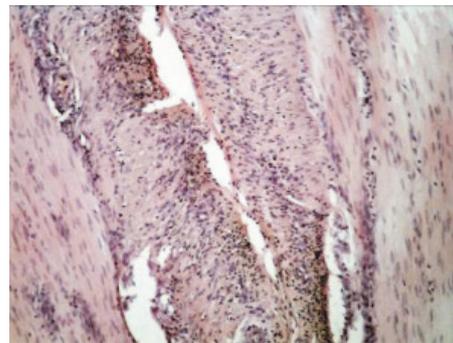
пе II, количество детрита при средней степени выраженности демаркационного воспаления (рис. 1, е).

3-е сутки после оперативного вмешательства

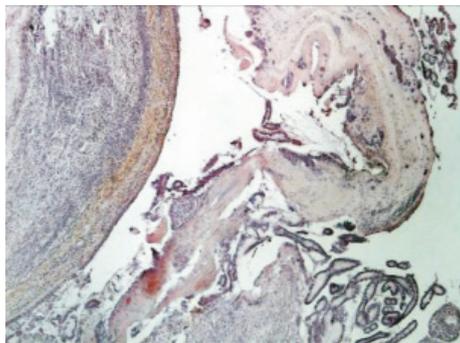
В группе I (лигатурный анастомоз) со стороны кишечного края соустья выявлялись массы тканевого детрита, демаркационное воспаление оставалось выраженным (рис. 2, а). Со стороны серозной оболочки тонкой кишки так же, как и на 1-е сутки, отмечались отсутствие плотного смыкания серозных оболочек, воспалительная инфильтрация, роста грануляционной ткани не отмечалось (рис. 2, б).



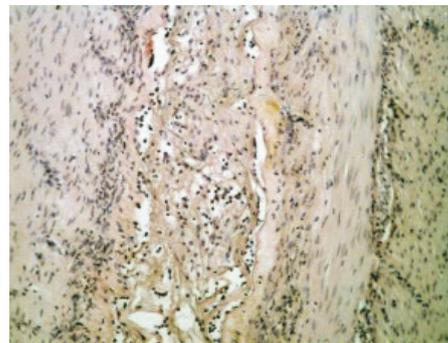
а



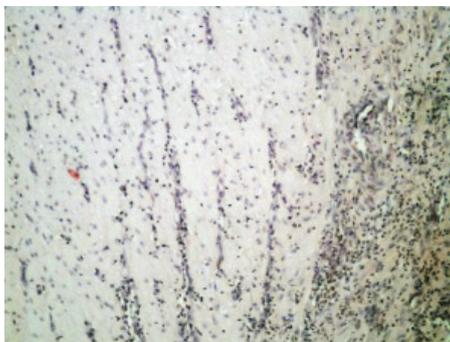
б



в



г



д

Рис. 2. 3-и сутки после операции:
 а – лигатурный анастомоз. Кишечный край. Тканевой детрит в зоне анастомоза. Сохраняется выраженная воспалительная реакция. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 x);
 б – лигатурный анастомоз. Край со стороны серозной оболочки тонкой кишки. Отсутствие плотного смыкания серозных оболочек тонкой кишки. Воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 100 x);
 в – компрессионный анастомоз, сформированный имплантатом Зиганьшина – Гюнтера. Кишечный край. Некроз и отторжение слизистой оболочки. «Лейкоцитарный вал». Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 x); г – компрессионный анастомоз, сформированный имплантатом

Зиганьшина – Гюнтера. Дистрофические изменения гладкомышечных миоцитов кишечной стенки. «Лейкоцитарный вал». Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 100 x); д – компрессионный анастомоз, сформированный новым имплантатом. Край со стороны серозной оболочки тонкой кишки. Начало образования грануляционной ткани. Ангиогенез, гистиоциты. Воспалительная инфильтрация слабо выражена. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 100 x)

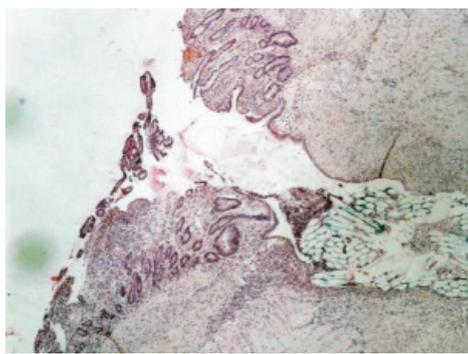
В группе II (компрессионный анастомоз, сформированный с помощью имплантата Зиганьшина – Гюнтера) выявлялись некротические процессы со стороны кишечного края – некроз и отторжение слизистой оболочки, демаркационное воспаление в виде «лейкоцитарного вала» (рис. 2, в). В мышечном слое кишки выявлялись дистрофические изменения гладкомышечных миоцитов (рис. 2, г).

В группе III (компрессионный анастомоз, сформированный с помощью нового имплантата) отмечался активный ангиогенез

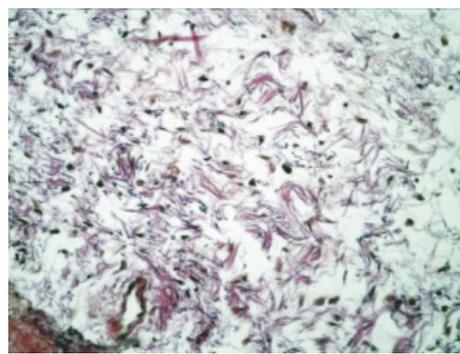
и начало формирования грануляционной ткани, воспалительная инфильтрация была выражена слабее, чем в предыдущих наблюдениях (рис. 2, д).

7-е сутки после оперативного вмешательства

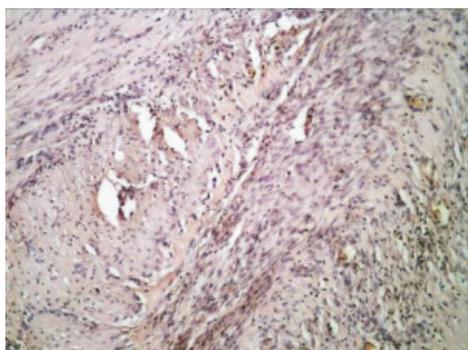
В группе I (лигатурный анастомоз) отмечалось начало регенерации эпителиального компонента слизистой оболочки тонкой кишки, тканевого детрита в зоне операционной раны не выявлялось, сохранялась умеренная воспалительная инфильтрация (рис. 3, а).



а



б



в

Рис. 3. 7-е сутки после операции:
а – лигатурный анастомоз. Кишечный край. Регенерация эпителиального компонента слизистой оболочки тонкой кишки. Сохраняется умеренная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 х);
б – компрессионный анастомоз, сформированный имплантатом Зиганьшина – Гюнтера. Край со стороны серозной оболочки тонкой кишки. Начало образования грануляционной ткани. Ангиогенез, гистиоциты. Воспалительная инфильтрация слабо выражена. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 100 х);
в – компрессионный анастомоз, сформированный новым имплантатом. Образование эластических волокон в грануляционной ткани. Окраска по Вейгерту – Ван Гизону (увеличение 200 х)

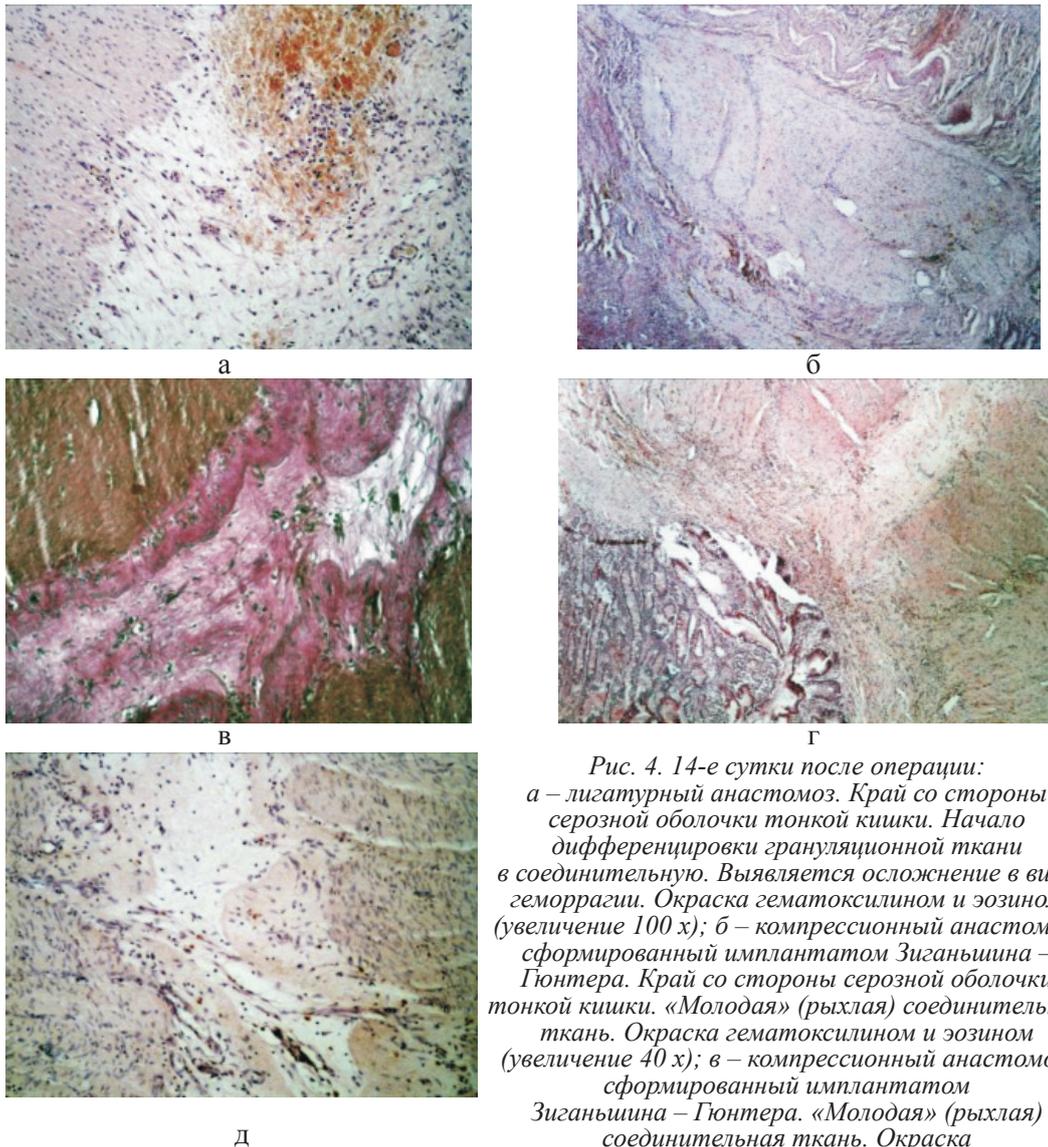
В группе II (компрессионный анастомоз, сформированный с помощью имплантата Зиганьшина – Гюнтера), несмотря на достаточно выраженные некротические процессы на предыдущем сроке опыта, к 7-м суткам после операции отмечался активный ангиогенез и формирование грануляционной ткани со стороны серозной оболочки кишки (рис. 3, б).

В группе III (компрессионный анастомоз, сформированный с помощью нового имплантата) при окраске по Вейгерту – Ван Гизону выявлялось активное образование эластических волокон в грануляционной ткани на месте стыка серозных оболочек тонкой кишки (рис. 3, в).

14-е сутки после оперативного вмешательства

В группе I (лигатурный анастомоз) со стороны серозной оболочки тонкой кишки отмечался рост грануляционной ткани с началом дифференцировки её в соединительную, в отдельных наблюдениях выявлены геморрагии (рис. 4, а).

В группе II (компрессионный анастомоз, сформированный с помощью имплантата Зиганьшина – Гюнтера) со стороны серозной оболочки тонкой кишки формировался рубец с большим количеством «молодых» (рыхлых) коллагеновых волокон (рис. 4, б), что подтверждалось при окраске по Вейгерту – Ван Гизону (рис. 4, в).



*Рис. 4. 14-е сутки после операции:
 а – лигатурный анастомоз. Край со стороны серозной оболочки тонкой кишки. Начало дифференцировки грануляционной ткани в соединительную. Выявляется осложнение в виде геморрагии. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 100 х); б – компрессионный анастомоз, сформированный имплантатом Зиганьшина – Гюнтера. Край со стороны серозной оболочки тонкой кишки. «Молодая» (рыхлая) соединительная ткань. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 х); в – компрессионный анастомоз, сформированный имплантатом Зиганьшина – Гюнтера. «Молодая» (рыхлая) соединительная ткань. Окраска по Вейгерту – Ван Гизону (увеличение 40 х); г – компрессионный анастомоз, сформированный новым имплантатом. Кишечный край. Полная репаративная регенерация слизистой оболочки тонкой кишки. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 х); д – компрессионный анастомоз, сформированный новым имплантатом (14-е сутки). Край со стороны серозной оболочки кишки. Рубец с большим количеством рыхлых коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 х)*

В группе III (компрессионный анастомоз, сформированный с помощью нового имплантата) в ряде наблюдений уже к 14-м суткам после операции отмечалась полная репаративная регенерация слизистой оболочки кишки в зоне анастомоза (рис. 4, г), а со стороны стыка серозных оболочек кишки формировался рубец с большим количеством «молодых» (рыхлых) коллагеновых волокон (рис. 4, д).

21-е сутки после оперативного вмешательства

В группе I (лигатурный анастомоз) в ряде наблюдений полного заживления слизистой оболочки кишки не отмеча-

лось, определялись признаки ее атрофии (рис. 5, а). При окраске по Вейгерту – Ван Гизону выявлено, что в новообразованной соединительной ткани сохраняется большое количество «молодых» (рыхлых) коллагеновых волокон (свидетельство неполного её созревания) (рис. 5, б).

В группе II (компрессионный анастомоз, сформированный с помощью имплантата Зиганьшина – Гюнтера) наблюдалось закрытие раневого дефекта слизистой оболочкой, однако в ряде наблюдений репарация последней была неполной (рис. 5, в). На месте соустья выявлялся рубец (рис. 5, г).



Рис. 5. 21-е сутки после операции:
 а – лигатурный анастомоз. Кишечный край. Атрофия слизистой оболочки кишки. В зоне анастомоза сохраняется дефект слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 x); б – лигатурный анастомоз. «Молодая» (рыхлая) соединительная ткань. Окраска по Вейгерту – Ван Гизону (увеличение 40 x); в – компрессионный анастомоз, сформированный имплантатом Зиганьшина – Гюнтера. Кишечный край. Репаративная регенерация слизистой оболочки тонкой кишки неполная. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 x); г – компрессионный анастомоз, сформированный имплантатом Зиганьшина – Гюнтера. Рубец на месте соустья. Окраска по Вейгерту – Ван Гизону (увеличение 100 x); д – компрессионный анастомоз, сформированный новым имплантатом. Полноценный рубец в области соединения кишечных стенок. Окраска по Вейгерту – Ван Гизону (увеличение 100 x)

В группе III (компрессионный анастомоз, сформированный с помощью нового имплантата) в области соединения кишечных стенок определялся полноценный рубец (рис. 5, д).

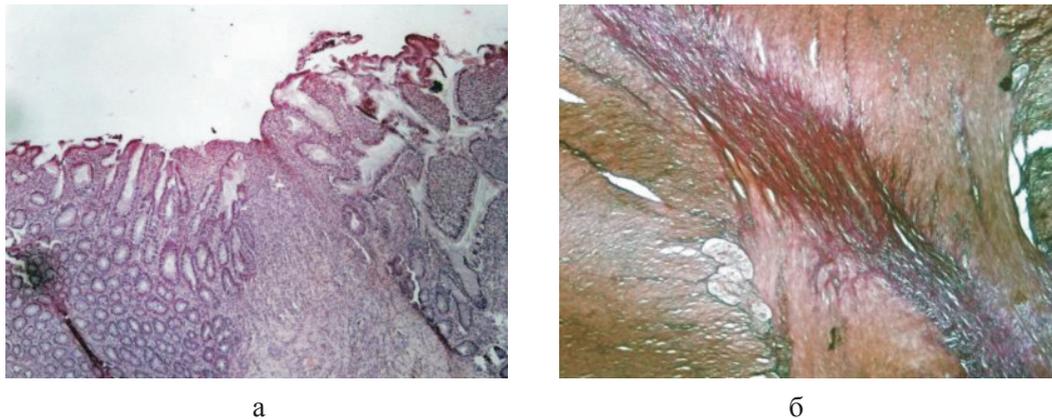
30-е сутки после оперативного вмешательства

В группе I (лигатурный анастомоз) в зоне соустья отмечена полная репаративная регенерация кишечного эпителия и окончательная дифференцировка грубоволокнистой соединительной ткани (рис. 6, а и б),

тогда как в группе II и группе III аналогичные данные были получены уже к 21-м суткам после операции (см. выше).

Динамика плотности воспалительного инфильтрата (среднего числа его клеточных элементов в 10 полях зрения) в изученных межкишечных анастомозах представлена на гистограмме (рис. 7).

Ширина образующегося рубца и время его формирования при различных видах межкишечных анастомозов приведены в таблице.



а

б

Рис. 6. 30-е сутки после операции:
а – лигатурный анастомоз. Кишечный край. Полная репаративная регенерация слизистой оболочки тонкой кишки. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение 40 х); б – лигатурный анастомоз. Сформированный рубец. Окраска по Вейгерту – Ван Гизону (увеличение 40 х)

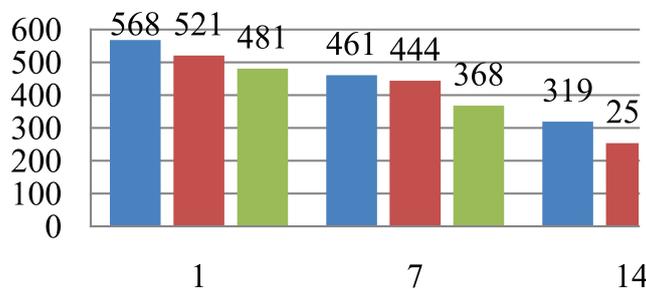


Рис. 7. Гистограмма. Динамика плотности воспалительного инфильтрата в области межкишечных анастомозов в 1-е, 7-е и 14-е сутки после операции

Ширина рубца на месте анастомоза и время его формирования

Вид межкишечного анастомоза	Ширина сформированного рубца, мкм	Время формирования соединительнотканного рубца
Группа I	1893 ± 75	30-е сутки после операции
Группа II	1381 ± 68	21-е сутки после операции
Группа III	1134 ± 54	21-е сутки после операции

Проведённое морфологическое исследование показало, что применение методики создания компрессионного анастомоза с помощью имплантата с памятью формы имеет ряд преимуществ перед традиционной методикой. В компрессионных анастомозах, несмотря на то, что в срок до трёх суток после операции имеет место выраженная некротическая реакция, восстановление слизистой оболочки и образование полноценного рубца происходит быстрее. Если в группе I полное восстановление кишечного эпителия отмечалось только на 30-е сутки после операции, то в группах II и III это происходило уже к 21-м суткам, хотя в ряде наблюдений группы II (компрессионный анастомоз, наложенный с помощью имплантата Зиганьшина – Гюнтера) регенерация слизистой была неполной. На 21-е сутки после операции на месте

компрессионных соустьев формировался полноценный рубец. Морфометрические исследования (определение плотности воспалительного инфильтрата в области соустья и ширины формирующегося рубца) подтвердили более быстрое снижение воспалительной реакции тканей и меньшую толщину сформированного рубца в компрессионных анастомозах. Отмеченные положительные особенности хода репаративных процессов в наибольшей степени были выражены при использовании модифицированных имплантатов из нитинола.

Заключение

Проведённое исследование позволяет заключить, что применение нового имплантата приводит к снижению воспалительной реакции тканей и к ускорению восстановительных процессов в зоне наложенного

с его помощью соустья. В связи с этим имеются все основания рекомендовать предлагаемое устройство к использованию в клинической практике.

Список литературы

1. Абуховский А.А. Теория и практика кишечного шва: монография / А.А. Абуховский; под общей редакцией А.В. Шотта, А.А. Запорожца. – Минск: БГМУ, 2013. – 168 с.
2. Артохина Е.Г. Механический шов в хирургической практике / Е.Г. Артохина, Н.А. Кузнецов // Материалы II Международного симпозиума и I Европейского конгресса по сшивающим аппаратам (рецензия) // Хирургия. – 2012. – № 6–9. – С. 68–91.
3. Горфинкель И.В. О технике анастомозов на желудочно-кишечном тракте / И.В. Горфинкель, Ю.В. Чирков // Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 52–65.
4. Дамбаев Г.Ц. Имплантаты из никелида титана в абдоминальной хирургии / Г.Ц. Дамбаев, В.Э. Гюнтер, М.М. Соловьёв и др. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 71–75.
5. Зиганьшин Р.В. Новая технология создания компрессионного анастомоза в желудочно-кишечной хирургии сверхэластичными имплантатами с памятью формы: монография / Р.В. Зиганьшин, В.Э. Гюнтер, Б.К. Гиберт и др. – Томск, 2000. – 176 с.
6. Зиганьшин, Р. В. Применение металлов с памятью формы для создания компрессионных анастомозов / Р.В. Зиганьшин, А.И. Макаров, Н.А. Бородин // Проблемы техники в медицине: тезисы докладов III Всесоюзной научно-практической конференции. – Томск, 1983. – С. 169–170.
7. Зиганьшин, Р. В. Разработка и применение устройств из сплава с памятью формы в хирургии желчевыводящих путей / Р.В. Зиганьшин, Б.К. Гиберт, В.Э. Гюнтер // Эффекты памяти формы и сверхэластичности и их применение в медицине: тезисы докладов I Всесоюзной научно-практической конференции. – Томск, 1989. – С. 97–98.
8. Кечеруков А.И. Проблема хирургического шва толстой кишки / А.И. Кечеруков, И.А. Чернов, Ф.Ш. Алиев и др. // Хирургия. – 2013. – № 8. – С. 34–51.
9. Кныш В.И. Компрессионные анастомозы в хирургии рака ободочной кишки / В.И. Кныш, В.С. Анянцев // Вестник хирургии. – 2004. – Т. 132, – № 1. – С. 52–57.
10. Курыгин А. А. Моторная функция тонкой кишки в норме и при некоторых патологических состояниях // А.А. Курыгин, В.А. Багаев, Л.Н. Сысоева. – М., 2010. – 176 с.
11. Шотт В.А. Заживления тонкокишечного анастомоза при формировании его ручным и механическим швом / В.А. Шотт, А.В. Савченко // Белорусский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 95–103.
12. Cihan A. Comparison of the experimental intestinal anastomoses performed by different surgeons / A. Cihan, Z. Acun, B. H. Ucan // Hepatogastroenterology. – 2013. – № 45, Suppl 2. – P. 225–233.
13. Gandini M. In vitro evaluation of a closed-bowel technique for one-layer hand-sewn inverting end-to-end jejunojejunosotomy in the horse // Vet Surgery. – 2009. – Vol. 37 (5). – P. 636–643.
14. Nudelman I.L. Anastomosis performed with a memory-shaped device / I.L. Nudelman, V.V. Fuko, N. Waserberg // the American Journal of Surgery. – 2013. – Vol. 170. – P. 234–250.
15. Ola'h, A. Use of different absorbable sutures for continuous single-layer anastomosis in the gastrointestinal tract / A. Ola'h, T. Bela'gyi, G. Neuberger et al. // Dig Surgery. – 2000. – Vol. 15. – P. 423–433.
16. Wang L.F. Comparison of monolayer wide-edge continuous suture anastomosis with regular interrupted suture anastomosis at esophagogastrotomy for esophageal cancer // Zhong Liu Za Zhi. – 2010. – Vol. 15 (7). – P. 431–439.
17. Witzke J.D. Stapled versus hand sewn anastomoses in patients with small bowel injury: a changing perspective /

J.D. Witzke, J.J. Kraatz, J.M. Morken et al. // Journal Trauma. – 2010. – Vol. 43, № 2. – P. 250–255.

References

1. Abuhovskij A.A. Teorija i praktika kishechnogo shva: monografija. Minsk: BGMU, 2013. 168 p.
2. Artjuhina E.G. Mehanicheskij shov v hirurgicheskoj praktike. Materialy II Mezhdunarodnogo simpoziuma. I Evropejskogo kongressa po sshivajushhim apparatam (recenzija). Hirurgija. 2012. no. 6. pp. 68–91.
3. Gorfinkel I.V. O tehnike anastomozov na zheludochno-kishechnom trakte. Hirurgija. 2011. no. 5. pp. 52–65.
4. Dambaev G.C. Implantaty iz nikelida titana v abdominal'noj hirurgii. Bjulleten' Sibirskoj mediciny. 2007. T. 6, no. 3. pp. 71–75.
5. Zigan'shin, R.V. Novaja tehnologija sozdanija kompressionnogo anastomozov v zheludochno-kishechnoj hirurgii sverhjelastichnymi implantatami s pamjat'ju formy: monografija. Tomsk, 2000. 176 p.
6. Zigan'shin R.V. Primenenie metallov s pamjat'ju formy dlja sozdanija kompressionnyh anastomozov. Tezisy dokladov III Vsesojuznoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Problemy tehniki v medicine». Tomsk, 1983. pp. 169–170.
7. Zigan'shin R.V. Razrabotka i primenenie ustrojstv iz splava s pamjat'ju formy v hirurgii zhelchevyvodjashchih putej. Tezisy dokladov I Vsesojuznoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Jeffekty pamjati formy i sverhjelastichnosti i ih primenenie v medicine». Tomsk, 1989. pp. 97–98.
8. Kecherukov A.I. Problema hirurgicheskogo shva tolstoj kishki. Hirurgija. 2013. no. 8. pp. 34–51.
9. Knysh, V.I. Kompressionnye anastomozы v hirurgii raka obodochnoj kishki. Vestnik hirurgii. 2004. T. 132, no. 1. pp. 52–57.
10. Kurygin A.A. Motornaja funkcija tonkoj kishki v norme i pri nekotoryh patologicheskikh sostojanijah. Moskva, 2010. 176 p.
11. Shott, V. A. Zazhivlenija tonkokishechnogo anastomozov pri formirovanii ego ruchnym i mehanicheskim shvom. Belorusskij medicinskij zhurnal. 2013. no. 2. pp. 95–103.
12. Cihan, A. Comparison of the experimental intestinal anastomoses performed by different surgeons. Hepatogastroenterology. 2013. no. 45, Suppl 2. pp. 225–233.
13. Gandini, M. In vitro evaluation of a closed-bowel technique for one-layer hand-sewn inverting end-to-end jejunojejunosotomy in the horse. Vet Surgery. 2009. Vol. 37 (5). pp. 636–643.
14. Nudelman, I. L. Anastomosis performed with a memory-shaped device. The American Journal of Surgery. 2013. Vol. 170. pp. 234–250.
15. Ola'h, A. Use of different absorbable sutures for continuous single-layer anastomosis in the gastrointestinal tract. Dig Surgery. 2000. Vol. 15. pp. 423–433.
16. Wang, L. F. Comparison of monolayer wide-edge continuous suture anastomosis with regular interrupted suture anastomosis at esophagogastrotomy for esophageal cancer. 2010. Vol. 15 (7). pp. 431–439.
17. Witzke, J. D. Stapled versus hand sewn anastomoses in patients with small bowel injury: a changing perspective. Journal Trauma. 2010. Vol. 43, no. 2. pp. 250–255.

Рецензенты:

Цай Г.Е., д.м.н., профессор кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздрава России, г. Тверь;

Киселёв В.Я., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздрава России, г. Тверь.

Работа поступила в редакцию 13.05.2014

УДК 616.34/.35-006.6-085.277.3:577.1

ВЛИЯНИЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОИМУНОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

¹Набатова О.С., ¹Кит О.И., ¹Горошинская И.А., ²Павленко С.Г.,
¹Сурикова Е.И., ¹Нистратова О.В.

¹ФБГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава
России, Ростов-на-Дону, e-mail: nabatova.oxana@gmail.com;

²НОЧУ ВПО «Кубанский медицинский институт» Минобразования и науки России,
Краснодар, e-mail: drpaulson@mail.ru

Проведено комплексное лечение 50 больных колоректальным раком, включающее неоадъювантную полихимиотерапию (ПХТ) по схеме: оксалиплатин, 5-фторурацил, лейковорин дополнительно с препаратами, обладающими иммуномодулирующими (галавит) и антиоксидантными (мексидол) свойствами, и последующую радикальную операцию. Отмечено усиление свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов, что подтверждается увеличением интенсивности хемилюминесценции и накоплением молекулярного продукта малонового диальдегида на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов первой линии защиты. По окончании курса ПХТ наблюдалось резкое увеличение интенсивности хемилюминесценции, содержание малонового диальдегида в эритроцитах снизилось, а в плазме – выросло, активность супероксиддисмутазы и церулоплазмينا была снижена, активность каталазы в эритроцитах превысила фоновые значения, а в плазме достоверно не изменялась. В послеоперационном периоде у обследованных пациентов наблюдалась частичная или полная нормализация всех компонентов первой линии антиоксидантной защиты и системы глутатиона.

Ключевые слова: колоректальный рак, полихимиотерапия, антиоксидантная защита, глутатион, глутатион-зависимые ферменты

INFLUENCE NEOADJUVANT POLICHEMOIMMUNOTHERAPY AT PARAMETERS OF ANTIOXIDANT DEFENSE IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

¹Nabatova O.S., ¹Kit O.I., ¹Goroshinskaya I.A., ²Pavlenko S.G.,
¹Surikova E.I., ¹Nistratova O.V.

¹Federal State budgetary institution «Rostov Scientific Research Institute of Oncology»,
Rostov-on-Don, e-mail: nabatova.oxana@gmail.com;

²Private Educational Institution of Higher Education, Krasnodar, e-mail: drpaulson@mail.ru

The complex treatment of patients with colorectal cancer, including neoadjuvant polychemotherapy under the scheme: oxaliplatin with 5-fluorouracil, leucovorin additionally with drugs that have immunomodulatory (Galavit), and antioxidant (Mexidol) properties, and the subsequent radical operation. The marked intensification of free radical processes of lipid peroxidation, which is confirmed by the increasing intensity of chemiluminescence and accumulation of molecular product malondialdehyde on the background of the decreased activity of antioxidant enzymes first line of defense. Upon termination of a course of polychemotherapy has seen a sharp increase in the intensity of chemiluminescence, malondialdehyde content in erythrocytes decreased and plasma – rose, superoxide dismutase activity and ceruloplasmin were reduced, the activity of catalase in erythrocytes exceeded background, and in plasma was not significantly changed. In the postoperative period of studied patients partial or full normalization of all components of the first line of antioxidant protection and system of glutathione was observed.

Keywords: colorectal cancer, polychemotherapy, immunotherapy, antioxidant defense, glutathione, glutathione-dependent enzymes

В последние годы отмечается тенденция к неуклонному росту онкологической заболеваемости и, в частности, колоректальным раком (КРР), которая за последние 5 лет выросла на 12%. Доля КРР в структуре злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в Российской Федерации достигла 42%. В 2007 году стандартизованный показатель заболеваемости составил 13,05 для рака ободочной кишки и 10,43 – для рака прямой кишки на 100 тысяч населения [2]. Рост заболеваемости отмечается практически во всех развитых странах мира [10]. Хирургический метод лечения больных КРР в настоя-

щее время с успехом дополняется лучевым и химиотерапевтическим методами, однако они чреваты серьезными гематологическими и негематологическими осложнениями.

Для понимания изменений, происходящих в организме-опухоленосителе под влиянием проводимого лечения, помимо оценки клинических и морфологических характеристик терапевтического патоморфоза, важную информацию может дать изучение метаболических параметров гомеостаза. Известно, что при развитии злокачественного процесса в организме происходят неспецифические изменения окислительного метаболизма. Активация

свободнорадикальных процессов, нерегулируемая антиоксидантной системой, способствует повреждению макромолекул, что приводит к хромосомной нестабильности, генетическим мутациям и в конечном итоге к возникновению и промоции ракового процесса [8; 9]. При этом несомненна роль системного истощения антиоксидантных ферментов, контролирующих концентрацию активных форм кислорода и соответственно их участие в регуляции клеточных процессов, связанных с прогрессией опухоли и метастазированием [5; 7]. В последнее время много внимания уделяется возможности использования редокс-модулирующих терапевтических стратегий для избирательной элиминации злокачественных клеток и преодоления лекарственной и радиорезистентности [6].

В связи с важностью свободнорадикальных процессов в патогенезе онкологической патологии и с целью редукции осложнений химиотерапии в комплексном лечении больных КРР нами применен метод курсового неoadъювантного внутривенного введения цитостатиков, основанный на лимфовенозном застое, создаваемом в нижней конечности, в сочетании с иммуномодулятором галавит и антиоксидантом мексидол [3] и изучены некоторые биохимические показатели крови этих пациентов.

Материалы и методы исследования

50 больным с диагностированным раком прямой кишки на фоне лечения оксалиплатином проводили курсовое (5-дневное) неoadъювантное введение 5-фторурацила и лейковорина в малую подкожную вену голени при создании условия лимфовенозного застоя. Дополнительно применяли иммуномодулятор галавит и антиоксидант мексидол. Мужчин было 36, женщин – 14. Средний возраст больных составил $73,5 \pm 0,5$ лет. По системе TNM больные имели местно-распространенную опухоль – $T_{3-4}N_{0-1}M_0$. Гистотип опухоли был представлен аденокарциномой. После курса ПХТ спустя 7–10 дней больные подверглись радикальным операциям. Выполнялись левосторонняя гемиколэктомия (7), резекция сигмовидной кишки (12), передняя резекция прямой кишки (25), обструктивная резекция прямой кишки (3) и брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (3).

Для оценки влияния разработанного метода ПХТ на состояние окислительного метаболизма у 12 больных раком прямой кишки и 25 человек без онкологической патологии и заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопоставимых по возрасту (составивших контрольную группу), был исследован ряд показателей, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов и функционирование антиоксидантной системы крови. Об интенсивности радикалообразования в плазме крови больных судили по светосумме быстрой вспышки перекись-индуцированной люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ), отражающей содержание в системе супероксид-анион радикала и гидроксильного радикала. Интенсивность липопероксидации оценивали спектро-

фотометрическим методом по накоплению в плазме крови продуктов реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных соединений) в пересчете на концентрацию малонового диальдегида (МДА), как наиболее изученного продукта перекисного окисления липидов. Для оценки состояния ферментативного звена антиоксидантной системы в 1% гемолизатах эритроцитов определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионтрансферазы (ГТ), глутатион-редуктазы (ГР) и активность каталазы в плазме крови общепринятыми спектрофотометрическими методами [1]. Изучали также компоненты неферментативного звена антиоксидантной системы – оксидазную активность церулоплазмينا в плазме крови и содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах крови. Оксидазную активность церулоплазмينا определяли колориметрическим методом, основанным на окислении *p*-фенилендиамина церулоплазмином [4]. Содержание восстановленного глутатиона определяли по методу Арутюняна А.В. и соавт. (2000) [1]. Все показатели были исследованы в динамике проводимого лечения четырехкратно: до начала лечения (фон), перед операцией, после радикальной операции на 3-и и на 7–8 сутки. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0». Распределение данных в рядах оценивали по критерию Шапиро – Уилкса. Для оценки значимости различий использовали как параметрические (*t*-критерий Стьюдента), так и непараметрические критерии (критерии Вилкоксона, Манна – Уитни). Наблюдаемые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к достоверности при $0,05 < P < 0,1$.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение показателей СРО липидов у больных КРР выявило как более чем двукратное увеличение интенсивности хемилюминесценции (на 110,8%), так и повышение содержания вторичного молекулярного продукта ПОЛ – малонового диальдегида на 50,0% в эритроцитах и на 213,7% в плазме крови по сравнению с уровнем в контрольной группе. Отмечено снижение активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты в эритроцитах (СОД – на 18,4%, каталазы – на 14,4%) и активности основного антиоксидантного белка плазмы крови – церулоплазмينا (на 15,7%). Это сопровождалось увеличением активности глутатионпероксидазы на 91,3% и тенденцией к увеличению активности глутатионтрансферазы на 10,4% (табл. 1 и 2). Увеличение активности глутатионзависимых ферментов, относящихся ко второй линии антиоксидантной защиты, возможно, носило компенсаторный характер.

По окончании курса ПХТ наблюдалось резкое увеличение интенсивности хемилюминесценции – на 103,9% относительно фона, и ее значения превысили уровень контрольной группы на 329,7%. Содер-

жание МДА в эритроцитах снизилось на 29,8% относительно фона и достоверно не отличалось от контроля, а содержание МДА в плазме выросло в еще большей степени – на 28,7% относительно фона и на 303,9% относительно уровня в группе здоровых людей. Активности СОД и церулоплазмينا были снижены относительно уровня в кон-

троле на 23,7 и 38,5% соответственно, относительно фона снижение активности церулоплазмينا составляло 27,0%, а для СОД не было статистически значимым. Активность каталазы в эритроцитах превысила фоновые значения на 36,6% и уровень здоровых людей на 16,9%, а в плазме достоверно не изменялась (табл. 1).

Таблица 1

Интенсивность ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в крови больных КРР, ($M \pm m$)

Группы	Интенсивность хемилюминесценции плазмы, имп. за 6 с	МДА в эритроцитах, нМ/мл 1% гемолизата	МДА в плазме, нМ/мл	Активность ферментов			Активность церулоплазмينا, мкМ/л плазмы
				Супероксиддисмутаза, усл. ед./мг Hb	Каталаза эритроцитов, мкМ H ₂ O ₂ /мин·мг Hb	Каталаза плазмы, мкМ H ₂ O ₂ /мин·мл	
Контрольная группа, n = 18–25	3141,4 ± 213,5 n = 13	567,1 ± 47,8 n = 17	222,2 ± 34,2 n = 18	507,35 ± 18,85 n = 25	128,22 ± 3,82 n = 25	35,17 ± 1,96 n = 23	1,295 ± 0,062 n = 19
До лечения, n = 12	6621,4 ± 576,0 p < 0,001	850,9 ± 112,0 p < 0,02	697,1 ± 47,5 p < 0,001	413,87 ± 40,97 p < 0,05	109,78 ± 4,25 p < 0,01	39,73 ± 1,37 p > 0,1	1,092 ± 0,068 p < 0,05
После лечения (перед операцией), n = 12	13499,2 ± 2515,0 p < 0,001 p ₁ < 0,05	597,7 ± 32,1 p > 0,1 p ₁ < 0,05	897,4 ± 63,0 p < 0,001 p ₁ < 0,02	386,97 ± 29,04 p < 0,01 p ₁ > 0,1	149,94 ± 8,07 p < 0,01 p ₁ < 0,001	35,24 ± 3,61 p < 0,1 p ₁ > 0,1	0,797 ± 0,017 p < 0,001 p ₁ < 0,001
После операции 2–3 сутки, n = 6	1123,3 ± 41,3 p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01	740,4 ± 27,2 p < 0,05 p ₁ > 0,1 p ₂ < 0,02	282,1 ± 17,2 p > 0,1 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	416,75 ± 7,11 p < 0,05 p ₁ > 0,1 p ₂ > 0,1	109,45 ± 2,08 p < 0,05 p ₁ > 0,1 p ₂ < 0,01	31,55 ± 0,29 p > 0,1 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,1	1,301 ± 0,095 p > 0,1 0,1 > p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,001
После операции 7–8 сутки, n = 12	5465,1 ± 760,9 p < 0,01 p ₁ > 0,1 p ₂ < 0,01	578,5 ± 63,2 p > 0,1 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,1	562,0 ± 67,5 p < 0,001 p ₁ > 0,1 p ₂ < 0,01	439,86 ± 27,6 p = 0,05 p ₁ > 0,1 p ₂ > 0,1	120,02 ± 4,58 p > 0,1 p ₁ > 0,1 p ₂ < 0,01	45,59 ± 4,04 p < 0,05 p ₁ > 0,1 0,1 > p ₂ > 0,05	1,263 ± 0,126 p > 0,1 p ₁ > 0,1 p ₂ < 0,01

Примечания: p – различия достоверны по сравнению с контрольной группой; p₁ – различия достоверны по сравнению с фоном до лечения; p₂ – различия достоверны по сравнению с соответствующими показателями до операции.

Наиболее выраженные изменения зарегистрированы в глутатионовой антиоксидантной системе под влиянием терапии, включающей галавит. В этой группе больных наблюдалось увеличение уровня восстановленного глутатиона – на 40,6% относительно фона и на 36,6% относительно контрольной группы, увеличение активности ГПО достигло максимальных значений – соответственно на 29,1% и на 146,9%, наибольшим было и увеличение активности глутатионтрансферазы – на 10,6% относительно фона и на 22,1% относительно уровня контроля (табл. 2). Эти данные свидетельствуют об активации глутатионовой системы, что, по-видимому, было обусловлено использованием галавита в схеме ПХТ.

В раннем послеоперационном периоде (табл. 1) интенсивность хемилюминесцен-

ции резко снизилась – на 91,7% относительно значений перед операцией (ниже фоновых значений и уровня контрольной группы на 83,0% и 64,2% соответственно). К 7–8 суткам послеоперационного периода наблюдалось повышение этого показателя на 386,5% относительно значений на 2–3 сутки. Его уровень достоверно не отличался от фона и был выше, чем у здоровых людей на 74%. Содержание МДА в эритроцитах на 2–3 сутки увеличилось относительно дооперационного уровня и уровня контрольной группы на 23,9 и 30,6% соответственно и нормализовалось лишь к 7–8 суткам. Содержание МДА в плазме крови на 2–3 сутки после операции снизилось на 68,6% относительно дооперационного уровня, на 59,5% относительно фона и достоверно не отличалось от уровня у здоровых людей. На 7–8 сутки наблюдался

прирост содержания МДА в плазме крови (на 99,2% относительно предыдущего срока наблюдения и на 152,9% относительно уровня

в контрольной группе), однако был менее выражен, чем у больных до и после химиотерапии (213,7 и 303,9% соответственно).

Таблица 2

Уровень восстановленного глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов в крови больных КРР, ($M \pm m$)

Группы	Глутатион, мкМ/мг гем.	Глутатионпероксидаза, МЕ/мг гем.	Глутатионтрансфераза, МЕ/мг гем.	Глутатионредуктаза, МЕ/мг гем.
Контрольная группа, $n = 20-24$	$30,33 \pm 1,23$ $n = 21$	$200,77 \pm 14,12$ $n = 20$	$59,86 \pm 1,73$ $n = 24$	$7,75 \pm 0,33$ $n = 22$
До лечения, $n = 12$	$29,46 \pm 0,58$ $p > 0,1$	$384,08 \pm 29,61$ $p < 0,001$	$66,07 \pm 2,98$ $0,1 > p > 0,05$	$6,84 \pm 0,65$ $p > 0,1$
После лечения (перед операцией), $n = 12$	$41,42 \pm 4,16$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	$495,71 \pm 13,74$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	$73,10 \pm 4,05$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,1$	$7,84 \pm 0,21$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$
После операции 2–3 сутки, $n = 6$	$30,39 \pm 1,84$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$ $0,1 > p_2 > 0,05$	$323,96 \pm 13,48$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$	$57,29 \pm 1,21$ $p > 0,1$ $0,1 > p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,02$	$6,97 \pm 0,027$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,02$
После операции 7–8 сутки, $n = 12$	$29,52 \pm 1,16$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,05$	$393,34 \pm 4,48$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$	$66,63 \pm 2,03$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$	$7,21 \pm 0,67$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$

Примечания: p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой;
 p_1 – достоверность различий по сравнению с фоном до лечения;
 p_2 – достоверность различий по сравнению со значениями до операции.

Изучение динамики интенсивности хемилюминесценции и содержания МДА в плазме крови выявило сходство в выраженности и направленности изменений данных показателей, которые отражают образование свободнорадикальных и молекулярных продуктов ПОЛ.

Изучение активности СОД показало слабовыраженную тенденцию в сторону нормализации: если до операции она была ниже уровня в контроле на 23,7%, то на 2–3 сутки после операции ее снижение составило 17,9%, а на 7–8 сутки отмечена лишь тенденция к снижению на 13,3%. Активность каталазы на 2–3 сутки после операции была снижена (в эритроцитах на 27% относительно значений до операции и на 14,6% относительно контроля, а в плазме на 20,6% относительно фона), а на 7–8 сутки наблюдалось увеличение активности на 9,7% в эритроцитах и на 44,5% в плазме крови. Отмечено, что активность каталазы в эритроцитах достоверно не отличалась от значений в контрольной группе, а в плазме превышала ее на 29,6%. Активность церу-

лоплазмина после операции увеличилась относительно дооперационного уровня на 63,2% на 2–3 сутки и на 58,5% на 7–8 сутки и не отличалась от уровня в группе здоровых людей (табл. 1).

В послеоперационном периоде уровень восстановленного глутатиона снизился на 26,6–28,7% относительно значения до операции и не отличался от контрольного уровня. Активность всех глутатионзависимых ферментов снизилась на 2–3 сутки после операции относительно значений после проведения ПХТ и антиоксидантной терапии (глутатионредуктазы на 11,1%, глутатионтрансферазы на 21,6%, глутатионпероксидазы на 34,7%). Активности глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы вернулись к норме, а активность глутатионпероксидазы превышала ее на 61,4%. На 7–8 сутки отмечен рост активности глутатионзависимых ферментов и активность глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы превысила значения в контрольной группе на 95,9 и 11,3% соответственно, но была ниже, чем перед операцией (табл. 2).

Таким образом, после проведения комплексного лечения больных колоректальным раком, включающего неoadъювантную полихимиотерапию, дополненную введением препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантным действием, и операцией, наблюдается частичная или полная нормализация всех компонентов, вносящих вклад в работу как первой линии антиоксидантной защиты, так и системы глутатиона.

Список литературы

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 12. – С. 3–154.
3. Интегральные показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с почечной недостаточностью / И.И. Павлюченко [и соавт.] // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5. – № 1. – С. 28.
4. Камышников В.С., ред. Методы клинических лабораторных исследований. – 6-е изд. – М.: МЕДпресс-информ; 2013. – 736 с.
5. Antioxidant enzymes and cancer. Asaduzzaman K., Mousumi T., Dian-zheng Zhang, Han-chun Chen // Chinese Journal of Cancer Research. – 2010. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 87–92.
6. Barrera G. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Products in Cancer Progression and Therapy. ISRN Oncology. 2012. Article ID 137289, 21 pages. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/137289> (accessed 27 March 2014).
7. Interfering with ROS metabolism in cancer cells: the potential role of Quercetin. Gibellini L. [et al.] // Cancers. 2010. no. 2. pp. 1288–1311.
8. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis / J.E. Klaunig, Z. Wang, X.Pu, S. Zhou // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2011. – № 254. – P. 86–99.
9. Pervaiz S., Clement M.-V. Superoxide anion: Oncogenic reactive oxygen species? The International // Journal of Biochemistry and Cell Biology. – 2007. – № 39. – P. 1297–1304.
10. Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older: Analysis of 31,574 patients in the SEER-Med-

care database. Neuman H.B. [et al.]. Cancer. 2012 Aug 14 doi: 10.1002/cncr.27765.

References

1. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. sPb.: IKF «Foliant», 2000, 104 p.
2. Davidov M.I., Aksel E.M. Vestnik RONC RAMN, 2008, v. 12, pp. 3–154.
3. Pavlyuchenko I.I. Nefrologia i dialis, 2003, Vol. 5, no. 1, pp. 28.
4. Kamyshnikov V.S. M.: MED press-inform; 2013, 736 p.
5. Antioxidant enzymes and cancer. Asaduzzaman K., Mousumi T., Dian-zheng Zhang, Han-chun Chen. Chinese Journal of Cancer Research. 2010. Vol.22, Iss.2. pp. 87–92.
6. Barrera G. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Products in Cancer Progression and Therapy. ISRN Oncology. 2012. Article ID 137289, 21 pages. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/137289> (accessed 27 March 2014).
7. Interfering with ROS metabolism in cancer cells: the potential role of Quercetin. Gibellini L. [et al.] // Cancers. 2010. no. 2. pp. 1288–1311.
8. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis / J.E. Klaunig, Z. Wang, X.Pu, S. Zhou // Toxicology and Applied Pharmacology. 2011. no. 254. pp. 86–99.
9. Pervaiz S., Clement M.-V. Superoxide anion: Oncogenic reactive oxygen species? The International // Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2007. no. 39. pp. 1297–1304.
10. Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older: Analysis of 31,574 patients in the SEER-Med-

Рецензенты:

Павлюченко И.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар;

Мизиев И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и эндоскопической хирургии, ГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский университет им. Х.М. Бербекова» Министерства образования и науки РФ, КБР, г. Нальчик.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014

УДК 617 – 001.17 – 06: 617 – 001.28

ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РАННИЕ СРОКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Кишкин А.М., Федосов А.А.

*ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
e-mail: prof.osikov@yandex.ru*

Плейотропные эффекты эритропоэтина (ЭПО) являются объектом пристального изучения многих научных групп. ЭПО может обладать иммулотропными эффектами в ранние сроки термической травмы (ТТ), когда его действие не связано со стимуляцией эритро- и миелопоэза. Работа выполнена на 66 белых нелинейных половозрелых крысах. ТТ моделировали при контакте кожи в течение 30 с с нагретым до температуры 100 °С предметом (ожог III-A степени), площадь ожога составляла около 4%. ЭПО («Рекормон», МНН: эпоэтин бэта, «Roche», Швейцария) вводился внутривентриально, начиная с 1 суток, ежедневно в дозе 500 МЕ/кг массы в течение 5 дней. Контрольной группе животных с ТТ вводилось эквивалентное количество стерильного физиологического раствора. Исследования проводили на 1, 2, 3, 4, 5 сутки. В периферической крови общепринятыми методами определяли количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, функциональную активность фагоцитов оценивали по поглощению частиц монодисперсного (диаметр 1,7 мкм) полистерольного латекса с учетом активности фагоцитоза, интенсивности фагоцитоза и фагоцитарного числа; кислород-зависимый метаболизм фагоцитов исследовали в спонтанном и индуцированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесте) с учетом активности и интенсивности. Установлено, что при экспериментальной ТТ на 2–4 сутки наблюдается лейкопения, обусловленная снижением количества лимфоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови, к 5 суткам нормализуется только количество нейтрофилов, сохраняется лимфоцитопения и моноцитопения, на 1–5 сутки ТТ увеличивается поглотительная способность и кислород-зависимый метаболизм фагоцитирующих клеток в периферической крови. Применение ЭПО при экспериментальной ТТ приводит к снижению выраженности лейкопении на 2–4 сутки наблюдения за счет увеличения представительства в периферической крови сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. ЭПО уменьшает количество активных фагоцитов и способность отдельного фагоцита к генерации активных кислородных метаболитов в спонтанном и индуцированном режимах на 4–5 сутки и не оказывает влияния на поглотительную способность фагоцитов.

Ключевые слова: эритропоэтин, врожденный иммунитет, термическая травма

EFFECT OF ERYTHROPOIETIN ON INNATE IMMUNITY INDICES IN EARLY EXPERIMENTAL THERMAL INJURIES

Osikov M.V., Telesheva L.F., Kishkin A.M., Fedosov A.A.

*South Ural State Medical University of Health Ministry of Russia, Chelyabinsk,
e-mail: prof.osikov@yandex.ru*

Pleiotropic erythropoietin effects (EPO) are under strenuous research nowadays. In the early stages of thermal injury EPO may have immunotropic effects, when its action isn't related to erythro- and myelopoiesis stimulation. The study analyzed 66 white sexually mature non-linear rats. Skin burn injury was modeled by 100°C heat source application for 30 seconds (III-A degree burn) covering 4% of the surface. EPO («NeoRecormon»: epoetin beta, «Roche», Switzerland) was introduced intraperitoneally from the 1st day at a dose of 500 IU/kg for 5 days. Equal volume of sterile saline was injected to controls with burn injury. Leukocyte count and leukocyte formula was counted in the peripheral blood, the phagocyte functional activity was assessed by absorbance of monodisperse polystyrene latex particles (diameter 1,7 mm) considering phagocytosis activity, phagocytosis intensity; oxygen-dependent metabolism of phagocytes was studied in spontaneous and induced nitroblue tetrazolium test by its activity and intensity. In experimental burn injury leukopenia caused by lymphocytes, monocytes, segmented neutrophils decrease in the peripheral blood is revealed on 2–4 days, the amount of neutrophils comes to normal by 5 day, lymphopenia and monocytopenia persists, absorbency and oxygen-dependent metabolism of phagocytes in the peripheral blood increases on 1–5 days. EPO application in experimental burn injury leads to reduction of leukopenia on 2–4 days due to segmented neutrophils, lymphocytes and monocytes increase in the peripheral blood. EPO reduces active phagocytes amount and a separate phagocyte ability to generate reactive oxygen metabolites in spontaneous and induced modes on 4–5 days and doesn't influence on the phagocytic absorbability.

Keywords: erythropoietin, innate immunity, burn (thermal) injury

В настоящее время достаточно распространённой разновидностью травматических повреждений кожи является термическая травма (ТТ). Результаты многочисленных отечественных и международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о неуклонном росте числа обожженных больных с определенными различиями в зависимости от

расы, пола, возраста, региона проживания; в РФ в 2009 году ожоги зарегистрированы у 313,5 тыс. человек, их распространенность не имеет тенденции к уменьшению; по данным ВОЗ, термические поражения занимают 3 место среди других травм, в РФ на долю ТТ приходится 10–11%. Изменение иммунореактивности при ТТ является ключевым звеном развития гнойно-септи-

ческих осложнений, неэффективной репарации и др. неблагоприятных последствий. Одной из актуальных задач современной медицинской науки является поиск эффективных средств фармакологической коррекции метаболических, функциональных и структурных изменений в организме при различных заболеваниях человека. Особый интерес в этом отношении вызывают лекарственные препараты, созданные на основе эндогенных регуляторов гомеостаза. Ранее нами были продемонстрированы протекторные свойства церулоплазмина и альфа-1-кислого гликопротеина [1, 2]. Эритропоэтин (ЭПО) – гликопротеин, эритропоэтические свойства которого известны с 1906 года, когда P. Carnot и J.W. Deflandre продемонстрировали, что плазма крови экспериментальных животных после кровопотери содержит фактор, вызывающий ретикулоцитоз у интактных животных. Современные представления о механизмах действия ЭПО на молекулярном уровне позволяют отнести его одновременно к гормонам, факторам роста и цитокинам [11]. Основной точкой приложения для действия ЭПО являются клетки эритроидного ряда в костном мозге, на которых имеются специфические рецепторы. Открытие рецепторов ЭПО на клетках незритроидных тканей, таких как нейроны, кардиомиоциты, клетки почек, эндотелиоциты позволило обнаружить новые биологические эффекты ЭПО [3, 5, 6]. В последние годы внимание многих исследователей сосредоточено на негемопоэтических, плейотропных эффектах ЭПО, а обнаружение экспрессии гена рецепторов ЭПО и мРНК рецепторов ЭПО в различных популяциях лейкоцитов позволяет предположить иммуностропные эффекты ЭПО. **Цель работы** – исследовать влияние эритропоэтина на показатели врожденного иммунитета в ранние сроки экспериментальной термической травмы.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 66 белых нелинейных крысах массой 180–220 г. находящихся в стандартных условиях вивария на типовом рационе в соответствии с нормами, утвержденными Приказом Минздрава СССР № 1179 от 10.10.1983 г., при свободном доступе к пище и воде при 12–14-часовом световом дне. Все манипуляции с экспериментальными животными выполнялись в соответствии с правилами гуманного отношения к животным, методическими рекомендациями по их выведению из опыта и эвтаназии, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.) и положениями Хельсинкской Декларации ВОЗ (1997). Для создания модели ТТ использовали плоскодонный стеклянный стакан из химического стекла с диаметром дна 4 см, наполненный дистиллированной водой

с температурой 100 °С, время контакта с кожей для моделирования ТТ ША степени составило 30 с. Площадь ожога вычисляли по формуле площади круга, в нашем эксперименте она составила 12,56 см². Для расчета поверхности тела у крыс использовали формулу Мее-Рубнера в модификации Lee:

$$S = K \cdot W^{0,6},$$

где S – поверхность тела в квадратных сантиметрах; K – коэффициент, равный 12,54; W – вес животного в граммах. Площадь поверхности тела животных в нашем эксперименте составила $336,44 \pm 12,67$ см². Так как абсолютная площадь ожога была одинаковой во всех случаях (12,56 см²), то относительная площадь ожога составила $3,97 \pm 0,14\%$, т.е. около 4%. ЭПО в составе препарата «Рекормон» (МНН: эпозин бэта, «Roche», Швейцария) вводился внутривенно, начиная с 1 суток, ежедневно в дозе 500 МЕ/кг массы в течение 5 дней, суммарная доза 2500 МЕ/кг. Контрольной группе животных с ТТ вводилось эквивалентное количество стерильного физиологического раствора. Исследования проводили на 1, 2, 3, 4, 5 сутки.

Количество лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарную формулу определяли общепринятыми методами, лейкоформулу рассчитывали в абсолютных ($10^9/л$) величинах. Исследование поглотительной способности лейкоцитов периферической крови проводили на модели поглощения частиц монодисперсного (диаметр 1,7 мкм) полистерольного латекса. С помощью иммерсионной микроскопии учитывали активность фагоцитоза (ФА) – % клеток, захвативших хотя бы одну частицу латекса, интенсивность фагоцитоза (ФИ) – число поглощенных микросфер латекса в 100 подсчитанных клетках и фагоцитарное число (ФЧ) – число поглощенных микросфер латекса на один фагоцит. Исследование кислород-зависимого метаболизма фагоцитов периферической крови проводили, учитывая интенсивность восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) в его нерастворимую форму – диформаза по методу А.Н. Маянского и М.Е. Виксмана (1979). Проводили спонтанный и индуцированный НСТ-тест (НСТТ) с учетом активности (% клеток) и интенсивности (у.е.). Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v.10.0. Проверку статистических гипотез проводили с использованием критериев Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни, Вальда – Вольфовитца.

Результаты исследования и их обсуждение

При экспериментальной ТТ изменяется количественный состав лейкоцитов в периферической крови (табл. 1, 2). Общее количество лейкоцитов снижается в 1 сутки на правах тенденции, на 2–4 сутки – статистически значимо, к 5 суткам количество лейкоцитов не отличалось от группы интактных животных. При анализе лейкоцитарной формулы установлено, что на 1 сутки увеличивается количество палочкоядерных нейтрофилов, лейкопения на 2–4 сутки обусловлена снижением количества сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, на 5 сутки количество нейтрофилов не отличалось от группы интактных животных, сохранялась лимфоцитопения

и моноцитопения. Преимущественно снижалось количество лимфоцитов (на 88,5; 85,6; 93,5% соответственно на 2, 3 и 4 сутки) и моноцитов (на 80,0; 81,3; 90,7% соответственно), в меньшей степени – нейтрофилов (на 56,2; 49,0; 76,5% соответственно). Увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов на 1 сутки ТТ может быть связано с выходом этой популяции нейтрофилов из костномозгового пула. Полагаем, что снижение количества фагоцитов в периферической крови на

2–4 сутки связано с выходом этих клеток первой линии обороны в очаг повреждения, восстановление количества нейтрофилов к 5 суткам связано с результатом реакции миелоидного ростка костного мозга на стимулирующие воздействия из очага повреждения. Развитие лимфоцитопении может быть обусловлено как выходом лимфоцитов в очаг термической травмы (в меньшей степени, учитывая ранние сроки наблюдения), так и активацией гибели лимфоцитов в кровотоке.

Таблица 1

Влияние эритропоэтина на количественный состав лейкоцитов на 1–3 сутки экспериментальной термической травмы ($M \pm m$)

Показатели	Интактные (n = 6)	ТТ 1 сутки		ТТ 2 сутки		ТТ 3 сутки	
		контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	8,34 \pm 0,98	4,89 \pm 0,30	3,40 \pm 0,64*	2,29 \pm 0,49*	6,54 \pm 0,51#	3,42 \pm 0,59*	5,75 \pm 0,63#
ПЯН, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,27 \pm 0,06	0,56 \pm 0,08*	0,19 \pm 0,03#	0,28 \pm 0,06	0,38 \pm 0,05	0,24 \pm 0,07	0,32 \pm 0,04
СЯН, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,06 \pm 0,39	2,90 \pm 0,20	1,86 \pm 0,40	1,34 \pm 0,30*	3,60 \pm 0,48#	1,56 \pm 0,43*	3,02 \pm 0,33
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,16 \pm 0,49	1,12 \pm 0,12*	0,98 \pm 0,20*	0,48 \pm 0,10*	1,62 \pm 0,21* #	0,60 \pm 0,18*	1,77 \pm 0,20*
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,75 \pm 0,16	0,30 \pm 0,03*	0,31 \pm 0,04*	0,15 \pm 0,04	0,52 \pm 0,06#	0,14 \pm 0,04*	0,49 \pm 0,07#
Базофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0	0,01 \pm 0,01	0,01 \pm 0,01	0,03 \pm 0,00	0,09 \pm 0,05	0	0,04 \pm 0,02
Эозинофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,11 \pm 0,14	0,03 \pm 0,02	0,05 \pm 0,02	0,02 \pm 0,01	0,12 \pm 0,02	0,03 \pm 0,02	0,11 \pm 0,06

Примечание. Здесь и далее * – статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой интактных животных, # – с группой контроля.

Таблица 2

Влияние эритропоэтина на количественный состав лейкоцитов на 4–5 сутки экспериментальной термической травмы ($M \pm m$)

Показатели	Интактные (n = 6)	ТТ 4 сутки		ТТ 5 сутки	
		контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	8,34 \pm 0,98	2,43 \pm 0,36*	8,89 \pm 1,75#	5,36 \pm 0,65	6,03 \pm 0,56
ПЯН, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,27 \pm 0,06	0,15 \pm 0,07	0,42 \pm 0,21	0,34 \pm 0,07	0,29 \pm 0,02
СЯН, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,06 \pm 0,39	0,72 \pm 0,36*	3,29 \pm 1,59#	2,97 \pm 0,38	3,02 \pm 0,21
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,16 \pm 0,49	0,27 \pm 0,15*	1,76 \pm 0,75* #	1,32 \pm 0,13*	1,98 \pm 0,26*
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,75 \pm 0,16	0,07 \pm 0,03*	0,29 \pm 0,10*	0,42 \pm 0,07*	0,71 \pm 0,09
Базофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0	0,03 \pm 0,02	0,02 \pm 0,02	0,04 \pm 0,04	0,02 \pm 0,01
Эозинофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,11 \pm 0,14	0,02 \pm 0,01	0,14 \pm 0,06	0,06 \pm 0,02	0,04 \pm 0,02

При ТТ зафиксировано увеличение поглотительной способности и активация кислород-зависимого метаболизма фагоцитов (табл. 3, 4). Активность фагоцитоза значительно не изменяется во все сроки наблюдения, отметим, что, несмотря на снижение представительства фагоцитов в крови, % активно захватывающих частицы латекса клеток не уменьшился. Более того, на 1–5 сутки наблюдения возросла поглотительная ак-

тивность отдельно взятого фагоцита по показателям интенсивности фагоцитоза и фагоцитарного числа. Кислород-зависимый метаболизм фагоцитов, оцениваемый в спонтанном НСТ-тесте, возрастал во все сроки наблюдения, при этом увеличивалось как количество активных клеток, так и способность к генерации активных кислород-содержащих метаболитов отдельной клеткой. Функциональный резерв фагоцитов,

косвенно презентуемый показателями индуцированного НСТ-теста, также возрастал на 1–5 сутки наблюдения.

Показано, что активация циркулирующих фагоцитов при ТТ, особенно на 3–7 сутки, связана с Толл-подобными рецепторами (TLR), особенно TLR-2 и TLR-4 [12]. Гиперергия нейтрофилов после ТТ может лежать в основе повреждения многих органов и систем, развития синдрома полиорганной недостаточности за счет воздействия кислородных радикалов и ферментов лизосомального происхождения

[13]. Избыточная активация нейтрофилов, повышение ими продукции АФК и ферментов имеют определяющее значение в повышении проницаемости сосудов не только *in situ*, но и отдаленно и приводить к развитию отеков тканей и органов после ТТ. В эксперименте показана прогностическая роль мониторинга НСТ-теста после ТТ: выживаемость выше, если первоначально НСТ-тест повышается, а затем постепенно снижается, непрерывный рост НСТ-теста приводит к неблагоприятным исходам [14].

Таблица 3

Влияние эритропоэтина на функциональную активность фагоцитов на 1–3 сутки экспериментальной термической травмы (M ± m)

Показатели	Интактные (n = 6)	ТТ 1 сутки		ТТ 2 сутки		ТТ 3 сутки	
		контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)
АФ, %	31,23 ± 2,76	30,43 ± 2,53	36,83 ± 2,15	26,33 ± 1,23	25,60 ± 1,63	21,33 ± 3,65	30,13 ± 1,52
ИФ, у.е.	0,69 ± 0,07	1,14 ± 0,05*	1,15 ± 0,05	0,96 ± 0,09*	0,95 ± 0,17	0,96 ± 0,11*	1,08 ± 0,04
ФЧ, у.е.	2,23 ± 0,13	3,87 ± 0,33*	3,02 ± 0,27	3,63 ± 0,23*	3,74 ± 0,48	4,63 ± 0,33*	3,56 ± 0,11
СНСТТ, акт-ть, %	18,00 ± 2,46	32,43 ± 1,69*	34,40 ± 2,11	31,33 ± 2,46*	40,40 ± 2,16	24,71 ± 1,57	27,00 ± 1,04
СНСТТ, инт., у.е.	0,27 ± 0,04	1,07 ± 0,03*	0,99 ± 0,21	0,56 ± 0,05*	0,52 ± 0,03	1,00 ± 0,16*	1,19 ± 0,03
ИНСТТ, акт-ть, %	28,90 ± 4,21	55,71 ± 3,45*	69,50 ± 2,46#	54,83 ± 6,16*	52,80 ± 7,71	41,25 ± 3,00*	51,88 ± 2,54
ИНСТТ, инт., у.е.	0,40 ± 0,08	1,17 ± 0,01*	1,47 ± 0,10*	1,16 ± 0,19*	0,75 ± 0,15* #	1,76 ± 0,10*	1,94 ± 0,03*

Таблица 4

Влияние эритропоэтина на функциональную активность фагоцитов на 4–5 сутки экспериментальной термической травмы (M ± m)

Показатели	Интактные (n = 6)	ТТ 4 сутки		ТТ 5 сутки	
		контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)	контроль (n = 6)	+ ЭПО (n = 6)
АФ, %	31,23 ± 2,76	32,60 ± 1,44	23,75 ± 0,48* #	27,71 ± 2,20	22,83 ± 0,95*
ИФ, у.е.	0,69 ± 0,07	0,85 ± 0,15	1,10 ± 0,04*	0,91 ± 0,07	0,85 ± 0,04
ФЧ, у.е.	2,23 ± 0,13	3,54 ± 0,37*	4,03 ± 0,29*	3,46 ± 0,29*	3,73 ± 0,19
СНСТТ, акт-ть, %	18,00 ± 2,46	27,83 ± 2,20*	22,75 ± 0,48#	31,57 ± 4,16*	22,67 ± 0,99#
СНСТТ, инт., у.е.	0,27 ± 0,04	1,02 ± 0,05*	0,54 ± 0,05* #	0,96 ± 0,07*	0,74 ± 0,06*
ИНСТТ, акт-ть, %	28,90 ± 4,21	48,33 ± 4,64*	32,75 ± 0,48#	46,47 ± 10,13*	31,17 ± 0,95#
ИНСТТ, инт., у.е.	0,40 ± 0,08	0,93 ± 0,20*	0,75 ± 0,06*	1,33 ± 0,19*	0,75 ± 0,11* #

Применение при экспериментальной ТТ ЭПО приводит к повышению общего количества лейкоцитов на 2–4 сутки эксперимента, снижению выраженности лейкопении в ранние сроки ТТ (табл. 1, 2). Эффект ЭПО проявился за счет увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов (на 2 сутки эксперимента), увеличения количества моноцитов (на 3 сутки), увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов

(на 4 сутки). ЭПО изменяет функциональную активность фагоцитов при экспериментальной ТТ (табл. 3, 4). Наиболее значимо эффект ЭПО проявился в отношении кислород-зависимого метаболизма фагоцитов на 4 и 5 сутки эксперимента: снижались активность и интенсивность спонтанного и индуцированного НСТ-теста, значения показателей приближались к соответствующим значениям в группе интактных животных. Нами не обнаружено статистически

значимого влияния ЭПО на поглотительную способность фагоцитов при экспериментальной ТТ во все сроки наблюдения.

Полагаем, что ЭПО обладает прямым специфическим действием на фагоциты в периферической крови, т.к. с использованием метода проточной цитометрии и обратной ПЦР были обнаружены экспрессия гена EPOR и мРНК EPOR на различных популяциях лейкоцитов [10]. Kristal B. et al. приводят данные о том, что ЭПО вызывает снижение продукции супероксид-анион-радикала *in vivo* и *ex vivo* и увеличивает стабильность (срок жизни) нейтрофилов *in vitro*. На системном уровне ЭПО снижает количество лейкоцитов за счет нейтрофилов и уровень щелочной фосфатазы плазмы [9]. Ранее нами был продемонстрирован антиоксидантный эффект ЭПО в плазме и в тромбоцитах у больных с терминальной стадией ХПН [4]. Полагают, что ЭПО может оказывать антиоксидантный эффект за счет активации внутриклеточных механизмов, в том числе в фагоцитирующих клетках, таких как гемоксигеназа-1 и глутатионпероксидаза, также может снижать внутриклеточное содержание железа (II) [8]. Вскрыты и более интимные механизмы прямого антиоксидантного действия ЭПО, который реализуется посредством активации антиоксидантного транскрипционного ядерного фактора-2 и, как следствие, изменением активности НАД(Ф)Н-оксидоредуктазы, глутатион-S-трансферазы α -1 и гемоксигеназы-1, что позволило авторам обозначить ЭПО как фактор с антиоксидантным и дезинтоксикационным действием [7, 15].

Выводы

1. При экспериментальной термической травме на 2–4 сутки наблюдается лейкопения, обусловленная снижением количества лимфоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови, к 5 суткам нормализуется только количество нейтрофилов, сохраняется лимфоцитопения и моноцитопения.

2. При оценке функциональной активности фагоцитов установлено, что на 1–5 сутки термической травмы увеличиваются поглотительная способность и кислород-зависимый метаболизм фагоцитирующих клеток в периферической крови.

3. Применение ЭПО при экспериментальной термической травме приводит к снижению выраженности лейкопении на 2–4 сутки наблюдения за счет увеличения представительства в периферической крови сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов.

4. ЭПО при экспериментальной термической травме уменьшает количество и способность отдельного фагоцита к генерации активных кислородных метаболитов в спонтанном и индуцированном режимах на 4–5 сутки и не оказывает влияния на поглотительную способность фагоцитов.

Список литературы

- Осиков М.В. Анализ эфферентных свойств церулоплазмينا и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном перитоните / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина, А.В. Мальцев // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 36–39.
- Осиков М.В. Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальной печеночной недостаточности / М.В. Осиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 29–31.
- Осиков М.В. Роль эритропоэтина в коррекции нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9–3. – С. 462–466.
- Осиков М.В. Эфферентные и антиоксидантные свойства эритропоэтина при хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, Ю.И. Агеев // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 7–13.
- Осиков М.В. Влияние эритропоэтина на функциональную активность тромбоцитов / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов, Д.А. Козочкин, М.А. Ильиных // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6; URL: www.science-education.ru/106-7450 (дата обращения: 25.04.2014).
- Осиков М.В. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, А.А. Федосов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7–1. – С. 140–145.
- Jin W. Erythropoietin administration modulates pulmonary Nrf2 signaling pathway after traumatic brain injury in mice / W. Jin, J. Wu, H. Wang // J. Trauma. – 2011. – Vol. 71(3). – P. 680–686.
- Katavetin P. Antioxidative effects of erythropoietin / P. Katavetin, K. Tungsanga, S. Eiam-Ong // Kidney Int. Suppl. – 2007. – Vol. 107. – P. 10–15.
- Kristal B. Epoetin-alpha: preserving kidney function via attenuation of polymorphonuclear leukocyte priming / B. Kristal, R. Shurtz-Swirski, O. Tanhilevski et al. // Origin. Articles. – 2008. – Vol. 10. – P. 266–272.
- Lisowska K.A. Erythropoietin receptor is expressed on human peripheral blood T and B lymphocytes and monocytes and is modulated by recombinant human erythropoietin treatment / K.A. Lisowska, A. Debska-Slizieñ, E. Bryl et al. // Artif. Organs. – 2010. – Vol. 34(8). – P. 654–62.
- Maiese K. Erythropoietin: elucidating new cellular targets that broaden therapeutic strategies / K. Maiese, Z.Z. Chong, F. Li, Y.C. Shang // Prog. Neurobiol. – 2008. – Vol. 85(2). – P. 194–213.
- Schwacha M.G. Burn enhances toll-like receptor induced responses by circulating leukocytes / M.G. Schwacha, Q. Zhang, M. Rani, Craig T. et al. // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2012. – Vol. 5(2). – P. 136–144.
- Sener G. 2-Mercaptoethane sulfonate (MESNA) protects against burn-induced renal injury in rats / G. Sener, O. Sehirli, G. Erkanli et al. // Burns. – 2004. – Vol. 30(6). – P. 557–64.
- Wang Y. The prognostic implication of determination of activation of leucocyte in severe burns / Y. Wang, K. Zhao,

X. Wu // *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi.* – 1994. – Vol. 10(4). – P. 286–289.

15. Zhang, J. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Nrf2-ARE pathway / J. Zhang, Y. Zhu, D. Zhou // *Cytokine.* – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 252–257.

References

1. Osikov M.V., Krivohizhina L.V., Mal#cev A.V. Jefferentnaterapija Efferent therapy, 2006, vol. 12. no. 4, pp. 36–39.

2. Osikov M.V. B#ulleten' jeksperimental'nojbiologiiim ediciny. Bulletin of experimental biology and medicine, 2007, vol. 144, no.7, pp. 29–31.

3. Osikov M.V., Grigor'ev T.A. Fundamentalniissledovaniâ Fundamental research, 2011, no. 9–3, pp. 462–466.

4. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Ageev Ju.I. Jefferentnaja terapija. Efferent therapy, 2011, vol. 17. no. 4, pp. 7–13.

5. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A., Kozochkin D.A., Il'inyh M.A. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. Modern problems of science and education, 2012, vol. 6, Available at: <http://science-education.ru/106-7450/> (accessed 25.04.2014)

6. Osikov M.V., Ahmatov K.V., Fedosov A.A. Fundamentalniissledovaniâ Fundamental research, 2012, no. 7–1, pp. 140–145.

7. Jin, W. Erythropoietin administration modulates pulmonary Nrf2 signaling pathway after traumatic brain injury in mice / W. Jin, J. Wu, H. Wang // *J. Trauma.* 2011. Vol. 71(3). pp. 680–686.

8. Katavetin, P. Antioxidative effects of erythropoietin / P. Katavetin, K. Tungsanga, S. Eiam-Ong // *Kidney Int. Suppl.* 2007. Vol. 107. pp. 10–15.

9. Kristal, B. Epoetin-alpha: preserving kidney function via attenuation of polymorphonuclear leukocyte priming / B. Kristal, R. Shurtz-Swirski, O. Tanhilevski et al. // *Origin. Articles.* 2008. Vol. 10. pp. 266–272.

10. Lisowska, K.A. Erythropoietin receptor is expressed on human peripheral blood T and B lymphocytes and monocytes

and is modulated by recombinant human erythropoietin treatment / K.A. Lisowska, A. Debska-Slizieñ, E. Bryl et al. // *Artif. Organs.* 2010. Vol. 34(8). pp. 654–662.

11. Maiese, K. Erythropoietin: elucidating new cellular targets that broaden therapeutic strategies / K. Maiese, Z.Z. Chong, F. Li, Y.C. Shang // *Prog. Neurobiol.* 2008. Vol. 85(2). pp. 194–213.

12. Schwacha, M.G. Burn enhances toll-like receptor induced responses by circulating leukocytes / M.G. Schwacha, Q. Zhang, M. Rani, Craig T. et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2012. Vol. 5(2). pp. 136–144.

13. Sener, G. 2-Mercaptoethane sulfonate (MESNA) protects against burn-induced renal injury in rats / G. Sener, O. Sehirli, G. Erkanli et al. // *Burns.* 2004. Vol. 30(6). pp. 557–64.

14. Wang Y. The prognostic implication of determination of activation of leucocyte in severe burns / Y. Wang, K. Zhao, X. Wu // *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi.* 1994. Vol. 10(4). pp. 286–289.

15. Zhang, J. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Nrf2-ARE pathway / J. Zhang, Y. Zhu, D. Zhou // *Cytokine.* 2010. Vol. 52, no. 3. pp. 252–257.

Рецензенты:

Гизингер О.А., д.б.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск;

Цейликман В.Э., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 07.05.2014

УДК 612.146.1

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АВТОРСКОГО УСТРОЙСТВА ПРИ ВНЕОЧАГОВОМ ВНУТРИРОТОВОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

¹Парфенов Ю.А., ²Белов В.Г., ²Абрамов А.В., ²Федоров Е.В., ²Сологуб Д.В.

¹Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, e-mail: my-internety@yandex.ru;

²СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 91», Санкт-Петербург, e-mail: belov@yandex.ru

Травма челюстно-лицевой области у человека относится к числу наиболее распространенных повреждений с постоянной тенденцией к росту. Среди госпитализированных по поводу травм тканей челюстно-лицевой области до тридцати процентов составляют пациенты пожилого и старческого возраста. В связи с этим проведено исследование эффективности применения авторского устройства, комбинирующего в себе возможность фиксации отломков челюстей назубными шинами и ортодонтическими мини-имплантатами, при внеочаговом внутриротовом остеосинтезе у лиц пожилого возраста с переломами нижней челюсти и с неполной вторичной адентией и пародонтитом. По результатам проведенного клинического исследования установлено, что использование авторского устройства для лечения переломов нижней челюсти у больных пожилого возраста с воспалительными заболеваниями пародонта и приводит к более выраженному регрессу воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта в период межчелюстной фиксации.

Ключевые слова: лица пожилого возраста, перелом нижней челюсти, остеосинтез, адентия

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE DEVICE UNDER COPYRIGHT EXTRAFOCAL INTRAORAL OSTEOSYNTHESIS IN ELDERLY PATIENTS WITH FRACTURES OF THE MANDIBLE

¹Parfenov Y.A., ²Belov V.G., ²Abramov A.V., ²Fedorov E.V., ²Sologub D.V.

¹Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, e-mail: my-internety@yandex.ru;

²St. Petersburg GBUZ City polyclinic № 91, St. Petersburg, e-mail: belov@yandex.ru

Trauma maxillofacial region in humans is one of the most common injuries to the constant tendency to increase. Among hospitalized tissue injuries of the maxillofacial region to thirty percent are patients of elderly and senile age. In this regard, a study the effectiveness of copyright device combines the possibility of fixing fragments of jaws and tooth tires orthodontic mini-implants, osteosynthesis with intraoral extrafocal elderly patients with mandibular fractures and incomplete secondary edentulous and periodontitis. According to results of a clinical study found that use of the device for the treatment of copyright mandibular fractures in elderly patients with inflammatory periodontal disease leads to a marked regression of the inflammatory and destructive processes in periodontal tissues during intermaxillary fixation.

Keywords: elderly, fracture of the mandible, osteosintez, edentia

Травма челюстно-лицевой области относится к числу наиболее распространенных повреждений с постоянной тенденцией к росту. Число повреждений структур лицевого черепа увеличилось в XXI веке в 2,4 раза. Согласно данным больные с переломами костей лицевого отдела черепа составляют до 30% от числа больных, находящихся на лечении в стационарах челюстно-лицевой хирургии, при этом переломы нижней челюсти составляют от 70 до 79,6%, а верхней челюсти – от 5 до 7,3% от всех переломов костей лицевого скелета.

Среди госпитализированных по поводу травм тканей челюстно-лицевой области до 32% составляют пациенты пожилого и старческого возраста.

Пострадавшие этой группы обычно относятся к категории тяжелых, так как травмы костей лицевого скелета нередко сопро-

вождаются повреждениями органов зрения, головного мозга, придаточных пазух носа.

Лечение травм челюстно-лицевой области у больных пожилого и старческого возраста – сложная проблема хирургии и стоматологии. Это, во-первых, связано со снижением функциональной активности иммунной системы, а во-вторых, – с наличием у данной категории пациентов тяжелых сопутствующих заболеваний и возрастных изменений в органах и системах организма.

Применение современного способа внеочагового двучелюстного шинирования при закреплении отломков челюстей не позволяет минимизировать негативное воздействие конструкции на пародонт и повысить уровень гигиены полости рта. Данный метод не применим для пациентов пожилого и старческого возраста с неполной вторичной адентией и заболеваниями пародонта,

которым наложение назубных шин не представляется возможным.

Также существует альтернативный метод щадящей иммобилизации челюстей, основанный на использовании установленных в кортикальном слое челюсти ортодонтических мини-имплантатов фирмы «Conmet» как опоры для интермаксиллярного подвешивания [2]. Данная методика используется при переломах челюстей с достаточным количеством зубов-антагонистов без смещения отломков или как вспомогательный метод при на костном остеосинтезе. Повреждение пародонта сводится к минимуму, удается адекватно следить за гигиеной полости рта. Но при использовании винтов-фиксаторов не всегда удается регулировать прикус пациента [1, 3–5].

В связи с актуальностью данной тематики цель работы следующая: оценить клиническую эффективность применения авторского устройства при внеочаговом внутриротовом остеосинтезе, позволяющем фиксировать отломки при переломах челюстей, осложненных неполной вторичной адентией и пародонтитом у лиц пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

В рамках проведенного исследования использовано авторское устройство (патент на полезную модель № 115644 от 10.05.2012), комбинирующее в себе возможность фиксации отломков челюстей назубными шинами и ортодонтическими мини-имплантатами.



Рис. 1. Пациент с переломом мыщелкового отростка нижней челюсти слева с неполной вторичной адентией.

Данное устройство может быть использовано для внутриротового внеочагового остеосинтеза при переломах тела нижней челюсти со смещением отломков, что обеспечивается адекватной репозицией и жесткой фиксацией отломков челюстей.

Для оценки клинической эффективности применения авторского устройства на отделении челюстно-лицевой хирургии Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городская больница № 15» пролечено 92 пациента мужского пола (средний возраст $68,3 \pm 2,8$) с пере-

ломом нижней челюсти различной локализации в период с 2011 по 2013 гг.

Устройство состоит из двух титановых шин (пластинок) с отверстиями и крючками. Ширина пластинки 4 мм, длина 9 см, толщина менее 1 мм. Крючки на пластинках располагаются через каждые 14 мм. Отверстия в пластинке диаметром 1,5 мм сделаны овальной формы. Фиксация пластинок на челюстях осуществляется с помощью имплантатов и фиксирующих винтов. Имплантаты состоят из двух частей: внутрикостная часть длиной 10 мм с наружной резьбой, которая внедряется в кость, и надслизистая часть высотой 4 мм с внутренней резьбой, в которую вводится фиксирующий пластинку винт. Количество имплантатов может варьировать в зависимости от локализации и характера перелома челюстей. Как правило, на верхней челюсти достаточно устанавливать 4 имплантата, а на нижней челюсти от 4 до 6 имплантатов.

Титановая пластинка универсальна за счет овальных отверстий в ней. Отверстия выполнены не в середине пластинки, а ближе к краю, тем самым возможна установка устройства даже с неглубоким преддверием полости рта. Овальные отверстия дают возможность избежать повреждения корней зубов путем перемещения титановой шины относительно имплантатов.

Надслизистая часть имплантата – пластинка не прилегает к прикрепленной и свободной десне, тем самым создается промывное пространство между пластинкой и десной, что позволяет поддерживать адекватную гигиену полости рта.

На пластинке-шине имеются зацепные крючки, за счет которых осуществляется межчелюстное эластическое вытяжение. Смена резиновой тяги осуществляется по мере ослабления резиновых колечек.

Устройство для лечения переломов челюстей было специально разработано для пациентов пожилого возраста с неполной вторичной адентией (рис. 1), заболеваниями пародонта (рис. 2), с наличием смещения отломков челюстей в области зубного ряда.

Исследование проводилось в трех контрольных точках: в первые сутки после фиксации отломков нижней челюсти, через 7 дней и при снятии конструкции (30 суток).

Все пациенты были разделены на три группы: 1) пациенты с переломами нижней челюсти ($n = 31$; средний возраст $69,0 \pm 3,3$), терапия перелома которых проводилась авторским устройством для лечения переломов;



Рис. 2. Пациент с переломом нижней челюсти и с пародонтитом.

2) пациенты с переломами нижней челюсти ($n = 29$; средний возраст $68,1 \pm 2,8$), терапия перелома которых проводилась винтами фиксаторами;

3) пациенты с переломами нижней челюсти ($n = 32$; средний возраст $67,9 \pm 3,1$), терапия перелома которых проводилась шиной Васильева.

Срок иммобилизации отломков челюстей составлял 21–28 дней. По истечению данного срока выполнялась контрольная ортопантограмма и имплантаты вывинчивались под анестезией.

Для оценки репаративных процессов в области конструкций был проведен анализ гемодинамики кровотока в системе микроциркуляции тканей десны методом УЗДГ на отечественном приборе Минимакс-Допплер-М (ООО «СП-Минимакс») с помощью датчика, работающего на частоте 25 МГц в области переходной складки десны. Методом количественного анализа доплеровских кривых оценивалась средняя линейная скорость (V_{am} (мкл/мин)) и средняя объем-

ная скорость (Q_{am} (мм/сек)). Данные показатели были выбраны как наиболее информативные для оценки микроциркуляции пародонта на изучаемом участке.

Стоматологический статус больных включал в себя клиническое обследование: выяснение причин травмы, жалоб (особо уделялось внимание наличию онемения кожи лица, выраженной боли, парестезий), внешний осмотр челюстно-лицевой области, определение локализации перелома с помощью проведения проб и определение нагрузочных симптомов, наличие гематом и отека мягких тканей, смещение костных отломков, нарушение прикуса.

Рентгенологическое обследование зубочелюстной системы включало прямую и боковую проекции нижней челюсти. Для проведения объективной оценки степени консолидации перелома проводился компьютерный денситометрический анализ, т.е. исследовалась оптическая плотность костной ткани, регистрируемая с помощью цифровой техники с использованием методики Гветадзе Р.Ш. и соавт. (2000)

Экспериментальные материалы, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке по программам для ПК («SPSS», «STATISTICA-6»)

Результаты исследования и их обсуждение

При динамическом наблюдении у всех лиц пожилого возраста, у которых было применено авторское устройство для фиксации места перелома нижней челюсти, на 30-е сутки наблюдения консолидация костных отломков была выше, чем у пациентов из двух других групп – с применением шины Васильева и с применением винтов фиксаторов (рис. 3).

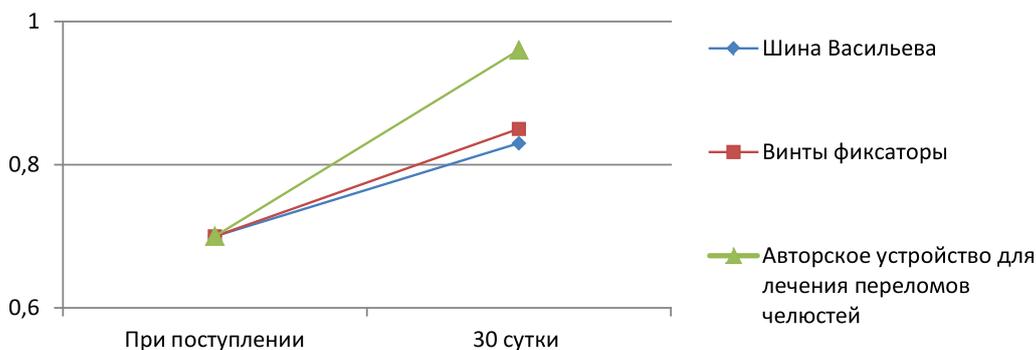


Рис. 3. Динамика показателей оптической плотности через 1 месяц после проведенного лечения

Как видно из представленных таблицы и рисунков, снижение как средней линейной (V_{am}), так и средней объемной (Q_{am}) скоростей кровотока к 7 суткам (2 исследования) после иммобилизации отломков челюсти происходит вне зависимости от метода их фиксации. Однако в первой группе (фиксация шинами Васильева) снижение показателей скоростей кровотока происходит более интенсивно (на 23%), чем в группах с фиксацией только мини-винтами (11%)

или с помощью нашего устройства (15%). Это объясняется тем, что плоская шина Васильева плотно прикрепляется к десневому краю тонкой проволокой, сдавливая десневые сосочки и тем самым ухудшая питание краевого пародонта.

Для наглядности представим данные редукации линейной и объемной скорости кровотока у лиц пожилого возраста с переломами нижней челюсти в процентах на гистограммах (рис. 4 и 5).

Динамика средних показателей линейной и объемной скоростей кровотока в краевом пародонте при различных методах фиксации отломков нижней челюсти у пациентов пожилого возраста

Метод лечения	1 сутки		7 сутки		30 сутки	
	Vam	Qam	Vam	Qam	Vam	Qam
Шина Васильева (n = 32)	11,1 ± 0,8	70,5 ± 7,1	8,5 ± 0,6*	65,3 ± 1,9	7,9 ± 0,8**	41,7 ± 6,8**
Винты фиксаторы (n = 29)	11 ± 0,5	70,3 ± 0,7	9,8 ± 0,5	65,4 ± 2,4	10,3 ± 1,2	63 ± 4,7
Авторское устройство для лечения переломов челюстей (n = 31)	11,2 ± 0,3	60 ± 3,2	9,5 ± 0,3	57 ± 3,2	9,6 ± 0,5	56 ± 3,3

Примечания: * – различия между первыми и седьмыми сутками достоверны (p < 0,05); ** – различия между седьмыми и тридцатыми сутками достоверны (p < 0,05).

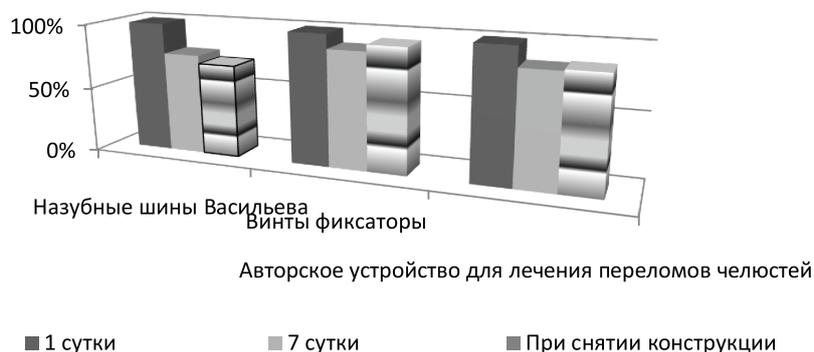


Рис. 4. Редукция средней линейной скорости кровотока в микрососудах десневых сосочков при различных методах фиксации отломков нижней челюсти при её переломах у лиц пожилого возраста (в процентах)

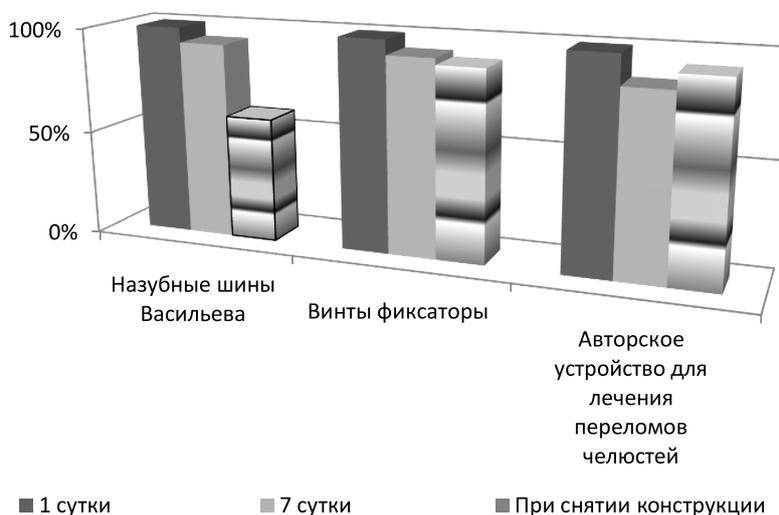


Рис. 5. Редукция средней объемной скорости кровотока в микрососудах десневых сосочков при различных методах фиксации отломков нижней челюсти при её переломах у лиц пожилого возраста (в процентах)

Таким образом, использование назубных шин Васильева для лечения переломов нижней челюсти у больных пожилого возраста с воспалительными заболеваниями пародонта приводит к прогрессированию

воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта в период межчелюстной фиксации. О прогрессировании воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта свидетельствуют изменения

уровня тканевой перфузии, отражающего нарушения кровоснабжения тканей пародонта у пациентов пожилого возраста.

Заключение

По результатам проведенного клинического исследования установлена высокая эффективность авторского устройства при терапии переломов нижней челюсти у пациентов пожилого возраста с заболеваниями пародонта и с неполной вторичной адентией.

Применение винтов фиксаторов и разработанного нами устройства не вызывает серьезных гемодинамических нарушений в области пародонта, так как конструкции находятся в преддверии полости рта и не повреждают десневые сосочки. Кроме того, устройство обеспечивает надежную межчелюстную фиксацию за счет большого числа крючков для резиновой тяги.

Следовательно, показанием к применению комбинированного устройства для фиксации отломков челюстей является необходимость скрепления не только отломков между собой, но и прочной межчелюстной фиксации вне зависимости от наличия или отсутствия зубов.

Устройство для лечения переломов челюстей может быть применено у пациентов пожилого возраста с частичной вторичной адентией и заболеваниями пародонта, а также для внутриротового внеочагового остеосинтеза даже при переломах тела нижней челюсти со смещением отломков.

Список литературы

1. Белов В.Г., Дмитриев М.Г., Апалькова И.Ю. Здоровье как основа социально-психологической адаптации человека // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы. – 2007. – Т. 7. – № 1. – С. 44–48.

2. Белов В.Г., Колесников С.Д., Парфенова А.А. Детерминанты внутренней картины болезни у больных хроническим пульпитом // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – № 3. – С. 15–18.

3. Кабаков Б.Д., Малышев В.А. Переломы челюстей. – М.: Медицина, 1981. – 45 с.

4. Козлов В.А., Артюшенко Н.К., Шалак О.В., Гирина М.Б., Гирин И.И., Морозова Е.А. Ультразвуковая доплерография сосудов макро- и микроциркуляторного русла тканей полости рта, лица и шеи: учебно-методическое пособие. – СПб.: Агат, 1999. – 22 с.

5. Юань И. Клиническое обоснование применения щадящего метода иммобилизации при переломах нижней челюсти: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21/ ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. – СПб., 2010. – 16 с.

References

1. Belov V.G., Dmitriev M.G., Apalkova I.Y. Health as a basis for social and psychological adaptation of man // Proceedings of the St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work. 2007. T. 7. no. 1. pp. 44–48.

2. Belov V.G., Kolesnikov S., Parfenov A. Determinants of internal picture of disease in patients with chronic pulpitis // Herald of the Russian Military Medical Academy. 2009. no. 3. pp. 15–18.

3. Kabakov B.D., Malyshev V.A., jaw fractures. M.: Medical, 1981. 45 p.

4. Kozlov V.A., Artyushenko N.K., Shalak O.V., Girina M.B., Girin I.I., Morozova E.A. Doppler ultrasound vascular macro-and microvasculature tissues of the mouth, face and neck. Teaching aid. St. Petersburg: Agat, 1999. 22.

5. Yuan I. Clinical rationale for the use gentle method of immobilization in fractures of the mandible: Author. dis. Ta... honey. Sciences: 14.00.21 / HPE St. Petersburg State Medical University. Acad. I.P. Pavlova. SPB., 2010. 16.

Рецензенты:

Дергунов А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург;

Сысоев В.Н., д.м.н., профессор кафедры психофизиологии ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 13.05.2014

УДК 616.31-084

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ И МАНУАЛЬНЫХ ЗУБНЫХ ЩЕТОК

Патрушева М.С., Гартти Четри С., Марченко О.Ю., Патрушев А.С., Савицкая Н.С.

*ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»,
Волгоград, e-mail: marinapatrushewa@yandex.ru.*

Известно, что зубной налет является одним из важнейших этиологических и патогенетических звеньев в развитии кариеса и воспалительных заболеваний пародонта. Рациональная гигиена полости рта является наиболее эффективным способом профилактики основных стоматологических заболеваний. Качество гигиены полости рта во многом зависит не только от используемой зубной щетки, но и от правильных навыков её применения. Нами было проведено исследование, целью которого стала оценка влияния методики чистки зубов на её эффективность при использовании электрической и мануальной зубных щеток. Значения индекса гигиены у обследуемых лиц, использующих сначала мануальную, а затем электрическую щетку, регистрировались до и после обучения стандартному методу чистки зубов. Согласно полученным данным, очищающая эффективность электрической щетки до обучения гигиене полости рта выше, чем у ручной. Однако после формирования правильных мануальных навыков достоверных различий не отмечалось. Таким образом, владение методикой чистки зубов является не менее важным звеном в поддержании адекватной гигиены полости рта, чем подбор щетки, а обучение гигиене полости рта является актуальной задачей гигиенистов и играет важную роль в профилактике кариеса и воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: электрическая зубная щетка, мануальная зубная щетка, гигиена полости рта, эффективность гигиены

THE EFFECTIVENESS OF ORAL HYGIENE WHEN USING ELECTRIC AND MANUAL TOOTHBRUSHES

Patrusheva M.S., Gharti Chetri S., Marchenko O.Y., Patrushev A.S., Cavitskaya N.S.

GBOU VPO «Volgograd State Medical University», Volgograd, e-mail: marinapatrushewa@yandex.ru

It is known that plaque is one of the most important etiological and pathogenetic links in the development of caries and inflammatory periodontal diseases. Rational oral hygiene is the most effective way of prevention of major dental diseases. The quality of oral hygiene largely relies on not only toothbrush, but also on the proper skills of its application. We have conducted the study was to assess the influence of methods of brushing on its effectiveness when using electric and manual toothbrushes. Index values hygiene of the examined individuals, using first the manual, and then an electric brush, were recorded before and after the training standard method of cleaning teeth. According to the obtained data, the cleaning efficiency of electric brushes to learning the oral hygiene higher than the manual. However, after the formation of the correct manual skills, significant differences were noted. Thus, the possession of technique of brushing is not less important link in maintaining adequate oral hygiene than selection brush, and learning oral hygiene is an important task of hygienists and plays an important role in the prevention of caries and inflammatory periodontal diseases.

Keywords: electric toothbrush, manual toothbrush, oral hygiene, efficiency hygiene

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что зубной налет является одним из важнейших этиологических и патогенетических звеньев в развитии кариеса и воспалительных заболеваний пародонта, а эффективная гигиена полости рта – основным способом его удаления. В то же время неправильная чистка зубов горизонтальными движениями, нерациональный подбор зубных паст оказывают неблагоприятное воздействие на твердые ткани зуба, способствуя снижению качества гигиены, быстрому развитию и осложнению кариозного процесса и формированию некариозных поражений, таких как клиновидные дефекты [2, 3]. Известно, что нуждаемость в санации населения в г. Волгограде достигает 93%. Ситуация осложняется низкой культурой стоматологического здоровья и низкой комплаентностью пациентов [2, 5].

В настоящее время на рынке представлено большое количество электрических зубных щеток с разным принципом действия, однако, в большей степени в силу экономических причин, в России мануальные зубные щетки по-прежнему не утрачивают своей актуальности [1]. По данным литературы, большинство исследований посвящено сравнению характеристик мануальных и электрических зубных щеток, их эффективности и безопасности, способности устранения явлений гингивита без учета фактора владения правильной методикой чистки зубов [4, 6]. По нашему мнению, эффективное удаление налета возможно лишь при полном и последовательном очищении щеткой всех поверхностей каждого зуба. Это достигается только при формировании правильных мануальных навыков, а владение методикой чистки зубов является не менее важным звеном в поддержании

адекватной гигиены полости рта, чем подбор щетки.

Таким образом, обучение гигиене полости рта и информированность пациента является актуальной задачей врача-стоматолога и гигиениста с целью профилактики кариеса и воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Цель исследования – оценка влияния методики чистки зубов на эффективность гигиены полости рта при использовании электрической и мануальной зубных щеток.

Материалы и методы исследования

Обследование проводилось на базе стоматологической поликлиники Волгоградского государственного медицинского института в условиях амбулаторного стоматологического приема. Под наблюдением находилось 22 добровольца с интактным пародонтом (из них 14 правшей и 8 левшей) в возрасте 18–25 лет. Для регистрации количества зубных отложений на всех поверхностях каждого зуба использовался индекс гигиены по Федорову – Володкиной (ИГ). Возможное травмирующее действие зубных щеток на ткани пародонта оценивалось по индексу ПМА.

Эффективность гигиенических мероприятий рассчитывали по формуле:

$$\text{Эффективность в \%} = \frac{\text{ИГ1} - \text{ИГ2}}{\text{ИГ1}} \cdot 100 \%,$$

где ИГ1 – значения ИГ на начальном этапе исследования; ИГ2 – значения ИГ в конце каждого этапа.

Исследование проводилось в 5 этапов с интервалом в 7 дней: I – оценка гигиенического статуса

при первичном обращении; II – после использования мануальной зубной щетки привычным для пациента методом; III – использование электрической зубной щетки; IV – обучение стандартному методу чистки зубов, проведение контролируемой чистки и повторное использование мануальной зубной щетки; V – повторное использование электрической щетки после формирования навыков чистки зубов. В конце каждого этапа после регистрации индексов проводилось удаление зубного налета путем проведения профессиональной гигиены до значений ИГ = 1. На протяжении всего периода исследования все пациенты пользовались одинаковыми зубными щетками и пастами.

Статистический анализ данных проводился методом вариационной статистики с определением средней величины (M), среднего квадратичного отклонения (σ). Для статистической обработки данных использовались статистические пакеты Microsoft Excel 2007 и Stat Soft Statistica v6.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у большинства пациентов на этапе первичного обследования отмечался неудовлетворительный уровень гигиены полости рта. Индекс гигиены составил $2,09 \pm 0,34$ балла (рис. 1), индекс ПМА был равен 0. Так как достоверных различий значений индекса гигиены на обследуемых сегментах челюстей у правшей и левшей не обнаружилось, они были объединены в одну группу.

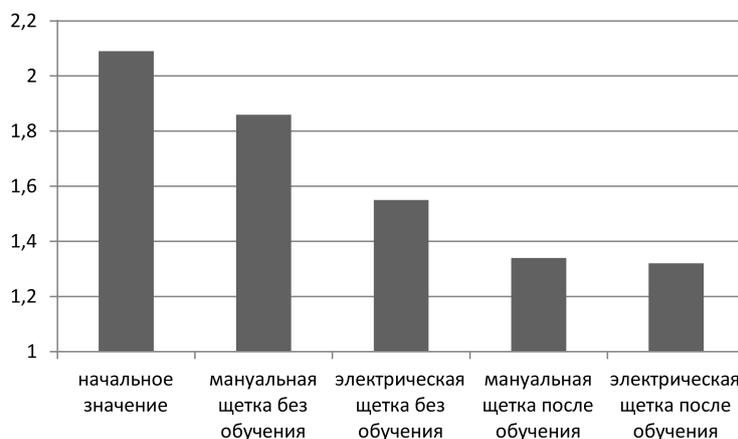


Рис. 1. Значения ИГ (в баллах) на различных этапах исследования

После 7-дневного курса использования мануальной зубной щетки привычным для пациента методом индекс гигиены снизился и составил $1,86 \pm 0,33$ балла, очищающая эффективность мануальной зубной щетки на данном этапе составила $11,0 \pm 2,01$ % (рис. 2).

Применение электрической зубной щетки даже без обучения правилам её использования способствовало достоверному снижению

значений индекса гигиены до $1,55 \pm 0,34$ балла. Эффективность составила $26,0 \pm 2,03$ %, что на 15% выше, чем у мануальной щетки. Однако после демонстрации методики чистки зубов и проведения контролируемой чистки достоверных различий на четвертом и пятом этапах наблюдения не регистрировалось. Индекс гигиены для мануальной щетки составил $1,34 \pm 0,30$ балла (эффективность

$35,9 \pm 1,95\%$) и $1,32 \pm 0,24$ (эффективность $36,8 \pm 1,73\%$) для электрической.

На рис. 3 показано, что наибольшие значения ИГ на всех этапах определялись на

оральных поверхностях зубов, однако при использовании электрической зубной щетки их очищение было более эффективным, чем мануальной.

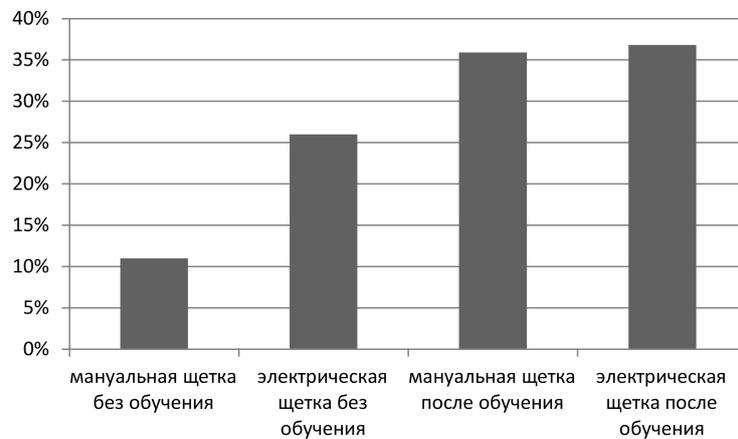


Рис. 2. Эффективность гигиены полости рта (в %) на различных этапах исследования

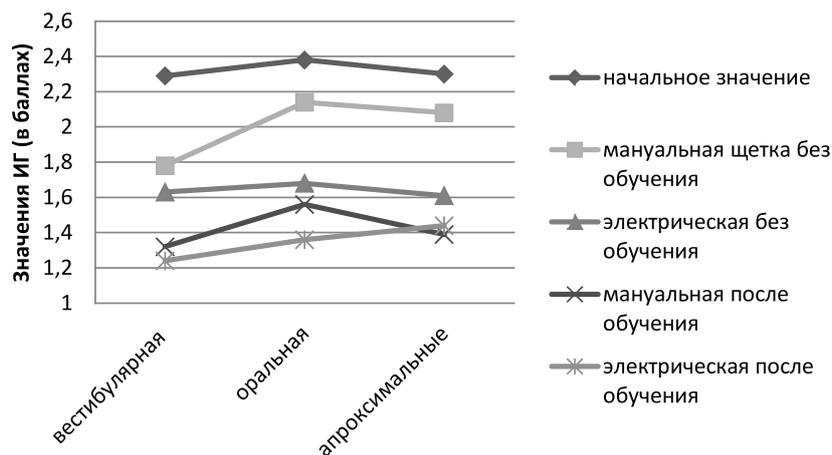


Рис. 3. Динамика значений индекса гигиены на различных поверхностях зубных рядов

Следует также отметить, что на протяжении всего периода наблюдения прироста значений индекса ПМА не отмечалось, что свидетельствовало об отсутствии травмирующего действия на ткани пародонта как мануальной, так и электрической зубных щеток.

Выводы

Чистка зубов как мануальной, так и электрической зубной щеткой позволяет достоверно сократить количество зубного налета на всех поверхностях зубов. Формирование правильных навыков чистки позволяет повысить эффективность использования мануальной зубной щетки на 24,9%, а электрической – на 10,8%. Однако, согласно полученным данным, даже после обучения пациентов гигиене полости рта

и проведения контролируемой чистки зубов значения ИГ не достигают показателя 1,0, соответствующего очень хорошему уровню гигиены, что свидетельствует о недостаточности однократного проведения данных мероприятий. Они необходимы при каждом обращении пациента за стоматологической помощью и с профилактической целью, или же должны являться самостоятельным поводом для посещения стоматолога или гигиениста, а также должны сопровождаться самоконтролем в домашних условиях. Формирование, закрепление и контроль навыков гигиены полости рта возможно только в условиях правильной мотивации пациентов, повышения их комплаентности в отношении поддержания стоматологического здоровья и создания службы

врачей-гигиенистов, имеющих достаточное время для работы с пациентом.

Результаты данного исследования доказали необходимость более тщательного подхода к вопросам информирования пациентов о современных предметах гигиены полости рта и методах их использования.

Контролируемая чистка зубов, беседа о соблюдении правил гигиены с повторением информации о способах и средствах гигиены полости рта и разъяснением важности систематического и тщательного ухода за ней должны быть регулярными, пока у пациентов не сформируются устойчивые гигиенические навыки и правильная мотивация.

Список литературы

1. Балуда М.И., Винниченко Ю.А., Поповкина О.А. Электрические и мануальные зубные щетки – сравнительные характеристики и оценка эффективности // *Стоматология*. – 2011. – № 6. – С. 85–87.
2. Михальченко А.В., Михальченко Д.В., Захваткина М.А., Филук Е.А. Характерные локализации дефектов твердых тканей зубов у взрослых // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 4–1. – С. 114–117.
3. Михальченко В.Ф., Патрушева М.С. Сравнительная оценка эффективности применения лечебно-профилактических комплексов «Асепта» и «Лесной бальзам» при лечении больных пародонтитом легкой степени тяжести [Электронный ресурс] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/102-5791> (дата обращения: 21.03.2012).
4. Сирак С.В., Рубцова Н.Г. Сравнительная оценка очищаемой эффективности различных зубных щеток у пациентов с дентальными имплантатами [Электронный ресурс] // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 1. Режим доступа: www.science-education.ru/107-8383 (дата обращения: 16.04.2014).

5. Фирсова И.В., Михальченко Д.В., Малюков А.В. Compliance of the patient in dental practice // *Sociology of medicine*. – 2009. – № 1. – С. 20–22.

6. Robinson P.G. Manual versus powered toothbrushing for oral health // *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2005. Issue 2.

References

1. Balada M.I., Vinnichenko Y.A., Popovkin O.A. Electric and manual toothbrushes – comparative characteristics and performance evaluation // *Dentistry*. 2011. no. 6. pp. 85–87.
2. Mikhachenko A.V., Mikhachenko D.V., Zakhvatkina M.A., Filyuk E.A. Typical localization of defects the hard tissue of teeth in adults. *Fundamental research*. 2014. No 4–1. pp. 114–117.
3. Mikhachenko V.F., Patrushev M. R. Comparative assessment of the effectiveness of treatment-and-prophylactic complexes «Acepta» and «Forest balsam» in the treatment of patients with mild periodontitis severity [Electronic resource] // *Modern problems of science and education*. 2012. no. 2. Mode of access: <http://www.science-education.ru/102-5791> (date of access: 21.03.2012).
4. Sirak S.V., Rubtsov N. Comparative assessment cleaned effectiveness of different toothbrushes in patients with dental implants [Electronic resource] // *Modern problems of science and education*. 2013. no. 1. Mode of access: www.science-education.ru/107-8383 (date of access: 16.04.2014).
5. Firsova I.V., Mikhachenko D.V., Malyukov A. The Compliance of the patient in dental practice // *Sociology of medicine*. 2009. no. 1. pp. 20–22.
6. Robinson P.G. Manual versus powered toothbrushing for oral health // *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2005. Issue 2.

Рецензенты:

Фирсова И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ВолгГМУ, Стоматологическая поликлиника ВолгГМУ, г. Волгоград;

Данилина Т.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Стоматологическая поликлиника ВолгГМУ, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 13.05.2014

УДК 614.71/.73 + 616.1/.8

ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

Петров Б.А., Сенников И.С.

ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России, Киров, e-mail: bapetrov@mail.ru

В работе приведены материалы исследования по изучению влияния экологических факторов городской среды на заболеваемость взрослого населения г. Кирова. Методом выделения главных компонент определены 3 фактора, объясняющих 86% полной дисперсии переменных. Основная нагрузка для фактора № 1 приходится на техногенное химическое загрязнение атмосферного воздуха и почвы. На данный фактор приходится больший процент дисперсии (45%), и он сильно влияет на уровень распространенности болезней системы кровообращения, органов дыхания, мочеполовой системы. Для фактора № 2 основная нагрузка приходится на химическое загрязнение водопроводной питьевой воды. На данный фактор приходится относительно низкий процент дисперсии (29%), и он оказывает влияние средней силы на уровень распространенности болезней системы кровообращения, кожи и подкожной клетчатки, мочеполовой системы. Для фактора № 3 основная нагрузка приходится на уровни уличного шума и электромагнитных полей. На данный фактор приходится наиболее низкий процент дисперсии (12%), и он оказывает влияние средней силы на уровень распространенности болезней системы кровообращения.

Ключевые слова: городская среда, химическое загрязнение атмосферного воздуха и почвы, качество питьевой воды, уличный шум, электромагнитные поля, взрослое население, общая заболеваемость, факторный анализ

RESEARCH ON THE EVALUATION OF INFLUENCE OF ECOLOGICAL FACTORS OF THE CITY ENVIRONMENT ON POPULATION HEALTH

Petrov B.A., Sennikov I.S.

Kirov state medical academy, Kirov, e-mail: bapetrov@mail.ru

Materials of research on studying of influence of ecological factors of an city environment are given in work on a case rate of adult population of Kirov. The method of allocation main a component determined 3 factors explaining 86% for full dispersion of variables. The main load for a factor № 1 is the share of technogenic chemical pollution of atmospheric air and the soil. It is the share of this factor larger percent of dispersion (45%) and it strongly influences level of prevalence of illnesses of system of a circulation, respiratory organs, genitourinary system. For a factor № 2 the main load is the share of chemical pollution of tap drinking water. It is the share of this factor rather low interest of dispersion (29%) and it has impact of average force on level of prevalence of illnesses of system of a circulation, a skin and a hypodermic fat, genitourinary system. For a factor No. 3 the main load is the share of levels of street hum and electromagnetic fields. It is the share of this factor the lowest level of dispersion (12%) and it has impact of average force on level of prevalence of illnesses of system of a circulation.

Keywords: city environment, chemical pollution of atmospheric air and soil, quality of potable water, street hum, electromagnetic fields, adult population, general morbidity, factor analysis

Среди социально-экономических процессов, существенно влияющих на здоровье населения, следует отметить интенсивную урбанизацию, которая проявляется в виде развития крупных городских агломераций, концентрации промышленного производства. Исследования по изучению влияния различных факторов, связанных с процессами урбанизации, на здоровье населения относятся в настоящее время к числу наиболее приоритетных и сложных направлений профилактической медицины [4].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния экологических факторов городской среды (загрязнение атмосферного воздуха и почвы химическими веществами, качество питьевой воды, уличный шум, электромагнитные поля) на общую заболеваемость взрослого населения г. Кирова.

В задачи исследования входило проведение гигиенического районирования городской территории по уровням интен-

сивности экологических факторов, статистического анализа распространенности заболеваний среди взрослого населения с установлением причинно-следственных связей с выделенными группами экологических факторов.

Материал и методы исследования

Для районирования городской территории по уровню воздействия экологических факторов был проведен расчет таких интегральных показателей как коэффициент комплексного загрязнения атмосферного воздуха ($K^?$), коэффициент суммарного химического загрязнения воды ($K_{\text{вода}}$), коэффициент суммарного химического загрязнения почвы (Zc). Критериями для оценки акустического режима служили кратности превышений фактических уровней шума от величины предельно допустимого уровня ($L_{\text{Аэкв}}$), электромагнитной нагрузки – кратности превышений нормативных значений напряженности поля для электрической составляющей (B/m) и плотности потока энергии ($мкВт/см^2$).

Заболеваемость взрослого и детского населения, изучалась путем анализа данных учета всех случаев обращений за медицинской помощью в городские

учреждения здравоохранения (ф. № 12). Сбор информации проведен в поликлиниках обслуживающих население районов, ранжированных по уровням интенсивности экологических факторов.

Для оценки нормальности распределений применялся тест Шапиро – Вилка, который не выявил статистически значимых отличий распределений изучаемых показателей от нормального распределения, что позволило применить в статистическом анализе параметрические методы. Для характеристики влияния экологических факторов городской среды на заболеваемость населения был применен факторный анализ методом выделения главных компонент, вращением по типу “варимакс” с нормализацией Кайзера. Оценка силы, направления и статистической значимости связей между изучаемыми показателями выполнена методом корреляционного анализа по Пирсону. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS for Windows, версия 18 [1, 5].

Результаты исследования и их обсуждение

Основными источниками загрязнения атмосферного воздуха городской территории являются предприятия теплоэнергетики и цветной металлургии, машиностроительной и нефтехимической промышленности, автотранспорт. Значительная часть промышленных предприятий размещается в северо-западном районе городской территории. Наибольший удельный вес (более 60%) в объеме промышленных валовых выбросов приходится на предприятия теплоэнергетики, где в качестве основного топливного материала используется каменный уголь. Предприятия теплоэнергетики являются источниками поступления в атмосферный воздух сложного комплекса вредных веществ. Наиболее гигиенически значимыми видами выбросов при сжигании твердого органического топлива являются оксиды азота, серы и углерода, твердые аэрозоли, полициклические ароматические углеводороды. [2, 3].

По данным расчета коэффициента комплексного загрязнения атмосферного воздуха (K') на городской территории были выделены 5 районов, которые статистически значимо отличались по степени загрязненности атмосферного воздуха вредными химическими веществами. Наиболее интенсивные уровни загрязнения атмосферного воздуха ($K' = 96,4$; $K' = 92,6$) установлены в северо-западном и юго-восточном районах городской территории, где размещаются основные предприятия городского промышленно-энергетического комплекса (ПЭК). Относительно высокий уровень загрязненности атмосферного воздуха установлен в центральном ($K' = 86,8$) и юго-западном ($K' = 70,6$) районах, входящих в зоны влияния производственных вы-

бросов, по направлению господствующих ветров. Наименьший показатель комплексного загрязнения атмосферного воздуха ($K' = 48,2$) установлен в южном секторе городской территории, который был выбран в качестве контрольной территории.

По величине суммарного показателя (Z_c) наиболее высокие уровни техногенного загрязнения почвы отмечаются в районах размещения предприятий городского ПЭК и на территориях, входящих в зоны влияния их производственных выбросов ($Z_c = 19,96 - 21,2$). Пробы почвы, отобранные в данных районах, по сравнению с фоном содержат статистически значимое ($p < 0,05$) повышенное количество Mn, Pb, Cu, Zn, Sn, Ni, V, Cr, S, F, т.е. тех элементов, которые являются специфичными для атмосферных выбросов предприятий городского промышленно-энергетического комплекса.

Снабжение питьевой водой городского населения осуществляется через коммунальный водопровод с забором воды из реки Вятка, которая испытывает достаточно интенсивную антропогенную нагрузку. Наиболее высокие значения $K'_{\text{вода}}$ (3,18–3,55) отмечались в разводящей сети коммунального водопровода 3-х центральных городских районов (источник водоснабжения – река Вятка). В южном секторе городской территории (водоснабжение из скважин) величина $K'_{\text{вода}}$ (2,14) была статистически значимо ($p < 0,05$) ниже по сравнению с показателями центральных районов (данная территория выбрана в качестве контрольной).

Источниками шума на исследуемой территории являются автомагистрали для транзитного и общегородского транспорта, проходящая через городские районы железная дорога. По данным анализа акустических замеров на исследуемой территории во временной период с 23 до 7 часов эквивалентные уровни шума превышали нормативный уровень от 1,6 до 6,5 дБ в жилых районах, расположенных вблизи автомагистралей, для транзитного и общегородского транспорта, полотна железной дороги.

Основные источники электромагнитных полей радиочастот – передающая антенная система городского телецентра, базовые станции сотовой связи. Уровни напряженности поля для электрической составляющей и плотности потока энергии в диапазоне радиочастот в селитебных зонах города не превышали величин нормативных значений. Исключение составляет район непосредственного размещения передающей станции городского телецентра, где в радиусе от 50 до 500 метров напряженность

поля превышала ПДУ на 1,2 и 0,1 В/м соответственно. Несмотря на то, что в районах размещения базовых станций сотовой связи величины плотности потока энергии не превышали гигиенические нормативы, их значения были значительно выше фоновых.

Как видно из приведенных в таблице 1 данных при характеристике экологических факторов городской территории методом выделения главных компонент определены 3 фактора, объясняющие 86% полной дисперсии переменных – 45, 29 и 12% соответственно.

Основная нагрузка для фактора № 1 приходится на уровень загрязненности атмосферного воздуха и уровень техногенного загрязнения почвы. Эти показатели имеют тесную связь между собой и могут быть представлены как один фактор, характеризующий уровень техногенной нагрузки химической природы. На данный фактор приходится больший процент дисперсии (45%), и он сильно влияет на уровень распространенности болезней системы кровообращения, органов дыхания, мочеполовой системы.

Таблица 1

Факторные нагрузки на выделенные компоненты

Компоненты	Фактор		
	№ 1	№ 2	№ 3
	Процент дисперсии 45	Процент дисперсии 29	Процент дисперсии 12
Болезни системы кровообращения	$r = 0,84$	$r = 0,51$	$r = 0,56$
Болезни органов дыхания	$r = 0,92$	$r = 0,14$	$r = 0,11$
Болезни кожи и подкожной клетчатки	$r = 0,65$	$r = 0,48$	$r = 0,12$
Болезни мочеполовой системы	$r = 0,78$	$r = 0,43$	$r = 0,10$
Качество атмосферного воздуха	$r = 0,77$	$r = 0,14$	$r = 0,10$
Техногенное загрязнение почвы	$r = 0,72$	$r = 0,14$	$r = 0,10$
Качество питьевой воды	$r = 0,18$	$r = 0,95$	$r = 0,12$
Уличный шум	$r = 0,15$	$r = 0,11$	$r = 0,76$
Электромагнитные поля	$r = 0,12$	$r = 0,10$	$r = 0,23$

Для фактора № 2 основная нагрузка приходится на уровень химического загрязнения воды, что позволяет представить его как фактор, характеризующий качество водопроводной питьевой воды. На данный фактор приходится относительно низкий процент дисперсии (29%), и он оказывает влияние средней силы на уровень распространенности болезней системы кровообращения, кожи и подкожной клетчатки, мочеполовой системы.

Для фактора № 3 основная нагрузка приходится на уровни уличного шума и электромагнитных полей, что позволяет представить его как фактор, характеризующий уровень техногенной нагрузки физической природы. На данный фактор приходится наиболее низкий процент дисперсии (12%), и он оказывает влияние средней силы на уровень распространенности болезней системы кровообращения.

В табл. 2 приведены данные, характеризующие влияние экологических факторов городской среды на развитие

и распространенность заболеваний по 4-ранговой шкале.

Как видно из данной таблицы, наибольшее влияние фактор техногенной нагрузки химической природы оказывает на общую распространенность болезней системы кровообращения и органов дыхания – соответственно 27,4 и 72,6%, 30,7 и 69,3% наблюдений имеют факторные значения в рангах сильного и максимального влияния.

При оценке влияния качества водопроводной воды, фактора техногенной нагрузки физической природы на распространенность болезней системы кровообращения картина обратная – влияние данного фактора слабо либо умеренно выражено (64,7 и 35,3%, 45,2 и 54,8% соответственно).

Влияние факторов техногенной нагрузки химической природы и качества водопроводной воды на распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки, мочеполовой системы примерно одинаковое – наиболее высокие значения находятся в ранге умеренного влияния.

Таблица 2

Характеристика влияния экологических факторов на развитие заболеваний

Классы болезней	Слабое	Умеренное	Сильное	Максимальное
Болезни системы кровообращения	0%	0%	27,3%	72,7%
	<i>64,2%</i>	<i>35,8%</i>	<i>0%</i>	<i>0%</i>
	45,2%	54,8%	0%	0%
Болезни органов дыхания	0%	0%	30,7%	69,3%
	<i>0%</i>	<i>0%</i>	<i>0%</i>	<i>0%</i>
	0%	0%	0%	0%
Болезни кожи и подкожной клетчатки	23,0%	52,0%	17,7%	7,3%
	<i>18,6%</i>	<i>47,3%</i>	<i>25,3%</i>	<i>8,8%</i>
	0%	0%	0%	0%
Болезни мочеполовой системы	23,0%	43,7%	22,8%	10,5%
	<i>26,7%</i>	<i>38,2%</i>	<i>20,4%</i>	<i>14,7%</i>
	0%	0%	0%	0%

Примечание. Начертание цифр – обычное (фактор техногенной нагрузки химической природы), курсивом (фактор качества питьевой воды), полужирным (фактор техногенной нагрузки физической природы).

Таким образом, в результате проведенного исследования была определена структура детерминирующих экологических факторов на территории г. Кирова, среди которых ведущее значение принадлежит фактору, характеризующему уровень техногенной нагрузки химической природы и прежде всего загрязненность атмосферного воздуха вредными химическими веществами. К числу информативных показателей, характеризующих этиопатогенетическую зависимость заболеваемости населения от экологических факторов городской среды, следует отнести болезни системы кровообращения, органов дыхания, кожи и подкожной клетчатки, мочеполовой системы.

Список литературы

1. Крыштановский А.О. Анализ социологических данных с помощью пакета SPSS. – М.: Изд-во ГУ ВШЭ, Высшей школы экономики издательский дом, 2006. – 283 с.
2. Петров С.Б. Медико-экологическая оценка района размещения предприятий теплоэнергетики // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Спец. выпуск «XIII конгресс «Экология и здоровье человека». – 2008. – Т. 1. – С. 209–211.
3. Петров С.Б. Комплексная гигиеническая оценка атмосферных пылевых выбросов угольных теплоэлектроцентралей // Окружающая среда и здоровье: сб. статей IX Международной научно-практической конференции. – Пенза, 2012. – С. 56–59.
4. Рахманин Ю.А. Актуальные проблемы комплексной гигиенической характеристики факторов городской среды и их воздействия на здоровье населения / Ю.А. Рахманин, С.И. Иванов, С.М. Новиков, Ю.А. Ревазова, Н.В. Русаков // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 5–7.
5. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. – Ростов-на-Дону, 2008. – 320 с.

References

1. Kryshchanovskii A.O. Analiz sotsiologicheskikh dannykh s pomoschyu paketa SPSS [The analysis of the sociological data by means of package SPSS] Isdatelstvo: GU VSHE, Vyssei shkoly ekonomiki isdatelskii dom. 2006. 283 p.
2. Petrov S.B. Mediko-ekologicheskaya otsenka rayona razmesheniya predpriyatii teploenergetiki [Medical and ecological evaluation of the area of placement of the power plants] Izvestiya Samarского nauchogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. Spets. vypusk «XIII congress «Ekologiya i zdorov'e cheloveka». 2008. T. 1. pp. 209–211.
3. Petrov S.B. Kompleksnaya gigienicheskaya otsenka atmosferykh pylevybrosov ugolnykh teploelektrotsentralei [Complex hygienic evaluation of an atmospheric dust of coal combined heat and power plants] Sbornik statey IX Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e». Penza. 2012. pp. 56–59.
4. Rakhmanin Yu.A., Ivanov S.I., Novikov S.M., Re vazova Yu.A., Rusakov N.V. Aktual'nye problemy kompleksnoi gigienicheskoi kharakteristiki faktorov gorodskoi sredy i ikh vozdeistviya na zdorov'e naseleniya [Actual problems of the complex hygienic characteristic of factors of the city environment and their influence on population health] Gigiena i sanitariya. 2007. no. 5. pp. 5–7.
5. Khalafyan A.A. Sovremennyye statisticheskie metody meditsinskikh issledovaniy [The modern statistical methods of medical researches] Rostov-na-Donu, 2008. 320 p.

Рецензенты:

Трушков В.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены Кировской государственной медицинской академии, г. Киров;

Куковякин С.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института последипломного образования Кировской государственной медицинской академии, г. Киров.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014

УДК 616-001.4-089.819.84; 616-003.93

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ
ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАНЫ,
ЗАЩИТОЙ С ПОМОЩЬЮ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА**

Петрова М.Б., Мохов Е.М., Жеребченко А.В.

*ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Тверь, e-mail: pmargo-2612@mail.ru*

В эксперименте изучено влияние новой биорезорбируемой биологически активной (антимикробной) нити на течение раневого процесса в полнослойных линейных ранах кожи. Объектом исследования послужили 60 белых нелинейных крыс-самцов средней массой $145 \pm 3,5$ грамма. Животным наносили раны кожи и зашивали их новым антимикробным или инертным в биологическом отношении (контроль) биорезорбируемыми шовными материалами. Спустя 6, 12 и 24 часа с поверхности ран путем взятия мазков-отпечатков получали раневой экссудат и проводили его цитологическое исследование. Использование нового шовного материала активизировало течение фазы воспаления раневого процесса. Это проявлялось ускорением выселения нейтрофилов и макрофагов из кровеносного русла в область повреждения, ранним появлением макрофагов и повышением их функциональной активности. По данным проведенного исследования, применение нового шовного материала положительно сказывается на ходе раневого процесса, что может быть обусловлено действием входящих в состав этого материала антибактериальных препаратов, ускоряющих осуществление воспалительной реакции тканей в области экспериментальной раны.

Ключевые слова: раневой процесс, биологически активные шовные материалы, биорезорбируемый антимикробный шовный материал

**MORPHOLOGICAL ASSESMENT DURING THE PHASE OF INFLAMMATION
IN HEALING EXPERIMENTAL WOUNDS ARE SEWN USING A
NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUTURE**

Petrova M.B., Mokhov E.M., Zherebchenko A.V.

Tver State Medical Academy, Tver, e-mail: pmargo-2612@mail.ru

The experiment studied the effect of the new bioresorbable biologically active (antimicrobial) thread on the wound process in linear skin wounds. The object of the study were 60 white male rats nonlinear average weight $145 \pm 3,5$ grams. Animal applied to skin the wound and sutured their new antimicrobial inert or biologically (control) bioresorbable sutures. After 6, 12 and 24 hours from the surface wounds by taking impression smears prepared wound exudate and conducted its cytology. Using the new suture intensified during the inflammatory phase of wound healing. This became apparent acceleration eviction of neutrophils and macrophages from the bloodstream into the damaged area, the early appearance of macrophages and increase their functional activity. According to studies conducted by applying a new suture positive effect on the course of wound healing process that may be due to the action of members of the material of antibacterial agents that accelerate the implementation of the inflammatory response in tissues of experimental wounds.

Keywords: wound's process, biologicalactive sutural materials, bioreabsorbable antibacterial sutural material

Известно, что характер и полнота восстановительного процесса в различных тканях и органах животных и человека определяются влиянием внешней и внутренней среды организма. Предупреждение вторичного инфицирования области травмы или хирургического вмешательства является одним из необходимых условий нормального течения репаративного процесса ран поверхностных слоев кожи [3, 5].

Основным способом соединения краев раны является наложение шва с помощью нитей, причем свойства используемого с этой целью шовного материала не могут не влиять на характер морфологических изменений в зоне соединяемых тканевых структур [1, 10].

Положительные результаты использования местной антибактериальной терапии при инфекции области хирургического вмешательства послужили основанием для

разработки хирургических шовных материалов, обладающих биологической (главным образом, антимикробной) активностью [2].

В настоящее время актуальным и перспективным является исследование применения хирургических нитей, оказывающих на окружающие их ткани организма антибактериальное, протеолитическое, гемостатическое, цитостатическое или местное обезболивающее действие [8, 10].

Целью нашего исследования послужило изучение влияния нового биорезорбируемого антимикробного шовного материала (двух его разновидностей) на процесс заживления экспериментальных ран кожи.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили 60 самцов белых нелинейных крыс средней массой $145 \pm 3,5$ грамма, на которых проводилось изучение

репаративных процессов в ране в фазу воспаления. Все эксперименты проводились в операционной вивария ТГМА. Исследования выполнены в соответствии с международными рекомендациями с соблюдением принципов гуманного отношения к лабораторным животным [7].

Исследовались лабораторные образцы биорезорбируемых биологически активных (антимикробных) нитей, полученные во Всероссийском научно-исследовательском институте синтетических волокон (ФГУП ВНИИСВ).

В зависимости от вида используемого шовного материала в ходе эксперимента животные были разделены на 3 серии (по 20 особей в каждой): 1 серия (контроль) – ИБН (интактная биорезорбируемая нить); 2 серия – АБН 1 (антимикробная биорезорбируемая нить, содержащая препарат из группы антисептиков); 3 серия – АБН 2 (антимикробная биорезорбируемая нить, содержащая препарат из группы антибиотиков).

Эксперименты проводились под эфирным наркозом после предварительной подготовки операционного поля. На спине животного параллельно позвоночнику с определенной стороны (как правило, слева) формировали линейную рану длиной 5 см на глубину кожи и подкожной клетчатки. Края раны сшивали внутрикожным непрерывным швом с помощью исследуемых нитей. Спустя 6, 12 и 24 часа с поверхности ран получали раневую экссудат путем взятия мазков-отпеч

чатков по методу М.П. Покровской и М.С. Макарова. Отпечатки окрашивали по Романовскому и подвергали цитологическому анализу под световым микроскопом с использованием объектива х40, х90 [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение мазков-отпечатков дало возможность выявить количественный и качественный состав клеточных элементов раневого экссудата у животных всех экспериментальных серий.

В цитограммах животных контрольной серии через 6 часов после операции наблюдалась характерная реакция выселения клеточных элементов, среди которых преобладали нейтрофильные лейкоциты, их количество составило $124,63 \pm 6,4$ в 10 полях зрения (таблица). Нейтрофилы имели четкие контуры с хорошо сегментированным ядром, состоящим из 3–6 фрагментов. Клетки в поле зрения располагались неравномерно, группами. Обнаруживались единичные лимфоциты с большим округлым ядром и узким ободком цитоплазмы, макрофаги не определялись.

Количество и диаметр ядер клеток раневого экссудата (в 10 полях зрения) в послеоперационном периоде ($M \pm m$)

	6 часов				12 часов				24 часа			
	Нейтрофилы		Макрофаги		Нейтрофилы		Макрофаги		Нейтрофилы		Макрофаги	
	количество	Ø, мкм	количество	Ø, мкм	количество	Ø, мкм	количество	Ø, мкм	количество	Ø, мкм	количество	Ø, мкм
Контроль (ИБН)	124,63±6,40	10,42±0,4	0	0	256,38±7,12	11,91±0,6	9,0±1,97	13,0±0,1	73,1±8,07	12,05±0,1	11,45±2,11	15,19±0,4
АБН 1	136,25*±4,76	11,0*±0,7	11,9±3,14	13,29±0,3	271,7#±6,93	12,08#±0,1	24,75#±7,23	25,24#±0,4	0	0	0	0
АБН 2	168,5*±10,11	11,64*±0,9	13,05±2,60	13,44±0,2	332,4#±7,85	12,54#±0,9	25,3#±4,80	26,92*±0,4	0	0	0	0

Примечания: * – $p < 0,01$ (по сравнению с контролем);
– $p < 0,05$ (по сравнению с контролем).

Уже в этот срок выявлялись существенные отличия цитологического состава экссудата животных остальных серий.

В отпечатках с поверхности ран животных второй серии количество нейтрофильных лейкоцитов составило $136,25 \pm 4,8$, что оказалось достоверно выше ($p < 0,05$) значения в контрольной серии $124,63 \pm 6,4$ (таблица). Клетки, как правило, формировали отдельные скопления, четкая сегментация ядер отсутствовала, что может свидетельствовать о наличии в них дегенеративных изменений. В этот период отмечено появление макрофагов ($11,9 \pm 3,14$ в 10 полях зрения), имеющих в цитоплазме большое количество пищеварительных вакуолей.

В третьей серии животных количество нейтрофильных лейкоцитов составляло

$168,5 \pm 10,11$ в 10 полях зрения и было достоверно больше значения в контрольной серии ($p < 0,01$) того же срока наблюдения. Ядра нейтрофилов были увеличены в диаметре, утрачивали четкую сегментацию, функционально характеризовались высокой фагоцитарной активностью. В цитоплазме фагоцитирующих макрофагов определялись пищеварительные вакуоли с микробными телами на разных стадиях переваривания.

В следующий срок исследования, через 12 часов после нанесения травмы, выявились некоторые цитологические отличия у животных во всех трех сериях по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

В цитограммах животных контрольной серии количество выселившихся нейтрофильных лейкоцитов значительно возрос-

ло и составило $256,38 \pm 7,12$ в 10 полях зрения. В отпечатках нейтрофилы располагались достаточно равномерно. Диаметр их ядер имел большие значения по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($11,91 \pm 0,7$ мкм). Наблюдалось явление физиологической дегенерации нейтрофилов, выражающееся в их гомогенизации, фрагментации и пикнозе ядер. Отмечалась типичная реакция фазы воспаления регенерации – появление относительно небольших (диаметр $13,0 \pm 0,1$ мкм) отдельно расположенных макрофагов. Клетки обнаруживали активную фагоцитарную деятельность, микроорганизмы в их пищеварительных вакуолях имели нечеткие контуры.

В реакции выселения клеток у животных второй и третьей серий, в тот же период наблюдения существенных цитологических отличий выявлено не было. Наблюдалось нарастание выселения клеточных элементов, которые располагались большими скоплениями. В цитограммах крыс второй и третьей серий обнаруживался активный диапедез клеток крови, что проявлялось количественным превалированием нейтрофилов по сравнению с аналогичным сроком контрольной серии ($271,7 \pm 6,9$ и $332,4 \pm 7,8$ против $256,38 \pm 7,1$ в 10 полях зрения соответственно). Количество нейтрофильных лейкоцитов в цитограммах животных второй и третьей серий было достоверно больше ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной серией данного срока наблюдения. Подавляющее большинство клеток было увеличено в размерах, их структура характеризовалась нарушением ядерной сегментации, в результате ядро становилось рыхлым, гомогенным. Большинство нейтрофильных лейкоцитов находилось на различных стадиях физиологической дегенерации. В этот период проявлялась выраженная активность макрофагов, заключающаяся в увеличении их количества в экссудате по сравнению с контрольной серией. Диаметр ядер макрофагов был увеличен почти в два раза по сравнению с предыдущим сроком наблюдения в этой же серии животных.

Через 24 часа после операции получить мазок-отпечаток удалось только у животных контрольной серии, поскольку к этому сроку поверхность ран у крыс других серий была покрыта плотным струпом. В мазках-отпечатках животных контрольной серии количество нейтрофилов сократилось по сравнению с предшествующим сроком данной серии и составило $73,1 \pm 8,07$ в 10 полях зрения. Макрофагальная реакция еще более усиливалась: размеры макрофагов имели большие значения ($15,19 \pm 0,5$ мкм) по сравнению с предыдущим сроком; воз-

растало количество вакуолей и фагоцитированных частиц в их цитоплазме.

Заключение

Проведенное исследование показало, что использование антимикробных шовных материалов активизировало течение фазы воспаления раневого процесса. Это проявлялось ускорением выселения нейтрофилов и макрофагов из кровеносного русла в область повреждения, ранним появлением макрофагов и повышением их функциональной активности. О более активном течении процессов экссудации и миграции лейкоцитов из кровеносного русла свидетельствует увеличение их количества в раневом отделе уже через 6 часов после нанесения повреждения. По нашему мнению, эта клеточная реакция определяется действием содержащихся в нити антибактериальных препаратов. Ранее был доказан подобный эффект антибиотика доксициклина, входящего в состав поликапроамидной нити [10]. Нейтрофильные лейкоциты, мигрировавшие в область повреждения, запускают каскад реакций клеточных взаимодействий, выделяя комплекс биологически активных веществ (цитокины – TNF- α и IL-1, агрессивные протеазы, свободные радикалы), которые создают благоприятные условия для хемотаксиса, дифференцировки макрофагов и усиления их функциональной активности, активируют фибробласты и эпителиальные клетки [4, 9, 12]. Раннее появление и фагоцитарная активность макрофагов указывают на выраженную лейкоцитарную реакцию, высокие темпы завершения фазы воспаления и перехода ее в фазу пролиферации регенерации [11]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии исследуемых шовных материалов на раневую процесс за счет введения в их состав антимикробных препаратов, которые значительно ускоряют осуществление воспалительной реакции в области травмы.

Список литературы

1. Данилов Р.К., Мурзабаев Х.Х., Морфологические основы посттравматической регенерации тканей // Морфология. – 2002. – Т.121. – № 2–3. – С. 45–46.
2. Ефименко Н.А. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии: использование антибиотиков в костном цементе // Инфекция в хирургии. – 2009. – № 2. – С. 15–17.
3. Заживление гнойных ран в условиях стимуляции препаратами гиалуроновой кислоты / Петрова М.Б. [и др.] // Современные проблемы биохимии и бионанотехнологии. Сборник трудов I Всероссийской интерактивной конференции. – Казань, 2010. – 126 с.
4. Морфологические реакции регенерата кожи в условиях применения цитокинов / М.Б. Петрова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – Ч. 6. – С. 1102–1105.

5. О профилактике инфекционных осложнений в urgentной абдоминальной хирургии / Мохов Е.М. [и др.] // Материалы VI Всероссийской конференции общих хирургов, объединенной с VI Успенскими чтениями; под ред. академика РАМН проф. В.К. Гостищева и проф. Е.М. Мохова. – Тверь: ООО Изд. «Триада», 2010. – С. 50–51.

6. Покровская М.П., Макаров М.С. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран. – М.: Медгиз, 1942. – 37 с.

7. Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных: приказ № 742 от 13 ноября 1984 г.

8. Современные тенденции в создании биологически активных материалов для лечения гнойных ран / Н.А. Ефименко [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 48–52.

9. Ультраструктура фибробластов регенерата кожи в условиях использования геля L-цистеина нитрата серебра / М.Б. Петрова [и др.] // Морфология. – 2013. – № 5. – 105 с.

10. Экспериментальная разработка новых хирургических шовных материалов с комплексной биологической активностью / Е.М. Мохов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – т. 153. – № 3. – С. 391–396.

11. Mechanisms of epithelial fusions and repair / Jacinto A. et al. // Nat. Cell Biol. – 2001. – Vol. 3. – P. 117–123.

12. Reparative histogenesis of skin: Reaction on the application of L-cysteine of argentum nitrate gel / M.B. Petrova [et al.] // Open Journal of Regenerative Medicine. – 2012. – Vol.1. – № 1. – P. 25–28.

References

1. Danilov R.K., Murzabaev H.H. Morphological basis of posttraumatic regeneration of tissues // Morphology. 2002, Vol. 121, no. 2–3, pp. 45–46.

2. Efimenko N.A. Prevention of surgical site infections in traumatology and orthopedics: use of antibiotics in the bone cement. // Infection in surgery. 2009, no. 2, pp. 15–17.

3. Healing wounds festering under stimulation with hyaluronic acid / Petrova M.B. [et al.] // Modern problems of biochemistry and bionanotechnology. Proceedings of the I All-Russian interactive conference – Kazan, 2010, pp.126.

4. Reparative histogenesis of skin: Reaction on the application of L-cysteine of argentum nitrate gel / M.B. Petrova [et al.] // Open Journal of Regenerative Medicine. 2012, Vol. 1, no. 1, pp. 25–28.

5. On the prevention of infectious complications in emergency abdominal surgery / E.M. Mokhov [et al.] // Proceedings of the VI All-Russian Conference of general surgeons, combined with V.I. Uspensky readings. Tver. 2010, pp. 50–51.

6. Pokrovskaya M.P., Makarov M.S. Cytology of wound exudate as an indicator wound healing process. M.: Medgiz, 1942, pp. 37.

7. Order no. 742 of 13 November 1984 «On Approval of the Rules of the work using experimental animals».

8. Modern trends in the creation of biologically active material for the treatment of septic wounds / N.A. Efymenko [et al.] // Military Medical Journal. 2002, no. 1, pp. 48–52.

9. Experimental development of new surgical suture material with a complex biological activity / E.M. Mokhov [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012, Vol. 153, no. 3, pp. 391–396.

10. Mechanisms of epithelial fusions and repair / Jacinto A. et al. // Nat. Cell Biol. 2001, Vol. 3, pp. 117–123.

11. Ultrastructure regenerate skin fibroblasts using conditions gel L-cysteine silver nitrate. M.B. / Petrova [et al.] // Morphology. 2013, no. 5, pp. 105.

12. Morphological reactions regenerate skin for applications cytokines. / Petrova M.B [et al.] // Fundamental research. 2013, no. 9, pp. 1102–1105.

Рецензенты:

Сентюрова Л.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологии, ГБОУ ВПО «Астраханская медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань;

Цай Г.Е., д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «Тверская медицинская академия» Минздрава России, г. Тверь.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014

УДК 577.4:616_036.17 (470.43)

СРЕДА ОБИТАНИЯ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА САМАРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Сазонова О.В., Исакова О.Н., Горбачёв Д.О., Сухачёва И.Ф.,
Комарова М.В., Дроздова Н.И.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Самара, e-mail: info@samsmu.ru

Ведущая роль в формировании эколого-гигиенической ситуации территории г. Самары принадлежит выхлопам автотранспортных средств. Город характеризуется высокой плотностью автомобильного транспорта, численность которого ежегодно возрастает. Увеличение количества автомашин сопровождается увеличением вклада транспортных выхлопов практически до 80% в общем валовом выбросе вредных веществ в воздушную среду. Результаты исследования по оценке загрязнения атмосферного воздуха и почвы свидетельствуют о неблагоприятной эколого-гигиенической ситуации на территории г. Самары. Более высокая степень загрязнения среды обитания характерна для Промышленного района города по сравнению с другими районами. Атмосфера района более загрязнена формальдегидом, фенолом, сероводородом со степенью достоверности $p = 0,011$, $p = 0,018$, $p = 0,001$ соответственно. В почве Промышленного района статистически достоверно выше количество меди ($p = 0,017$) и кадмия ($p = 0,001$). Содержание нефтепродуктов в почве также самое большое, но достоверных отличий не выявлено, т.к. их источником является автотранспорт, распространённый по всем административным районам города. Общая заболеваемость населения г. Самары злокачественными новообразованиями и заболеваемость с впервые в жизни установленным диагнозом имеет тенденцию к увеличению от 2008 года. Распространённость злокачественных новообразований и заболеваемость последними с впервые в жизни установленным диагнозом более высокие в Промышленном районе. Приоритетными факторами риска среды обитания для развития злокачественных новообразований у взрослого населения г. Самары являются сероводород в атмосферном воздухе, кадмий и медь в почве; у подростков и детей – гидрохлорид и фториды в воздушной среде, нефтепродукты, кадмий, медь и мышьяк в почве.

Ключевые слова: среда обитания, качество атмосферного воздуха и почвы, заболеваемость населения злокачественными новообразованиями

ENVIRONMENT AND MALIGNANT NEOPLASMS MORBIDITY OF THE SAMARA POPULATION

Sazonova O.V., Isakova O.N., Gorbachev D.O., Sukhacheva I.F.,
Komarova M.V., Drozdova N.I.

State Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: info@samsmu.ru

The leading role in forming of the sanitary-ecological situation of the Samara territory belong to the exhausts of motor vehicles. The city is characterized by high density of road transport, which number increases every year. The increasing number of vehicles is accompanied by the increase of the of vehicle emissions to almost 80% in the total gross emission of harmful substances into the air. The results of the study on the assessment of pollution of atmospheric air and soil indicate unfavorable ecological-hygienic situation in the Samara territory. A higher degree of pollution habitat is more usual for Industrial district in comparison with other areas. The atmosphere of the area is more polluted with formaldehyde, phenol, hydrogen sulphide (confidence level $p = 0,011$, $p = 0,018$, $p = 0,001$ respectively). In the soil of the Industrial area statistically significantly higher number of copper ($p = 0,017$) and cadmium ($p = 0,001$). Oil content in soil is also the biggest, but no significant differences have been identified, because their source is road transport, common for all administrative areas of the city. General morbidity with malignant neoplasms of the Samara population and first ever diagnosed morbidity tends to increase since 2008. The prevalence of malignant neoplasms and first ever diagnosed morbidity are higher in the Industrial area. Priority environment risk factors for the development of malignant tumors in Samara adults are hydrogen sulfide in the air, cadmium and copper in the soil; in adolescents and children – hydrochloride and fluorides in air, oil products, cadmium, copper and arsenic in the soil.

Keywords: environment, the quality of atmospheric air and soil, population morbidity of malignant neoplasms

Факторами, влияющими на общественное здоровье населения, являются: образ жизни (питание, условия труда, стрессы, гиподинамия, материально-бытовые условия и др.), наследственность, доступность медицинского обслуживания и состояние окружающей среды (воздуха, воды, почвы, радиационного, магнитного и другого излучения) [3, 4, 5].

Нерациональная хозяйственная деятельность человека сопровождается воздействи-

ем на окружающую среду многочисленных вредных факторов, нарушающих природное равновесие. Чем длительнее воздействие неблагоприятных факторов внутригородской среды, тем выше риск здоровью проживающего населения [1, 2].

Изучение эколого-гигиенической ситуации в крупных промышленных городах, к которым относится и г. Самара, и её влияние на здоровье человека является

в настоящее время одной из важнейших медико-экологических проблем.

Цель настоящего исследования: изучение заболеваемости населения г. Самары (дети, подростки, взрослые) злокачественными новообразованиями в целом и с локализацией в трахее, бронхах, лёгких, щитовидной железе, лимфатической и кроветворной тканях у взрослых в связи с загрязнением среды обитания.

Материалы и методы исследования

Проведён ретроспективный анализ загрязнения атмосферного воздуха г. Самары от промышленных источников и автотранспортных средств (Государственный доклад о состоянии окружающей среды и природных ресурсов Самарской области за 2006–2012 гг.). Проанализировано загрязнение почвы территории г. Самары и оценено качество питьевой воды в кранах потребителя (Данные ГБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области») за 2000–2011 гг. Для оценки заболеваемости злокачественными новообразованиями использованы годовые отчёты ЛПУ за тот же период.

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 21. Сравнения групп (районов города) проводили с помощью критерия Манна – Уитни – Вилкоксона, а также с помощью однофакторного дисперсионного анализа и его непараметрического аналога – анализа Краскела – Уоллиса. В работе приведены средние значения и их ошибки. Взаимосвязь показателей заболеваемости населения и экологического состояния административных районов г. Самары оценивали с помощью корреляционного и регрессионного анализа. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Величины критериев безопасности питьевой воды (санитарно-химические и санитарно-бактериологические показатели) практически не превышали гигиенические нормативы, за исключением небольшого отклонения показателя жёсткости в Куйбышевском и Красноглинском районах с подземным источником питьевого водоснабжения. Это позволило не учитывать водный фактор в качестве возможного риска развития злокачественных новообразований.

Основным источником загрязнения воздушной среды г. Самары в последние годы являются автотранспортные средства, количество которых ежегодно увеличивается. Город Самара характеризуется высокой плотностью автомобильного транспорта. Всего автомашин в 2012 году по г. Самаре было зарегистрировано 391435 ед.; прирост их количества по сравнению с 2006 годом составил 14%.

Увеличение количества автомашин сопровождалось увеличением вклада транспортных выхлопов практически до 80%

в общем валовом выбросе вредных веществ в атмосферу. Выхлопы от автотранспорта, таким образом, являются определяющими в формировании эколого-гигиенической ситуации г. Самары.

В связи с этим загазованность воздушной среды диоксидом азота, гидрохлоридом, сероводородом, оксидом углерода, углеводородами, фенолом, бенз(а)пиреном, формальдегидом на всей территории города остаётся высокой с ухудшением в многолетней динамике. Среднегодовые концентрации формальдегида и бенз(а)пирена постоянно выше нормативных значений.

Более высокой степенью загрязнения атмосферы отличается Промышленный район. Для него характерны самая большая территория из всех районов города, самая большая численность населения и самое большое количество автотранспорта. Статистически значимые отличия в загрязнении воздуха в данном районе по сравнению с остальными выявлены по формальдегиду ($0,026 \pm 0,008$ и $0,013 \pm 0,001$ мг/м³ в Промышленном и прочих районах соответственно, $p = 0,011$), фенолу ($0,006 \pm 0,001$ и $0,003 \pm 0,001$ мг/м³, $p = 0,018$) и сероводороду ($0,011 \pm 0,005$ и $0,001 \pm 0,001$ мг/м³, $p = 0,001$). Почвы территории административных районов г. Самары неблагоприятны в санитарно-гигиеническом отношении. Они повсеместно загрязнены нефтепродуктами со значительным превышением фона (50 мг/кг). В почвах распространены металлы (медь, цинк, свинец, кадмий, ртуть, никель) и мышьяк с возрастанием содержания в многолетнем плане. Как и в случае с атмосферным воздухом, худшим качеством характеризуются почвы Промышленного района: в них определено самое большое количество нефтепродуктов, кадмия и меди. Содержание металлов практически постоянно выше ПДК.

Статистически достоверно выше количество меди ($4,13 \pm 0,70$ и $2,59 \pm 0,13$ мг/кг, $p = 0,017$) и кадмия ($0,84 \pm 0,14$ и $0,36 \pm 0,04$ мг/кг, $p = 0,001$) именно в почве данного района по сравнению с остальными. Однако достоверных отличий по содержанию нефтепродуктов ($p = 0,533$) в почве Промышленного района не выявлено. В этом просматривается прямая связь загрязнения почвы территории г. Самары нефтепродуктами с автотранспортом. Загрязнение почвы металлами обусловлено, скорее всего, промышленными предприятиями, которых в Промышленном районе также больше всего.

Общая заболеваемость населения г. Самары злокачественными новообразованиями имеет тенденцию к увеличению в многолетнем плане. В 2008 году она составила

2216,6 случаев на 100000 человек, в 2009 – 2294,6, в 2010 – 2404,4, в 2011 – 2507,4 случая. За этот же период выросла заболеваемость с впервые в жизни установленным диагнозом. В 2008 г. эта заболеваемость злокачественными новообразованиями составляла 419 случаев на 100000 населения, в 2009 – 427,2, в 2010 – 406,5, в 2011 году – 436,5 случая.

Самая большая распространённость злокачественных новообразований наблюдается в Промышленном районе в сравнении с остальными районами города в многолетней динамике (табл. 1).

С большой долей вероятности одной из причин настоящей ситуации является самая неблагоприятная среда обитания населения Промышленного района. В определённой степени это подтверждает и самая высокая заболеваемость злокачественными новооб-

разованиями у населения Промышленного района с впервые в жизни установленным диагнозом (табл. 2).

Таблица 1

Распространённость злокачественными новообразованиями населения г. Самары по административным районам на 100000 населения

Район	2006 год	2010 год
Железнодорожный	2499,4	2372,7
Куйбышевский	1819,1	1716,
Кировский	2294,1	2429,8
Красноглинский	2033,2	3114,6
Ленинский, Самарский	2437,4	1773,9
Октябрьский	2668,2	1182,8
Промышленный	3227,2	3322,3
Советский	1230,4	1367,5

Таблица 2

Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения г. Самары по административным районам с впервые в жизни установленным диагнозом на 100000 населения

Районы \ Годы	Железнодорожн.	Куйбышевский	Кировский	Красноглинский	Самарский	Ленинский	Октябрьский	Промышленный	Советский
2006	445,9	349,4	443,5	446,5	401,4		478,4	640,8	219,9
2010	423,7	330,0	476,4	622,9	295,5		211,8	664,5	244,0

Распространённость злокачественных новообразований среди взрослого населения

с учётом локализации опухоли представлена в табл. 3.

Таблица 3

Средние значения заболеваемости злокачественными новообразованиями взрослого населения с учётом локализации опухоли по районам г. Самары

Район	Рак трахеи, бронхов, лёгкого, на 100000 нас.	Рак щитовидной железы, на 100000 нас.	Злокачественные новообразования лимфатической и кровяной ткани, на 100000 нас.
Самарский	62,44 ± 13,76	2,07 ± 0,78	27,36 ± 4,94
Ленинский	45,39 ± 2,55	3,87 ± 0,72	24,05 ± 3,00
Железнодорожн.	50,08 ± 3,21	5,74 ± 1,58	22,92 ± 2,10
Октябрьский	59,75 ± 4,92	6,17 ± 1,22	30,11 ± 2,34
Промышленный	76,01 ± 7,97	9,84 ± 0,80	27,16 ± 1,91
Советский	54,27 ± 13,39	5,02 ± 0,91	16,49 ± 2,06
Кировский	43,09 ± 4,03	7,05 ± 1,25	19,38 ± 2,54
Красноглинский	79,88 ± 9,74	8,75 ± 1,84	24,33 ± 2,78
Куйбышевский	50,92 ± 3,34	5,42 ± 0,70	19,35 ± 1,73
p К.-У.*	< 0,001	0,001	0,012

Примечание. *Приведена статистическая значимость различий заболеваемости между районами, оцененная по дисперсионному анализу Краскела – Уоллиса (p К.-У.).

Рак органов дыхания больше всего распространён в Промышленном и Красноглинском районах. Рак щитовидной железы более распространён среди взрослых жителей Промышленного района. Менее всего он распространён среди населения Самарского и Ленинского районов. Остальные районы характеризуются одинаковой распространённостью заболеваний. По злокачественным новообразованиям лимфатической и кроветворной ткани среди населения лидируют Октябрьский, Самарский и Промышленный районы.

Следовательно, заболеваемость взрослого населения злокачественными новообразованиями с учётом локализации опухоли постоянно высокая в Промышленном районе наряду с некоторыми другими районами.

В табл. 4 обобщён материал по вкладу приоритетных загрязнителей среды обитания г. Самары в формирование экологической зависимости заболеваемости населения злокачественными новообразованиями у разных возрастных групп.

Таблица 4

Причинно-обусловленные связи заболеваемости населения г. Самары злокачественными новообразованиями с загрязнением атмосферного воздуха и почвы

Наименование \ Среда	Атмосферный воздух	Почва
Взрослые		
Новообразований всего	сероводород $r = 0,44, p = 0,006$ гидрохлорид $r = -0,33, p = 0,040$	медь $r = 0,23, p = 0,030$ мышьяк $r = 0,27, p = 0,011$ кадмий $r = 0,43, p < 0,001$ нефтепродукты $r = 0,32, p = 0,003$
Новообразований с впервые в жизни установленным диагнозом	формальдегид $r = 0,42, p = 0,005$ сероводород $r = 0,49, p = 0,002$	ртуть $r = -0,24, p = 0,023$ кадмий $r = 0,30, p = 0,005$
Рак трахеи, бронхов, лёгкого		медь $r = 0,39, p < 0,001$ ртуть $r = 0,23, p = 0,031$ мышьяк $r = -0,25, p = 0,022$
Рак щитовидной железы	углеводороды $r = -0,57, p = 0,010$	кадмий $r = 0,33, p = 0,002$
Злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани	сероводород $r = 0,39, p = 0,016$ оксид углерода $r = 0,35, p = 0,021$	медь $r = 0,31, p = 0,003$
Подростки		
Новообразований всего		цинк $r = 0,45, p < 0,001$ мышьяк $r = 0,48, p < 0,001$ свинец $r = 0,34, p = 0,001$ кадмий $r = 0,28, p = 0,008$ нефтепродукты $r = 0,53, p < 0,001$
Новообразований с впервые в жизни установленным диагнозом	гидрохлорид $r = -0,47, p = 0,003$ фториды $r = -0,78, p = 0,008$	цинк $r = 0,38, p < 0,001$ мышьяк $r = 0,38, p < 0,001$ свинец $r = 0,33, p = 0,001$ нефтепродукты $r = 0,40, p < 0,001$
Дети		
Новообразований всего	гидрохлорид $r = -0,65, p < 0,001$ фториды $r = -0,71, p = 0,023$	нефтепродукты $r = 0,44, p < 0,001$ мышьяк $r = 0,24, p = 0,027$ кадмий $r = 0,29, p = 0,006$
Новообразований с впервые в жизни установленным диагнозом	гидрохлорид $r = -0,57, p < 0,001$ углеводороды $r = -0,50, p = 0,026$	нефтепродукты $r = 0,44, p < 0,001$ медь $r = 0,27, p = 0,010$ цинк $r = 0,36, p = 0,001$ мышьяк $r = 0,36, p = 0,001$ кадмий $r = 0,27, p = 0,012$ никель $r = 0,23, p = 0,029$

Примечание. Приведены коэффициенты корреляции Спирмена и их уровни значимости.

Как следует из таблицы, развитие злокачественных новообразований у взрослых в целом, с впервые в жизни установленным диагнозом и по отдельным локализациям обусловлено присутствием в атмосферном воздухе сероводорода, гидрохлорида,

формальдегида, углеводов и оксида углерода при достаточной статистической достоверности. Выявлены зависимости заболеваемости и от наличия в почве достаточно широкого спектра химических ингредиентов.

Вероятно (на наш взгляд), причинная обусловленность развития заболеваемости в целом за счёт химических загрязнителей

почвы выше по сравнению с таковой развития новообразований по отдельным органам.

Для выявления наиболее существенных факторов окружающей среды, влияющих на заболеваемость новообразованиями в различных возрастных категориях населения, помимо парного корреляционного анализа мы провели моделирование с помощью множественной линейной регрессии (табл. 5).

Таблица 5

Моделирование заболеваемости новообразованиями с помощью множественной линейной регрессии

Группа	Вариант построения модели	R ²	Предикторы в модели	Коэффициенты регрессии		p
				b	beta	
Взрослые	1. Факторы загрязнения почвы и год	20%	Константа	11,03	–	< 0,001
			Кадмий, мг/кг	8,50	0,44	< 0,001
Подростки	1. Факторы загрязнения почвы и год	30%	Константа	–38899,5	–	< 0,001
			Год	19,47	0,46	< 0,001
			Свинец, мг/кг	1,39	0,23	0,013
Подростки	2. Факторы загрязнения почвы	26%	Константа	45,71	–	0,122
			Мышьяк, мг/кг	118,61	0,20	0,041
			Свинец, мг/кг	1,35	0,23	0,023
			Нефтепродукты, мг/кг	0,11	0,23	0,021
			Цинк, мг/кг	1,28	0,22	0,027
Дети	1. Факторы загрязнения почвы и год	34%	Константа	–124943,7	–	< 0,001
			Год	62,48	0,60	< 0,001
			Ртуть, мг/кг	426,18	0,19	0,037
Дети	2. Факторы загрязнения почвы	15%	Константа	256,64	–	< 0,001
			Мышьяк, мг/кг	369,39	0,26	0,014
			Нефтепродукты, мг/кг	0,28	0,24	0,024

Примечания: R² – коэффициент детерминации модели; b – размерный коэффициент регрессии; beta – стандартизованный коэффициент регрессии; зависимая переменная – заболеваемость новообразованиями (по впервые установленному диагнозу) на 1000 населения в год для взрослых и на 100000 населения в год для подростков и детей.

В качестве точки наблюдения брали данные каждого района за каждый год (9 районов за 10 лет с 2001 г. по 2010 г). Применяли метод пошагового включения предикторов. Возможные тесные взаимосвязи экологических факторов друг с другом (мультиколлинеарность) выявляли с помощью показателя VIF, который считали приемлемым, если он был меньше 2.

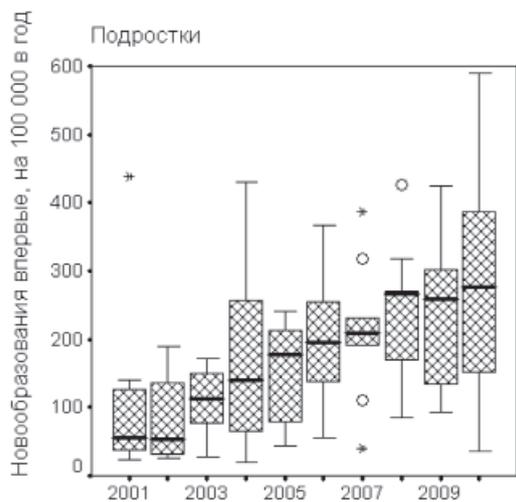
Множественный регрессионный анализ показал, что для взрослого населения ведущую роль в заболеваемости новообразованиями играл уровень экотоксиканта кадмия в почве. Эти результаты хорошо согласуются с результатами сравнения разных районов города по уровню загрязнения и по уровню заболеваемости онкозаболеваниями: на протяжении всех годов наблюдения в одних и тех же районах от-

мечен повышенный уровень кадмия в почве и повышенная заболеваемость новообразованиями.

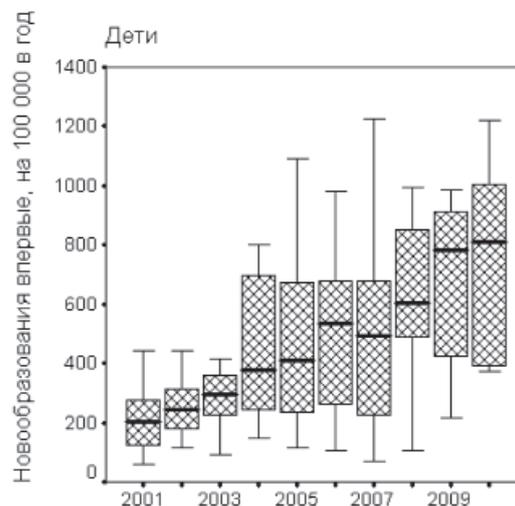
При моделировании заболеваемости новообразованиями для детей и подростков ситуация оказалась несколько иной. Самым существенным предиктором в моделях стал год исследования, а вклад тяжёлых металлов почвы был меньшим. При исключении года исследования из числа потенциальных предикторов мы получали также статистически значимые модели, но с иными параметрами. Так, в частности, в группе подростков beta-коэффициент для предиктора год исследования равен 0,46, а для второго фактора риска – свинца – 0,23. Разница в коэффициентах детерминации моделей с учётом и без учёта года исследования оказалась небольшой: 30 и 26%. Мы

связываем это с тем, что во втором случае (см. табл. 5) в модель вошли почвенные токсиканты, концентрации которых возрастали с течением времени, а именно не-

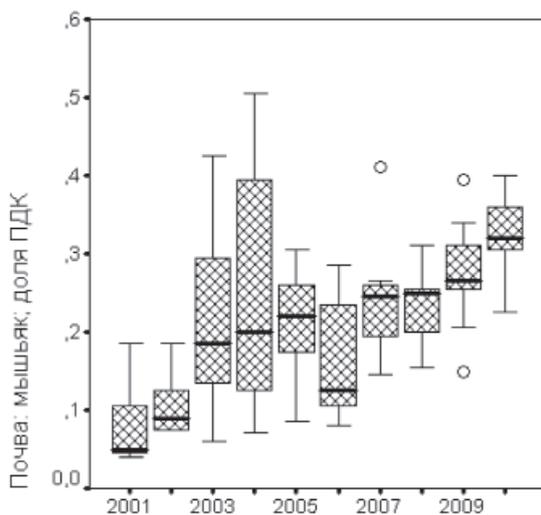
фтепродукты и мышьяк (соответственно $r = 0,50$ и $r = 0,57$ с годом исследования), то есть фактор срока наблюдения косвенно вошёл в модель (рисунок).



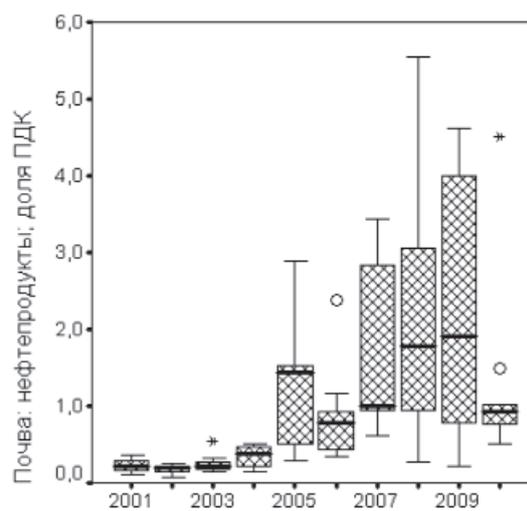
а



б



в



г

Динамика роста заболеваемости новообразованиями детей и подростков (а, б) и почвенных экотоксикантов мышьяка и нефтепродуктов (в, г); обобщённые данные по 9 районам г. Самары (медиана – центральная линия, квартили – границы прямоугольников, минимальные и максимальные значения – границы усов либо точечные маркёры)

В случае моделирования детской заболеваемости онкозаболеваниями связь с годом обследования оказалась ещё более значимой. В первой модели для данной возрастной группы β -коэффициент у предиктора год исследования равен 0,60. Почвенный токсикант ртуть, которая в одномерном анализе вообще не фигурировала и содержание которой укладывалось в границы ПДК, попала в данную множественную модель, но с небольшим вкладом: β -коэффициент равен 0,19. Исключение года из числа по-

тенциальных предикторов резко снизило коэффициент детерминации модели с 34% до 15%. При этом в модели оказались связанные с периодом наблюдения токсиканты: нефтепродукты и мышьяк.

Любопытно, что если содержание нефтепродуктов в почве с 2005 г. во многих районах города превышало фон, то концентрации мышьяка укладывались в допустимые пределы. Можно предполагать, что включение почвенного мышьяка в модели как для детей, как и для подростков может характе-

ризовать данный токсикант как своего рода индикатор каких-либо ещё неблагоприятных изменений в окружающей среде.

И у детей, и у подростков значительно шире спектр химических веществ, распространённых в почве, представляющих опасность для возникновения злокачественных новообразований, особенно с впервые в жизни установленным диагнозом.

Приоритетными факторами риска среды обитания для развития злокачественных новообразований у взрослого населения г. Самары являются сероводород в атмосферном воздухе, кадмий и медь в почве. У подростков и детей – гидрохлорид и фториды в атмосферном воздухе; нефтепродукты, кадмий, медь и мышьяк в почве.

Прогноз в плане заболеваемости населения злокачественными новообразованиями неблагоприятный, пока сохраняется загрязнение атмосферного воздуха и почвы. Одним из ведущих факторов улучшения среды обитания населения г. Самары является повсеместное внедрение культуры автомобильного движения: увеличение пропускной способности автомагистралей, улучшение покрытия автомобильных дорог, повышение качества бензина, переход на экологически чистое топливо.

Список литературы

1. Котельников Г.П. Влияние экологических факторов на здоровье населения Самарской области // Труды VII Всероссийского конгресса «Экология и здоровье человека». – Самара, 2001. – С. 86–90.
2. Новикова И.И. Гигиеническая оценка влияния среды обитания крупного промышленного города на здоровье детей и подростков // Здоровье населения и среда обитания: информ. бюл. – 2005. – № 10. – С. 38–41.
3. Сазонова О.В. и др. Окружающая среда и здоровье детей / О.В. Сазонова, О.П. Гокоева // Гигиенические про-

блемы оптимизации окружающей среды и охраны здоровья населения: науч. тр. ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана. – № 17. – Самара, 2006. – С. 356–358.

4. Спиридонов А.М. и др. Состояние среды обитания человека / А.М. Спиридонов, О.В. Сазонова // Гигиенические проблемы оптимизации окружающей среды и охраны здоровья населения: науч. тр. ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана. – № 17. – Самара, 2006. – С. 7–10.

5. Чубирко М.И. и др. Характеристика риска для здоровья населения, обусловленного химическим загрязнением воздушной среды / М.И. Чубирко, Н.М. Пичужкина, Л.А. Масайлова // Здоровье населения и среда обитания: информ. бюл. – М., 2006. – № 2. – С. 5–8.

References

1. Kotel'nikov G.P. The influence of environmental factors on health population in the Samara region // Proceedings of the VII All-Russian Congress «Environment and Health». Samara, 2001. pp. 86–90.
2. Novikova I.I. Hygienic assessment of the impact of habitat large industrial city on the health of children and adolescents // Public health and the environment: Inform. Bull. M., 2005. no. 10. pp. 38–41.
3. Sazonova O.V. et al. Environment and children health / O.V. Sazonova, O.P. Gokoeva // Hygienic problems of optimization of the environment and public health: scientific. res. of FSCH named. F.F. Erisman. no. 17. Samara, 2006. pp. 356–358.
4. Spiridonov A.M. et al. Human habitat / A.M. Spiridonov, A.V. Sazonova // Hygienic problems of optimization of the environment and public health: scientific. res. of FSCH named. F.F. Erisman. no. 17. Samara, 2006. pp. 7–10.
5. Chubirko M.I. et al. Characteristics of a public health risk due to chemical air pollution / M.I. Chubirko, N.M. Pichuzhkina, L.A. Masajlova // Public health and the environment: Inform. Bull. M., 2006. no. 2. pp. 5–8.

Рецензенты:

Давыдкин И.Л., д.м.н., профессор, проректор по научной и инновационной работе, СамГМУ, г. Самара;

Березин И.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, СамГМУ, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014

УДК 612.15, 612.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КОЖНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹Тихонова И.В., ¹Танканаг А.В., ²Косьякова Н.И., ¹Чемерис Н.К.

¹ФГБУН «Институт биофизики клетки РАН», Пушchino, e-mail: irinka_ti27@mail.ru;

²Больница Пушчинского научного центра РАН, Пушchino

Исследование периферической микрогемодинамики проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии у 40 больных с тяжелым течением бронхиальной астмы. Для выявления реакции микроциркуляторного русла на кратковременную ишемию применяли окклюзионную пробу. Для оценки состояния и особенностей функционирования систем регуляции микроциркуляции проводили амплитудно-временной анализ колебаний периферического кровотока на основе непрерывной вейвлет-фильтрации. Показано отсутствие достоверных изменений перфузии кожи кровью, а также амплитуд колебаний кровотока в частотных диапазонах кардио-, респираторного и многогенного ритмов как в покое, так и в ответ на окклюзионную пробу у больных бронхиальной астмой относительно соответствующих параметров у условно здоровых добровольцев. Обнаружено достоверное уменьшение амплитуды колебаний кровотока в частотном диапазоне нейрогенной активности в покое, а также достоверное уменьшение амплитуд колебаний кровотока в частотном диапазоне эндотелиальной активности как в покое, так и в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии у больных бронхиальной астмой по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о подавлении соответствующих систем регуляции периферического кровотока у больных с бронхолегочной патологией.

Ключевые слова: кожа, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, постокклюзионная реактивная гиперемия, амплитудно-временной анализ, бронхиальная астма

INVESTIGATION OF PERIPHERAL SKIN BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

¹Tikhonova I.V., ¹Tankanag A.V., ²Kosyakova N.I., ¹Chemeris N.K.

¹Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, e-mail: irinka_ti27@mail.ru;

²Hospital of Pushchino Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Pushchino

The skin microcirculation was studied by the method of laser Doppler flowmetry in 40 patients with bronchial asthma. The reaction of microvascular bed to the transient ischemia was studied using forearm occlusion. To estimate the changes of blood flow regulation systems we applied adaptive time-amplitude wavelet analysis based on continuous wavelet filtering. It was revealed the absence of significant changes in skin blood perfusion and blood flow oscillation amplitudes in the frequency intervals of cardio- and respiratory rhythms both at rest and in response to the transient ischemia in patients with bronchial asthma as compared to the corresponding parameters in healthy volunteers. It was found a significant reduction in the skin blood flow oscillation amplitude in the frequency interval associated with sympathetic activity at rest, and also a significant decrease in the skin blood flow oscillation amplitudes in the frequency interval associated with endothelial activity both at rest and during the post-occlusive reactive hyperemia in asthmatic patients compared to the control group. This indicates the suppression of appropriate systems of peripheral blood flow regulation in patients with bronchopulmonary pathology.

Keywords: skin, microcirculation, laser Doppler flowmetry, postocclusive reactive hyperemia, time-amplitude analysis, bronchial asthma

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний. Исследования последних лет показывают, что от 4 до 10% населения планеты страдают БА различной степени тяжести. Среди детей этот процент повышается до 10–15% [7]. Общеизвестно, что ключевым звеном патогенеза БА является хроническое воспаление. Воспалительные изменения и ремоделирование (фиброзирующие изменения) бронхиальной стенки наблюдаются не только у пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой, но и у больных с легкой формой заболевания, у которых они отличаются лишь меньшей интенсивностью [3].

Известно, что БА сопровождаются изменениями в системе гемостаза и микроциркуляции. Изменения, происходящие в микроциркуляторном русле легких и бронхов,

проявляются рано и участвуют в поддержании воспалительных реакций в бронхах и легких, что в свою очередь приводит к нарушениям легочной и сердечной микроциркуляции, гипоксемии, легочной гипертензии [1]. Известны работы, посвященные исследованию структурных и функциональных нарушений в микроциркуляторном русле легких и бронхов у больных с заболеваниями органов дыхания [2]. Отдельные работы посвящены выявлению особенностей периферической микрогемодинамики у больных с данной патологией [6]. Однако все исследования по периферической микрогемодинамике носят разрозненный характер и не дают представлений об изменении локальных систем регуляции периферического кровотока у больных БА.

Цель настоящего исследования – изучение состояния периферической микрогемодинамики и выявление особенностей функционирования локальных систем регуляции микроциркуляторного русла кожи у больных с тяжелой атопической персистирующей БА в период хорошего контроля над симптомами.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 40 пациентов (13 мужчин и 27 женщин) с верифицированным диагнозом атопической тяжелой персистирующей БА в период хорошего контроля над симптомами, которые получают в течение последних 3-х лет терапию комбинированными глюкокортикостероидами (ГКС) согласно рекомендациям GINA 2011. За последние 3 месяца до обследования у всех пациентов не было документально зарегистрировано тяжелых обострений, требующих применения системных ГКС, госпитализаций и обращений за скорой медицинской помощью. Сенсibilизация к группе пыльцевых аллергенов была выявлена в $36,5 \pm 2,8\%$ случаев, к бытовым аллергенам – в $39,7 \pm 6,7\%$, к эпидермальным – в $9,6 \pm 2,8\%$ и к грибковым – в $3,8 \pm 1,1\%$, сенсibilизация к 2-м и более аллергенам – в $22,8 \pm 6,2\%$. 1-я группа наблюдения состояла из 20 пациентов, которые получали салметерол/флутиказон пропионат в дозе 100/500мкг/сутки. Средний возраст 1-й группы составил 61 ± 3 года; продолжительность заболевания БА – $14,4 \pm 3,2$ лет, артериальное давление (АД) – $143 \pm 4/89 \pm 3$ мм рт.ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 72 ± 2 уд./мин, ОФВ1 – $80 \pm 5\%$ от должного на фоне комбинированных ГКС в режиме постоянного дозирования. Во 2-ю группу были включены 20 пациентов, получающих фомотерол/будесонид 9/320 мкг/сутки. Средний возраст пациентов во 2-й группе – 62 ± 2 года, продолжительность заболевания БА – $8,8 \pm 5,2$ лет, АД – $132 \pm 3/82 \pm 1$ мм рт.ст.; ЧСС – 67 ± 2 уд./мин, ОФВ1 – $93 \pm 4\%$ от должного на фоне комбинированных ГКС в режиме постоянного дозирования. Пациенты использовали ингаляции короткодействующих β_2 агонистов по требованию: в 1-й группе – $4,36 \pm 1,6$ случаев/неделю, во 2-й группе – $4,18 \pm 1,4$ случаев/неделю. В контрольную группу ($n = 20$) вошли условно здоровые добровольцы (средний возраст 60 ± 2 года, АД – $139 \pm 5/83 \pm 2$ мм рт.ст., ЧСС – 70 ± 2 мин⁻¹, ОФВ1 > 80%), не имеющие в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других тяжелых хронических заболеваний. Все испытуемые дали согласие на участие в исследовании, после того как получили полную информацию о методе и ходе проведения процедур. При обследовании больных проводились клинические и биохимические анализы крови, оценивались показатели ФВД, данные ЭКГ и периферической гемодинамики.

Неинвазивное исследование параметров микроциркуляции крови кожи проводили при помощи лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01 (НИИП «ЛАЗМА», Москва). Регистрируемая характеристика капиллярного кровотока представляет собой показатель микроциркуляции (ПМ), который отражает объемную скорость эритроцитов в единицу времени. Во время измерений испытуемый находился в положении лежа на спине в состоянии физического и психологического покоя в помещении с комнат-

ной температурой 23 ± 1 °С. АД и ЧСС измеряли за 10 мин до начала исследования. ЛДФ-зонд фиксировали над наружной поверхностью правого предплечья вблизи лучезапястного сустава. Оклюзионная проба (ОП) выполнялась при помощи пневматической манжеты, расположенной на правом предплечье и накачанной до 240–250 мм рт.ст. В ходе исследования для каждого участника регистрировали две записи: одну в покое, а вторую – во время проведения ОП. ОП осуществлялась по следующей схеме: 1 мин регистрировался ПМ в покое, 3 мин – в условиях плечевой ишемии и 6 мин – в ходе развития постокклюзионной реактивной гиперемии и последующего восстановления кровотока. Рассчитывали следующие параметры: ПМисх – усредненное значение ПМ, зарегистрированного во время контрольной записи; ПМмакс – максимальное значение ПМ в ответ на кратковременную ишемию.

Для оценки состояния и особенностей функционирования систем регуляции микроциркуляции проводили амплитудно-временной анализ колебаний периферического кровотока на основе неперывной вейвлет-фильтрации [5; 15]. В исследуемом диапазоне частот от 0,009 до 2 Гц были выявлены 5 перекрывающихся областей [14]: 0,6–2 Гц – диапазон кардиоритма; 0,2–0,6 Гц – диапазон респираторного ритма; 0,06–0,2 Гц – диапазон миогенной активности; 0,02–0,06 Гц – диапазон нейрогенной активности; 0,009–0,02 Гц – диапазон эндотелиальной активности. Осцилляции кровотока с характерными частотами обусловлены определенными физиологическими процессами: влиянием сердечно-сосудистой [10] и дыхательной систем [11], активностью гладкомышечных клеток стенок сосудов [8], нейрогенным контролем [13] и функционированием эндотелия сосудов [9]. Фрагменты ЛДФ-грамм, соответствующие покою и постокклюзионной реактивной гиперемии, фильтровали в частотных диапазонах кардио- и респираторного ритмов, а также эндотелиальной, нейрогенной и миогенной активности. Рассчитывали средние значения амплитуд колебаний в покое и максимальные значения амплитуд колебаний после прекращения окклюзии в каждом из исследуемых частотных диапазонов: кардиоритма (А(С) и А(С)макс), респираторного ритма (А(Р) и А(Р)макс), миогенной (А(М) и А(М)макс), нейрогенной (А(Н) и А(Н)макс) и эндотелиальной (А(Е) и А(Е)макс) активности.

Для анализа различий исследуемых параметров между группами использовали однофакторный тест ANOVA. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании состояния периферической микрогемодинамики в условиях покоя среднее значение ПМисх достоверно не отличалось во всех исследуемых группах (таблица).

В ответ на кратковременную остановку кровотока и сопровождающую ее ишемию происходит выраженная вазодилатация, в результате которой после снятия окклюзии развивается постокклюзионная реактивная гиперемия, характеризующаяся значительным увеличением показателей ми-

кроциркуляции [4; 12]. В процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии значение ПМмакс достоверно трехкратно увеличилось ($p < 0,05$) во всех исследуемых

группах относительно соответствующего показателя в покое (таблица). Достоверных различий значений ПМмакс между исследуемыми группами выявлено не было.

Сравнительная характеристика параметров микроциркуляции в условиях покоя и при выполнении ОП у исследуемых групп

Показатели	Условия	Контрольная группа (n = 20)	Больные БА 1-я группа (n = 20)	Больные БА 2-я группа (n = 20)
ПМисх	покой	5,04 ± 0,43	4,82 ± 0,48	5,05 ± 0,36
ПМмакс	ОП	15,19 ± 1,13	15,31 ± 1,40	15,41 ± 1,43
A(C)	покой	0,17 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,20 ± 0,03
A(C)макс	ОП	1,20 ± 0,11	1,39 ± 0,17	1,65 ± 0,17
A(R)	покой	0,13 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,18 ± 0,02
A(R)макс	ОП	0,89 ± 0,09	1,18 ± 0,13	1,43 ± 0,19
A(M)	покой	0,30 ± 0,07	0,18 ± 0,03	0,27 ± 0,04
A(M)макс	ОП	1,19 ± 0,21	0,76 ± 0,09	0,89 ± 0,12
A(N)	покой	0,26 ± 0,03	0,18 ± 0,03*	0,22 ± 0,02
A(N)макс	ОП	0,72 ± 0,13	0,50 ± 0,06	0,51 ± 0,05
A(E)	покой	0,25 ± 0,05	0,14 ± 0,02*	0,17 ± 0,02
A(E)макс	ОП	0,64 ± 0,11	0,23 ± 0,03*	0,37 ± 0,04^

Примечание. В таблице представлены средние значения ± стандартная ошибка: * – относительно контрольной группы; ^ – относительно 1-й группы.

Для оценки изменений в артериолярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла исследовали амплитуды колебаний кровотока в частотных диапазонах респираторного и кардио-ритма в условиях покоя и в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии. Достоверных изменений значений амплитуд колебаний в соответствующих частотных диапазонах во всех исследуемых группах обнаружено не было (таблица), что может свидетельствовать о сохранности артериолярного и веноулярного кровотока кожи у больных БА.

Оценка функционирования локальных систем регуляции микроциркуляторного русла на основе анализа амплитуд колебаний кровотока в частотных диапазонах миогенного, нейрогенного и эндотелиального ритмов в условиях покоя и в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии показала следующее. Величина A(M) не менялась у больных 1й и 2й группы в условиях покоя и в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии по сравнению с соответствующим параметром у условно здоровых испытуемых (таблица). A(N) в 1-й группе больных достоверно уменьшалась на 31% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы, в то время как во 2-й группе больных данный параметр достоверно не отличался от контрольной группы. A(N)макс достоверно не различались у больных 1-й и 2-й группы по сравнению

с соответствующим показателем у условно здоровых добровольцев (таблица). Значения A(E) и A(E)макс в 1-й группе больных достоверно уменьшались на 44 и 64% соответственно по сравнению с соответствующими показателями у условно здоровых испытуемых (табл.). У больных 2-й группы достоверных изменений значений A(E) и A(E)макс относительно контрольной группы обнаружено не было (таблица).

Заключение

В результате проведенного исследования обнаружено отсутствие достоверных изменений ПМисх и ПМмакс у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с условно здоровыми испытуемыми. Полученный результат свидетельствует о том, что у больных БА сохраняются как нормальная перфузия кожи кровью в покое, так и резервные возможности микроциркуляторного русла кожи в условиях кратковременной ишемии. Это подтверждается отсутствием достоверных изменений значений A(C) и A(C)макс, A(R) и A(R)макс у больных 1й и 2й групп относительно контрольной группы, что может свидетельствовать о сохранности нормального кровотока в артериолярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла кожи у больных БА. Было обнаружено, что изменения в локальных системах регуляции кровотока у больных БА зависят от продолжительности заболевания.

Так, у больных БА 1-й группы, имеющих более длительную продолжительность заболевания, было показано значительное уменьшение А(N). Также в данной группе наблюдалось значительное уменьшение А(Е) и А(Е)макс, что может косвенно свидетельствовать об ухудшении функционирования эндотелиальной системы регуляции периферического кровотока в коже (так называемой эндотелиальной дисфункции) у данных больных. У больных 2-й группы при меньшей длительности заболевания не было выявлено достоверных изменений в локальных системах регуляции. Таким образом, предложенный подход для оценки микроциркуляции кожи крови на основе амплитудно-временного анализа колебаний кровотока позволяет выявлять ранние изменения функционирования систем регуляции периферического кровотока кожи у больных с бронхолегочной патологией и корректировать процесс терапии комбинированными ГКС.

Список литературы

1. Авдеев С.Н., Абросимов В.Н., Авдеева О.Е. Респираторная медицина. – М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 1616 с.
2. Лукина О.В. Комплексное лучевое исследование в диагностике обструктивных болезней легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 16 с.
3. Ненасева Н.М. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: возможности изменения объема терапии // *Consilium medicum*. – 2010. – № 11. – С. 103–109.
4. Танканог А.В., Чемерис Н.К. Адаптивный вейвлет анализ колебаний периферического кровотока кожи человека // *Биофизика*. – 2009. – Т. 54, № 3. – С. 537–544.
5. Тихонова И.В., Танканог А.В., Чемерис Н.К. Возрастные особенности динамики амплитуд колебаний кровотока кожи в процессе постокклюзионной реактивной гиперемии // *Физиология человека*. – 2010. – Т. 36, № 2. – С. 114–120.
6. Шишкина М.И. Реакции микроциркуляторного русла в периоде ремиссии бронхиальной астмы у детей и под влиянием баротерапии // *Ученые записки СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова*. – 2000. – Т. VII, № 4. – С. 32–37.
7. Barnes P.J. Severe asthma: advances in current management and future therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 14. – P. 48–59.
8. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry // *Int. J. Microcirc.: Clin. Exp.* – 1989. – Vol. 8. – P. 205–215.
9. Kvernmo H.D., Stefanovska A., Bracic A., Kirkeboen K.A., Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators // *Microvasc. Res.* – 1999. – Vol. 57. – P. 298–309.
10. Mayer M.F., Rose C.J., Hulsmann J. O., Schatz H, Pfohl M. Impaired 0.1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes // *Microvasc. Res.* – 2003. – Vol. 65. – P. 88–95.
11. Muck-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hager D., Hiller D., Hornstein O.P., Bauer R.D. Respiratory-dependent laser Doppler flux motion in different skin areas and its meaning to autonomic

nervous control of the vessels of the skin // *Microvasc. Res.* – 1996. – Vol. 52. – P. 69–78.

12. Roustit M., Cracowski J.-L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 373–384.

13. Soderstrom T., Stefanovska A., Veber M., Svensson H. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. H1638–H1646.

14. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 1999. – Vol. 46. – P. 1230–1239.

15. Tankanog A., Chemeris N. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions // *Phys. Med. Biol.* – 2009. – V. 54, № 19. – P. 5935–5948.

References

1. Avdeev S.N., Abrosimov V.N., Avdeeva O.E. *Respiratornaja medicina*. Izdatel'stvo «GJeOTAR-Media», 2007. 1616 p.
2. Lukina O.V. *Kompleksnoe luchevoe issledovanie v diagnostike obstruktivnyh boleznej legkih*. Avtoref. dis. . kand. med. nauk: 14.00.19/SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. SPb., 2003. 16 p.
3. Nenasheva N.M. *Consilium medicum*, 2010, no. 11, pp. 103–109.
4. Tankanog A.V., Chemeris N.K. *Biofizika*, 2009, T. 54, no. 3, pp. 537–544.
5. Tihonova I.V., Tankanog A.V., Chemeris N.K., *Fiziologija cheloveka*, 2010, T. 36, no. 2, pp. 114–120.
6. Shishkina M.I. *Uchenye zapiski SPbGMU im.akad. I.P. Pavlova*, 2000, T. VII, no. 4, pp. 32–37.
7. Barnes P.J., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 14, pp. 48–59.
8. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A., *Int. J. Microcirc.: Clin. Exp.*, 1989, Vol. 8, pp. 205–215.
- +Kvernebo K., *Microvasc. Res.*, 1999, Vol. 57, pp. 298–309.
10. Mayer M.F., Rose C.J., Hulsmann J.O., Schatz H, Pfohl M., *Microvasc. Res.*, 2003, Vol. 65, pp. 88–95.
11. Muck-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hager D., Hiller D., Hornstein O.P., Bauer R.D., *Microvasc. Res.*, 1996, Vol. 52, pp. 69–78.
12. Roustit M., Cracowski J.-L., *Trends in Pharmacological Sciences*, 2013, Vol. 34, no 7, pp. 373–384.
13. Soderstrom T., Stefanovska A., Veber M., Svensson H., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, Vol. 284, pp. H1638–H1646.
14. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D., *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1999, Vol. 46, pp. 1230–1239.
15. Tankanog A., Chemeris N., *Phys. Med. Biol.*, 2009, Vol. 54, no 19, pp. 5935–5948.

Рецензенты:

Маевский Е.И., д.м.н., профессор, зам. директора по науке, зав. лабораторией энергетической биологических систем, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», г. Пушино;

Рахманов Р.С., д.м.н., профессор, директор, ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 13.05.2014

УДК 615:576.8.093.2:616-992.4

ВЛИЯНИЕ ИММУНИЗАЦИИ НА АДАПТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССИРОВАНИИ ЖИВОТНЫХ

¹Тюренков И.Н., ¹Филина И.С., ²Гумилевский Б.Ю., ¹Волотова Е.В., ¹Бакулин Д.А.

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Волгоград;

²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Волгоград, e-mail: i.s.filina@yandex.ru

На аутобредных белых крысах-самцах 12-месячного возраста изучено влияние иммунизации корпускулярным антигеном на состояние иммунной системы и уровни основных гормонов нейроэндокринной и цитокиновой регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси после воздействия хронического комбинированного стресса. Методы: хронический стресс моделировали путем комбинированного воздействия нескольких стрессирующих факторов в течение 6 дней (ежедневно по 30 мин) со сменой раздражителей. В периферической крови оценивали уровни КТРГ, АКТГ, кортикостерона, VCAM-1 и IL-6 и изучали общий анализ крови на 8-й день эксперимента. Результаты. У животных, подвергнутых хроническому стрессу, наблюдается истощение механизмов стресс-регуляции, о чем свидетельствует снижение уровня кортикостерона при незначительном увеличении КТРГ и АКТГ. При стрессировании на фоне иммунизации активность гуморальной регуляции оси гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников оставалась на высоком уровне за счет увеличения КТРГ, АКТГ с нормализацией кортикостерона до физиологического уровня. При хроническом стрессировании наблюдалось повышение содержания лейкоцитов в периферической крови, иммунизация корпускулярным антигеном на фоне стресса приводила к нормализации данного показателя, а также снижала исходный уровень IL-6. Заключение. Активация иммунного ответа повышает устойчивость к действию стрессорных факторов за счет высокого уровня регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, снижения уровня лимфоцитоза и изменения цитокинового профиля сыворотки животных в сторону снижения провоспалительной направленности иммунных реакций.

Ключевые слова: иммунизация, стресс, гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, цитокины

THE INFLUENCE OF IMMUNIZATION ON ADAPTATION BY CHRONIC STRESS OF ANIMALS

¹Tyurenkov I.N., ¹Filina I.S., ²Gumilevskiy B.Y., ¹Volotova E.V., ¹Bakulin D.A.

¹Volgograd state medical university, Volgograd;

²Volgograd state medical university, Volgograd, e-mail: i.s.filina@yandex.ru

This article is to evaluate the influence of immunization via corpuscular antigen on condition of immune system and levels of hypothalamic–pituitary–adrenal axis hormones, which are connected with neuroendocrine and cytokine regulation, under combined chronic stress. Methods: the study was conducted in 12 month male outbred rats. Chronic stress was modeled by the combined effects of several stressing factors for 6 days (30 min daily) with the changing of stimulus during 30 minutes. At the eighth day of the experiment levels of CRH, ACTH, corticosterone, VCAM-1 and IL-6 in peripheral blood were evaluated and general blood analysis was made. Results. Animals exposed to chronic stress demonstrated an exhaustion of stress regulation mechanisms, as evidenced by the reduction of corticosterone and slight increase in ACTH and CRH. During the stress under immunization the activity of humoral hypothalamic–pituitary–adrenal axis regulation remained at high levels, which was reflected by the increase of CRH and ACTH with the normalization of corticosterone at the same time. Furthermore, the stress group demonstrated the elevated levels of peripheral blood leukocytes. Immunization via corpuscular antigen during the stress led to the normalization of this value, as well as reduction of IL-6 levels. Conclusion. The immune response activation increases the stressing factor resistance due to the stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. As a result, the normalization of lymphocytosis and serum cytokine profile took place.

Keywords: immunization, stress, hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, cytokines

Известно, что нервная и иммунная системы достаточно тесно связаны друг с другом как через гуморальные факторы, так и через непосредственные клеточные контакты [3, 7]. Активация иммунного воспаления вызывает определенные нейроэндокринные изменения в организме [4, 8]. Многие из таких изменений аналогичны тем, которые вызываются физическими или психологическими стресс-факторами [6, 5]. Это позволяет предположить, что иммунный ответ может быть как компонентом стресс-реакции, так и стресс-фактором, способным влиять как традиционные стрес-

соры на высвобождение кортикотропин-рилизинг гормонов гипоталамуса и на состояние других стресс-реализующих систем. Такие эффекты могут быть вызваны за счет влияния провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α на состояние нейроэндокринной системы, через регуляцию синтеза и рецепции нейромедиаторов [6]. Кроме того, есть данные о том, что стрессовые факторы и цитокины могут воздействовать синергично на биологические и поведенческие процессы, и это может иметь долгосрочные последствия через хронизацию процессов, связанных с реакцией

на стресс [5]. В связи с вышеизложенным представляет определенный научный интерес исследование влияния иммунизации на состояние некоторых систем, участвующих в реализации стресс-реакции организма.

Цель исследования. Оценка состояния нейроэндокринного и цитокинового статуса организма крыс после хронического стрессирования на фоне иммунизации корпускулярным антигеном.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с Приказом МЗ и СР РФ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики», с ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и было одобрено Региональным Независимым Этическим Комитетом (ГУ «Волгоградский медицинский научный центр»): протокол № 132-2012.

Эксперименты проводили на аутбредных белых крысах-самцах в возрасте 12 месяцев массой 340–380 г. (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Раполово» РАМН), разделенных на группы по 10 особей в каждой, содержавшихся в стандартных условиях вивария с естественным 12-часовым свето-темновым циклом, при температуре воздуха 20 ± 2 °С, влажности 60%, свободном доступе к воде и полнорационному гранулированному корму (ГОСТ Р 50258-92).

Лабораторные животные были разделены на группы следующим образом: группа 1 (Интактная) – не подвергались стрессированию и иммунизации антигеном – эритроцитами барана (ЭБ); группа 2 (Стресс) – подвергались стрессированию и не подвергались иммунизации антигеном ЭБ; группа 3 (Стресс на фоне иммунизации) – подвергались стрессированию и иммунизации.

Иммунизацию животных осуществляли тимус-зависимым корпускулярным антигеном – эритроцитами барана однократно внутривенно в дозе $5 \cdot 10^8$ клеток в 500 мкл физиологического раствора на 3-й день от начала стрессирования животных.

Стрессирование животных проводили путем комбинированного воздействия нескольких стресси-

рующих факторов в течение 6 дней (ежедневно по 30 мин) со сменой во время «сеанса» стрессорных раздражителей каждые 5 мин [1, 2].

Периферическую кровь изучали с помощью гематологического анализатора Abacus junior B12 (Австрия). Для дифференциации гранулоцитов на палочкоядерные и сегментоядерные исследовали лейкоцитарную формулу крови в гематологическом мазке.

Определение нейроэндокринового и цитокинового статуса проводили с использованием наборов фирмы «Cusabio-Rab» методом твердофазного ИФА на следующие показатели: кортикотропин-рилизинг-гормон (КТРГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ), кортикоостерон, молекула клеточной адгезии VCAM-1, IL-6.

Результаты исследования статистически обрабатывались с использованием рангового однофакторного анализа Крускала – Уоллиса, критерия Ньюмена – Кейлса, критерия Данна.

Результаты исследования и их обсуждение

В периферической крови животных, подвергнутых хроническому стрессу, на 8 день эксперимента наблюдался выраженный лейкоцитоз ($11,99 \pm 1,1 \cdot 10^9$ кл/л против $7,72 \pm 0,81 \cdot 10^9$ кл/л у интактных животных, $p < 0,05$) за счет увеличения содержания лимфоцитов ($9,09 \pm 0,91 \cdot 10^9$ кл/л против $5,72 \pm 0,72 \cdot 10^9$ кл/л у интактных животных, $p < 0,05$) и моноцитов ($0,3 \pm 0,08 \cdot 10^9$ кл/л против $0,06 \pm 0,03 \cdot 10^9$ кл/л у интактных животных, $p < 0,05$) (табл. 1). Уровни гранулоцитарных лейкоцитов, как сегментоядерных, так и палочкоядерных в периферической крови у стрессированных животных не отличались от контрольной группы. Наибольшая реакция отмечена со стороны лимфоидного ростка. Полученные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о наибольшей чувствительности к стрессовым воздействиям лимфоцитов среди всех субпопуляций лейкоцитов [3].

Таблица 1

Содержание разных форм лейкоцитов в периферической крови крыс ($M \pm m$)

10 ⁹ кл/л \ Группа	Интактные	Стрессированные	Стрессированные на фоне иммунизации
Лейкоциты	$7,72 \pm 0,81$	$11,99 \pm 1,14$ *	$7,95 \pm 0,72$ #
Лимфоциты	$5,72 \pm 0,72$	$9,09 \pm 0,91$ *	$5,20 \pm 0,50$ #
Моноциты	$0,06 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,08$ *	$0,05 \pm 0,02$ #
Гранулоциты сегментоядерные	$1,72 \pm 0,22$	$2,22 \pm 0,39$	$2,37 \pm 0,50$
Гранулоциты палочкоядерные	$0,05 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,04$	$0,05 \pm 0,02$
Гранулоциты эозинофильные	$0,17 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,07$	$0,28 \pm 0,08$

Примечания: * – значимые различия ($p < 0,05$) от интактных животных; # – значимые различия ($p < 0,05$) между группами стрессированных животных.

У стрессированных животных, подвергшихся иммунизации корпускулярным антигеном, не наблюдалось увеличения

числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови в выбранные сроки наблюдения, как это было отмечено

у неиммунизированных стрессированных животных. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о протективном влиянии иммунизации на стресс реакцию со стороны белого ростка периферической крови.

Для оценки состояния стресс реализующей системы гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников у экспериментальных животных было исследовано содержание соответствующих гормонов. В ходе исследования выяснилось, что у крыс на 8 день экспери-

мента после 6 дней хронического стрессирования значимо снижен уровень кортикостерона по сравнению с интактными животными ($2,8 \pm 0,7$ нг/мл против $5,6 \pm 0,9$ нг/мл у интактных животных, $p < 0,05$), при этом содержание в сыворотке КТРГ и АКТГ значимо не различалось (табл. 2). Это может свидетельствовать о нарушении регуляции в системе стресс реализующих систем и о возможном истощении функции коры надпочечников, так как уровень КТРГ и АКТГ незначительно увеличился.

Таблица 2

Уровни гормонов в сыворотке крови крыс (M ± m)

Показатель \ Группа	Интактные	Стрессированные	Стрессированные на фоне иммунизации
КТРГ, нг/мл	$0,33 \pm 0,06$	$0,42 \pm 0,04$	$0,56 \pm 0,05^*$
АКТГ, пг/мл	$2,1 \pm 0,16$	$2,3 \pm 0,16$	$2,9 \pm 0,18 \#$
Кортикостерон, нг/мл	$5,6 \pm 0,9$	$2,8 \pm 0,7^*$	$4,94 \pm 0,8 \#$

Примечания: * – значимые различия ($p < 0,05$) от интактных животных; # – значимые различия ($p < 0,05$) между группами стрессированных животных.

Стрессирование на фоне иммунизации привело к более выраженным сдвигам в содержании исследованных гормонов в сыворотке крови животных. Так, были повышены уровни КТРГ ($0,56 \pm 0,05$ нг/мл против $0,33 \pm 0,06$ нг/мл у интактных животных, $p < 0,05$) и АКТГ ($2,9 \pm 0,18$ нг/мл против $2,1 \pm 0,16$ нг/мл у интактных животных, $p < 0,05$) на фоне неизменного уровня кортикостерона относительно интактных животных. При сравнении уровней гормонов в группах стрессированных животных, выяснилось, что стрессирование на фоне иммунизации корпускулярным антигеном – эритроцитами барана – приводит к значимо более высокому содержанию в сыворотке крови крыс как КТРГ, АКТГ, так и кортикостерона ($0,56 \pm 0,05$ нг/мл против $0,42 \pm 0,04$ нг/мл; $2,9 \pm 0,19$ нг/мл против

$2,3 \pm 0,16$ нг/мл, $p < 0,05$; $4,94 \pm 0,8$ нг/мл против $2,8 \pm 0,7$ нг/мл, $p < 0,05$ при иммунизации животных соответственно).

Эти данные показывают, что у животных, подвергнутых хроническому стрессу, наблюдается истощение механизмов стресс регуляции. При стрессировании на фоне иммунизации активность гуморальной регуляции оси гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников остается на значимо более высоком уровне и признаков истощения не наблюдается.

Исследование цитокинового профиля сыворотки животных после хронического стрессирования позволило установить, что содержание молекул VCAM-1 было значимо выше ($p < 0,05$) в обеих группах животных, подвергнутых стрессу по отношению к интактным крысам (табл. 3).

Таблица 3

Уровни цитокинов и адгезивных молекул в сыворотке крови крыс (M ± m)

Показатель \ Группа	Интактные	Стрессированные	Стрессированные на фоне иммунизации
VCAM-1, нг/мл	$1,26 \pm 0,21$	$2,18 \pm 0,15^*$	$2,32 \pm 0,31^*$
IL-6, пг/мл	$3,01 \pm 0,23$	$2,87 \pm 0,16$	$2,16 \pm 0,12^* \#$

Примечания: * – значимые различия ($p < 0,05$) от интактных животных; # – значимые различия ($p < 0,05$) между группами стрессированных животных.

Уровень IL-6 в сыворотке был значимо ниже у иммунизированных животных, чем у интактных и стрессированных животных ($2,16 \pm 0,12$ пг/мл при стрессировании на фоне иммунизации против

$3,01 \pm 0,23$ пг/мл у интактных животных и $2,87 \pm 0,16$ пг/мл при стрессировании, $p < 0,05$).

Полученные результаты позволяют заключить, что стрессирование вне зависимости от иммунизации приводит к повышению уровня циркулирующих адгезивных молекул суперсемейства иммуноглобулинов VCAM-1, которые, как известно, [3] вовлечены в регуляцию адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграции за пределы сосудистого русла в очаг воспаления. Следует отметить, что увеличение уровня этих молекул происходит на фоне значимого снижения уровня IL-6 у иммунизированных животных, что свидетельствует о снижении провоспалительного потенциала животных.

Заключение

В целом полученные данные позволяют заключить, что активация иммунного ответа повышает устойчивость к действию стрессорных факторов за счет снижения уровня лимфоцитоза, изменения цитокинового профиля сыворотки животных в сторону снижения провоспалительной направленности иммунных реакций.

Список литературы

1. Волотова Е.В., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Филина И.С., Тюренко И.Н. Влияние фенибута на память и поведение крыс различных возрастных групп, подвергшихся 7-дневному комбинированному стрессорному воздействию // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 1. – С. 23–26.
2. Тюренко И.Н., Багметова В.В., Чернышева Ю.В., Бородин Д.Д. Депрессивное состояние у крыс при хроническом комбинированном стрессе, вызванном сочетанием разномодальных стрессоров // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 9, – С. 1045–1056.
3. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. – Екатеринбург УрО РАН, 2002. – 223 с.
4. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation implications for major depressive disorder // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 4–20.
5. Brebner K., Hayley S., Merali Z., et al. Synergistic effects of interleukin-1, interleukin-6, and TNF- α neuroendocrine, neurochemical and behavioral changes // *Neuropsychopharmacology.* – 2000. – № 22. – P. 566–580.
6. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., et al. From inflammation to sickness and depression when the immune sys-

tem subjugates the brain // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2008. – № 9. – P. 46–56.

7. Irwin M.R. Human psychoneuroimmunology 20 years of discovery // *Brain. Behav. Immunol.* – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 129–139.

8. Maier S.F., Watkins L.R. Cytokines for psychologists implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition // *Psychol. Rev.* – 1998. – Vol. 105, № 1. – P. 83–107.

References

1. Volotova E.V., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Filina I.S., Tiurenkov I.N. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2014, no. 1. pp. 23–26.
2. Tiurenkov I.N., Bagmetova V.V., Chernysheva Iu.V., Borodin D.D. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2013, vol. 99, no. 9, pp. 1045–1056.
3. Chereshev V.A., Yushkov B.G., Klimin V.G., Lebedeva E.V. *Immunofiziologija* [Immunophysiology]. Ekaterinburg, UrO RAN, 2002. 223 p.
4. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation implications for major depressive disorder // *J. Psychiatry Neurosci.*, 2009, vol. 34, no 1. pp. 4–20.
5. Brebner K., Hayley S., Merali Z., et al. Synergistic effects of interleukin-1, interleukin-6, and TNF- α neuroendocrine, neurochemical and behavioral changes *Neuropsychopharmacology*, 2000, no 22, pp. 566–580.
6. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., et al. From inflammation to sickness and depression when the immune system subjugates the brain *Nat. Rev. Neurosci.*, 2008, no 9, pp. 46–56.
7. Irwin M.R. Human psychoneuroimmunology 20 years of discovery. *Brain. Behav. Immunol.*, 2008, vol. 22, no 2, pp. 129–139.
8. Maier S.F., Watkins L.R. Cytokines for psychologists implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition *Psychol. Rev.*, 1998, vol. 105, no 1, pp. 83–107.

Рецензенты:

Бородкина Л.Е., д.м.н., профессор кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград;

Бугаева Л.И., д.б.н., профессор, заместитель директора НИИ фармакологии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 13.05.2014

УДК 612.1/8

ДИНАМИКА ЗНАЧЕНИЙ ИНДЕКСНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА И КРАЙНЕГО СЕВЕРА

¹Филимонов В.Н., ¹Мальчевский В.А., ²Петров С.А.

¹ФГБУН «Тюменский научный центр» СО РАН, Тюмень,
e-mail: Logo-74@yandex.ru, malchevski@mail.ru;

²ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный нефтегазовый университет»,
Тюмень, e-mail: tumiki@yandex.ru

Исследование посвящено изучению в динамике реабилитационных мероприятий у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, в возрасте 50–60 лет значений индексной оценки в зависимости от типа конституции. Работа основана на наблюдениях за 90 пациентами мужского пола с последствиями геморрагического инсульта и 90 практически здоровыми мужчинами проживающими в условиях Севера и Крайнего Севера. Выявлено, что гиперстеническая конституция у пациента, перенесшего геморрагический инсульт и находящегося в восстановительном периоде, более положительно влияет на динамику индекса массы тела и индекса Кетле в ходе реабилитационных мероприятий. Доказано, что ожирение отмечается у больных всех типов конституций, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта. Обоснована необходимость обязательного включения в состав реабилитации пациентов, перенёвших геморрагический инсульт, мероприятий, направленных на нормализацию их массы тела.

Ключевые слова: инсульт, индексная оценка, реабилитация, морфофункциональные особенности

DYNAMICS VALUE OF THE INDEX INDICES IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC STROKE CONSEQUENCES LIVING THE NORTH AND FAR NORTH

¹Filimonov V.N., ¹Malchevskiy V.A., ²Petrov S.A.

¹Tyumen Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen,
e-mail: Logo-74@yandex.ru, malchevski@mail.ru;

²Tyumen State Oil and Gas University, Tyumen, e-mail: tumiki@yandex.ru

Study investigates the dynamics of rehabilitation patients are in the recovery period after suffering a hemorrhagic stroke, aged 50–60 years assessment index values depending on the type of constitution. The work is based on observations of 9 male patients with the consequences of hemorrhagic stroke and 90 healthy men living in the North and Far North. Revealed that hypersthenic constitution of the patient, who suffered a hemorrhagic stroke and is in the recovery period, a positive effect on the dynamics of body mass index and the Kettle index during rehabilitation. Proved that obesity is seen in patients of all types of constitutions are in the recovery period after suffering a hemorrhagic stroke. The necessity of mandatory inclusion in the rehabilitation of patients undergoing hemorrhagic stroke measures aimed at normalizing their body weight.

Keywords: stroke, index score the evaluation system, rehabilitation, morphological and functional characteristics

Геморрагический инсульт является редко встречающимся тяжёлым рецидивирующим заболеванием, которое приводит больного к длительной нетрудоспособности, а в ряде случаев и к его инвалидизации [1; 2; 3]. Основой для успешной реабилитации пациента, находящегося в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, является учёт при составлении плана реабилитационных мероприятий его индивидуальных морфофункциональных особенностей в зависимости от типа конституции [4; 5].

Крайне важную роль при выявлении индивидуальных морфофункциональных особенностей человека в зависимости от типа конституции играют данные его индексной оценки. Полученная в результате их вычисления информация о пациенте позволяет индивидуально обосновать уровень и интенсивность физической нагрузки для человека, которая соответствует его типу конституции

[6]. Но в доступных нам специальных литературных источниках мы не обнаружили информации о динамике в ходе выполнения реабилитационных мероприятий значений индексной оценки в зависимости от типа конституции у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта.

Таким образом, актуальность изучения в динамике реабилитационных мероприятий у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, в возрасте 50–60 лет значений индексной оценки в зависимости от типа конституции не подлежит сомнению.

Цель исследования: изучить в динамике реабилитационных мероприятий у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, в возрасте 50–60 лет значения индексной оценки в зависимости от типа конституции.

Материалы и методы исследования

Представленные в работе материалы основаны на наблюдениях за 90 пациентами мужского пола с последствиями геморрагического инсульта в возрасте 50–60 лет, проживающих в условиях Севера и Крайнего Севера, и 90 клинически здоровыми людьми зрелого возраста. В I клиническую группу было включено 30 человек астенической конституции с последствиями геморрагического инсульта, во II – 30 человек гиперстенической конституции с последствиями геморрагического инсульта, а в III – 30 человек нормостенической конституции с последствиями геморрагического инсульта. С целью выявления региональной нормы массы тела у мужчин второго зрелого возраста, проживающих в условиях Севера и Крайнего Севера, нами были набраны VI, V, VI клинические группы по 30 человек каждая, в которые входили люди астенического, нормостенического и гиперстенического типов конституции соответственно. Определение типа конституции производилось по Черноуцкому М.В., 1938 [6].

Реабилитационные мероприятия у пациентов с последствиями геморрагического инсульта состояли из медикаментозной терапии, кинезотерапии (лечебной физкультуры, адаптивной физкультуры, массажа, упражнений, восстанавливающих мелкую моторику и навыки самообслуживания) и психотерапии.

Индексная оценка индивидуальных морфофункциональных особенностей от типа конституции у пациентов, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, осуществлялась нами при помощи индекса массы тела (ИМТ), *Кетле (ИК)* и *Пинье (ИП)*.

ИМТ позволяет оценить степень соответствия массы больного и его роста, косвенно оценивая его массу тела. ИМТ рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = M/L^2,$$

где M – масса, в кг; L – рост, в м [6].

ИК характеризует гармоничность соотношения веса и роста больного. *ИК* рассчитывали по формуле:

$$\text{ИК} = M/L,$$

где M – вес, в г; L – рост стоя, в см [6].

Критерии оценки показателей *ИК*: более 540 – ожирение; 451–540 – чрезмерный вес; 416–450 – излишний вес; 401–415 – хорошая упитанность; 400 – наилучшая упитанность для мужчин; 360–389 – средняя упитанность; 320–359 – плохая упитанность; 300–319 – очень плохая упитанность; 200–299 – истощение.

ИП даёт возможность охарактеризовать крепость телосложения больного. *ИП* рассчитывали по методике по формуле:

$$\text{ИП} = P - (B + \text{ОГК}_{\text{выд}}),$$

где P – рост, в см; B – масса, в кг; $\text{ОГК}_{\text{выд}}$ – окружность груди в фазе выдоха, в см [6].

Критерии оценки показателей *ИП*: разность меньше 0 оценивали как ожирение; разность меньше 10 оценивали как крепкое телосложение; разность от 10 до 20 оценивали как хорошее телосложение; разность от 21 до 25 оценивали как среднее телосложение; разность от 26 до 35 оценивали как слабое телосложение; разность более 36 оценивали как очень слабое телосложение.

Индексная оценка у пациентов с последствиями геморрагического инсульта выполнялась нами в начале исследования, а также через 6 и 12 месяцев.

Статистический обсчет материала проводился согласно международным требованиям, предъявляемым к обработке результатов данных научных исследований, при помощи программы для персональных компьютеров «Биостат».

Результаты исследования и их обсуждение

Значения ИМТ (в кг/м²), ИК (в г/см) и ИП (в ед) у больных в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта в динамике исследования представлены в таблице.

Анализируя таблицу, можно отметить, что имеют место статистически достоверно ($p < 0,01$) более высокие значения ИМТ у обследованных I и III клинических групп на всех этапах наблюдения по сравнению с контрольными показателями. У больных, перенесших инсульт, II клинической группы в начале и через 6 месяцев исследования тоже наблюдаются достоверно ($p < 0,01$) большие значения ИМТ по сравнению с контрольными показателями. Через 12 месяцев исследования достоверные ($p < 0,01$) различия между значениями ИМТ у обследованных II клинической группы и контрольными показателями не констатируются.

Наблюдаются статистически достоверно ($p < 0,01$) большие значения ИМТ в начале по сравнению с аналогичными через 12 месяцев исследования у обследованных II клинической группы. Достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями ИМТ в другие этапы исследования у пациентов II клинической группы не констатируются. У обследованных I и III клинических групп достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями ИМТ на различных этапах исследования выявлено тоже не было.

Значения ИМТ статистически достоверно ($p < 0,01$) были больше во II клинической группе по сравнению с I и III на всех этапах исследования. В то же время значения ИМТ достоверно ($p < 0,01$) были больше в III клинической группе по сравнению с I тоже всех этапах исследования. Среди контрольных показателей картина была аналогичная.

Из данных приведённых в таблице, видно, что у обследованных, входящих в I и III клинические группы, наблюдаются достоверно ($p < 0,01$) более высокие значения ИК на всех этапах исследования по сравнению с контрольными показателями. Во II клинической группе отмечаются достоверно ($p < 0,01$) большие значения ИК только в начале исследования

по сравнению с контрольными показателями. Через 6 и 12 месяцев исследования у пациентов II клинической группы стати-

стически достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями ИК и контрольными показателями не констатируется.

Значения ИМТ (в $\text{кг}/\text{м}^2$), ИК (в $\text{г}/\text{см}$) и ИП (в ед) у больных в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта в динамике исследования ($M \pm m$)

Клинические группы	Время исследования			Контрольные значения
	в начале исследования	через 6 месяцев	через 12 месяцев	
ИМТ (в $\text{кг}/\text{м}^2$)				
I	$25,78 \pm 0,24^1$	$25,68 \pm 0,18^2$	$25,44 \pm 0,11^3$	$23,13 \pm 0,64$
II	$29,09 \pm 0,53^{1579}$	$28,35 \pm 0,52^{279}$	$27,89 \pm 0,37^{79}$	$27,25 \pm 0,44^{79}$
III	$27,63 \pm 0,39^{18}$	$27,23 \pm 0,43^{28}$	$27,04 \pm 0,37^{38}$	$25,14 \pm 0,56^8$
ИК (в $\text{г}/\text{см}$)				
I	$472,11 \pm 5,08^1$	$469,93 \pm 3,55^2$	$465,55 \pm 3,46^3$	$428,05 \pm 13,59$
II	$478,12 \pm 5,87^{145}$	$465,96 \pm 5,84$	$458,65 \pm 2,99$	$455,04 \pm 8,39^{79}$
III	$483,45 \pm 4,51^{158}$	$476,50 \pm 5,76^2$	$473,15 \pm 4,90^3$	$439,98 \pm 10,51^8$
ИП (в ед)				
I	$7,13 \pm 1,90^{78}$	$7,82 \pm 1,47^{78}$	$9,26 \pm 1,60^{78}$	$16,05 \pm 2,61^{12378}$
II	$-14,65 \pm 1,22$	$-11,36 \pm 1,79$	$-9,69 \pm 1,24^5$	$-5,03 \pm 1,41^{123}$
III	$-7,61 \pm 1,36^9$	$-5,80 \pm 1,47^9$	$-4,81 \pm 1,41^{59}$	$2,44 \pm 1,62^{1239}$

Примечания: ¹ достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями в начале исследования и контрольными; ² достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями через 6 месяцев и контрольными; ³ достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями через 12 месяцев и контрольными; ⁴ достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями в начале исследования и через 6 месяцев; ⁵ достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями в начале исследования и через 12 месяцев; ⁶ достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями через 6 и 12 месяцев исследования; ⁷ достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями в I и во II клинической группе на одном этапе исследования; ⁸ достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями в I и в III клинической группе на одном этапе исследования; ⁹ достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями во II и в III клинической группе на одном этапе исследования.

У пациентов I клинической группы достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями ИК на всех этапах исследования не отмечается. Во II клинической группе выявлены достоверно ($p < 0,01$) большие значения ИК в начале по сравнению с последующими этапами исследования. Достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями ИК через 6 и 12 месяцев исследования у больных II клинической группы не констатируется. В III клинической группе отмечаются достоверно ($p < 0,01$) более высокие значения ИК в начале по сравнению с аналогичными через 12 месяцев исследования. Других статистически достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями ИК у пациентов III клинической группы на различных этапах исследования не выявлено.

Соотношения контрольных показателей ИК статистически достоверно ($p < 0,01$) были больше во II клинической группе по сравнению с I и III. В то же время контрольные значения ИК достоверно ($p < 0,01$) были больше в III клинической группе по сравнению с I тоже всех этапах исследования. Только в III клинической группе в начале исследования значения ИК были достоверно

($p < 0,01$) больше, чем в I. Других достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями ИК между группами на всех этапах исследования выявлено не было.

Анализ данных, приведённых в таблице, показал, что во всех клинических группах наблюдаются достоверно ($p < 0,01$) более низкие значения ИП на всех этапах исследования по сравнению с контрольными показателями.

В I и во II клинических группах достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями ИП на всех этапах исследования не выявлено. Отмечаются достоверно ($p < 0,01$) более низкие значения ИП у пациентов III клинической группы в начале исследования по сравнению с аналогичными через 12 месяцев. Других статистически достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями ИП у больных III клинической группы на различных этапах исследования не констатируется.

Соотношения значений ИП статистически достоверно ($p < 0,01$) были больше в I клинической группе по сравнению со II и с III. В то же время значения ИК достоверно ($p < 0,01$) были больше в III клинической группе по сравнению со II тоже

всех этапах исследования. Соотношения контрольных показателей ИП были аналогичными.

Таким образом, только у больных с гиперстенической конституцией ИМТ через 12 месяцев исследования стал соответствовать контрольным значениям. В то же время только у гиперстеников ИК через 6 месяцев исследования стал соответствовать также контрольным значениям. Данные факты указывают на то, что гиперстеническая конституция у пациента, перенесшего геморрагический инсульт и находящегося в восстановительном периоде, более положительно влияет на динамику ИМТ и ИК в ходе реабилитационных мероприятий. Значения ИМТ на всех этапах исследования у гиперстеников были самыми высокими, а наиболее низкими – у астеников, что полностью соответствует картине среди контрольных групп. Это свидетельствует о том, что геморрагический инсульт не влияет на соотношения ИМТ у пациентов с различными видами конституции. Необходимо отметить, что больные всех типов конституций, находящиеся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, на протяжении всего исследования имели, согласно значениям ИК, «чрезмерный вес» (ожирение). В контрольных группах «чрезмерным весом» (ожирением) обладали только гиперстеники, у астеников и нормостеников, согласно значениям ИК, был излишний вес.

У больных гиперстеников и нормостеников, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, на протяжении всего исследования отмечалось, согласно значениям ИП, «ожирение», а у астеников – «крепкое телосложение» (увеличение веса). Среди контрольных групп только у астеников наблюдалось «хорошее телосложение» (отсутствие увеличения веса), у нормостеников – «крепкое телосложение» (увеличение веса), а у гиперстеников – «ожирение».

Заключение

Полученные в ходе работы результаты индексной оценки свидетельствуют о том, что ожирение отмечается у больных всех типов конституций, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого

геморрагического инсульта. Это обосновывает необходимость обязательного включения в состав реабилитации пациентов, перенёсших геморрагический инсульт, мероприятий направленных на нормализацию их массы тела.

Список литературы

1. Алифирова В.М. Инсульт (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / В.М. Алифирова, О.М. Антухова. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2008. – 250 с.
2. Виленский Б.С. Инсульт: Профилактика, диагностика и лечение. – СПб.: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2002. – 397 с.
3. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М., 2001. – 337 с.
4. Кадьков А.С. Реабилитация после инсульта. – М.: Миклош, 2003. – 176 с.
5. Мальчевский В.А. Итоги апробации комплексной системы оценки результатов реабилитационных мероприятий у больных с последствиями геморрагического инсульта проживающих в условиях Севера и Крайнего Севера / В.А. Мальчевский, В.Н. Филимонов, С.А. Петров // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9, Ч. 6. – С. 1049–1052.
6. Прокопьев Н.Я. Физиологические возрастно-половые особенности физического развития человека / Н.Я. Прокопьев, Т.В. Никитина. – Шадринск: Изд-во ОГПУ «Шадринский Дом Печати», 2007. – 347 с.

References

1. Alifirova V.M., Antuhova O.M. Insul't (jepidemiologija, klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika). Tomsk: Izd-vo «Pечатnaja manufaktura», 2008. 250 p.
2. Vilenskij B.S. Insul't: Profilaktika, diagnostika i lechenie. SPb.: ООО «Izd-vo FOLIANT», 2002. 397 p.
3. Gusev E.I., Skvorcova V.I. Ishemija golovного mozga. M., 2001. 337 p.
4. Kadykov A.S. Reabilitacija posle insul'ta. M: «Miklosh», 2003. 176 p.
5. Mal'chevskij V.A., Filimonov V.N., Petrov S.A. Fundamental'nye issledovanija, 2013, no. 9. Vol. 6, pp. 1049–1052.
6. Prokop'ev N.Ja., Nikitina T.V. Fiziologicheskie vozrastno-polovye osobennosti fizicheskogo razvitija cheloveka. Shadrinsk: Izd-vo OGPU «Shadrinskij Dom Pechati», 2007. 347 p.

Рецензенты:

Прокопьев Н.Я., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет» Министерства образования и науки России, г. Тюмень;

Дуров А.М., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет» Министерства образования и науки России, г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014

УДК 616.14-007.64-005.1-072.1-089:616.149-008.341.1:616.36-004

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛИГИРОВАНИЕ И ТРАНСЪЮГУЛЯРНОЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЕ ПОРТОСИСТЕМНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ (TIPS/ТИПС) В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВАРИКОЗНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЦИРРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Хоронько Ю.В., Дмитриев А.В., Шитиков И.В., Бликян А.В.

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: Dr.dmitriev@inbox.ru*

Проанализированы результаты лечения 70 больных с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, обусловленных портальной гипертензией цирротического генеза. I группу составили 36 пациентов, которым было выполнено эндоскопическое лигирование (ЭЛ) вариксов в дополнение к стандартным при таких геморрагиях мероприятиям. Во II группу включены 34 больных, у которых ЭЛ сочеталось с операцией трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS/ТИПС), в 31 случае дополненной селективной эмболизацией левой желудочной вены. Сравнительный анализ по показателям рецидивов геморрагий, летальности и выживаемости, прослеженным за период наблюдений длительностью 36 мес., позволил установить достоверные преимущества сочетанной методики, примененной во II группе. Считаем необходимым применение данного алгоритма лечения варикозных кровотечений у столь тяжелой категории больных.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, пищеводные кровотечения, эндоскопическое лигирование, операция TIPS/ТИПС

ENDOSCOPIC BAND LIGATION AND TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT (TIPS PROCEDURE) IN TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF VARICEAL BLEEDING IN PORTAL HYPERTENSION DUE TO LIVER CIRRHOSIS

Khoronko Y.V., Dmitriev A.V., Shitikov I.V., Blikyan A.V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: Dr.dmitriev@inbox.ru

Results of treatment of 70 patients with gastro-esophageal variceal bleedings due to cirrhotic portal hypertension were analyzed. In 36 patients (I group) the endoscopic band ligation of varices was performed in addition to standard therapies for management of variceal hemorrhages. 34 patients included to II group undergo to band ligation in combination with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS procedure). Selective embolization of left gastric vein was used in 31 cases of these 34. Our recommendations based on the results of comparative evaluation of follow-up 36 months' period and included cases of rebleeding, mortality and survival (by Kaplan-Meyer). We concluded the advantages of complex of abovementioned methods, which allows controlling bleeding, decreasing portal pressure effectively and preventing rebleeding in long-term period.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, esophageal variceal bleeding, endoscopic band ligation, TIPS procedure

Кровотечение из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка представляет собой одно из наиболее тяжелых и зачастую фатальных осложнений портальной гипертензии (ПГ) вне зависимости от ее этиологии [2]. В особенности это касается геморрагий, развившихся на фоне цирроза печени (ЦП) [4].

Диагностика ВРВ пищевода и желудка при выполнении эндоскопического исследования не представляет технических трудностей. Но проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) на высоте кровотечения затруднительно ввиду наличия большого количества крови и ее сгустков как в просвете пищевода, так и желудка [6, 7]. Визуализация источника кровотечения в этот период представляет еще более сложную проблему и требует большого опыта эндоскописта, проводящего манипуляцию [7].

Данные проанализированной нами литературы говорят о наличии различных способов остановки варикозных пищеводно-желудочных кровотечений портального генеза на фоне ЦП [1, 3, 5]. К ним относятся: механические – установка зонда Сенгстакена – Блэкмора; медикаментозные – применение препаратов, результатом действия которых является снижение портального давления (группа селективных вазоконстрикторов – препараты терлипрессина и соматостатина); эндоскопические – лигирование и склерозирование ВРВ пищевода и желудка; хирургические – операции азиго-портального разобщения, различные варианты портосистемных анастомозов, в том числе операция трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS/ТИПС).

Несмотря на многообразие существующих методик, результаты лечения таких

больных в большинстве случаев остаются неудовлетворительными [8, 9]. Подводя итог вышеизложенному, следует констатировать, что лечение и профилактика кровотечений из ВРВ пищевода и желудка должны основываться на устранении главного патогенетического фактора, а именно повышенного давления в системе воротной вены (ВВ). Добиться стойкой портальной декомпрессии удается при использовании портосистемных шунтирующих хирургических вмешательств и в частности операции TIPS/ТИПС [10]. Ее малая травматичность и удовлетворительная переносимость больными являются очевидными достоинствами по сравнению с трансабдоминальными оперативными вмешательствами.

Следует также заметить, что многочисленные исследования зарубежных и отечественных авторов указывают и на высокую эффективность эндоскопического лигирования (ЭЛ) пищеводных и желудочных вариксов – этой миниинвазивной и не требующей специальной подготовки больного методики [9].

Цель исследования – изучить эффективность ЭЛ и его сочетанного использо-

вания с операцией TIPS/ТИПС в лечении и профилактике варикозных кровотечений при ПГ, вызванной ЦП.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 70 пациентов с острыми и состоявшимися в недавнем анамнезе варикозными кровотечениями цирротического генеза, разделенных на две сопоставимые группы. Возраст больных в первой группе наблюдений составлял от 20 до 68 лет ($43,2 \pm 6,2$), во второй – от 19 до 64 ($45,1 \pm 5,3$). Распределение больных по половому признаку было следующим: в I группе мужчин было 21 (58,3%), женщин – 15 (41,7%); во второй – мужчин – 22 (64,7%), женщин – 12 (35,3%). Больные находились на стационарном лечении в клинике портальной гипертензии РостГМУ и городской больницы № 20 г. Ростова-на-Дону в период с 2007 по 2013 гг. I группа (контрольная) включала 36 больных с ПГ цирротического генеза, которым было выполнено ЭЛ ВРВ пищевода, причем в ряде случаев (12 человек (33,3%)) оно было дополнено лигированием вариксов, расположенных в кардиальном и фундальном отделах желудка. II группа представлена 34 пациентами, которым выполнено ЭЛ в сочетании с операцией TIPS/ТИПС. В 31 (91,2%) случае портосистемное шунтирование было дополнено эндоваскулярной эмболизацией левой желудочной вены (ЛЖВ).

Ниже приведена табл. 1 с распределением больных в группах по этиологическому признаку.

Таблица 1

Распределение больных в группах по этиологическому признаку

Причины ЦП	I группа	II группа
Вирус-ассоциированный по гепатиту В или С	24 (66,6%)	22 (64,7%)
Алиментарно-токсический (алкогольный)	7 (19,4%)	8 (23,5%)
Сочетание вирусного и алкогольного факторов	2 (5,5%)	2 (5,8%)
Другие	1 (2,8%)	2 (5,8%)
Всего	36 (100%)	34 (100%)

Как видно, большинство больных имели вирусную этиологию ЦП. Под другими причинами развития цирротического процесса мы подразумевали аутоиммунные гепатиты с исходом в цирроз, первичные билиарные ЦП, а также заболевания, связанные

с нарушением пигментного обмена, обмена меди и железа.

Оценку тяжести течения хронической печеночной недостаточности оценивали в соответствии с критериями Child-Pugh (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от класса хронической печеночной недостаточности по Child-Pugh

Класс хронической печеночной недостаточности	I группа	II группа
A	2 (5,5%)	1 (2,9%)
B	21 (58,3%)	19 (55,8%)
C	13 (36,2%)	14 (41,3%)
Итого	36 (100%)	34 (100%)

Большинство больных находились в суб- и декомпенсированных стадиях заболевания, что соответствовало классам В и С.

В табл. 3 представлено распределение пациентов по выраженности варикозной трансформации вен пищевода. Нами использовалась классификация

варикозного расширения вен (ВРВ) пищевода, предложенная Ерамишанцевым А.К. и соавт. (2006).

Установлено, что у большинства больных была 2 и 3 степень ВРВ пищевода. Кроме этого в 92% случаев в обеих группах наблюдений выявлены эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита и «красные

знаки» на поверхности вариксов, что указывало на высокий риск рецидива варикозных кровотечений.

Отметим, что анамнез у большинства больных был отягощен пищеводно-желудочными кровотечениями.

Таблица 3

Распределение больных с диагностированными варикозно-расширенными венами пищевода и кардиального отдела желудка в группах (Ерамишанцев А.К. и соавт., 2006)

Степень варикозной трансформации вен пищевода	Количество больных /% соотношения	
	I группа (n = 36)	II группа (n = 34)
1 степень	0	0
2 степень	17 (47,2%)	15 (44,1%)
3 степень	19 (52,8%)	19 (55,9%)

В основной и контрольной группах преобладали пациенты с явлениями гиперспленизма, 90,2 и 88,1% соответственно. У них отмечалось снижение количества тромбоцитов как в виде изолированной тромбоцитопении, так и в сочетании с лейкопенией и анемией.

Всем больным проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) с дуплексным сканированием системы ВВ и вен верхнего этажа брюшной полости. По результатам УЗИ установлено, что группы наблюдений были сопоставимы по степени сосудистой компенсации ПГ, выраженности портосистемных анастомозов и характеристикам порто-лиенального кровотока. В ряде случаев (28 человек (82,3%)) во II группе наблюдений в предоперационном периоде выполнялась компьютерная спленопортография для визуализации внутрипеченочной ангиоархитектоники и шунтируемых сосудов с целью определения анатомических ориентиров будущего портосистемного вмешательства.

В послеоперационном периоде исследовались следующие показатели: эрадикация вариксов, частота рецидивов кровотечений, осложнения, летальность и выживаемость.

Результаты исследования и их обсуждение

36 больным I группы было выполнено 98 сеансов ЭЛ. Количество процедур, выполненных одному пациенту, составило от 1 до 4 ($2,72 \pm 0,71$). Курсы лигирования проводились до полной ликвидации вариксов, либо по достижении редукции ВРВ пищевода до 1 степени. Интервалы составляли в среднем $25,0 \pm 5,3$ суток. Отметим, что у 9 больных I группы ЭЛ проводилось на высоте пищеводного кровотечения, тотчас при поступлении пациента в стационар. В остальных случаях первичный гемостаз достигнут постановкой зонда Блэкмора. В одном случае ЭЛ, проводимое на высоте кровотечения, было неэффективным, что послужило поводом для установки зонда-обтуратора. В том случае, когда эндоскопический осмотр проводили после остановки пищеводного кровотечения механическим или медикаментозными методами, основным признаком, указывающим на место геморрагии, являлось наличие пристеночного фиксированного тромба в проекции варикозной вены, которая являлась ориентиром для наложения латексных лигатур.

У тяжелых пациентов с нестабильными показателями гемодинамики на фоне продолжающейся геморрагии основной целью ЭЛ было скорейшее достижение гемостаза, а не эрадикация ВРВ пищевода во время первой процедуры. Существенное влияние имело функциональное состояние печени и выраженность цирротического процесса. В наших наблюдениях отмечено, что у больных с хронической печеночной недостаточностью класса В по Child-Pugh в 87,1% случаев после ЭЛ наблюдалось полное отсутствие вен на протяжении длительного времени, в сравнении с классом С по Child-Pugh, у которых полная эрадикация достигнута только в 46,2% случаях. Немаловажным фактором, определяющим достижение хороших результатов процедуры, является и степень выраженности процесса, протяженность вен и их количество. Перед выпиской больных из стационара обязательным условием являлись контрольные сеансы ЭГДС, при которых оценивались следующие параметры: степень эрадикации ВРВ пищевода и контроль эффективности вмешательства, активность заживления участков стенки пищевода на месте отторгшихся некротизированных варикозных узлов. Отторжение последних наблюдалось в среднем на 3–4 суток. Ни у одного больного не было отмечено кровотечений из этих областей в указанные сроки.

После выписки из стационара пациенты I группы подвергались плановым контрольным эндоскопическим осмотрам с целью выявления рецидивирования вариксов. Нами проанализирован период наблюдения длительностью 36 месяцев. В раннем послеоперационном периоде в первые 12 часов рецидив кровотечения зарегистрирован у одного больного, потребовавший повторного сеанса ЭЛ. Через 6 месяцев у 9 (27,3%) больных отмечены проявления рецидива ВРВ в виде появления малых синих узлов до 1,0 см в диаметре. По истечении первого года вариксы были представлены в виде прерывистых эктазий венозной стенки от 1,0 до 1,5 см в диаметре.

тре, которые распространялись до средней трети пищевода с «красными знаками» на поверхности. Количество таких пациентов составило 15 человек (48,4%). В течение первого года у 6 больных (16,6%) I группы зарегистрированы рецидивы кровотечений. Заметим, у 3 из них отмечена хроническая печеночная недостаточность класса C по Child-Pugh. За весь период наблюдения рецидивные геморрагии произошли у 11 человек. Такие осложнения, как болевой синдром за грудиной, развитие преходящей дисфагии, были зарегистрированы в 8,3% случаев (3 пациента). Они не требовали дополнительной специфической терапии и купировались спонтанно спустя 7–8 дней после лечения.

Больным II группы проводилось комбинированное лечение, включающее в себя ЭЛ с последующим выполнением операции TIPS/ТИПС, дополненной в 31 случае эмболизацией ЛЖВ через созданный внутрипеченочный портосистемный канал. У 7 больных данной группы ЭЛ выполнялось на высоте пищевоного кровотечения с достижением эффективного гемостаза. Следует отметить, что в 3-х случаях после эндоскопического гемостаза произошел рецидив пищевоной геморрагии в ранние сроки от 3 до 5 дней. Этим больным выполнено трансъюгулярное портосистемное шунтирование по экстренным показаниям с последующим проведением интенсивной

терапии, направленной на коррекцию печеночно-почечной недостаточности, постгеморрагической анемии, печеночной энцефалопатии. В остальных случаях процедура TIPS/ТИПС выполнялась через 10–14 дней после лигирования вариксов. Послеоперационный период у большинства пациентов протекал без осложнений. Во всех случаях удалось добиться эффективной портальной декомпрессии, что подтверждалось снижением портосистемного венозного градиента на 50% и более. Больные этой группы также подвергались плановым осмотрам в послеоперационном периоде. Важно, что при функционирующем шунте в среднем на 3-м месяце наблюдения у пациентов отмечалась полная редукция ВРВ пищевода и желудка. Еще одним объективным критерием снижения давления в системе ВВ являлось уменьшение размеров селезенки и редукция проявлений гиперспленизма, чего не было отмечено у больных I группы.

В ряде случаев возникли осложнения в разные сроки после вмешательства. Тромбоз шунта за 3-летний период наблюдения произошел у 8 (23,5%) больных, причем у одного из них – в 30-дневный срок после операции (2,9%). Этот пациент умер в результате рецидива пищевоного кровотечения. В 360-дневный период еще у троих больных был выявлен тромбоз шунта.

Приводим результаты лечения больных обеих групп в табл. 4.

Таблица 4

Результаты лечения пациентов в обеих группах

Показатель	30-дневный период		180-дневный период		1-й год		3-й год	
	I	II	I	II	I	II	I	II
	n = 36	n = 33	n = 33	n = 33	n = 31	n = 32	n = 22	n = 28
Рецидив геморрагий	1	1	1	0	4	2	5	3
Количество летальных случаев	0	1	3	0	2	1	9	4
Выживаемость	100%	97,1%	91,7%	97,1%	86,2%	94,2%	61,2%	76,5%

Заметим, что у 2 пациентов дисфункция шунта выявлена в качестве случайной находки при плановом ультразвуковом исследовании, которому с определенной периодичностью подвергаем всех оперированных. В дополнение к портосистемному шунтированию им выполнялась селективная эмболизация ЛЖВ. В значительной степени именно этим дополнением к основному этапу операции мы объясняем отсутствие рецидива кровотечения при дисфункции шунта. В остальных случаях с тромбированным шунтом были выполнены сеансы повторных лигирований варикозных вен при плановых эндоскопических осмотрах.

Общее количество больных I группы с рецидивными кровотечениями составило 11 человек (30,5%), во II – 6 (17,6%). Меньший процент данного осложнения во II группе связан с устранением главного этиологического компонента геморрагий – ПГ.

Такое прогнозируемое осложнение у перенесших процедуру TIPS/ТИПС, как печеночная энцефалопатия, подвергалось эффективной терапии препаратами лактулозы, орнитина-аспартата и применением неабсорбируемого в кишечнике антибиотика – рифаксмина.

У пациентов I группы летальность в течение первого года составила 13,8%

(5 пациентов), при этом 30-дневная летальность была равна нулю. Во II группе наблюдений 30-дневная летальность составила 2,9% (1 человек). Пациент умер при явлениях прогрессирования печеночной недостаточности и гепато-ренального синдрома на фоне массивного рецидивного кровотечения, развившегося на фоне острого тромбоза шунта. 360-дневная летальность в этой группе была 5,8% (2 пациента), в то время как в I группе (эндолигирования без операции TIPS/ТИПС) данный показатель составил 13,8% (5 человек). Летальность за 3 года в I группе – 14 человек (38,8%). Причиной смерти являлись не только повторные кровотечения (11 пациентов), но и прогрессирование основного заболевания с развитием фатальной печеночной недостаточности (3 человека). Во II группе количество летальных исходов за 3-летний период наблюдений составило 6 пациентов (17,6%). Из них 4 пациента умерли от рецидивных кровотечений при рецидиве ПГ и двое – от прогрессирования гепато-ренального синдрома на фоне декомпенсации печеночно-клеточной функции.

Итак, кумулятивная доля выживших (по Kaplan – Meyer) больных I группы за 3-летний период наблюдения составила 63,9% а для II группы – 82,4%.

В заключение следует отметить, что конечной целью как эндоскопического, так и комбинированного лечения при ВРВ пищевода является эффективный гемостаз, стойкая редукция вариксов и надежная профилактика повторных кровотечений. В большинстве случаев обеих групп нам удалось ее добиться. Эндолигирование – это высокоэффективная процедура в руках опытного эндоскописта. Ведущим недостатком ЭЛ является сохраняющаяся ПГ, что становится причиной частого развития рецидивных вариксов (48,4%) в течение первого года). Это установлено многочисленными исследованиями, в которых отмечается, что показатель рецидива варикозных вен после ЭЛ составил от 30 до 48% [8, 9]. Во II группе в дополнение к ЭЛ высокое давление в ВВ устранялось выполнением операции TIPS/ТИПС. Использование комбинированного лечения позволило добиться лучших результатов в сравнении с первой группой пациентов.

Необходимо также отметить, что кровотечения из ВРВ пищевода цирротического генеза представляют собой сложную и многогранную проблему в хирургии ПГ. Лечение таких больных должно быть направлено не только на устранение источника кровотечения, но и быть патогенетически обоснованным. Все больные должны

получать интенсивную медикаментозную терапию, в том числе и препараты, снижающие давление в системе ВВ. Применение комплекса лечебных мероприятий позволяет снизить количество рецидивных пищеводных кровотечений, летальных исходов и повысить выживаемость.

Выводы

1. ЭЛ является эффективным методом остановки пищеводных кровотечений с низким количеством осложнений.

2. ЭЛ должны подвергаться все пациенты с выявленными варикозными венами в целях профилактики пищеводных кровотечений.

3. TIPS/ТИПС является эффективным хирургическим способом портальной декомпрессии у больных с ПГ цирротического генеза, что позволяет добиться не только стойкого гемостаза при острых кровотечениях, но и редукции ВРВ пищевода на протяжении длительного времени, снижая тем самым частоту рецидивов пищеводных геморрагий.

4. Операцию TIPS/ТИПС целесообразно сочетать с эмболизацией ЛЖВ для профилактики рецидивов геморрагий в случае дисфункции шунта.

5. TIPS/ТИПС в сочетании с ЭЛ позволяет значительно снизить риск развития повторных пищеводных геморрагий, снизить летальность и повысить выживаемость у больных с суб- и декомпенсированными формами ЦП.

Список литературы

1. Ерамишанцев А.К., Киценко Е.А., Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка: диагностика, лечебная тактика. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т.11, № 2. – С. 105–110.
2. Хоронько Ю.В., Черкасов М.Ф., Поляк М.И., Косовцев Е.В., Хоронько Е.Ю., Дмитриев А.В. Трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование: роль и место в комплексе мероприятий при лечении пищеодно-желудочных кровотечений цирротического генеза. // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. – 2011. – № 3. – С. 33–38
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практич. рук.: пер. с англ. / под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 736 с.
4. Boyer T.D., Haskal Z.J. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in the Management of Portal Hypertension // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41. – № 2. – P. 1–15.
5. Cat T.B., Liu-DeRyke X. Medical management of variceal hemorrhage // *Crit Care Nurs Clin North Am*. – 2010. – Vol. 22. – № 3. – P. 381–393.
6. Chikamori F., Kuniyoshi N., Kawashima T., Shibuya S., Takase Y. Combination treatment of partial splenic embolization, endoscopic embolization and transjugular retrograde obliteration for complicated gastroesophageal varices. // *Hepatogastroenterology*. – 2004. – Vol. 51. – P. 1506–1509
7. Darcy M. Evaluation and management of transjugular intrahepatic portosystemic shunts // *J. Roentgenol*. – 2012. – Vol. 199. – № 4. – P. 730–736.

8. de la Pena J., Brullet E., Sanchez-Hernandez E., et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial // *Hepatology*. – 2005. – Vol 41. – P. 572–588.

9. Heller J., Sauerbruch T. Prevention of recurrent haemorrhage // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 21. – № 1. – P. 43–53.

10. Khuroo M.S., Khuroo N.S., Farahat K.L., et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 347–361.

11. Wang MT, Liu T, Ma XQ, He J. Prognostic factors associated with rebleeding in cirrhotic inpatients complicated with esophageal variceal bleeding // *Chin Med J (Engl)*. – 2011. – Vol. 124. – № 10. – P. 1493–1497.

References

1. Eramishantsev A.K., Kitsenko E.A., Sherzinger A.G., Zhigalova D.B. Bleeding from esophageal varices and stomach: diagnostics, treatment tactics // *The annals of surgical Hepatology*. 2006. T. no. 2. pp. 110.

2. Khoronko J.V., Cherkasov F, Pole M.I., Kosovo E.V., Khoronko EJ, Dmitriev A.V. a transjugular intrahepatic portosystemic shunt: role and place in the complex of measures in the treatment of esophageal-gastric bleeding cirrhotic Genesis. // *Bulletin of surgical gastroenterology*. 2011. no. 3. pp. 33–38.

3. Sherlock W., J. Dooley. Diseases of a liver and biliary ways: Practical. Hands.: Lane. from English / Edited SG Prasinov, N.A. Mukhina. M.: GEOTAR-MED, 2002. 736 p.

4. Boyer T.D., Haskal Z.J. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in the Management of Portal Hypertension // *Hepatology*. 2005. Vol. 41. no. 2. pp. 1–15.

5. Cat T.B., Liu-DeRyke X. Medical management of variceal hemorrhage // *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2010. Vol. 22. no. 3. pp. 381–393.

6. Chikamori F., Kuniyoshi N., Kawashima T., Shibuya S., Takase Y. Combination treatment of partial splenic embolization, endoscopic embolization and transjugular retrograde obliteration for complicated gastroesophageal varices // *Hepatogastroenterology* 2004. Vol. 51. pp. 1506–1509.

7. Darcy M. Evaluation and management of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. // *J. Roentgenol*. 2012. Vol. 199. no. 4. pp. 730–736.

8. de la Pena J., Brullet E. Sanchez-Hernandez e., et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial // *Hepatology* 2005. Vol 41. pp. 572–588.

9. J. Heller, By Sauerbruch T. Prevention of recurrent haemorrhage // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007. Vol. 21. no. 1. pp. 43–53.

10. Khuroo M.S., Khuroo N.S., Farahat K.L., et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding // *alimant oil displayed pure Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 21. pp. 347–361.

11. Wang MT, Liu T, Ma XQ, He J. Prognostic factors associated with rebleeding in cirrhotic inpatients complicated with esophageal variceal bleeding // *Chin Med J (Engl)*. 2011. Vol. 124. no. 10. pp. 1493–1497.

Рецензенты:

Саркисян В.А., д.м.н., зав. отделением травматологии 2, МБУЗ ГБСМП, г. Ростов-на-Дону;

Черкасов М.Ф., д.м.н., профессор, главный хирург ЮФО, заведующий кафедрой хирургических болезней ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 13.05.2014

УДК 611.36

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЛИНЕЙНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛОЖЕНИЯ ОРГАНА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

¹Чаплыгина Е.В., ¹Губарь А.С., ²Рамадан К.В., ²Соколова Ю.Н.

¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону,
e-mail: ev.chaplygina@yandex.ru, alexandrgubar@rambler.ru;
²МБУЗ ЦРБ Аксайского района, Аксай

Большое разнообразие анатомических вариантов положения и формы печени приводит к довольно значительной вариативности ее линейных размеров, что может привести к ложной интерпретации информации относительно размеров органа в целом и отдельных сегментов в частности. В литературе описывается, что различные варианты положения печени определяются смещением органа относительно фронтальной или сагиттальной плоскости в процессе развития. Нами изучена зависимость традиционно измеряемых линейных параметров печени в зависимости от анатомического варианта положения органа в брюшной полости. Линейные параметры печени зависят от его положения в брюшной полости обследуемого. Нами сделан вывод, что интерпретация результатов спиральной компьютерной томографии без учета анатомического варианта положения органа может привести к ошибочным суждениям о размерах печени в целом и отдельных его частей.

Ключевые слова: положение печени в брюшной полости, линейные параметры печени, спиральная компьютерная томография (СКТ)

THE VARIABILITY OF THE LINEAR PARAMETERS OF LIVER, DEPENDING FROM A POSITION OF THE AUTHORITY IN THE ABDOMINAL CAVITY

¹Chaplygina E.V., ¹Gubar A.S., ²Ramadan K.V., ²Sokolova Y.N.

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don,
e-mail: ev.chaplygina@yandex.ru, alexandrgubar@rambler.ru;
²MHCI CDH Aksay district, Aksai

A large variety of anatomical variants of the position and shape of the liver leads to a rather significant variability its linear dimensions, which may lead to false interpretation of the information about the size of the organ in general and the it's segments, in particular. In the literature described that the various options the position of the liver are determined by organ displacement relative to frontal or sagittal plane in the development process. We studied the dependence traditionally measured linear parameters of liver, depending on the anatomical location options organ in the abdomen. The linear parameters of the liver depend on its position in the abdominal cavity of the subject. We made a conclusion that the interpretation of the results spiral computer tomography without taking into account the anatomic location options authority may lead to the erroneous judgments about the size of the liver as a whole and its individual parts.

Keywords: the location of the liver in abdominal cavity, the linear parameters of liver, spiral computer tomography (SCT)

Большое разнообразие анатомических вариантов положения и формы печени приводит к довольно значительной вариативности ее линейных размеров, что может привести к ложной информации относительно размеров органа в целом и отдельных сегментов в частности [11].

Различают следующие три основных положения печени в брюшной полости: вентропетальное (anteflexio), дорсопетальное (retroflexio) и промежуточное. При вентропетальном положении передний край печени опущен книзу, при дорсопетальном – печень приближается к задней брюшной стенке и нижняя поверхность ее открыта кпереди так, что хорошо видны все доли, а также желчный пузырь; промежуточное положение является средним между вентро- и дорсопетальным [3, 4].

Наблюдаются также смещения печени во фронтальной плоскости. При смещении печени вправо (декстропетальное поло-

жение) правая доля ее по средней подмышечной линии выступает из-под правого подреберья и иногда достигает гребня подвздошной кости. При смещении печени влево (синистропетальное положение) левая доля ее распространяется на несколько сантиметров кнаружи от левой среднеключичной линии.

Однако, несмотря на то, что в доступной литературе широко применяется вышеизложенная классификация [3, 4, 11], нами не найдено данных, характеризующих линейные параметры печени в целом, её правой и левой долей в частности в зависимости от анатомического варианта расположения органа. Некоторые авторы считают размеры правой доли печени очень вариативными и приводят только одно нормативное значение [1, 2, 7, 13]. Рекомендуемые параметры для измерения левой доли печени также сильно варьируют в зависимости от используемых руководств [6, 8, 12]. В настоящее

время отсутствуют анатомические стандарты, позволяющие оценить положение печени, основываясь на биометрических показателях морфометрии печени обследуемых. Определение одного или нескольких линейных параметров печени без учета положения органа в брюшной полости не позволяет делать безошибочные выводы об истинных размерах органа.

В связи с вышеизложенным актуально определение линейных параметров печени и их соотношений, позволяющих сделать суждение о положении органа в брюшной полости. Необходимо сформировать нормативную базу линейных параметров органа с учетом положения органа в брюшной полости.

Цель работы – охарактеризовать линейные параметры печени в зависимости от положения органа в брюшной полости.

Материалы и методы исследования

В ходе проведения исследования было обследовано 92 человека обоего пола юношеского и первого периода зрелого возраста, не имевших на момент обследования патологии печени и сердечно-сосудистой системы. Средний возраст обследованных составил $31,92 \pm 2,93$, при этом средний возраст лиц мужского пола – $32,04 \pm 2,69$, а лиц женского пола – $31,54 \pm 3,62$.

Всем обследованным была выполнена СКТ (спиральная компьютерная томография) органов брюшной полости на 64-срезовом компьютерном томографе Aquilion (Toshiba). После определения положения печени в соответствии с вышеописанной классификацией исследуемый контингент был разбит на шесть групп в зависимости от анатомического варианта положения органа в брюшной полости. В первую группу вошли лица с нормальным положением печени, во вторую лица с декстропетальным (dextropositio), в третью – с синистропетальным (sinistropositio) положением печени, в четвертую и пятую группу были отнесены исследуемые с вентро- и дорсопетальным положением печени соответственно. В шестую группу вошли обследуемые с сочетанным смещением печени относительно сагиттальной и фронтальной плоскостей. Распределение обследованных по группам (табл. 1).

Измерялся латеролатеральный размер печени в целом, краниокаудальный (высота), переднезадний (толщина) и косовертикальный размер правой доли органа (измерения проводились по среднеключичной линии) и краниокаудальный и переднезадний размер левой доли органа. Обработка статистического материала проводилась на IBM PC\AT AMD Atlon 3200+ в среде Microsoft Windows XP Professional 2000 с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6,0», «Microsoft Excel», «MedCalc», рекомендованных для статистического анализа медико-биологических данных [9, 10].

Таблица 1

Распределение обследованных лиц в зависимости от положения печени

Положение	Параметры	Количество обследованных	Процент от общего количества (%)
Промежуточное		28	30,4
Декстропетальное		30	32,6
Синистропетальное		7	7,6
Вентропетальное		16	17,4
Дорсопетальное		2	2,2
Сочетанное смещение печени относительно сагиттальной и фронтальной плоскостей		9	9,8
Итого		92	100

Для каждого исследуемого параметра рассчитывали выборочную среднюю величину (M), доверительный интервал ($DI \pm 95,00\%$), стандартное отклонение (σ) и стандартную ошибку (m). Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Колмогорова – Смирнова в зависимости от типа распределения. Для всех видов анализа статистически значимым считали различия между значениями показателей при уровне $p < 0,05$ [5].

Результаты исследования и их обсуждение

В показателях длины печени, краниокаудального, переднезаднего и косовертикального размеров правой доли печени выявлены достоверно значимые различия

между группами ($p < 0,05$). Данные представлены в табл. 2.

Длина печени при смещении относительно сагиттальной плоскости будет изменяться от $15,89 \pm 1,56$ см при правостороннем положении органа до $23,1 \pm 2,65$ см при левостороннем положении. Высота печени при смещении органа относительно фронтальной плоскости будет изменяться от $14,67 \pm 1,97$ см при вентропетальном положении до $11,6 \pm 2,66$ см при дорсопетальном положении органа, при этом наименьшее значение данного показателя отмечается у лиц с синистропозицией ($10,6 \pm 1,83$ см). Наибольшее значение переднезаднего размера отмечается у лиц со смещением печени относительно сагиттальной плоскости (dextropositio)

и *sinistroposito*) – $18 \pm 2,07$ и $17,46 \pm 2,12$ см соответственно, наименьшие значения данного показателя определяются у лиц с венетропетальным положением органа ($13,57 \pm 1,93$ см).

Косовертикальный размер составляет от $20 \pm 0,14$ см (при дорсопетальном положении печени) до $16,07 \pm 1,74$ см (при венетропетальном положении органа).

Таблица 2

Линейные параметры правой доли печени в зависимости от анатомических вариантов положения органа ($M \pm m$) (ЛЛР – латеролатеральный размер (длина) печени, ККР – краниокаудальный размер (высота); ПЗР – переднезадний размер (толщина); КВР – косовертикальный размер)

Положение	Параметры	ЛЛР, см	Правая доля		
			ККР, см	ПЗР, см	КВР, см
Промежуточное		$16,57 \pm 1,77^1$	$11,61 \pm 1,74^1$	$16,1 \pm 1,67^1$	$16,68 \pm 1,7^1$
Декстروпетальное		$15,89 \pm 1,56^1$	$11,66 \pm 2,02^1$	$18 \pm 2,07^1$	$18,08 \pm 1,91^1$
Синистропетальное		$23,1 \pm 2,65^1$	$10,6 \pm 1,83^1$	$17,46 \pm 2,12^1$	$17,74 \pm 1,93^1$
Вентропетальное		$16,64 \pm 2,1^1$	$14,67 \pm 1,97^1$	$13,57 \pm 1,93^1$	$16,07 \pm 1,74^1$
Дорсопетальное		$16,3 \pm 1,15^1$	$11,6 \pm 2,66^1$	$16,35 \pm 0,21^1$	$20 \pm 0,14^1$
Сочетанное смещение печени относительно сагиттальной и фронтальной плоскостей		$17,06 \pm 2,2^1$	$13,3 \pm 3,92^1$	$16,2 \pm 1,44^1$	$18,09 \pm 1,55^1$
Без учета положения		$16,9 \pm 2,61^1$	$12,25 \pm 2,50^1$	$16,4 \pm 2,4^1$	$17,32 \pm 1,96^1$

Примечание. ¹ – достоверно значимые различия между группами, $p < 0,05$.

Между показателями линейных параметров левой доли печени также отмечаются достоверно значимые ($p < 0,05$) межгрупповые различия (табл. 3).

Таблица 3

Линейные параметры левой доли печени в зависимости от анатомических вариантов её положения (ККР – краниокаудальный размер (высота); ПЗР – переднезадний размер (толщина))

Положение	Параметры	Левая доля	
		ККР, см	ПЗР, см
Промежуточное		$6,43 \pm 1,94^1$	$7,91 \pm 1,36^1$
Декстропетальное		$4,69 \pm 1,08^1$	$8,11 \pm 1,07^1$
Синистропетальное		$5,17 \pm 0,87^1$	$8,7 \pm 2,12^1$
Вентропетальное		$10,04 \pm 1,95^1$	$6,56 \pm 1,25^1$
Дорсопетальное		$4,1 \pm 0,28^1$	$8,8 \pm 0,57^1$
Сочетанное смещение печени относительно сагиттальной и фронтальной плоскостей		$6,43 \pm 3,4^1$	$7,68 \pm 1,5^1$
Средние значения		$6,34 \pm 2,61^1$	$7,79 \pm 1,45^1$

Примечание. ¹ – достоверно значимые различия между группами, $p < 0,05$.

Краниокаудальный размер левой доли печени достигает наибольших значений у лиц с венетропетальным положением органа ($10,04 \pm 1,95$ см), наименьшим он будет при дорсопетальном положении печени ($4,1 \pm 0,28$ см) и при смещении её относительно сагиттальной плоскости (при *dextrapositio* – $4,69 \pm 1,08$ см, при *sinistroposito* – $5,17 \pm 0,87$ см). При определении переднезаднего размера отмечается обратное соотношение: наибольших значений этот параметр достигает при дорсопетальном положении органа ($8,8 \pm 0,57$ см) и смещении

органа относительно сагиттальной плоскости, а наименьших – при венетропетальном положении печени ($6,56 \pm 1,25$ см).

Выводы

Различные анатомические варианты положения печени в брюшной полости закономерно обуславливают вариабельность традиционно исследуемых параметров органа. Определять какой-то один параметр печени не информативно, так как ни один из традиционно исследуемых параметров печени не позволяет сделать вывод о истин-

ных размерах органа. Учет анатомического варианта положения печени в брюшной полости позволит избежать ошибок при интерпретации результатов спиральной компьютерной томографии.

Список литературы

1. Блок В. УЗИ внутренних органов: пер. с нем. / под общ. ред. проф. А.В. Зубарева. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 262 с.
2. Викрэм Д., Рубенс Д. Дж. Секреты ультразвуковой диагностики: пер. с англ. / под общ. ред. проф. А.В. Зубарева. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.
3. Войленко В.Н. Атлас операций на брюшной стенке и органах брюшной полости / В.Н. Войленко, А.И. Меделян, В.М. Омельченко. – М.: Медицина, 1965. – 610 с.
4. Высоцкий Ю.А. Конституциональные особенности топографии некоторых органов брюшной полости и вегетативных ганглиев / Ю.А. Высоцкий, А.И. Стерлин, Л.А. Болгова и др. // Современные проблемы абдоминальной антропологии: юбил. сб. науч. тр. – Красноярск, 2002. – С. 33–35.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
6. Дергачев А.И., Котляров П.М. Абдоминальная эхография: Справочник. – М.: ЭликсКом, 2003. – 353 с.
7. Матиас П., Галански М. Спиральная и мультиспиральная компьютерная томография: учебное пособие: пер. с англ. – М.: Медпресс-информ, 2006. – Т.2. – 200 с.
8. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике // Общая ультразвуковая диагностика. – М.: Видар-М, 2006. – 400 с.
9. Омельченко В.П. Практические занятия по высшей математике / В.П. Омельченко, Э.В. Курбатова. – Ростов н/Д: Феникс, 2003. – 256 с.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: Медиасфера, 2003. – 312 с.
11. Самцов Е.Н. Компьютерно-томографическая диагностика аномалий развития печени / Е.Н. Самцов, Н.В. Мерзликин, Т.В. Баюсова, Т.М. Самцова, А.Ю. Федоров, Т.Е. Иваничко, В.М. Гуляев, Е.Е. Ермак // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 24–27.
12. Трофимова Т.Н. Лучевая анатомия человека / под ред. Т.Н. Трофимовой. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 236 с.
13. Хофер М. Компьютерная томография: Базовый курс. – М.: Медицинская литература, 2008. – 224 с.

References

1. Block V. Ultrasound of internal organs: trans. from Germ / Under the general editorship of prof. A.V. Zubarev. M: Medpress-inform, 2007. 262 p.

2. Vikram D., Rubens D. J. Secrets of ultrasonic diagnostics: trans. from Engl / Under the general editorship of prof. A.V. Zubarev. 3-e edit. M: Medpress-inform, 2009. 464 p.

3. Voylenko V.N., Medelyan A.I., Omelchenko V.M. Atlas of operations on the abdominal wall and organs of abdominal cavity. M: Medicine, 1965. 610 p.

4. Vysotskiy Y.A., Sterlin A.I., Bolgova L.A. and all. Constitutional features of the topography of some organs of the abdominal cavity and autonomic ganglia. Modern problems of abdominal anthropology: anniversary. Sat. Scientific. tr. Krasnoyarsk, 2002. pp. 33–35.

5. Glanz S. Biomedical statistics / trans. from Engl. M.: Practice, 1999. 459 p.

6. Dergachev A.I., Kotlyarov P.M. Abdominal echography: a Handbook. M.: Alexcom, 2003. 353 p.

7. Mathias P., Galansky M. The spiral and multispiral computer tomography: Textbook: trans. from Engl. M.: MEDpress-inform, 2006. Vol. 2. 200 p.

8. Mitkov V.V. A practical guide to ultrasound diagnostics. General ultrasonography. M.: Vidar. M, 2006. 400 p.

9. Omelchenko V.P. Practical training on higher mathematics / V.P. Omelchenko, E.V. Kurbatova. Rostov-on-Don: Phoenix, 2003. 256 p.

10. Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application of the software package Statistica. M, mediasphere, 2003. 312 p.

11. Samtsov E.N. Computed tomographic diagnostics of disorders of the liver / E.N. Samtsov, N.V. Merzlikin, T.V. Bausova, T.M. Samtsova, A.YU. Fedorov, I.E. Iwanicka, V.M. Gulyaev, E.E. Ermak // Annals of surgical Hepatology, 2006. Vol. 11, no. 1. pp. 24–27.

12. Trofimova T.N. Radiation human anatomy. St. Petersburg: Publishing house Spbmapo, 2005. 236 p.

13. Hofer M. Computer tomography: a basic course. M.: the Medical literature, 2008. 224 p.

Рецензенты:

Каплунова О.А., д.м.н., профессор кафедры нормальной анатомии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону;

Хоронько Ю.В., д.м.н., врач высшей категории, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014

УДК 611.14

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕВОЙ НИЖНЕЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ И ПЕРИКАРДОДИАФРАГМАЛЬНОЙ ВЕН И АНАСТОМОЗА МЕЖДУ НИМИ

¹Чаплыгина Е.В., ²Корниенко А.А., ¹Корниенко Н.А.,

¹Каплунова О.А., ¹Муканян С.С.

¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: ev.chaplygina@yandex.ru;

²Отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электростимуляции

Ростовской областной больницы, Ростовский центр кардиологии

сердечно-сосудистой хирургии, Ростов-на-Дону

Цель: Изучить анатомическую вариабельность левых нижних диафрагмальных и перикардодиафрагмальных вен. Материалы и методы: Исследовали 30 диафрагм, взятых у трупов мужского и женского пола, при использовании секционного, инъекционного и вариационно-статистического методов. Результаты: Установлены диаметры левых нижних диафрагмальных вен при различных анатомических вариантах впадения. При впадении левой нижней диафрагмальной вены в нижнюю полую вену (80%) её диаметр варьировал от 3,5 до 6,5 мм ($5,1 \pm 0,2$ мм), при впадении левой нижней диафрагмальной вены в левую печеночную вену (13,5%) её диаметр варьировал от 4,5 до 5 мм ($4,7 \pm 0,1$ мм), в случае наличия парной левой нижней диафрагмальной вены, впадающей в левую надпочечниковую вену (6,5%), диаметр каждой варьировал от 1,2 до 2,1 мм ($1,6 \pm 0,1$ мм). Диаметр левой перикардодиафрагмальной вены варьировал от 1 до 2,5 мм ($1,85 \pm 0,1$ мм). Диаметр анастомоза между левой нижней диафрагмальной и перикардодиафрагмальной венами варьировал от 2 до 3,5 мм ($2,9 \pm 0,5$ мм). Выводы: Трансвенозный доступ к левой нижней диафрагмальной вене возможен через нижнюю полую вену. Варианты впадения левой нижней диафрагмальной вены в левую печеночную вену (13,5%) и левую надпочечниковую вены (6,5%) непригодны для катетеризации. Для свободного прохождения венозного катетера диаметр вены должен быть ≥ 5 мм, что возможно в случае впадения левой нижней диафрагмальной вены в нижнюю полую вену (80%), при её диаметре $5,1 \pm 0,2$ мм.

Ключевые слова: нижние диафрагмальные вены, перикардодиафрагмальные вены, СРТ, левожелудочковый электрод

VARIABILITY AND CLINICAL VALUE OF LOWER LEFT PHRENIC AND PERICARDIOPHRENIC VEINS AND ANASTOMOSIS BETWEEN THEM

¹Chaplygina E.V., ²Kornienko A.A., ¹Kornienko N.A., ¹Kaplunova O.A., ¹Mukanyan S.S.

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: ev.chaplygina@yandex;

²Electrical stimulation of the Rostov Regional Hospital, Rostov-on-Don

Objective: To study the anatomical variability of the lower left phrenic and pericardiophrenic veins. Materials and Methods: Material for the study were 30 diaphragms taken from corpses, male and female. Used sectional, and statistical methods. Results: diameters lower left phrenic veins in different anatomical variants confluence: in the case of confluence lower left phrenic veins into the inferior vena cava (80%), the diameter ranged from 3,5 to 6,5 mm ($5,1 \pm 0,2$ mm), in case the lower left phrenic confluence vein left hepatic vein (13,5%), its diameter ranged from 4,5 to 5 mm ($4,7 \pm 0,1$ mm), in the case of the pair lower left phrenic vein empties into the left adrenal vein (6,5%), the diameter of each ranged from 1,2 to 2,1 mm ($1,6 \pm 0,1$ mm). Left pericardiophrenic vein diameter ranged from 1 to 2,5 mm ($1,85 \pm 0,1$ mm). The diameter of the anastomosis between the left and the lower diaphragmatic pericardiophrenic veins – from 2 to 3,5 mm ($2,9 \pm 0,5$ mm). Conclusion: Transvenous access to the lower left phrenic vein possible through the inferior vena cava. Variants of confluence bottom left phrenic vein into the left hepatic vein (13,5%) and left adrenal vein (6,5%) are not suitable for catheterization. The free passing diameter veins venous catheter should be ≥ 5 mm, which is possible in case lower left phrenic confluence vein into the inferior vena cava (80%), with its diameter of $5,1 \pm 0,2$ mm.

Keywords: lower phrenic veins, pericardiophrenic vein, CRT, left ventricular electrode

В последние годы среди клиницистов заметно возрос интерес к диафрагмальным и перикардодиафрагмальным венам, а также к анастомозу между ними. При баллонной окклюзии варикозных вен желудка левая нижняя диафрагмальная вена используется хирургами в качестве доступа к венам кардиальной части желудка и к околопищеводным венам, которые в ходе операции подвергаются склерозированию [7, 12]. При выполнении гепатэктомии также учитывается связь нижних диафрагмаль-

ных вен с печеночными для предупреждения кровотечения из них [10]. Нижние диафрагмальные вены имеют немаловажное значение в интервенционной аритмологии при выполнении сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). СРТ – это стимуляция правого и левого желудочков, синхронизированная с предсердным ритмом, которая позволяет корригировать внутрисердечное проведение с целью устранения (или минимизации) механической диссинхронии сердца, и вследствие чего приво-

дыщая к снижению проявлений сердечной недостаточности. Данная стимуляция осуществляется с помощью электрокардиостимулятора с тремя электродами. Два из них располагаются в правом предсердии и правом желудочке, а третий электрод, предназначенный для стимуляции левого желудочка, устанавливается в венозной системе сердца на заднебоковой стенке левого желудочка. Нижние диафрагмальные вены могут служить местом проведения эндоваскулярного катетера при имплантации левожелудочкового (ЛЖ) электрода в анастомоз между левой нижней диафрагмальной и перикардиофрагмальной венами.

При имплантации эндокардиальных систем для стимуляции левого желудочка в 15% случаев возникают сложности, связанные зачастую с анатомическими особенностями венозной системы сердца [6, 8]. Существующие технические сложности доставки ЛЖ электрода определяют необходимость дальнейшего поиска и внедрения альтернативных методов. Такой метод был предложен группой кардиохирургов из Израиля [11]. Метод заключается в имплантации левожелудочкового электрода в анастомоз между левой нижней диафрагмальной и левой перикардиофрагмальной венами.

Несмотря на такой интерес к венам диафрагмы, вопрос об анатомической вариабельности внутриорганной венозной системы диафрагмы до сих пор является недостаточно освещенным в литературе [1, 2, 4, 5, 9]. Это определяет необходимость их более подробного изучения.

Цель исследования – изучить анатомическую вариабельность левых нижних диафрагмальных и перикардиофрагмальных вен.

Задачи:

1. Определить варианты впадения левых нижних диафрагмальных вен.
2. Определить диаметры левых нижних диафрагмальных вен при различных анатомических вариантах впадения.
3. Определить диаметр левой перикардиофрагмальной вены и анастомоза между ней и левой нижней диафрагмальной веной.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования явились 30 диафрагм, взятые у трупов мужского и женского пола первого и второго периодов зрелого и пожилого возрастов. Исследование диафрагмальных, перикардиофрагмальных вен и анастомоза между нижними на аутопсийном материале проводилось инъекционным и препаровочным методами. Инъекцию сосудов проводили окрашенным жидким силиконом.

Измерения диаметров вен проводили с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-15Х.

Цифровые данные обрабатывали вариационно-статистическим методом на IBM PC\AT AMD Atlon

3200+ в среде Microsoft Windows XP Professional 2002 с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования определены следующие варианты впадения левых нижних диафрагмальных вен:

1. В 80% левые нижние диафрагмальные вены (передняя и задняя) сливаются в общий ствол и впадают в нижнюю полую вену.
2. В 13,5% левая нижняя диафрагмальная вена впадает в левую печеночную вену.
3. В 6,5% левая нижняя передняя диафрагмальная вена впадает вместе с задней нижней диафрагмальной веной в левую надпочечниковую вену.

Определены диаметры левых нижних диафрагмальных вен при различных анатомических вариантах впадения:

- Диаметр общего ствола левой нижней диафрагмальной вены, впадающего в нижнюю полую вену, варьировал от 3,5 до 6,5 мм ($5,1 \pm 0,2$ мм).

- Диаметр общего ствола левой нижней диафрагмальной вены, впадающей в левую печеночную вену, варьировал от 4,5 до 5 мм ($4,7 \pm 0,1$ мм).

- Диаметр парной левой нижней диафрагмальной вены, впадающей в левую надпочечниковую вену, варьировал от 1,2 до 2,1 мм ($1,6 \pm 0,1$ мм).

В ходе работы были определены диаметры левой перикардиофрагмальной вены и анастомоза между ней и левой нижней диафрагмальной веной

- Диаметр левой перикардиофрагмальной вены варьировал от 1 до 2,5 мм ($1,85 \pm 0,1$ мм)

- Диаметр анастомоза между левой нижней диафрагмальной и левой перикардиофрагмальной венами варьировал от 2 до 3,5 мм ($2,9 \pm 0,5$ мм).

Учитывая, что при проведении эндоваскулярных оперативных вмешательств на венах сердца и диафрагмы используются одинаковые системы доставки электродов, для оценки проходимости вен диафрагмы при проведении трансвенозной имплантации ЛЖ электрода можно классифицировать их по аналогии с классификацией заслонки венечного синуса Н.А. Корниенко [3]. Вены диафрагмы были разделены на два типа: свободно катетеризируемые и условно катетеризируемые. В связи с тем, что системы доставки для позиционирования стимуляционных электродов в притоки венечного синуса имеют диаметр не менее 3,3 мм, то отверстие в заслонке венечного синуса должно быть не менее 5 мм

в диаметре. Следовательно, если диаметр вены равен 5 мм и более, то она является свободно проходимой для эндоваскулярного катетера, если диаметр вены менее 5 мм, то такой анатомический вариант, возможно, вызовет значительные затруднения в ходе катетеризации. Это позволяет нам считать вены диаметром от 5 мм и более свободно катетерируемыми, а менее 5 мм – условно катетерируемыми.

Выводы

Так как трансвенозный доступ к левой нижней диафрагмальной вене осуществляется через нижнюю полую вену, то варианты впадения левой нижней диафрагмальной вены в левую печеночную вену (13,5%) и левую надпочечниковую вену (6,5%) будут непригодными для катетеризации. Пригодным для проведения эндоваскулярного катетера будет вариант впадения левой нижней диафрагмальной вены в нижнюю полую вену, выявленный нами в 80% случаев, а для свободного прохождения венозного катетера через эту вену ее диаметр должен быть ≥ 5 мм.

Список литературы

1. Бараков В.Я. Возрастная, хирургическая и функциональная анатомия диафрагмы и вопросы патогенеза ее грыж: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 1968. – 33 с.
2. Бачинский Ю.С. К хирургической анатомии кровеносных сосудов диафрагмы человека // Труды VI всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. – Харьков 1961. – Т. 2. – С. 394–396.
3. Корниенко Н.А. Соматотипологические закономерности анатомического строения правого предсердия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2012. – 22 с.
4. Преображенская И.Н. Вены диафрагмы. // Вопросы анатомии и оперативной хирургии. – Ленинград, 1955. – С. 144–148.
5. Сакс Ф.Ф., Безматерных В.А., Тетерин А.П. К топографической анатомии сосудов и нервов диафрагмы // Сосуд, и нерв. сист. в норме и патологии. – Томск, 1975. – С. 29–31.
6. Abraham W.T. Cardiac Resynchronisation for Heart // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1845–1853.
7. Ibukuro K., Mori K., Tsukiyama T., Inoue Y., Iwamoto Y., Tagawa K. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varix draining via the left inferior phrenic vein into the left hepatic vein // Cardiovasc Intervent Radiol. – 1999. – Vol. 22, № 5. – P. 415–417.
8. Kowalski O., Prokopczuk J., Lenarczyk R. et al. Coronary sinus stenting for the stabilization of the left ventricular and during resynchronization therapy // Europace. – 2006. – № 8. – P. 367–370.
9. Loukas M., Louis R.G., Hullett J., Loiacano M., Skidd P., Wagner T. An anatomical classification of the variations of the inferior phrenic vein. – Surg Radiol Anat. 2005. – Vol. 27, № 6. – P. 566–574.
10. Torzilli G., Montorsi M., Palmisano A., Del Fabbro D., Gambetti A., Donadon M., Olivari N., Makuuchi M. Right inferior phrenic vein indicating the right hepatic vein confluence into the inferior vena cava // Am. J. Surg. – 2006. – Vol. 192, № 5. – P. 690–694.
11. Khalameizer V., Pancheva N., Drogenikova T., Penev At., Katz A. Impossible is not an option! Two cases of crtd implantation with collateral left ventricular access in patients with coronary sinus obstruction // Българска кардиология. – 2010. – т. XVI, приложение № 1. – P 16–17.
12. Wael E.A. Saad, MD FSIR. Vascular Anatomy and the Morphologic and Hemodynamic Classifications of Gastric Varices and Spontaneous Portosystemic Shunts Relevant to the BRTO Procedure // Techniques in Vascular and Interventional Radiology. – 2013. – Vol. 16. Issue 2. – P. 60–100.

References

1. Bachinsky U.S. Surgical anatomy of the blood vessels of human diaphragm. Proceedings of the VI All-Union Congress of Anatomists, histology and embryology. Kharkiv, 1961, T. 2, pp. 394–396.
2. Barakov V.Y. Age, surgical and functional anatomy of the diaphragm and the pathogenesis of ce hernias: Author. dis. ... doc. med. sciences. Tashkent, 1968, 33 p.
3. Kornienko N.A. somatotypological patterns anatomical structure of the right atrium: Author. diss. ... cand. of medical science. Volgograd, 2012, 22 p.
4. Preobrazhenskaja I.N. The veins of the diaphragm. Questions of anatomy and operative surgery. Leningrad, 1955, pp. 144–148.
5. Sacks F.F. Bezmaternykh V.A. Teterin A.P. By the topographic anatomy of blood vessels and nerves of the diaphragm. Vessel and nerv. syst. in health and disease. Tomsk, 1975, pp. 29–31.
6. Abraham W. T. Cardiac Resynchronisation for Heart. N. Engl. J. Med. 2002, Vol. 346, pp. 1845–1853.
7. Ibukuro K., Mori K., Tsukiyama T., Inoue Y., Iwamoto Y., Tagawa K. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varix draining via the left inferior phrenic vein into the left hepatic vein. Cardiovasc Intervent Radiol. 1999, Vol. 22, no. 5, pp. 415–417.
8. Kowalski O., Prokopczuk J., Lenarczyk R. et al. Coronary sinus stenting for the stabilization of the left ventricular and during resynchronization therapy. Europace. 2006, no. 8, pp. 367–370.
9. Loukas M., Louis R.G., Hullett J., Loiacano M., Skidd P., Wagner T. An anatomical classification of the variations of the inferior phrenic vein. Surg. Radiol. Anat. 2005, Vol. 27 no. 6, pp. 566–574.
10. Torzilli G., Montorsi M., Palmisano A., Del Fabbro D., Gambetti A., Donadon M., Olivari N., Makuuchi M. Right inferior phrenic vein indicating the right hepatic vein confluence into the inferior vena cava. Am. J. Surg. 2006, Vol. 192 no. 5, pp. 690–694.
11. Khalameizer V., Pancheva N., Drogenikova T., Penev At., Katz A. Impossible is not an option! Two cases of crtd implantation with collateral left ventricular access in patients with coronary sinus obstruction. Bulgarian cardiology 2010, T. XVI, application no. 1, pp. 16–17.
12. Wael E.A. Saad, MD FSIR. Vascular Anatomy and the Morphologic and Hemodynamic Classifications of Gastric Varices and Spontaneous Portosystemic Shunts Relevant to the BRTO Procedure. Techniques in Vascular and Interventional Radiology. 2013, Vol. 16. Issue 2, pp. 60–100.

Рецензенты:

Терентьев В.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней с основами физиотерапии № 1, ГБОУ ВПО Рост ГМУ Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону;
Кательницкий И.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1, ГБОУ ВПО Рост ГМУ Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014

УДК 378: 364: 616.98 – 097 – 022

ГОТОВНОСТЬ СТУДЕНТОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «СОЦИАЛЬНАЯ РАБОТА», К ВЫПОЛНЕНИЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ РОЛИ В СИСТЕМЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ЛЮДЯМ, ЖИВУЩИМ С ВИЧ/СПИД

Чернявская О.А., Иоанниди Е.А., Волчанский М.Е.

*ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, Волгоград, e-mail: infdis1@rambler.ru*

В рамках медико-социологического исследования, выполненного с целью оценить готовность студентов, обучающихся по специальности «социальная работа», к выполнению в дальнейшем своей профессиональной роли при работе с людьми, живущими с ВИЧ/СПИД, проведено анонимное анкетирование и интервью студентов различных курсов медицинского вуза. Анализ полученных результатов позволил оценить уровень готовности будущих специалистов по социальной работе в целом как достаточно высокий. Однако выявлен ряд факторов, способных негативно повлиять в дальнейшем на выполнение ими своей профессиональной роли. В частности: страх перед заражением, явления скрытой стигматизации. Обнаружена связь этих явлений с недостаточным уровнем знаний по проблеме ВИЧ/СПИД. Установлено, что основными источниками знаний для респондентов по указанной теме являются средства массовой информации. Выявлена прямая корреляция между длительностью обучения в вузе и повышением значимости для студентов наиболее достоверных источников информации, таких как монографии, конференции, лекции, которые могут быть использованы для устранения детерминант неэффективного выполнения будущими специалистами своей профессиональной роли при оказании социально-медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ. Даны конкретные рекомендации по оптимизации процесса профессионализации.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, социальная работа, профессиональная роль

SOCIAL WORK STUDENTS' APTITUDE TO FILL IN THE PROFESSIONAL ROLE OF WORKING WITH HIV/AIDS PATIENTS

Chernyavskaya O.A., Ioannidi E.A., Volchanskiy M.E.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: infdis1@rambler.ru

The objective of this medico-social study was to evaluate the aptitude of social work students to fill in their professional role as social workers helping patients with HIV/AIDS; the respondents, both freshmen and senior students were interviewed and answered anonymous questionnaires. An analysis of the data yielded a quite high appraisal of the future social workers' aptitude. However, we revealed a number of factors that could affect their future professional work in a negative way, namely: fear of being infected, episodes of latent stigmatization. We revealed that these fears are associated with insufficient understanding of HIV/AIDS issues. It was established that the respondents drew their knowledge from mass media. We revealed a direct correlation between the length of study at the University, and the importance of such knowledge sources as monographs, conferences, lectures that can dispel the incorrect ideas thus ensuring an effective professional work with HIV/AIDS patients. The authors propose their recommendations as to optimizing the process of students' professionalization.

Keywords: HIV infection, social work, a professional role

Пандемия ВИЧ-инфекции, возникшая в конце прошлого века, несмотря на значительные успехи в лечении и профилактике, достигнутые к настоящему времени, продолжает опережать глобальные усилия по ее сдерживанию. В Российской Федерации по совокупности показателей заболеваемости, пораженности и смертности ситуацию можно оценить как ухудшающуюся. Активизировался выход эпидемии из уязвимых групп в общую популяцию. Все это создает серьезные угрозы для благополучия населения и общественных институтов [2]. Волгоградская область остается одним из «лидеров» ЮФО по количеству ВИЧ-инфицированных жителей [3]. За 26 лет регистрации ВИЧ-инфекции в Волгоградской области выявлено 10121 ВИЧ-позитивных граждан, в том числе 9616 жителей области. Причем только за

10 месяцев 2013 года выявлено 858 новых случаев, заболеваемость составила 33,06 на 100 тысяч населения [3, 4]. Одной из важнейших задач в сдерживании социальной значимых заболеваний является оказание помощи больным, причем не только медицинской, но и социальной [10, 11]. Возрастающее число ВИЧ-инфицированных граждан влечет увеличение количества нуждающихся в социальном сопровождении [8]. Система медико-социального обеспечения людей, живущих с ВИЧ/СПИД, сложна и включает множество субъектов, одним из которых является специалист по социальной работе [2]. Чтобы успешно выполнять свою функцию, каждый из специалистов должен быть профессионалом. Социальная характеристика профессионала включает социальную сознательность, мотивы профессиональной деятельности,

профессиональные интересы, широту кругозора, удовлетворенность служебной деятельностью. Процесс профессионализации специалиста начинается во время учебы в вузе. От того, насколько он, будучи студентом, готов к выполнению своей профессиональной роли, может зависеть в дальнейшем эффективность его деятельности, в том числе в системе медико-социальной помощи людям, живущим с ВИЧ [6, 7].

Цель исследования – оценить готовность студентов, обучающихся по специальности «социальная работа», к выполнению профессиональной роли в системе медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным гражданам.

Материалы и методы исследования

Проведено медико-социологическое исследование, в рамках которого выполнено очное индивидуальное анонимное анкетирование студентов различных курсов (с 1 по 5), обучающихся в Волгоградском государственном медицинском университете по специальности «социальная работа». После анкетирования проведено групповое ненаправленное (свободное) интервью этих же респондентов. Всего опрошено 78 человек, из них большинство (93,6%) – женщины (73 человека), доля мужчин составила 6,4% (5 человек). Средний возраст респондентов был $20,2 \pm 0,29$. В зависимости от длительности обучения в вузе мы условно разделили всех респондентов на 2 подгруппы: в первую вошли студенты 1–3 курсов, во вторую – 4–5. Соответственно размер выборок составил 46 и 32 человека. Состав подгрупп по гендерному признаку был примерно одинаков, средний возраст несколько отличался ($18,9 \pm 0,26$ и $21,9 \pm 0,45$ соответственно). Такое деление на подгруппы предложено, исходя из того, что на четвертом курсе изучается дисциплина «Социально-медицинская работа с инфекционными больными» (согласно учебному плану, составленному в соответствии с Государственным образовательным стандартом, утвержденным в 2000 г. для специальности «социальная работа») [9]. По нашему мнению, это могло повлиять на результаты. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Microsoft EXCEL, 2003».

Результаты исследования и их обсуждение

Сначала мы выяснили, как студенты оценивают возможность своего участия в оказании социальной помощи такой категории граждан, как люди, живущие с ВИЧ/СПИД. На вопрос «Как Вы думаете, придется ли Вам оказывать помощь людям, живущим с ВИЧ?» утвердительно ответили 52 человека (66,7%), отрицательно – 5 человек (6,4%), остальные 26,9% (21 человек) затруднились ответить.

На следующий вопрос «Согласитесь ли Вы оказывать помощь людям, живущим с ВИЧ/СПИД?» дали положительный ответ 80,8% респондентов (63 человека), причем 16 человек (20,%) согласны работать

при отсутствии средств защиты, 47 человек (60,3%) – только со средствами защиты, постараются избежать оказания помощи такому пациенту лишь 6 человек (7,7%), остальные 9 человек (11,5%) ответить затруднились. Данные результаты демонстрируют наличие высокой социальной сознательности среди будущих специалистов.

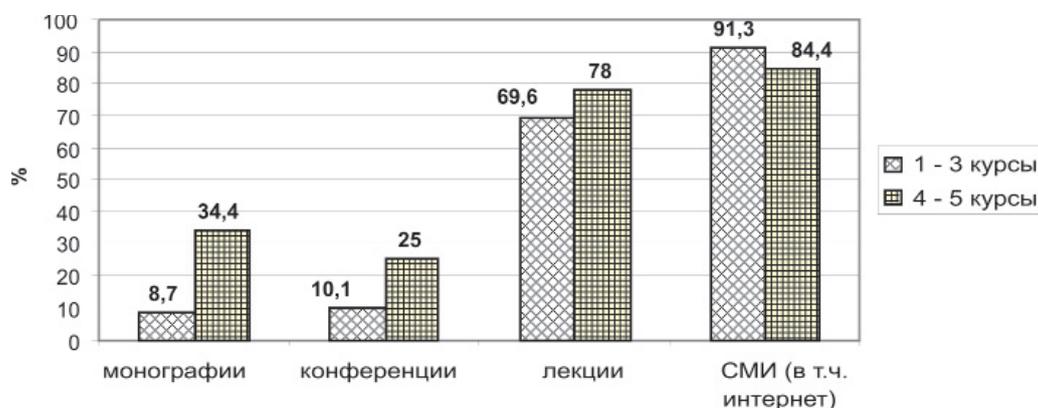
В ходе опроса выявлено, что 62,9% респондентов (49 человек) боятся заразиться ВИЧ в случае работы с больным ВИЧ/СПИД (10,3% – достаточно сильно, 52,6% – умеренно), 29,5% (23 человека) не испытывают страха перед инфицированием, 7,7% (6 человек) не смогли ответить. При этом большая половина опрошенных (43 человека, т.е. 55,1%) считает, что риск заражения специалистов по социальной работе и социальных работников при оказании помощи ВИЧ-инфицированным низкий, лишь 3 студента (3,8%) считают его высоким, остальные 32 (41,1%) выбрали ответ «верно нечто среднее».

Наличие страха перед инфицированием является одной из причин таких явлений, как стигматизация и дискриминация людей, живущих с ВИЧ/СПИД [6]. Предвзятости и дискриминация, присутствующие в медицинской среде, по-прежнему выступают самым большим препятствием на пути к использованию услуг нуждающимися в них [2]. Поскольку эти явления могут повлиять на выполнение специалистом по социальной работе своей профессиональной роли, мы оценили их присутствие среди будущих работников. Был задан вопрос: «Каковы Ваши чувства по отношению к людям, живущим с ВИЧ/СПИД?» Большинство респондентов (58 человек, т.е. 74,4%) ответили, что относятся к ним, как к обычным пациентам. Лишь 8 человек (10,3%) отметили страх, безразличие, никто не указал пункт «полное неприятие данной категории лиц». На вопрос «Как Вы отнесетесь к коллеге при наличии у него ВИЧ-инфекции?» лишь 1 человек (1,3%) ответил, что прекратит любые контакты. Напротив, большинство, а именно 64,1% (50 человек) постараются оказать психологическую и медицинскую помощь. Однако 34,6% (27 человек) ответили, что сохранят отношения, но сделают их более формальными. Данные результаты указывают на наличие скрытой стигматизации ВИЧ-инфицированных среди многих будущих специалистов по социальной работе.

Ответы на вопросы, отражающие уровень знаний респондентов по вопросам эпидемиологии ВИЧ-инфекции (о путях распространения, мерах профилактики) показали их достаточно высокую информированность, в том числе среди студентов, только начавших свое обучение, что свиде-

тельствует о широте их кругозора. Однако по ряду аспектов проблемы уровень знаний будущих специалистов можно считать недостаточным. Так, например, лишь 20% студентов допускают, что ВИЧ-инфекция может встречаться у социально благополучных людей. При рассмотрении результатов в подгруппах установлено, что во второй подгруппе осведомленность респондентов по теме все же была несколько выше. Субъективная оценка своих знаний студентами примерно соответствовала объективным данным, полученным в ходе анкетирования. Удовлетворены своими знаниями о ВИЧ/СПИДе 47,4% (37 человек), не удовлетворены – 28,2% (22 человека), 24,4% (19 человек) затруднились ответить. Свои

знания по этой проблеме они получают из различных источников, а именно: из монографий – 19,2%, конференций – 16,7%, лекций и практических занятий в вузе – 73,1%, средств массовой информации (СМИ) – 88,5%, не было ни одного респондента, ответившего, что у него не нашлось таких источников. Большинство студентов в обеих подгруппах ориентируются на информацию, получаемую из СМИ (включая интернет), однако примечательно, что по мере обучения увеличиваются доли студентов, получающих знания из монографий, научных конференций, лекций, что свидетельствует о возрастании значимости наиболее достоверных источников информации. Нагляднее это изображено на рисунке.



Сравнение значимости различных источников информации о ВИЧ/СПИДе для студентов специальности «социальная работа»

Ответы на вопрос «По каким аспектам ВИЧ-инфекции вы нуждаетесь в дополнительной информации?» показали, что в дополнительной информации о профилактических мероприятиях нуждается 24,4% респондентов, об этиопатогенезе, клиническом течении – 20,5%, об эпидемиологии – 20,5%, значительная часть – 42,3% – хотела бы получить дополнительные знания по всем вышеперечисленным разделам, лишь 6 студентов (7,7%) ответили, что у них нет желания получать дополнительную информацию о ВИЧ-инфекции. Данные результаты, на наш взгляд, демонстрируют высокую профессиональную заинтересованность будущих специалистов

Во время интервью студенты отвечали охотно, активность при этом была высокой в обеих подгруппах. На вопрос «Хотели бы Вы уже сейчас в качестве волонтеров участвовать в помощи людям, живущим с ВИЧ?» большинство дали положительный ответ. Это, по нашему мнению, подтверждает наличие высокой профессиональной заинтересованности респондентов.

В процессе интервьюирования студентов, обучающихся по специальности «социальная работа», отмечено, что респонденты используют термины: «ВИЧ-инфицированный больной», «группы риска», тогда как лингвистические тенденции в настоящее время таковы, что все чаще употребляются: «люди, живущие с ВИЧ», «уязвимые группы». Использование более «нейтральных» терминов может способствовать преодолению стигматизации, которая в свою очередь может быть одной из детерминант неэффективного выполнения профессиональной роли будущим специалистом [1, 5].

Выводы

На основании полученных данных можно сделать вывод, что у студентов медицинского вуза, обучающихся по специальности «социальная работа», высок уровень социальной сознательности, достаточно широкий кругозор, имеется выраженная профессиональная заинтересованность, все это свидетельствует о достаточно высокой готовности к оказанию социальной помощи, в том числе людям, живущим с ВИЧ/СПИД.

Однако выявлен ряд факторов, способных повлиять в дальнейшем на выполнение будущими специалистами по социальной работе своей профессиональной роли. В частности: страх перед заражением, явления скрытой стигматизации. Боязнь инфицирования может быть связана с недостаточным уровнем знаний по проблеме ВИЧ/СПИД.

Основными источниками информации по данной теме для всех респондентов являются средства массовой информации. Имеет место прямая корреляция между длительностью обучения в вузе и повышением значимости более достоверных источников, таких как монографии, научные конференции, лекции, которые могут быть использованы для устранения детерминант неэффективного выполнения будущими специалистами своей профессиональной роли. В частности, для преодоления стигматизации можно шире использовать на лекциях, конференциях такие лингвистические тенденции, как употребление более «нейтральной» терминологии, например, «люди, живущие с ВИЧ/СПИД» вместо «ВИЧ-инфицированные больные», «уязвимые группы» вместо «группы риска».

Согласно учебному плану, реализуемому в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом, утвержденным в 2010 г., для специальности «социальная работа», квалификации «бакалавр», дисциплина «Социально-медицинская работа с инфекционными больными» не предусмотрена [9]. Учитывая это, необходимо включить в программы других дисциплин достаточное количество часов на изучение вопросов социального сопровождения инфекционных больных, в частности ВИЧ-инфицированных, внести в список дополнительной литературы соответствующие источники, предусмотреть освоение необходимых компетенций.

Оптимизации процесса профессионализации будущих специалистов по социальной работе может также способствовать проведение межкафедральных научно-практических студенческих мероприятий по проблеме ВИЧ-инфекции, активное вовлечение волонтеров из числа студентов факультетов социальной работы в систему помощи людям, живущим с ВИЧ/СПИД.

Список литературы

1. Бородкина О.И. Стигма как социальная проблема эпидемии ВИЧ/СПИДа // Социальные проблемы. – [СПб], 2008. – № 1. URL: http://www.socprob.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=54:2012-01-19-15-29-19&catid=34:q-q-2008-1 (дата обращения: 12.01.14).
2. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под. ред. акад. РАМН В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
3. ВИЧ-инфекция на Юге России в период с 2010 по 2012 гг. Эпидемиологическая ситуация, состояние диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией: Аналитический обзор. – Ростов-на-Дону, 2012. – 72 с.
4. Дозорный надзор за ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области в группах лиц с высоким рисковым поведением в 2013 году: метод. рекомендации. – Волгоград: Станица-2, 2013. – 48 с.

5. Иоанниди Е.А., Чернявская О.А., Козырев О.А. Не-которые этические аспекты проблемы оказания медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ/СПИД // Биоэтика. – 2013. – № 1 (11). – С. 41–46.

6. Решетников А.В. Социология медицины: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 864 с.

7. Седова Н.Н. Биоэтика. Курс лекций для студентов и аспирантов медицинских вузов. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2011. – 216 с.

8. Тимонова М.С., Беликова Е.А., Макарова И.В. Социальные аспекты и клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ/СПИДа в Волгоградской области // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 46, № 3. – С. 104–108.

9. Учебные планы. Волгоградский государственный медицинский университет (официальный сайт). URL: <http://www.volgmed.ru/ru/files/list/1547/?dept=13&rdir=862> (дата обращения: 26.01.2014).

10. Шахгильдян В.И., Беляева В.В. Паллиативная помощь при ВИЧ/СПИДе. Руководство по оказанию паллиативной помощи людям, живущим с ВИЧ. – М.: РОО «СПИД-инфосвязь», 2007. – 170 с.

11. Юдин С.А., Борзенко А.С., Деларю В.В. Оказание социальной помощи больным туберкулезом людям (по результатам социологического исследования) // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 2 (46). – С. 44–46.

References

1. Borodkina O.I. *Social'nye problemy*. St-Petersburg, 2008, no. 1. Available at: http://www.socprob.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=54:2012-01-19-15-29-19&catid=34:q-q-2008-1 (accessed 12 January 2014).
2. *VICH-infekcija i SPID: nacional'noe rukovodstvo pod. red. akad. RAMN V.V. Pokrovskogo* [HIV and AIDS: the national leadership, ed. Pokrovskiy V.V.]. Moscow, GJeOTAR-Media, 2013. 608 p.
3. *VICH-infekcija na Juge Rossii v period s 2010 po 2012 gg. Jepidemičeskaja situacija, sostojanie dispansernogo nabljudenija i lečenija bol'nyh VICH-infekcij: Analitičeskij obzor* [HIV infection in southern Russia in the period from 2010 to 2012. The epidemiological situation, the state dispensary observation and treatment of HIV patients: An analytical review]. Rostov-on-Don, 2012. 72 p.
4. *Dozornyj nadzor za VICH-infekcij v Volgogradskoj oblasti v gruppah lic s vysokim riskovannym povedenijem v 2013 godu: metod. rekomendacii* [Sentinel surveillance of HIV infection in the Volgograd region in groups of persons with high-risk behavior in 2013: guidelines]. Volgograd. Stanica-2, 2013. 48 p.
5. Ioannidi E.A., Chernjavskaja O.A., Kozjrev O.A. *Biojetika – Bioethics*, 2013, no 1 (11), pp. 41–46.
6. Reshetnikov A.V. *Sociologija mediciny: rukovodstvo* [Sociology of Medicine: A Guide]. Moscow: GJeOTAR-Media, 2010. 864 p.: il.
7. Učebnye plany. Volgogradskij gosudarstvennyj medicinskij universitet (oficial'nyj sajt). [Curricula. Volgograd State Medical University (official site)]. Available at: <http://www.volgmed.ru/ru/files/list/1547/?dept=13&rdir=862> (accessed 26 January 2014).
8. Sedova N.N. *Biojetika. Kurs leki dlja studentov i aspirantov medicinskih vuzov. Bioethics* [A course of lectures for the students of medical universities]. Volgograd: VolgGMU, 2011. 216 p.
9. Timonova M.S., Belikova E.A., Makarova I.V. *Vrach-aspirant – Doctor-graduate student*, 2011, vol. 46, no. 3, pp. 104–108.
10. Shahgil'djan V.I., Beljaeva V.V. *Palliativnaja pomoshh' pri VICH/SPIDE. Rukovodstvo po okazaniju palliativnoj pomoshhi ljudjam, zhivushhim s VICH*. [Guidelines for Palliative care for people living with HIV]. Moscow: ROO «SPID-infosvjaz'», 2007. 170 p.
11. Udin S.A., Borzenko A.S., Delaru V.V. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2013, no. 2 (46), pp. 44–46.

Рецензенты:

Седова Н.Н., д.ф.н., д.ю.н., профессор, заведующая кафедрой философии и биоэтики, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград;

Деларю В.В., д.соц.н., профессор кафедры общей и клинической психологии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014

УДК 615.37-053.2:616.233-002

**СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И НЕКОТОРЫХ
ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ
БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПОЛИОКСИДОНИЯ**

**Шувалова Ю.В., Герасимова Н.Г., Ахвердиева Т.Б., Коваленко Е.Н.,
Липатова Н.А., Зотова Л.В., Горбатов В.А.**

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

В статье представлены данные о состоянии некоторых показателей антиоксидантной системы и иммунного статуса у детей при применении Полиоксидония в комплексной терапии рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы. Проведено исследование крови у детей с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой на содержание оксида азота, каталазы, церулоплазмينا, малонового альдегида, оценка Т- и В-клеточного звена иммунитета путем определения клеток с маркерами CD3, CD4, CD8, CD56, CD19, CD4/CD8 методом проточной цитофлуориметрии, фагоцитарной активности нейтрофилов. Установлено, что применение Полиоксидония в комплексной терапии рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы у детей позволяет оптимизировать показатели антиоксидантного и иммунного статусов у детей: в исследуемой группе наблюдалось достоверное повышение содержания церулоплазмينا и активности каталазы, снижение малонового альдегида и оксида азота в сыворотке крови, увеличение количества NK-клеток, В-лимфоцитов, повышение фагоцитарной активности нейтрофилов в крови. У детей контрольной группы после проведенной терапии отмечалось лишь достоверное повышение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови, другие исследуемые показатели антиоксидантного и иммунного статусов достоверно не изменялись.

Ключевые слова: рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма, терапия, полиоксидоний

**ANTIOXIDANT STATUS AND IMMUNITY IN CHILDREN WITH RECURRENT
BRONCHITIS AND BRONCHIAL ASTHMA IN USING POLYOXIDONIUM**

**Shuvalova Y.V., Gerasimova N.G., Akhverdiev T.B., Kovalenko E.N.,
Lipatova N.A., Zotova L.V., Gorbatov V.A.**

Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

The article reports data on the antioxidant status and immunity in children with recurrent bronchitis and bronchial asthma in using polyoxidonium in a complex therapy. Evaluation of catalase, NO, hepatocuprein, malondialdehyde, CD3-, CD4-, CD8-, CD56-, CD19-lymphocytes, CD4/CD8, phagocytic activity of neutrophils by flow cytometry have been made for children treated according to a standard therapy and children treated with the use of polyoxidonium in addition. The use of polyoxidonium in a complex therapy of recurrent bronchitis and bronchial asthma in children has been found to attain the best indexes of antioxidant status and immunity: significant increase of hepatocuprein, catalase activity and reduced malondialdehyde and nitric oxide in the blood serum, increased number of NK-cells, B-lymphocytes, phagocytic activity of neutrophils was noted in the research group. Significant increase of hepatocuprein was noted in the control group, other parameters antioxidant status and immunity was not significantly changed in the control group.

Keywords: recurrent bronchitis, bronchial asthma, therapy, polyoxidonium

Заболевания органов дыхания занимают ведущее место в структуре заболеваемости детей и подростков в России. Среди респираторной патологии неуклонно наблюдается рост заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом – бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит [1]. У детей с данной патологией среди триггерных факторов с высокой частотой выявляются острые респираторные вирусные и бактериальные инфекции [3].

Возникновение обострений бронхиальной обструкции обуславливается бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки бронхов, скоплением мокроты в просвете бронхов. Обсуждаются различные патофизиологические механизмы развития на клеточном и молекулярном уровне [4], в том числе механизмы участия антиоксидант-

ной системы, Т- и В-клеточного звена иммунитета, маркеров структурно-функционального состояния эндотелия, показателей интоксикации [5]. На современном этапе предлагаются различные методы коррекции различных звеньев иммунитета и антиоксидантной системы [2]. В этой связи достаточно актуальной проблемой является применение иммуномодулирующих препаратов с антиоксидантными свойствами в комплексной терапии детей с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой.

Цель исследования – оценка состояния некоторых показателей антиоксидантного и иммунного статусов при применении Полиоксидония в комплексной терапии рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы у детей.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 25 детей с рецидивирующим бронхитом и 25 – с бронхиальной астмой, в возрасте от 5 до 17 лет, получавших стандартную терапию бронхиальной обструкции (симптоматическую терапию, ИГКС, небулайзерную терапию с β_2 -агонистами короткого действия) и Полиоксидоний в дозе 3–6 мг 1 раз в день в/в, 5 инъекций на курс. Контрольные группы составили 25 детей с рецидивирующим бронхитом и 25 детей с бронхиальной астмой, получавших только стандартную терапию рецидивирующей бронхиальной обструкции. Проведено исследование крови у детей с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой на содержание оксида азота, церулоплазмину, каталазы и малонового альдегида. Содержание оксида азота определяли по показателям нитритов крови. Оценку Т- и В-клеточного звена иммунитета проводили путем определения клеток с маркерами CD3, CD4, CD8, CD56, CD19, CD4/CD8 методом проточной цитофлуориметрии. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса, результаты выражали в процентах.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравниваемые группы детей, находившихся на стационарном лечении с диагнозом рецидивирующий бронхит и бронхиальная астма, были сопоставимы по степени тяжести заболевания и выраженности исходных симптомов. Наиболее частыми триггерными факторами развития бронхиальной обструкции у данных детей явились острые респираторные вирусные и бактериальные инфекции.

Содержание оксида азота в сыворотке крови больных бронхиальной астмой составило до лечения $6,1 \pm 0,16$ нмоль/мл, после терапии с применением Полиоксидония $4,3 \pm 0,21$ нмоль/мл (у здоровых детей $3,7 \pm 0,18$ нмоль/мл); у детей, получавших стандартную терапию до лечения – $6,3 \pm 0,22$ нмоль/мл, после терапии $5,9 \pm 0,23$ нмоль/мл (табл. 1).

Таблица 1

Содержание оксида азота (нитриты) у пациентов с бронхиальной астмой

Группы детей	Содержание оксида азота (нитриты), нмоль/мл	
	До лечения	После лечения
Исследуемая группа, n = 25	$6,1 \pm 0,16$	$4,3 \pm 0,21$ *
Контрольная группа, n = 25	$6,3 \pm 0,22$	$5,9 \pm 0,23$

Примечание: * – значения показателей, достоверно отличающиеся от предыдущего этапа наблюдений при $p < 0,05$.

Содержание оксида азота в сыворотке крови больных с рецидивирующим бронхитом составило до лечения $5,7 \pm 0,23$ нмоль/мл, после терапии с применением Полиокси-

дония $4,1 \pm 0,15$ нмоль/мл; у детей, получавших стандартную терапию до лечения – $5,8 \pm 0,32$ нмоль/мл, после терапии $5,4 \pm 0,26$ нмоль/мл (табл. 2).

Таблица 2

Содержание оксида азота (нитриты) у пациентов с рецидивирующим бронхитом

Группы детей	Содержание оксида азота (нитриты), нмоль/мл	
	До лечения	После лечения
Исследуемая группа, n = 25	$5,7 \pm 0,23$	$4,1 \pm 0,15$ *
Контрольная группа, n = 25	$5,8 \pm 0,32$	$5,4 \pm 0,26$ *

Примечание: * – значения показателей, достоверно отличающиеся от предыдущего этапа наблюдений при $p < 0,05$.

Анализ полученных данных показал, что у больных детей с бронхиальной астмой в исследуемой группе в период обострения содержание церулоплазмину в сыворотке крови составило $15,9 \pm 0,8$ мг%, содержание каталазы – $0,8 \pm 0,1$ мккатал/л ($p < 0,05$), что ниже, чем у здоровых детей ($22,8 \pm 0,8$ мг% и $1,2 \pm 0,2$ мккатал/л), содержание малонового альдегида до лечения $5,4 \pm 0,3$ мкмоль/л, что достоверно выше, чем у здоровых детей ($3,5 \pm 0,9$ мкмоль/л). После проведенного лечения у детей ис-

следуемой группы содержание церулоплазмину и активность каталазы в сыворотке крови в исследуемой группе повысились до $19,9 \pm 0,9$ мг% и $1,6 \pm 0,3$ мккатал/л соответственно, содержание малонового альдегида у детей с БА снизилось до $3,7 \pm 0,4$ мкмоль/л (табл. 3). У детей контрольной группы после проведенной терапии наблюдалось лишь достоверное повышение уровня церулоплазмину крови, содержание каталазы и малонового альдегида достоверно не изменились.

Таблица 3

Содержание церулоплазмينا, каталазы и малонового альдегида в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой

Группы детей	Церулоплазмин, мг %		Каталаза, мккатал/л		Малоновый альдегид, мкмоль/л	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Исследуемая группа, <i>n</i> = 25	15,9 ± 0,8	19,9 ± 0,9*	0,8 ± 0,1	1,6 ± 0,3*	5,4 ± 0,3	3,7 ± 0,4*
Контрольная группа, <i>n</i> = 25	15,3 ± 0,6	19,5 ± 0,6*	0,75 ± 0,4	1,1 ± 0,2	5,1 ± 0,3	4,7 ± 0,3

Примечание: * – значения показателей, достоверно отличающиеся от предыдущего этапа наблюдений при *p* < 0,05.

В исследуемой группе детей с рецидивирующим бронхитом в период обострения содержание церулоплазмينا и каталазы в сыворотке крови было достоверно ниже, чем у здоровых детей (22,8 ± 0,8 мг % и 1,2 ± 0,2 мккатал/л соответственно) и составило до лечения 17,9 ± 0,7 мг % и 0,8 ± 0,1 мккатал /л соответственно, содержание малонового альдегида до лечения

4,8 ± 0,2 мкмоль/л, что достоверно выше, чем у здоровых детей (3,5 ± 0,9 мкмоль/л). После проведенного лечения содержание церулоплазмينا и активность каталазы в сыворотке крови повысились до 21,9 ± 0,8 мг % и 1,4 ± 0,4 мккатал/л соответственно, содержание малонового альдегида у детей с рецидивирующим бронхитом достоверно снизилось до 3,6 ± 0,2 мкмоль/л (табл. 4).

Таблица 4

Содержание церулоплазмينا, каталазы и малонового альдегида в сыворотке крови детей с рецидивирующим бронхитом

Группы детей	Церулоплазмин, мг %		Каталаза, мккатал/л		Малоновый альдегид, мкмоль/л	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Исследуемая группа, <i>n</i> = 25	17,9 ± 0,7	21,9 ± 0,8*	0,8 ± 0,2*	1,4 ± 0,4*	4,8 ± 0,2	3,6 ± 0,2*
Контрольная группа, <i>n</i> = 25	17,3 ± 0,5	19,5 ± 0,6*	0,7 ± 0,3	0,9 ± 0,2	5,1 ± 0,3	4,6 ± 0,4

Примечание: * – значения показателей, достоверно отличающиеся от предыдущего этапа наблюдений при *p* < 0,05.

Проведена оценка состояния Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой (табл. 5, 6).

Таблица 5

Показатели Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у пациентов с рецидивирующим бронхитом

Показатели	Показатели детей контрольной группы	Показатели больных до лечения, <i>n</i> = 25	Показатели больных после лечения, <i>n</i> = 25
Т-клеточное звено иммунитета			
CD3, %	71,18 ± 1,09	70,64 ± 1,27	74,13 ± 1,03
CD4, %	31,41 ± 0,24	31,17 ± 0,97	38,64 ± 1,24
CD8, %	19,63 ± 1,12	25,01 ± 0,59	18,00 ± 0,16
CD4/ CD8	1,85 ± 0,43	1,15 ± 0,07	2,93 ± 0,88
В-клеточное звено иммунитета			
CD19, %	13,85 ± 0,74	12,36 ± 1,01	16,42 ± 0,75
НК-клетки			
CD56, %	9,62 ± 0,48	7,94 ± 0,23	12,98 ± 0,86

Примечание: * – значения показателей, достоверно отличающиеся от группы контроля; ** – значения показателей, достоверно отличающиеся от предыдущего этапа наблюдений при *p* < 0,001.

Таблица 6

Показатели Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у пациентов с бронхиальной астмой

Показатели	Показатели детей контрольной группы	Показатели больных до лечения, $n = 25$	Показатели больных после лечения, $n = 25$
Т- клеточное звено иммунитета			
CD3, %	72,58 ± 1,79	71,64 ± 1,77*	74,99 ± 1,33**
CD4, %	33,21 ± 0,44	31,59 ± 0,67*	39,66 ± 1,35**
CD8, %	19,03 ± 0,84	27,04 ± 0,79*	18,73 ± 1,13**
CD4/ CD8	1,95 ± 0,63	1,07 ± 0,05*	2,37 ± 0,15**
В-клеточное звено иммунитета			
CD19, %	14,45 ± 0,48	12,01 ± 1,09*	17,07 ± 0,54**
НК-клетки			
CD56, %	9,82 ± 0,28	8,34 ± 0,83*	13,08 ± 0,56**

Примечание: * – значения показателей, достоверно отличающиеся от группы контроля; ** – значения показателей, достоверно отличающиеся от предыдущего этапа наблюдений при $p < 0,001$.

Фагоцитарную активность нейтрофилов у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом определяли, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса (табл. 7, 8).

Таблица 7

Показатели фагоцитоза у пациентов с бронхиальной астмой

Группы детей	Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	
	До лечения	После лечения
Исследуемая группа, $n = 25$	42,04 ± 1,56	57,12 ± 1,89*
Контрольная группа, $n = 25$	43, 1, 77	49 ± 1,56

Примечание: * – значения показателей, достоверно отличающиеся от предыдущего этапа наблюдений при $p < 0,05$.

Таблица 8

Показатели фагоцитоза у пациентов с рецидивирующим бронхитом

Группы детей	Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	
	До лечения	После лечения
Исследуемая группа, $n = 25$	44,04 ± 1,34	59,12 ± 1,67*
Контрольная группа, $n = 25$	44,34 ± 1,21	50,21 ± 1,44

Примечание: * – значения показателей, достоверно отличающиеся от предыдущего этапа наблюдений при $p < 0,05$.

Выводы

Применение Полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы и рецидивирующего бронхита у детей позволяет оптимизировать некоторые показатели антиоксидантного статуса у детей: в исследуемой группе наблюдалось достоверное повышение содержания церулоплазмина и активности каталазы, снижение малонового альдегида и оксида азота в сыворотке крови, в контрольной группе

после проведенной терапии отмечалось лишь достоверное повышение содержания церулоплазмина в сыворотке крови, другие исследуемые показатели достоверно не изменялись.

После проведенной терапии с применением Полиоксидония у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом отмечалось увеличение количества НК-клеток, В-лимфоцитов, повышение фагоцитарной активности нейтрофилов в крови.

Список литературы

1. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 685 с.
2. Балаболкин И.И., Сюракшина М.В., Тюменцева Е.С. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении детей с аллергией // Лечащий врач. – 2005. – № 7. – С. 40–43.
3. Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Щербина А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле? // Трудный пациент. – 2007. – № 2 – С. 25–27.
4. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В. Состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета и системы фагоцитоза у детей, больных бронхиальной астмой // Аллергология. – 2005. – № 3. – С. 35–39.
5. Хаптваева Г.Э. Обострение атопической бронхиальной астмы при респираторной инфекции: значимость респираторных возбудителей, системных биомаркеров, состояние гуморального и клеточного иммунитета // Аллергология. – 2010. – № 2. – С. 15–19.

References

1. Baranov A.A., Balabolkin I.I. Detskaya allergologiya [Pediatric allergology]. Moscow, GEOTAR Media Publ., 2006. 685 p.

2. Balabolkin I.I., Syurakshina M.V., Tyumentseva E.S. Lechaschiy vrach, 2005, no.7, pp. 40–43.

3. Zinoviev N.V., Davydova N.V., Scherbina A.Y., Prodeus A.P., Rumyantsev A.G. Trudnyy patsyent, 2007, no.2, pp. 25–27.

4. Mizernitskiy Y.L., Kosenkov T.V., Marynich V.V. Allergologiya, 2005, no.3, pp. 35–39.

5. Naptkhaeva G.E. Allergologiya, 2010, no.2, pp. 15–19.

Рецензенты:

Инчина В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск,

Блинов Д.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014

УДК 612.744.211:612.76:612.829.3:616.728-044.342

СОСТОЯНИЕ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЖЕНСКОГО ПОЛА С КОКСАРТРОЗОМ

Щуров В.А., Сазонова Н.В.

ФГБУ «РНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова»
Минздрава России, Курган, e-mail: shchurovland@mail.ru

Проведено комплексное обследование 103 женщин в возрасте от 20 до 75 лет с коксартрозом 1, 2 и 3 стадии. Регистрировалось артериальное давление, скорость капиллярного кровотока, момент силы мышц бедер и голени, биомеханические параметры локомоторного акта, частота сердечных сокращений при ходьбе. С увеличением возраста пациенток свыше 50 лет наблюдается достоверное повышение уровня системного артериального давления, снижение компенсаторно ускоренного капиллярного кровотока в кожных покровах в состоянии покоя, снижение сократительной способности мышц бедра на стороне поражения и компенсаторное увеличение силы мышц голени. По мере прогрессирования заболевания темп инволютивных изменений ускорялся. В ближайшие месяцы после консервативного лечения выявляется повышение сократительной способности мышц бедра интактной конечности и мышц голени на стороне поражения, улучшение параметров локомоции. Недостаточная эффективность лечения объясняется сочетанием возрастных и патологических изменений в тканях опорно-двигательной системы.

Ключевые слова: коксартроз, микроциркуляция, динамометрия, локомоции

ABSTRACT FUNCTIONAL STATE OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN PATIENTS FEMALE FROM COXARTHROSIS

Schurov V.A., Sazonova N.V.

Russian Ilizarov scientific center for restorative traumatology and orthopaedics,
Kurgan, e-mail: shchurovland@mail.ru

A comprehensive survey of 103 women aged 20 to 75 years with coxarthrosis 1, 2 and 3 stages. Recorded blood pressure, capillary blood flow velocity, torque thighs and shins, biomechanical parameters of the locomotor act, heart rate while walking. With increasing age of patients over 50 years have seen a significant increase in systemic blood pressure, reduced compensatory accelerated capillary blood flow in the skin is able to rest, decreased contractility of the thigh muscles on the affected side and a compensatory increase in the strength of leg muscles. As the disease progresses the pace of change accelerated. In the coming months after conservative treatment revealed an increase contractility of the intact limb thigh and leg muscles on the affected side, the improvement of the parameters of locomotion. Lack of efficacy of treatment due to a combination of age and pathological changes in the tissues of the musculoskeletal system.

Keywords: coxarthrosis, microcirculation, dynamometry, locomotion

Коксартроз – это распространенное заболевание опорно-двигательной системы. В основе заболевания лежит поражение всех суставных элементов: гиалинового хряща, субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц [1]. К развитию дистрофических изменений в тазобедренном суставе приводят перегрузка сочленяемых поверхностей, травма, специфическое и неспецифическое воспаление, возрастные изменения синовиальной среды, а также врожденное недоразвитие суставных элементов, остеохондропатии [3, 4, 6]. Первые признаки заболевания обнаруживаются в 30–40 лет. Возрастное увеличение массы тела при постоянной площади поверхности суставов, относительно большое расстояние между большими вертелами являются факторами, способствующими тому, что среди пациентов чаще встречаются больные женского пола. Дистрофические поражения крупных суставов среди лиц трудоспособного возраста выявляются в 48–68%. С возрастом риск дегенеративного пораже-

ния суставов существенно увеличивается, и после 65 заболевание развивается в 100% случаев [2, 4, 5, 9].

Остеоартрозы нижних конечностей сопровождаются ограничением двигательной активности больных, появлением болей в покое и при функциональной нагрузке, что неминуемо приводит к снижению сократительной способности мышц [8]. От степени поражения тазобедренного сустава зависит выраженность нарушения локомоторной функции [7].

Цель исследования – количественно оценить степень снижения сократительной способности мышц бедра и голени и нарушения походки у больных женского пола с коксартрозом до и после консервативного лечения.

Материал и методы исследования

Обследована группа больных женского пола в возрасте от 20 до 75 лет с преимущественным поражением остеоартрозом одного из тазобедренных суставов. Среди обследованных соответственно с 1, 2 и 3 стадиями заболевания женщин было 32, 59

и 12 пациентов. Больные обследованы до комплексного консервативного лечения в клинике института и в различные сроки (через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев) после его окончания.

Всем больным, в зависимости от преобладающей симптоматики, назначали консервативное лечение курсом на 2–3 недели. В комплекс лечения входило применение нестероидных противовоспалительных средств, препаратов кальция, физиолечение, массаж, ЛФК.

У больных определялось системное артериальное давление, скорость ходьбы и прирост частоты сердечных сокращений при ходьбе. При использовании аппаратно-программного комплекса «ДиаСлед-Скан» (Россия) определялись временные параметры ходьбы на контрольном участке пути длиной 10 м и распределение нагрузки на отделы стоп в статике и динамике. Для измерения максимального момента силы передней и задней групп мышц бедра и голени использовались разработанные нами динамометрические стенды [11, 12]. Скорость линейного кровотока по магистральным артериям определялась с помощью метода ультразвуковой доплерографии. Для оценки капиллярного кровотока использована лазерная доплеровская флоуметрия передней поверхности кожных покровов средней трети голени и тыльной поверхности стопы обеих конечностей (прибор BLF-21 фирмы Transonic Systems Inc., США). Исследования проведены в покое и в динамике восстановительного периода после 2-минутной окклюзии

тканей голени давлением 250 мм рт.ст. С помощью чрескожной полярографии (прибор «Novamatrix», США) определялось напряжение кислорода в тканях стопы. Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью пакета анализа данных «Microsoft Excel-2010». Для оценки достоверности различий результатов в случаях с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента. Применяли методы корреляционного и регрессионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Величина артериального давления у больных с возрастом становилась больше, превышая после 45 лет уровень нормы (рис. 1). Такое повышение АД является одним из компенсаторных механизмов при нарушении кровоснабжения тканей, в частности субхондральных областей суставов. Обнаружено, что линейная скорость кровотока по бедренным артериям у больных с увеличением возраста снижалась (рис. 2). При этом на интактной конечности у больных с 1, 2 и 3 стадиями заболевания она составила соответственно 97, 88 и 77 см/с, а на более пораженной – 55, 63 и 64 см/с.

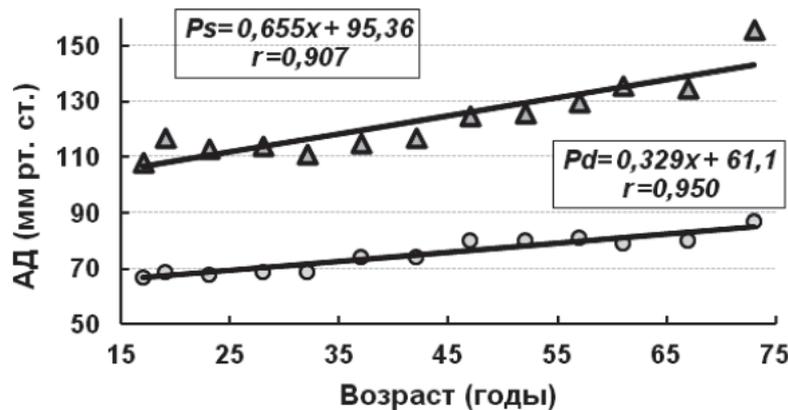


Рис. 1. Возрастная динамика системного АД у больных с коксартрозом

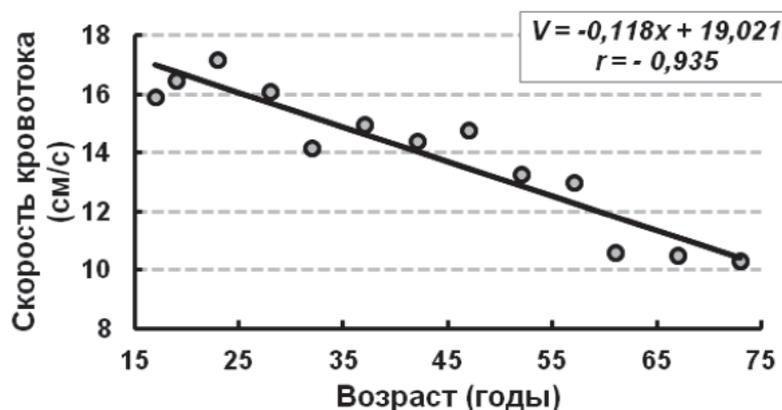


Рис. 2. Возрастная динамика линейной скорости кровотока по бедренным артериям

Скорость капиллярного кровотока в покое зависит от функциональной активности органа и кислородного режима тканей. Чем меньше напряжение кислорода в тканях, тем выше скорость капиллярного кровотока в состоянии физического покоя (рис. 3). С увеличением возраста до 55 лет количество функционирующих капилляров в состоянии покоя возрастало, после 55 лет – неуклонно снижалось. Особенно существенно увеличивалась площадь функционирующих

капилляров сразу после проведения функциональной ишемической пробы (рис. 4). Однако после 55 лет резервные возможности сосудистого русла начинали снижаться. При анализе зависимости реакции от стадии заболевания на менее пораженной конечности выявляется такая же динамика изменений, как при увеличении возраста у всей группы обследуемых (прирост 130, 198 и 34%), а на более пораженной – как у обследуемых старше 55 лет (прирост 142, 122 и 28%).

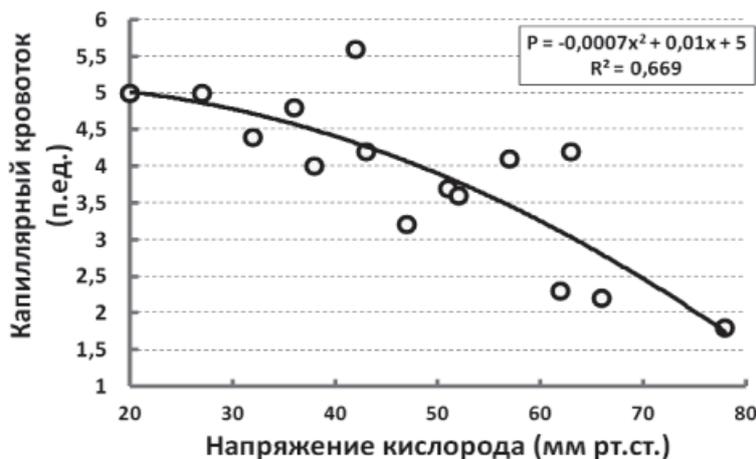


Рис. 3. Зависимость скорости капиллярного кровотока в кожных покровах стопы у больных в зависимости от напряжения кислорода в тканях

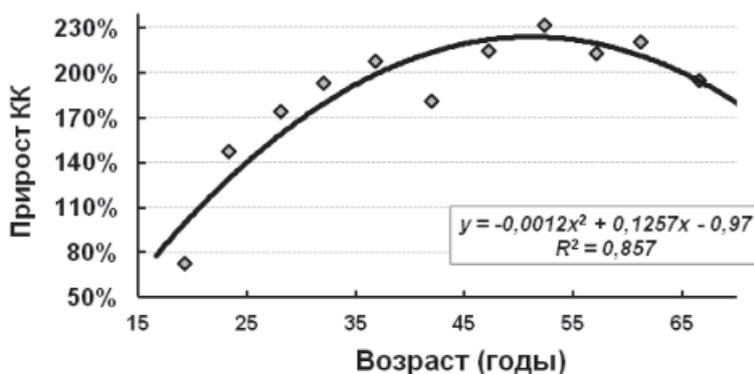


Рис. 4. Возрастная динамика прироста скорости капиллярного кровотока на пораженной конечности после окклюзии артерий

При проведении динамометрии мышц конечностей у больных выявлена одна особенность: по мере снижения сократительной способности мышц бедра при 2 и 3 стадии заболевания компенсаторно возрастала сила мышц голени пораженной конечности (рис. 5).

Под влиянием проведенного курса лечения у больных, по данным клинических наблюдений, уменьшились боли в тазобедренном суставе, возросла двигательная активность. Уровень систолического АД при первой стадии заболевания составил

116 ± 3 и 72 ± 2 мм рт.ст., а при 3-й стадии был выше соответственно на 8 и 10 мм рт.ст. ($p \leq 0,05$). Сила мышц бедра снижалась по мере прогрессирования заболевания. На пораженной стороне она составила 83–86% от показателя мышц интактной конечности. В то же время сила мышц голени оказалась наибольшей при 2 стадии заболевания, а кисти – при 3-й. У больных ещё до лечения были выражены компенсаторные механизмы адаптации, в частности выявлено повышение силы мышц дистальных сегментов конечностей.

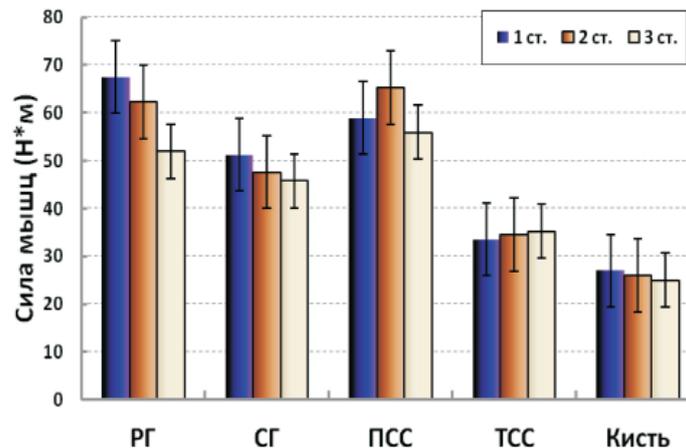


Рис. 5. Сила мышц при 1, 2 и 3 стадиях заболевания: разгибателей и сгибателей голени (РГ, СГ), подошвенных и тыльных сгибателей стопы (ПСС, ТСС), кистевого хвата

Под влиянием проведенного курса лечения у больных с 1-й стадией заболевания показатель силы мышц бедра существенно

не изменился, у больных со 2-й стадией увеличение динамометрических показателей было статистически не значимым (табл. 1).

Таблица 1

Момент силы мышц бедра пораженной конечности до и после лечения (Н·м)

Срок после лечения	Сила мышц больных с 1-й стадией			Сила мышц больных со 2-й стадией		
	n	Разгибатели голени	Сгибатели голени	n	Разгибатели голени	Сгибатели голени
До лечения	32	68 ± 5,0	51 ± 3,9	59	64 ± 3,3	48 ± 2,2
1 месяц	19	64 ± 7,7	47 ± 5,4	29	60 ± 5,6	45 ± 3,5
3 месяц	10	79 ± 6,9	64 ± 4,9	29	66 ± 5,4	53 ± 3,7
6 месяцев	19	70 ± 5,6	58 ± 3,7	19	68 ± 4,2	50 ± 2,8
12-18 месящ.	28	68 ± 4,2	53 ± 4,1	27	70 ± 4,4	52 ± 3,7

Момент силы мышц – подошвенных сгибателей стопы – у больных как с 1-й, так со 2-й стадиями заболевания через год после лечения возрастал на 6–10%, а мышц – тыльных сгибателей стопы – на 33% ($p \leq 0,001$). Сила мышц интактной (или менее пораженной) конечности увеличивалась в ближайший месяц после окончания лечения.

При анализе параметров ходьбы выявлено, что до лечения временные параметры шага пораженной конечности были увеличены вследствие воспалительно-дегенеративных процессов в тазобедренном суставе, приводящих к появлению шадающего режима движений, ослаблению мышц бедра. В частности, длительность периода шага была увеличена на 7%, периода переноса – на 9%. Длительность двуопорного периода при нагружении пораженной конечности до лечения составляла $0,079 \pm 0,006$ с против $0,055 \pm 0,010$ с при опоре на интакт-

ную ($p \leq 0,05$). После окончания лечения эти показатели для обеих конечностей стали одинаковыми. Период шага снизился с $0,78 \pm 0,02$ с до $0,75 \pm 0,02$ с в ближайшие 3 месяца и до $0,72 \pm 0,02$ с в отдаленные сроки после лечения.

У больных до лечения была снижена сила переднего и заднего толчка. Причем сила переднего толчка интактной конечности была достоверно меньше на интактной конечности ($p < 0,02$) вследствие замедления переноса на неё нагрузки с пораженной конечности (табл. 2). В результате проведенного лечения сила заднего толчка пораженной конечности возросла на 37% ($p < 0,01$), сила переднего толчка на 18%.

После окончания лечения средние значения максимальной нагрузки на различные участки стопы при стоянии и ходьбе возросли на 16–18% (табл. 3). При этом нагрузка на отделы интактной конечности при стоянии увеличилась на 43% ($p < 0,01$).

Таблица 2

Сила переднего и заднего толчка до и после лечения больных

Этап лечения	n	Передний толчок (%)		Задний толчок (%)	
		Больная	Интактная	Больная	Интактная
До лечения	36	39 ± 4,0	25 ± 6,5	51 ± 4,3	40 ± 9,4
Через 1–3 месяцев	19	47 ± 3,5	52 ± 4,0**	63 ± 4,6	65 ± 4,8*
Через 6–12 мес.	12	47 ± 5,1	46 ± 4,4**	70 ± 3,7**	60 ± 3,2

Примечание. * – значимость различий с исходными значениями достоверна ($p \leq 0,05$).

Таблица 3

Средние значения максимальной нагрузки на отделы стопы (кг/см²)

Этап лечения	n	Нагрузка стоя (кг/см ²)		Нагрузка при ходьбе	
		Больная	Интактная	Больная	Интактная
До лечения	36	1,07 ± 0,08	0,77 ± 0,15	1,79 ± 0,09	1,75 ± 0,22
1–3 мес.	19	1,13 ± 0,09	1,22 ± 0,09*	1,85 ± 0,08	2,03 ± 0,11
6–12 мес.	12	1,25 ± 0,09	1,33 ± 0,07*	2,08 ± 0,08*	2,06 ± 0,07

Примечание. * – значимость различий с данными до лечения достоверна ($p \leq 0,05$).

При определении в отдаленные сроки после лечения энергетической стоимости ходьбы выявлено, что скорость локомоции оказалась относительно низкой у пациенток с 1-й стадией заболевания (табл. 4). При этом более высокий темп ходьбы у больных со 2-й стадией заболевания объясняется повышением у них толерантности к патологи-

ческой ноцицептивной афферентации, поскольку при таком темпе возрастала нагрузка на сердечную мышцу (прирост ЧСС при 1-й и 2-й стадиях составил соответственно 8,9% и 20,6%, $p \leq 0,001$). У больных с 3-й стадией заболевания при относительно низком темпе локомоции прирост частоты сердечных сокращений достигал 39,8% ($p \leq 0,01$).

Таблица 4

Частота сердечных сокращений при различных видах нагрузки

Стадия заболевания	Число набл.	Скорость ходьбы (км/ч)	Частота сердечных сокращений		
			Лежа (уд./мин)	Стоя (уд./мин)	При ходьбе (уд./мин)
1 стадия	28	4,42 ± 0,15	69 ± 1,9	77 ± 1,7*	84 ± 2,2*
2 стадия	41	4,88 ± 0,27	64 ± 1,1	68 ± 1,1*	82 ± 1,7*

Примечание. *Прирост показателей по сравнению с предшествующим состоянием достоверен ($p \leq 0,05$).

Выводы

1. У пациенток с коксартрозом с увеличением возраста наблюдаются увеличение уровня АД, превышающего порог нормы после 50 лет, компенсаторное ускорение капиллярного кровотока в состоянии покоя, снижение сократительной способности мышц бедра на стороне поражения.

2. По мере прогрессирования заболевания отмечено дальнейшее снижение силы мышц бедра на стороне поражения и компенсаторное увеличение силы мышц голени, повышение энергетической стоимости локомоций.

3. Под влиянием проведенного консервативного лечения сила мышц бедра на сто-

роне поражения не изменилась, но возросла сила мышц интактной конечности, улучшились временные и силовые показатели локомоторного акта.

Список литературы

1. Внутренние болезни: учебник в 2-х т.; под ред. А.И. Маргаринова [и др.]. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – Т. 2. – С. 814–822.
2. Козел Н.П., Мальчевский В.А. Распространенность и заболеваемость ОА // Комплексная реабилитация больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. – Тюмень, 2003. – С. 18–21.
3. Мешков А.П. Заболевания суставов. Диагностика и лечение. – Н. Новгород: Изд-во НГМИ, 1994. – 180 с.
4. Окозов А.Н., Базеко Н.П. Деформирующий остеоартроз. – М.: Мед. лит., 2003. – 160 с.

5. Пшетаховский И.Л. Артрозы: клиника, диагностика, лечение и реабилитация. – Одесса: Астропринт, 2004. – С. 287.

6. Рогозникова К.А. Остеоартроз. Как сохранить подвижность суставов. – СПб.: ИГ «Весь», 2006. – 128 с.

7. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений. Анализ походки. – Иваново: Изд-во НПП «Стимул», 1996. – 344 с.

8. Сорока Н.Ф., Ягур В.Е. Клиническое исследование суставов при ревматических заболеваниях: рук. для врачей. – Минск.: Беларусь, 2006. – 447 с.

9. Шапиро К.И. Статистика повреждений и заболеваний коленного сустава. – Л., 1981. – С. 3–6.

10. Щуров В.А., Сазонова Н.В. Патогенез возрастного увеличения артериального давления у больных с остеоартрозом // Физиология человека. – 2009. – Т. 35. – № 5. – С. 83–87.

11. Щуров В.А. Методика оценки сократительной способности мышц голени у больных женского пола с заболеваниями опорно-двигательной системы // Гений ортопедии. – 2003. – № 3. – С. 72–75.

12. Щуров В.А. Сократительная способность мышц бедра у детей и подростков с заболеваниями опорно-двигательной системы // Гений ортопедии. – 2003. – № 4. – С. 1–4.

References

1. Internal Medicine: a textbook in 2 volumes ed. A.I. Martynov [et al.] 3rd ed., Rev. M.: GEOTAR Media, 2005. Vol. 2. pp. 814–822.

2. Kozel N.P., Malczewski V.A. The prevalence and incidence of OA // Integrated rehabilitation for patients with diseases of the musculoskeletal system. Tyumen, 2003. pp. 18–21.

3. Meshkov A.P. Diseases of the joints. Diagnosis and treatment. Nizhny Novgorod Univ NGMI, 1994. 180 p.

4. Okorokov A.N., Bazeko N.P. Deforming osteoarthritis // M.: Med. lit., 2003. 160 p.

5. Pshetahovsky I.L. Arthroses: clinical features, diagnosis, treatment and rehabilitation // Odessa: Astroprint 2004. P. 287.

6. Rogoznikova K.A. Osteoarthritis. How to maintain joint mobility. St. Petersburg: IG «Ves», 2006. 128 p.

7. Skvortsov D.V. Clinical analysis of movements. Gait analysis. Publ NPC «Stimulus». Ivanovo, 1996. 344 p.

8. Soroka N.F., Yagur V.E. Clinical examination of the joints in rheumatic diseases: Hands. for doctors // Minsk: Belarus, 2006. 447 p.

9. Shapiro K.I. Statistics of injuries and diseases of the knee // L. 1981. pp. 3–6.

10. Schurov V.A., Sazonova N.V. Pathogenesis of age-related increase in blood pressure in patients with osteoarthritis // Human Physiology. 2009. T. 35. Number 5. pp. 83–87.

11. Schurov V.A. Methods of assessing the contractile ability of the leg muscles in female patients with diseases of the musculoskeletal system // The Genius of Orthopaedics, 2003. no. 3. pp. 72–75.

12. Schurov V.A. Contractile ability of the muscles of the hip in children and adolescents with disorders of the musculoskeletal system // The Genius of Orthopaedics, 2003. no. 4. pp. 1–4.

Рецензенты:

Речкалов А.В., д.б.н., профессор, проректор по научной работе, ФГБОУ ВПО «Курганский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, г. Курган;

Чегуров О.К., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патологии суставов, ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ, г. Курган.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014

УДК 616.5+616.006

ПРОБЛЕМЫ ПОИСКА И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

¹Малишевская Н.П., ²Соколова А.В., ³Демидов С.М.

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, e-mail: orgotdel_2008@mail.ru;

²Клиника «Уральская», Екатеринбург, e-mail: baden-ekb@yandex.ru;

³Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

Новообразования кожи являются самыми часто встречающимися опухолями у человека, и около 10% из них являются злокачественными. Наиболее агрессивной и тяжелой по последствиям злокачественной опухолью кожи является меланома. Сложность визуальной диагностики и отсутствие скринингового абсолютно надежного метода у таких пациентов приводят как к гипердиагностике и увеличению необоснованной хирургической активности, так и гиподиагностике, выявлению меланомы на поздних стадиях опухолевого процесса. Ценным неинвазивным методом диагностики меланомы является исследование опухолевых биомаркеров в периферической крови. В обзоре представлено текущее состояние проблемы поиска и клинического применения биомаркеров в дифференциальной диагностике меланомы кожи и определения риска ее метастазирования. Представлены данные о наиболее изученных биомаркерах меланомы (лактатдегидрогеназе, иммуноглобулине CD44, группе белков S100, сосудистом эндотелиальном факторе роста VEGF), оценены их перспективы и недостатки. Освещены перспективные направления разработок, в том числе использование панелей маркеров и белковых паттернов (методы SELDI и MALDI), обсуждены возможности включения маркеров в комплексные диагностические алгоритмы.

Ключевые слова: меланома, диагностика, скрининг, биомаркеры, протеомный анализ

PROBLEMS OF SEARCH AND CLINICAL APPLICATION OF BIOMARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SKIN MELANOMA

¹Malishevskaya N.P., ²Sokolova A.V., ³Demidov S.M.

¹Federal State Budgetary Institution «Ural Research Institute of Dermatology, Venerology and Immunopathology», the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, e-mail: orgotdel_2008@mail.ru;

²Klinika «Uralskaya», Yekaterinburg, e-mail: baden-ekb@yandex.ru;

³Ural State Medical University, Yekaterinburg

Skin neoplasm is the most frequent tumor in humans, and about 10% of them are malignant. Melanoma is the most aggressive and severe in consequences for skin cancer. The complexity of visual diagnosis and lack of absolutely reliable screening method in these patients may lead to both overdiagnosis and increase in unjustified surgical activity, and underdiagnosis, detection of melanoma in the late stages of cancer. The study of tumor biomarkers in peripheral blood is a valuable noninvasive technique for diagnosing melanoma. Current state of the problem of search and clinical application of biomarkers in the differential skin melanoma diagnosis and determining the risk of metastasis is presented in the review. The data on the most studied biomarkers of melanoma (LDH immunoglobulin CD44, group of proteins S100, vascular endothelial growth factor VEGF) are given and their prospects and disadvantages are assessed. Potential areas of development, including the use of panels of markers and protein patterns (methods SELDI and MALDI) are highlighted. The possibility of including markers in complex diagnostic algorithms is discussed in the review.

Keywords: melanoma, diagnosis, screening, biomarkers, proteomic analysis

Новообразования кожи являются самыми часто встречающимися опухолями у человека. Доля эпителиальных новообразований кожи превышает 60% в структуре всех опухолей, причем потенциально опасная с точки зрения малигнизации доля эпителиальных опухолей достигает 30%, а истинных злокачественных опухолей – более 10% [4].

Злокачественные новообразования кожи постепенно выходят на лидирующие позиции в структуре онкопатологии в России, ряде европейских стран и США [3, 40]. Оценивается, что ежегодно раком кожи

в России заболевают примерно 32 человека на 100000 населения [2].

Высокий риск малигнизации новообразований кожи наряду с их значительной распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости создает существенную проблему как для врачей первичного звена, поскольку в подобных условиях сложно избежать гипердиагностики и своевременно выявить малигнизацию на ранних стадиях.

Из всех злокачественных новообразований кожи наиболее агрессивной, сложной для диагностики и тяжелой по своим

последствиям является меланома кожи. Существует значительная потребность в неинвазивном методе диагностики меланомы, который бы позволял выявлять ее на ранних стадиях. «Идеальный» метод должен также давать оценку риска и прогноза для каждого конкретного случая и быть применим в массовых условиях.

Место биомаркеров в существующей системе диагностики меланомы

Существующие неинвазивные методы, направленные на выявление циркулирующих опухолевых клеток [39], являются высокочувствительными для выявления пациентов с высоким риском метастазирования, но их клиническая применимость и чувствительность в плане скрининга на меланому ранних стадий является предметом многочисленных научных дискуссий [8]. В первую очередь это связано с тем, что в настоящее время не существует маркера, который бы однозначно определял меланому на всех стадиях процесса, и особенно сложен в этом плане выбор метода для скрининговых целей. Перспективным представляется подбор панели маркеров и/или методов, которые бы позволяли в совокупности дать высокочувствительный и высокоспецифичный метод диагностики [32, 33].

Текущая система диагностики и стадирования опухолевого процесса (использование показателя Бреслоу, индекса митоза, наличия изъязвлений, метастазов и т.п.) в целом приводит к тому, что в одну клиническую группу попадают пациенты с разным прогнозом и особенностями течения опухолевого процесса. С точки зрения лечебной тактики это ведет к применению агрессивного подхода к хирургическому и адъювантному лечению в популяции в целом, что подвергает большее число пациентов побочным эффектам лечения [36].

Клинический потенциал определения биомаркеров злокачественных новообразований кожи распространяется на все стадии опухолевого процесса. Изменения белкового спектра при переходе от меланоцита к атипии и дисплазии можно использовать для диагностики либо для скрининга пациентов с факторами риска. Белки, которые связаны непосредственно с метаболизмом опухолевой клетки, можно использовать для уточнения стадии и типа опухолевого процесса, для определения риска рецидива и подбора лечебной тактики [12].

Некоторые клеточные маркеры (например, S100, MART-1 и gp100/HMB45) используются для дифференциальной диагностики меланомы и других типов злокачественных новообразований [35].

В большом количестве исследований геномным или иммуногистохимическим методом были выявлены разнообразные биомаркеры, повышенная экспрессия которых связана с неблагоприятным исходом [12, 33, 36]. Последние включают супрессоры, онкогены и трансдукторы (p16, PTEN, EGFR, c-KIT, c-мус, bcl-6, HER3), белки клеточного цикла (Ki67, циклины A, B, D, E, p21, геминин, PCNA), регуляторы апоптоза (bcl-2, bax, Bak, ING3, ING4), белки клеточной адгезии и подвижности (P, E и N-кадгерин, бета-катенин, бета1 и бета3 интегрин, матриксные металлопротеиназы и другие белки (Hsp90, RGS1, NCOA3, MCM4, MCM6) [17, 44].

Существует также несколько серологических маркеров, связанных с неблагоприятным прогнозом заболевания, включая антигены дифференцировки (S100B, MIA, тирозиназа), факторы ангиогенеза (эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов (BFGF), ИЛ-8), молекулы клеточной адгезии и подвижности (sICAM1, sVCAM, MMP-1, MMP-9), цитокины (ИЛ-6, ИЛ-10, рецепторы к ИЛ-2 (sIL2-2R)) и прочие молекулы (иммунный комплекс TA90, YKL-40) [17, 24, 33].

Фундаментальные исследования подвели теоретическую основу для вышеописанного использования биомаркеров, но в клинической практике они не нашли достаточного применения. Это определяет необходимость поиска новых и применения уже известных биомаркеров для диагностики меланомы на ранних стадиях опухолевого процесса.

Из прогностических факторов наиболее сильным является лактатдегидрогеназа (ЛДГ), уровень которой коррелирует с опухолевой нагрузкой при запущенных процессах. ЛДГ также служит сильнейшим независимым прогностическим фактором для меланомы IV стадии [11]. Это единственный биомаркер, включенный в широко используемую систему стадирования меланомы Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [9], однако значение уровня ЛДГ у пациентов с более ранней стадией процесса весьма ограничено, в том числе в плане рутинного наблюдения над пациентами, у которых не выявлялось гистологических следов опухоли после хирургического вмешательства [36].

Определенную роль в диагностике меланомы играет суперсемейство иммуноглобулинов, относящееся к молекулам клеточной адгезии, из которых наиболее важным представляется CD44 – мембранный гликопротеин, имеющий клеточный

рецептор к гиалуроновой кислоте. Он экспрессируется на поверхности лейкоцитов и эритроцитов и определяет возможность адгезии лимфоцитов к эндотелию, таким образом включаясь в процессы взаимодействий «клетка – клетка» и «клетка – субстрат». Экспрессия CD44 на поверхности опухолевой клетки может потенциально повлиять на адгезию лейкоцитов и изменить иммунный ответ организма на опухоль. Наличие CD44 на опухолевых клетках позволяет им мигрировать сквозь стенку венул или лимфатических капилляров, то есть распространяться по организму [24].

CD44 существует в стандартной форме (CD44std) и 10 изоформах [41]. В исследовании с участием 292 пациентов с I стадией меланомы значительное снижение экспрессии CD44std было выявлено у всех пациентов, причем снижение CD44 достоверно и независимо коррелировало со снижением выживаемости [22], что также подтверждается данными независимых исследований [45]. Изменениям подвергается преимущественно CD44std, при этом изоформы v5, v6 и v10 существенно не меняются [38]. Изучение данного маркера потенциально перспективно, так как его изменения выявляются на самых ранних стадиях.

Среди биомаркеров для диагностики меланомы кожи в современных публикациях обсуждается роль белков S100, представляющих группу низкомолекулярных протеинов с кислой реакцией, участвующих во множестве клеточных функций. Среди внутриклеточных функций белков S100 – фосфорилирование, факторы транскрипции, ферментная активность, регуляция обмена кальция, а также регулирование белков цитоскелета. Внеклеточные функции группы S100 включают хемоаттракцию лейкоцитов, активацию макрофагов, регулирование клеточной пролиферации, что связывает эти белки с такими процессами, как воспаление и карциногенез [37].

Несколько белков S100 регулируют обмен p53 и апоптоз; некоторые выполняют роль опухолевых промоторов, некоторые – супрессоров. Вариант S100B широко распространен как в нормальных тканях [46], так в различных опухолевых тканях, включая меланому [25]. Этот белок широко используется как тканевый иммуногистохимический маркер в диагностике злокачественной меланомы. Показано, что S100B напрямую взаимодействует с белком p53 – супрессором образования злокачественных опухолей, подавляя его функцию и провоцируя тем самым онкогенез меланомы [23].

Данные об экспрессии S100B в клеточных линиях меланомы человека и возмож-

ность его использования в качестве дополнительного диагностического критерия меланомы имеются в различных публикациях с 80-х годов XX века [13, 16, 18, 21]. В 1988 году у 9 из 11 пациентов с метастатической меланомой были выявлены крайне высокие уровни S100B [13], что подтверждалось в нескольких более поздних исследованиях, в которых было показано, что сывороточный уровень S100B коррелировал с клинической стадией у пациентов со злокачественной меланомой, при этом самый высокий уровень белка наблюдался при диссеминированном процессе [21]. В исследовании с участием 126 пациентов [18] было выявлено, что концентрация S100B в сыворотке была нормальной у всех здоровых добровольцев и у пациентов с доброкачественными новообразованиями кожи, но была повышена у 1,3; 8,7 и 73,9% пациентов со злокачественной меланомой I/II, III и IV стадии соответственно. Учитывая низкий удельный вес больных с повышенной концентрацией S100B в сыворотке на ранних стадиях меланомы, S100B в настоящее время не считается оптимальным вариантом маркера для скрининга или выявления ранних стадий заболевания [8]. В множестве публикаций указывается, что высокий уровень S100B коррелирует с более агрессивным течением заболевания и сниженной выживаемостью, что делает его ценным прогностическим маркером [6, 20]. Так, в 2008 году были опубликованы данные мета анализа [28] исследований, посвященных прогностическому значению S100B. Авторы проанализировали 22 исследования, охвативших в общей сложности 3393 пациента с различными стадиями злокачественной меланомы, и обнаружили, что наличие повышенного уровня S100B в сыворотке предвещает снижение выживаемости (отношение опасности 2,23 (95% ДИ: 1,92-2,58)). Была выявлена корреляция между уровнем S100B в сыворотке и уровнем инвазии опухоли по Бреслоу, который является доказанным прогностическим фактором меланомы. В случаях, когда концентрация S100B в сыворотке превышала 0,22 мкг/л, а показатель Бреслоу был больше 4 мм, чувствительность выявления диссеминированного процесса составляла 91%, а специфичность – 95%, что позволяет у таких пациентов почти однозначно определить прогноз в момент диагностики [6].

Определение уровня S100B также позволяет эффективно мониторировать процесс лечения пациентов с меланомой, причем повышение уровня связано с прогрессированием заболевания, а снижение – с регрессом [10, 18]. Вероятность насту-

пления ремиссии или просто стабилизации заболевания была существенно ниже у пациентов с повышенным уровнем S100B по сравнению с теми, у кого уровень маркера был в норме или повышен незначительно [19]. В этом же исследовании было показано, что для мониторинга эффективности лечения S100B значительно более важен, чем ЛДГ.

К сожалению, есть серьезные ограничения, лимитирующие внедрение S100B в рутинную клиническую тактику обследования и лечения пациентов со злокачественной меланомой. Во-первых, повышение S100B недостаточно специфично, поскольку повышение уровня циркулирующего S100B также наблюдается при заболеваниях печени и почек, метастазах различных опухолей в печень, а также при разнообразных воспалительных и инфекционных заболеваниях [29]. Во-вторых, доказательств использования S100B в качестве прогностического фактора ограничены исследованиями на небольших выборках и среди пациентов с разными стадиями меланомы, и поэтому при многофакторном анализе его значимость теряется. Даже авторы мета анализа [28] сделали вывод, что в исследованиях S100B отмечается большое разнообразие аналитических методов и выбор различных пороговых значений. Это привело к тому, что в исследованиях, проведенных в разных странах, значение S100B интерпретируется по-разному, например, в США его использование весьма ограничено [12, 43], а в некоторых странах Евросоюза он уже широко используется в клинической практике [8, 15].

В настоящее время ведется активная разработка и других белков семейства S100. Например, в исследовании по сравнению экспрессии маркеров группы S100 при злокачественной меланоме и периневральных опухолях [31] было выявлено, что белки S100A1, S100A2 и S100A6 экспрессируются при доброкачественных периневральных опухолях и меланоме в разной степени, что позволяет их использовать в совокупности для дифференциальной диагностики. В связи с небольшим числом таких работ и их узкой направленностью клиническая применимость их результатов пока что неясна, однако не вызывает сомнения то, что группа белков S100 перспективна в плане изучения вопросов дифференциальной диагностики у пациентов с меланомой.

В 2009 году были описаны иммуносупрессивные свойства опухолевого микроокружения меланомы [30]. В центре предложенной авторами концепции – поляризация иммунной системы в направлении состояния «хронического воспаления», обуслов-

ленного постоянной продукцией иммунных медиаторов опухолевыми клетками и окружающими иммунными клетками [26]. С меланомой поздних стадий связано повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), при этом также выявляются негативные иммунные эффекты – нарушение функции дендритических клеток, повышение уровня цитокинов TN2 (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13) и снижение уровня цитокинов TN1 (ИЛ-2, трансформирующий фактор роста β и интерферон γ) [7].

Эти изменения приводят к снижению иммунного ответа, что в свою очередь ведет к подавлению спонтанного противоопухолевого иммунитета. Антагонисты сосудистого эндотелиального фактора роста могут способствовать улучшению функции дендритических клеток, запуская тем самым механизм противоопухолевого ответа [30]. В исследовании по изучению ценности VEGF в качестве прогностического маркера [42] был выявлен повышенный уровень VEGF, ангиогенина, основного фактора роста фибробластов (bFGF) и ИЛ-8 у пациентов с меланомой по сравнению со здоровыми добровольцами. Многофакторный анализ показал, что VEGF, bFGF и ИЛ-8 являются независимыми предикторами общей выживаемости, при этом VEGF и ИЛ-8 были независимыми предикторами безрецидивной выживаемости. В плане наблюдения над пациентами с меланомой у VEGF была низкая чувствительность (57,1%), специфичность (78%) и положительная прогностическая ценность (34,5%), хотя отрицательная прогностическая ценность была около 90% [34].

Перспективные направления для разработки

Вышеизложенный анализ публикаций свидетельствует о том, что ни один маркер по отдельности не является достаточно значимым в качестве диагностического критерия, поэтому следующим этапом исследований стало изучение экспрессии генов у отдельных пациентов с меланомой, чтобы понять на молекулярном уровне основы опухолеобразования [33]. Однако у геномных исследований есть серьезные ограничения. Во-первых, активность транскрипции дает лишь грубую оценку уровня экспрессии белка в связи с нестабильностью мРНК (особенно в опухолевых клетках). Во-вторых, многие белки проходят посттрансляционные изменения, которые влияют на их функцию. В третьих, одна и та же мРНК может в итоге определять наличие нескольких белков из-за неоднозначного посттрансляционного разделения белков и/или их дальнейших модификаций [33].

Учитывая эти многочисленные проблемы, протеомное профилирование в настоящее время получает все большую популярность среди исследователей, поскольку позволяет лучше изучить процесс образования опухоли. При протеомном анализе изучаются собственно экспрессируемые белки, а не кодирующие их гены [43, 44].

Анализ паттернов экспрессии белков в плазме поможет получить уникальную «подпись» практически любого патологического процесса. В клинической протеомике используется широкий спектр технологий: лазерная захватывающая микродиссекция, комбинация методов 2D-электрофореза и масс-спектрометрии (MALDI), белок-микрочиповые технологии (SELDI), биосенсорные технологии. В области дерматологии поиск специфических биомаркеров направлен на исследование опухолевого роста, аутоиммунных заболеваний, специфики воздействия УФ-излучения на кожу [1].

По мнению авторов, перспективным является исследование образцов плазмы пациентов с меланомой методом MALDI-TOF [27] с применением белковых чипов и искусственных нейронных сетей. При использовании данного метода стадия заболевания была корректно определена в 88% образцов. При анализе самых высоких пиков в паттерне было выявлено, что сывороточный амилоид А (SAA) является самым значимым из прогностических факторов [14]. При исследовании опухолевых клеток меланомы выявлено, что SAA способен усиливать продукцию иммуносупрессорными нейтрофилами, находящимися в опухоли, интерлейкина-10, подавляющего клеточный иммунитет. По-видимому, приобретенная путем мутагенеза способность опухолевых клеток продуцировать сывороточный амилоид А увеличивает их сопротивляемость Т-клеточному иммунитету за счет активации иммуносупрессорных гранулоцитов [5].

Одним из основных недостатков протеомного анализа в чистом виде является то, что 97% белков в плазме относятся к одной из 7 основных групп провоспалительных белков, и маловероятно получение высоких прогностических индексов [27, 43].

С другой стороны, исследования по выявлению паттернов методом SELDI и MALDI нацелены не на определение какого-то определенного белка, а на выявление отклонений в паттерне экспрессии белков. В доступной литературе мы не нашли работ по выявлению протеомных паттернов для ранней диагностики меланомы, но разработки в этом направлении представляются весьма перспективными.

Заключение

В настоящее время изучено огромное количество биомаркеров, предназначенных для диагностики и прогнозирования злокачественной меланомы кожи. К сожалению, обширные фундаментальные исследования до сих пор имеют ограниченную практическую применимость по различным причинам – начиная от недостаточно высоких операционных характеристик самого метода (низкая чувствительность и/или специфичность) и заканчивая сугубо организационными моментами (длительность и/или дороговизна исследования).

Решение проблемы неинвазивной диагностики ранней меланомы, включая скрининг, возможно с применением комплексного подхода, реализация которого повышается с внедрением технологий компьютерной обработки информации в повседневную практику. Создание диагностического алгоритма, учитывающего описанные выше протеомные профили, а также данные других неинвазивных методов (модификаций дерматоскопии, в том числе спектрофотометрического интрадермального анализа новообразований кожи) и данные анамнеза пациента, позволило бы преодолеть недостатки, свойственные применению только одного метода, выявлять меланому кожи на ранних стадиях и определить возможность индивидуального прогнозирования рисков и течения опухолевого процесса.

Список литературы

1. Братцева Е.В. Протеомные исследования в дерматологии // Тезисы X Всероссийского съезда дерматовенерологов. – Москва, 2008. [Bratseva E.V. Proteomnie issledovaniya v dermatologii // Tezisi X vserossiyskogo s'ezda dermatovenerologov. Moskva, 2008].
2. Жвиташвили Ю.Б. Рак кожи. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости: Всероссийский журнал врача общей практики. – 2007. – № 4. – С. 91–99. [Givtashvili U.B. Rak kogi. // Novie S.-Petersburg vrachebnie vedomosti: Vserossiyskiy jurnal vracha obschey praktiki. – 2007. – № 4. – P. 91–99.]
3. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. – 2012. – С. 260. [Zlokachestvennye zabolovaniya v Rossii v 2010 godu. Pod red. Chissova V.I., Starinskogo V.V., Petrovoy G.V. Moskva: FGBU «MNI OI Gertsena» Minzdravsotsrazvitiya Rossii, – 2012. – P. 260].
4. Капустина О. Г. Диагностика и оптимизация лечения новообразований кожи в амбулаторной практике дерматолога: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С. 23. [Kapustina O.G. Diagnostika i optimizatsiya lecheniya novoobrazovaniy kogi v ambulatornoy praktike dermatologa: avtoreff. ... diss. kand. med. nauk. – Moskva, 2009. – P. 23].
5. Мошковский С.А. Почему клетки злокачественных опухолей продуцируют белок острой фазы сывороточный амилоид А? // Биохимия. – 2012. – № 4. – С. 433–436. [Moshkovskiy S.A. pochemu kletki zlokachestvennih opuholey]

- produktiruyut belok ostroy fazi sivorotochniy amiloid A? // *Biohimiya*. – 2012. – 4. – P. 433–436].
6. Abraha H.D., Fuller L.C., Du Vivier A.W., Higgins E.M., Sherwood R.A. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma // *Br J Dermatol*. – 1997. – № 137(3). – P. 381–385.
 7. Alfaro C., Suarez N., Gonzalez A. Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic cell differentiation from monocytes // *Br J Cancer*. – 2009. – № 100(7). – P. 1111–1119.
 8. Arenberger P. Current approaches in melanoma screening // *Melanoma Research*. – 2010. – № 20. – P. e17.
 9. Balch C. M., Gershenwald J.E. Seng-Jaw S. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – № 36(27). – P. 6199–6206.
 10. Bottoni U., Izzo P., Richetta A. S100 serum level: a tumour marker for metastatic melanoma // *Melanoma Res*. – 2003. – № 13(4). – P. 427–429.
 11. Deichmann M., Benner A., Bock M. S100-beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive – American joint committee on cancer stage IV melanoma // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – № 17(6). – P. 1891–1896.
 12. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M., Jost L., Pentheroudakis G. Melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. – 2010. – № 21(5). – P. v194–v197.
 13. Fagnart O.C., Sindic C.J., Laterre C. Particle counting immunoassay of S100 protein in serum: possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system // *Clin Chem*. – 1988. – № 34(7). – P. 1387–1391.
 14. Findeisen P., Zapatka M., Peccerella T. Serum amyloid A as a prognostic marker in melanoma identified by proteomic profiling. *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – № 27(13). – P. 2199–2208.
 15. Garbe C., Schadendorf D., Stolz W. Short German guidelines: malignant melanoma // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2008. – № 6(1). – P. S9–S15.
 16. Gaynor R., Herschman H.R., Irie R., Jones P., Morton D., Cochran A. S100 protein: a marker for human malignant melanomas? // *Lancet*. – 1981. – № 1 (8225). – P. 869–871.
 17. Gogas H., Eggermont A.M.M., Hauschild A. Biomarkers in melanoma // *Annals of Oncology*. – 2009. – № 20 Supl 6. – P. vi8–vi13.
 18. Guo H.B., Stoffel-Wagner B., Bierwirth T., Mezger J., Klingmüller D. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma // *Eur J Cancer*. – 1995. – № 31A(11). – P. 1898–1902.
 19. Hamberg A.P., Korse C.M., Bonfrer J.M., de Gast G.C. Serum S100B is suitable for prediction and monitoring of response to chemoimmunotherapy in metastatic malignant melanoma // *Melanoma Res*. – 2003. – № 13(1). – P. 45–49.
 20. Hauschild A., Engel G., Brenner W. S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology*. – 1999. – № 56(4). – P. 38–44.
 21. Henze G., Dummer R., Joller-Jemelka H.I., Boni R., Burg G. Serum S100: a marker for disease monitoring in metastatic melanoma // *Dermatology*. – 1997. – № 194(3). – P. 208–212.
 22. Karjalainen J.M., Tammi R.H., Eskelinen M.J., Agren U., Parkkinen J. et al. Reduced level of CD44 and hyaluronan associated with unfavorable prognosis in clinical stage I cutaneous melanoma // *American Journal of Pathology*. – 2000. – № 157(3). – P. 957–965.
 23. Lin J., Yang Q., Wilder P.T., Carrier F., Weber D.J. The calcium-binding protein S100B down-regulates p53 and apoptosis in malignant melanoma // *J Biol Chem*. – 2010. – P. 27487–27498.
 24. Liu S., Kirschmeier P., Simon J., Seidel-Dugan C.; Puhlmann M. Prognostic and predictive molecular markers in cutaneous malignant melanoma: the first step toward personalized medicine. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2008. – 6(4). – P. 272–294.
 25. Maelandsmo G.M., Florenes V.A., Mellingsaeter T., Hovig E., Kerbel R.S., Fodstad O. Differential expression patterns of S100A2, S100A4 and S100A6 during progression of human malignant melanoma // *International Journal of Cancer*. – 1997. – № 74(4). – P. 464–469.
 26. Mansfield A.S., Holtan S.G., Grotz T.E. Regional immunity in melanoma: immunosuppressive changes precede nodal metastasis. *Mod Pathol*. – 2011. – № 4(24). – P. 487–494.
 27. Mian S., Ugurel S., Parkinson E. Serum proteomic fingerprinting discriminates between clinical stages and predicts disease progression in melanoma patient // *J Clin Oncol*. – 2005. – № 23(22). – P. 5088–5098.
 28. Mocellin S., Zavagno G., Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *International Journal of Cancer*. – 2008. – № 123(10). – P. 2370–2376.
 29. Molina R., Navarro J., Filella X., Castel T., Ballesta A.M. S-100 protein serum levels in patients with benign and malignant diseases: false-positive results related to liver and renal function // *Tumour Biol*. – 2002. – № 23(1). – P. 39–44.
 30. Nevala W.K., Vachon C.M., Leontovich A.A., Scott C.G., Thompson M.A., Markovic S.N. Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma // *Clin Cancer Res*. – 2009. – № 15(6). – P. 1931–1939.
 31. Nonaka D., Chiriboga L., and Rubin B.P. Differential expression of S100 protein subtypes in malignant melanoma, and benign and malignant peripheral nerve sheath tumors // *J Cutan Pathol*. – 2008. – № 35(11). – P. 1014–9.
 32. Ohsie S.J., Sarantopoulos G.P., Cochran A.J., Binder S.W. Immunohistochemical characteristics of melanoma // *J Cutan Pathol*. – 2008. – № 35(5). – P. 433–44.
 33. Palmer S.R., Erickson L.A., Ichetovkin I., Knauer D.J., Markovic S.N. Circulating Serologic and Molecular Biomarkers in Malignant Melanoma. *Mayo Clin Proc*. – October 2011. – № 86(10). – P. 981–990.
 34. Pelletier F., Bermont L., Puzenat E. Circulating vascular endothelial growth factor in cutaneous malignant melanoma // *Br J Dermatol*. – 2005. – № 152(4). – P. 685–689.
 35. Rothberg B.E., Moeder C.B., Kluger H., Halaban R., Elder D.E., Murphy G.F. et al. Nuclear to non-nuclear Pmel17/gp100 expression (HMB45 staining) as a discriminator between benign and malignant melanocytic lesions // *Mod Pathol*. – Sep 2008. – № 21(9). – P. 1121–1129.
 36. Sabel M.S., Liu Y., Lubman D. M. Proteomics in Melanoma Biomarker Discovery // *International Journal of Proteomics*. – 2011. – № 2011. – P. 1–8.
 37. Salama I., Malone P.S., Mihaimeed F., Jones J.L. A review of the S100 proteins in cancer // *Eur J Surg Oncol*. – 2008. – № 34(4). – P. 357–364.
 38. Schaidt H., Rech-Weichselbraun I., Richtig E. et al. Circulating adhesion molecules as prognostic factors for cutaneous melanoma // *Journal of American Academy of Dermatology*. – 1997. – № 36(2 Pt 1). – P. 209–13.
 39. Steen S., Nemunaitis J., Fisher T., Kuhn J. Circulating tumor cells in melanoma: a review of the literature and description of a novel technique // *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. – 2008. – № 21(2). – P. 127–132.
 40. Stern R.S. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model // *Arch Dermatol*. – 2010. – № 3(146). – P. 279–82.
 41. Sy M. S., Mori H., Liu D. CD44 as a marker in human cancers // *Current Opinion in Oncology*. – 1997. – № 9(1). – P. 108–112.
 42. Ugurel S., Rappl G., Tilgen W., Reinhold U. Increased serum concentration of angiogenic factors in malignant melanoma patients correlates with tumor progression and survival // *J Clin Oncol*. – 2001. – № 19(2). – P. 577–583.

43. Ugurel S., Utikal J., Becker J.C. Tumor biomarkers in melanoma // *Cancer Control*. – 2009. – № 16(3). – P. 219–224.

44. Utikal J., Schadendorf D., Ugurel S. Serologic and immunohistochemical prognostic biomarkers of cutaneous malignancies // *Archives of Dermatological Research*. – 2007. – № 298(10). – P. 469–477.

45. Yasasever V., Tas F., Duranyildiz D. et al. Serum levels of the soluble adhesion molecules in patients with malignant melanoma // *Pathol Oncol Res*. – 2000. – № 6(1). – P. 42–45.

46. Zimmer D.B., Cornwall E.H., Landar A., Song W. The S100 protein family: history, function, and expression // *Brain Res Bull*. – 1995. – № 37(4). – P. 417–429.

References

1. Bratseva E.V. Proteomnie issledovaniya v dermatologii // Tezisi X vserossiyskogo siezda dermatovenerologov. Moskva, 2008.

2. Givtashvili U.B. Rak kogi. // Novie S.-Petersburg vrachebnie vedomosti: Vserossiyskiy jurnal vracha obschey praktiki. 2007. 4. pp. 91–95.

3. Zlokacheshvennie zabolevaniya v Rossii v 2010 godu. Pod red. Chissova V.I., Starinskogo V.V., Petrovoy G.V. Moskva: FGBU «MNI OI Gertsena» Minzdravsotsrazvitiya Rossii. 2012. pp. 260.

4. Kapustina O.G. Diagnostika i optimizatsiya lecheniya novoobrazovaniy kogi v ambulatornoy praktike dermatologa: avtoreff. ...diss. kand. med. nauk. Moskva, 2009. pp. 23.

5. Moshkovskiy C.A. pochemu kletki zlokachestvennih opuholey produtsiruyut belok ostroy fazi sivorotochniy amiloid A? // *Biohimiya*. 2012. 4. pp. 433–436.

6. Abraha H.D., Fuller L.C., Du Vivier A.W., Higgins E.M., Sherwood R.A. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 1997; 137(3): 381–385.

7. Alfaro C., Suarez N., Gonzalez A. Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic cell differentiation from monocytes. *Br J Cancer*. 2009; 100 (7): 1111–1119.

8. Arenberger P. Current approaches in melanoma screening. *Melanoma Research*. 2010; 20: e17.

9. Balch C. M., Gershenwald J.E. Seng-Jaw S. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 36(27): 6199–6206.

10. Bottoni U., Izzo P., Richetta A. S100 serum level: a tumour marker for metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2003; 13(4): 427–429.

11. Deichmann M., Benner A., Bock M. S100-beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive – American joint committee on cancer stage IV melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17(6): 1891–1896.

12. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M., Jost L., Pentheroudakis G. Melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010; 21(5): v194–v197.

13. Fagnart O.C., Sindic C.J., Laterre C. Particle counting immunoassay of S100 protein in serum: possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *Clin Chem*. 1988; 34(7): 1387–1391.

14. Findeisen P., Zapatka M., Peccerella T. Serum amyloid A as a prognostic marker in melanoma identified by proteomic profiling. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(13): 2199–2208.

15. Garbe C., Schadendorf D., Stolz W. Short German guidelines: malignant melanoma. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2008; 6(1): S9–S15.

16. Gaynor R., Herschman H.R., Irie R., Jones P., Morton D., Cochran A. S100 protein: a marker for human malignant melanomas? *Lancet*. 1981; 1 (8225): 869–871.

17. Gogas H., Eggermont A.M.M., Hauschild A. Biomarkers in melanoma. *Annals of Oncology*. 2009; 20 Supl 6: vi8–vi13.

18. Guo H.B., Stoffel-Wagner B., Bierwirth T., Mezger J., Klingmüller D. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 1995; 31A(11): 1898–1902.

19. Hamberg A.P., Korse C.M., Bonfrer J.M., de Gast G.C. Serum S100B is suitable for prediction and monitoring of response to chemoimmunotherapy in metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2003; 13(1): 45–49.

20. Hauschild A., Engel G., Brenner W. S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology*. 1999; 56(4): 38–44.

21. Henze G., Dummer R., Joller-Jemelka H.I., Boni R., Burg G. Serum S100: a marker for disease monitoring in metastatic melanoma. *Dermatology*. 1997; 194(3): 208–212.

22. Karjalainen J.M., Tammi R.H., Eskelinen M.J., Agren U., Parkkinen J. et al. Reduced level of CD44 and hyaluronan associated with unfavorable prognosis in clinical stage I cutaneous melanoma. *American Journal of Pathology*. 2000; 157(3): 957–965.

23. Lin J., Yang Q., Wilder P.T., Carrier F., Weber D.J. The calcium-binding protein S100B down-regulates p53 and apoptosis in malignant melanoma. *J Biol Chem*. 2010; 285(35): 27487–27498.

24. Liu S., Kirschmeier P., Simon J., Seidel-Dugan C.; Puhlmann M. Prognostic and predictive molecular markers in cutaneous malignant melanoma: the first step toward personalized medicine. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2008; 6(4): 272–294.

25. Maelandsmo G.M., Florenes V.A., Mellingsaeter T., Hovig E., Kerbel R.S., Fodstad O. Differential expression patterns of S100A2, S100A4 and S100A6 during progression of human malignant melanoma. *International Journal of Cancer*. 1997; 74(4): 464–469.

26. Mansfield A.S., Holtan S.G., Grotz T.E. Regional immunity in melanoma: immunosuppressive changes precede nodal metastasis. *Mod Pathol*. 2011; 4(24): 487–494.

27. Mian S., Ugurel S., Parkinson E. Serum proteomic fingerprinting discriminates between clinical stages and predicts disease progression in melanoma patient. *J Clin Oncol*. 2005; 23(22): 5088–5098.

28. Mocellin S., Zavagno G., Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2008; 123(10): 2370–2376.

29. Molina R., Navarro J., Filella X., Castel T., Ballesca A.M. S-100 protein serum levels in patients with benign and malignant diseases: false-positive results related to liver and renal function. *Tumour Biol*. 2002. 23(1): 39–44.

30. Nevala W.K., Vachon C.M., Leontovich A.A., Scott C.G., Thompson M.A., Markovic S.N. Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(6): 1931–1939.

31. Nonaka D., Chiriboga L., and Rubin B.P. Differential expression of S100 protein subtypes in malignant melanoma, and benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Cutan Pathol*. 2008; 35(11): 1014–9.

32. Ohsie S.J., Sarantopoulos G.P., Cochran A.J., Binder S.W. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol*. May 2008; 35(5): 433–44.

33. Palmer S.R., Erickson L.A., Ichetovkin I., Knauer D.J., Markovic S.N. Circulating Serologic and Molecular Biomarkers in Malignant Melanoma. *Mayo Clin Proc*. October 2011; 86(10): 981–990.

34. Pelletier F., Bermont L., Puzinat E. Circulating vascular endothelial growth factor in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2005; 152(4): 685–689.

35. Rothberg B.E., Moeder C.B., Kluger H., Halaban R., Elder D.E., Murphy G.F. et al. Nuclear to non-nuclear Pmel17/

gp100 expression (HMB45 staining) as a discriminator between benign and malignant melanocytic lesions. *Mod Pathol.* Sep 2008; 21(9): 1121–1129.

36. Sabel M.S., Liu Y., Lubman D. M. Proteomics in Melanoma Biomarker Discovery. *International Journal of Proteomics.* 2011; 2011: 1–8.

37. Salama I., Malone P.S., Mihaimeed F., Jones J.L. A review of the S100 proteins in cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34(4): 357–364.

38. Schaidter H., Rech-Weichselbraun I., Richtig E. et al. Circulating adhesion molecules as prognostic factors for cutaneous melanoma. *Journal of American Academy of Dermatology.* 1997; 36(2 Pt 1): 209–13.

39. Steen S., Nemunaitis J., Fisher T., Kuhn J. Circulating tumor cells in melanoma: a review of the literature and description of a novel technique. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2008; 21(2): 127–132.

40. Stern R.S. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model. *Arch Dermatol.* 2010; 3(146): 279–82.

41. Sy M. S., Mori H., Liu D. CD44 as a marker in human cancers. *Current Opinion in Oncology.* 1997; 9(1): 108–112.

42. Ugurel S., Rapp G., Tilgen W., Reinhold U. Increased serum concentration of angiogenic factors in malignant melanoma patients correlates with tumor progression and survival. *J Clin Oncol.* 2001; 19(2): 577–583.

43. Ugurel S., Utikal J., Becker J.C. Tumor biomarkers in melanoma. *Cancer Control.* 2009; 16(3): 219–224.

44. Utikal J., Schadendorf D., Ugurel S. Serologic and immunohistochemical prognostic biomarkers of cutaneous malignancies. *Archives of Dermatological Research.* 2007; 298(10): 469–477.

45. Yasasever V., Tas F., Duranyildiz D. et al. Serum levels of the soluble adhesion molecules in patients with malignant melanoma. *Pathol Oncol Res.* 2000; 6(1): 42–45.

46. Zimmer D.B., Cornwall E.H., Landar A., Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull.* 1995; 37(4): 417–429.

Рецензенты:

Кохан М.М., д.м.н., профессор, руководитель научного клинического отдела, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, г. Екатеринбург;

Берзин С.А., д.м.н., профессор кафедры онкологии, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014

УДК [616.1-06:616.441-008.61]:[577.27:577.112.5/6](048.8)

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

Фролова А.В., Родионова Т.И.

*ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, e-mail: arinaf64@rambler.ru*

Диффузный токсический зоб является весьма распространенной эндокринной патологией. Чаще всего им страдают люди молодого, трудоспособного возраста, что определяет актуальность изучения данного заболевания и его осложнений. Диффузный токсический зоб может приводить к снижению трудоспособности, в ряде случаев – к инвалидизации или к смерти пациента. Все это свидетельствует не только о медицинской, но и социальной значимости данной проблемы. Одно из наиболее серьезных и часто встречающихся осложнений заболевания – поражение сердечно-сосудистой системы. В связи с этим вопросам изучения механизмов развития поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с диффузным токсическим зобом в последние годы уделяется пристальное внимание. Участие цитокинов в этом процессе сегодня уже практически не вызывает сомнений, однако пути их влияния на сердечно-сосудистую систему остаются не до конца выясненными, а данные, полученные в различных исследованиях, довольно противоречивы.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, поражение сердечно-сосудистой системы, цитокины

THE ROLE OF CYTOKINES IN PATOGENESIS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DAMAGE IN GRAVES DISEASE

Frolova A.V., Rodionova T.I.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: arinaf64@rambler.ru

Graves' disease is a very common endocrine disorders. Most commonly Graves disease occur in young humans in working age. It determines the relevance of the study of this disease and its complications, as it can result in reduced ability to work, in some cases – to disability or death of the patient. All it shows not only medical but also social significance of the problem. One of the most serious and frequent complications of the disease – the cardiovascular system damage. In this regard in the last years paid many attention studying the mechanisms of development of the infection of the heart and blood vessels in patients with Graves disease. Today is almost no doubt that cytokines participate in this pathological process, but the way of their influence on the cardiovascular system are not fully elucidated, and data obtained in different studies are conflicting. That's causes necessity further study of this issue.

Keywords: graves disease, cardiovascular system damage, cytokines

В настоящее время заболевания щитовидной железы считаются наиболее распространенной эндокринной патологией, причем одним из самых часто встречаемых остается диффузный токсический зоб (ДТЗ). Его распространенность в общей популяции населения развитых стран достигает 1–3%, при соотношении мужчин и женщин 1:5–1:7, а заболеваемость составляет, по данным разных авторов, от 5–6 до 23 случаев на 100 000 населения в год [1, 20].

Серьезным осложнением ДТЗ является поражение сердечно-сосудистой системы (ССС), которое наблюдается у подавляющего числа пациентов [24]. Чаще всего (более чем у 90% пациентов) встречается постоянная синусовая тахикардия, в половине случаев – артериальная гипертензия. При тяжелой форме ДТЗ отмечается формирование тиреотоксической кардиомиопатии, сопровождающейся симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) [22]. Частота ХСН при ДТЗ по данным некоторых исследований варьируется в довольно широких пределах – от 12 до 68% [47]. При этом отмечено, что до 90%

больных с ДТЗ и ХСН страдают фибрилляцией предсердий [26]. Поражение ССС при тиреотоксикозе определяет тяжесть и прогноз заболевания, а также качество жизни и трудоспособность человека [39]. Учитывая серьезность кардиологических последствий тиреотоксикоза, представляется важным исследование патогенетических механизмов поражения ССС при ДТЗ.

В течение длительного времени ведущим фактором поражения ССС у пациентов с ДТЗ считалось прямое влияние тиреоидных гормонов на миокард [44]. При этом многие специалисты отмечали, что у большинства пациентов изменения со стороны ССС обратимы на фоне тиреостатической терапии, что подтверждало выдвинутую гипотезу. Однако в некоторых исследованиях было продемонстрировано, что у ряда больных даже при достижении эутиреоза может сохраняться мерцательная аритмия, артериальная гипертензия, нарушение процессов реполяризации желудочков [9]. Эти данные стимулировали поиск причин, способствующих неполному регрессу патологических изменений со стороны ССС.

К настоящему времени стало очевидно, что ключевым этапом патогенеза ДТЗ является выработка антител, стимулирующих щитовидную железу, которые связываются с рецептором тиреотропного гормона и активируют его. Одна из ведущих ролей в данном процессе отводится системе цитокинов. В ряде исследований продемонстрирована положительная взаимосвязь между степенью активности аутоиммунных процессов в щитовидной железе и содержанием в сыворотке крови больного провоспалительных (ИЛ-1а, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ИНФ- γ и др.) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, а также уровнем антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [12, 28].

В настоящее время изучению сывороточной концентрации цитокинов у пациентов с ДТЗ придается немалое значение в связи с тем, что они рассматриваются в качестве одного из ведущих факторов поражения ССС при данном заболевании. В исследовании Л.Н. Бубновой с соавт. (2004) было установлено, что при ДТЗ отмечается значительное усиление способности клеток периферической крови к спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), свидетельствующее о ранее существующей клеточной активации; снижение их способности отвечать на индуктор *in vitro*, отражающее потенциальный ответ *in vivo* на антигенную стимуляцию, а также повышение синтеза ИЛ-10 [16]. В другой работе было показано, что сывороточный уровень про- и противовоспалительных цитокинов адекватно отражает выраженность патологического процесса в щитовидной железе [10]. В исследовании J.A. Zhang и соавт. (2006) средние уровни ИЛ-12 и ИЛ-8 у больных с ДТЗ были значительно выше, чем в группе контроля [42]. Также авторы обнаружили положительные корреляции между уровнями ИЛ-12, ИЛ-8 и уровнем тиреоидстимулирующих антител. Существуют данные и о влиянии отдельных цитокинов непосредственно на клетки щитовидной железы – показана способность ИЛ-1 и ФНО- α ингибировать тиреоидный метаболизм [29].

Значимость патогенетической роли цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и др.) в поражении сердечно-сосудистой системы в настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений, однако данные об этом противоречивы [41, 15]. Большею вниманием уделяется роли цитокинов в патогенезе поражения миокарда [8, 13, 14]. Так, установлена роль ФНО- α в апоптозе, в том числе и кардиомиоцитов с развитием сердечной недостаточности [23]. По данным экспериментальных ис-

следований ИЛ-1 β и ФНО- α подавляют сократительную способность миокарда *in vivo* при введении интактным животным, и *in vitro* на моделях изолированного сердца, изолированных папиллярных мышц и в культуре кардиомиоцитов способствуют ремоделированию левого желудочка и индуцируют апоптоз [32, 36, 42, 43].

В ряде работ неоднократно подтверждалась тесная взаимосвязь уровня ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 с тяжестью клинических проявлений и активностью нейрогуморального фона больных хронической сердечной недостаточностью [37, 45]. В недавнем исследовании был выявлен повышенный уровень ИЛ-10 и ФНО- α у пациентов с недостаточностью кровообращения. При этом авторы акцентируют внимание на более высоком уровне смертности данной группы больных [33]. Учитывая эти данные, возникает закономерный интерес к исследованию роли цитокинов в поражении сердечно-сосудистой системы при ДТЗ.

Цитокины – продуцируемые активированными клетками низкомолекулярные пептидные факторы, которые осуществляют короткодистантную регуляцию межклеточных взаимодействий всех звеньев иммунной системы, а также межсистемные взаимодействия. Цитокины регулируют активацию, дифференцировку, пролиферацию и апоптоз как иммунных, так и неиммунных клеток [21]. Они осуществляют свои биологические эффекты через взаимодействие со специфическими клеточными поверхностными рецепторами, которые экспрессируются на клетках-мишенях. Эффекты цитокинов тесно связаны с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одна из важнейших функций системы цитокинов – обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на стресс [25].

Одним из основных медиаторов апоптоза, воспаления и иммунного ответа является фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Его продуцентами выступают преимущественно моноциты и макрофаги, но возможна его продукция и другими типами клеток – эндотелиальными, тучными, дендритными клетками, фибробластами, кардиомиоцитами, стромальными клетками красного костного мозга, клетками нейроглии и жировой ткани (адипоцитами) [27]. При этом стимуляторами выделения ФНО- α служат липополисахариды клеточной стенки и антигены различных микроорганизмов, опухолевые клетки, вирусы, цитокины, митогены, активаторы протеинкиназы С и многие другие.

В свою очередь, ФНО- α стимулирует выделение каскада эндогенных медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, колониестимулирующих факторов, интерферонов и др.) из различных клеток. Кроме того, ФНО- α усиливает фагоцитарную активность и цитотоксичность полиморфноядерных лейкоцитов, оказывает прямое воздействие на дифференцировку Т-и В-клеток [34].

Помимо участия в иммунных реакциях, данный цитокин обладает рядом других эффектов. В частности, ФНО- α в физиологической концентрации способен повышать проницаемость сосудистой стенки, что способствует повреждению эндотелиальных клеток, тромбозу, формированию геморрагических некрозов [40]. Также подавляет активность липопротеиновой липазы в адипоцитах, что приводит к нарушению отложения в них липидов [30].

Еще одним важным цитокином является интерлейкин-6 (ИЛ-6). Особый интерес к этому цитокину связан с весьма разнообразным характером его действия, участием не только в процессе воспаления, но и в регуляции функций эндокринной системы и обмена веществ. В частности, ИЛ-6 действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а глюкокортикоиды регулируют его секрецию по принципу отрицательной обратной связи. ИЛ-6 в значительной степени стимулирует секрецию соматотропного гормона, подавляет секрецию тиреотропного гормона и снижает концентрацию липидов в крови. Кроме того, секреция ИЛ-6 усиливается под влиянием стресса и регулируется катехоламинами по принципу положительной обратной связи [35].

Этот интерлейкин секретируется при воспалении и начинает подавлять секрецию ФНО- α и ИЛ-1, активировать продукцию печеночных белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса [38]. В этом смысле ИЛ-6 можно рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. Следует отметить, что он вырабатывается не только клетками иммунной системы и вспомогательными клетками, обладающими иммунной функцией (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, эндотелиоцитами, астроцитами и клетками микроглии), но также многими клетками, не имеющими прямого отношения к иммунной системе (остеобластами, клетками стромы костного мозга, кератиноцитами, синовиальными клетками, хондроцитами, эпителиоцитами тонкой кишки, клетками Лейдига в яичках, фолли-

кулярно-звездчатыми клетками гипофиза, клетками стромы эндометрия, клетками трофобласта и гладкими мышечными клетками кровеносных сосудов) [31].

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) – продуцируется многими клетками, включая фибробласты, макрофаги и кератиноциты. Этот интерлейкин стимулирует хемотаксис нейтрофилов, базофилов, лимфоцитов и кератиноцитов, а также стимулирует высвобождение ферментов нейтрофилами [46]. В настоящее время считается, что ИЛ-8 играет важную роль в локальном воспалительном ответе. Высокоаффинные рецепторы для ИЛ-8 были обнаружены на нейтрофилах и миелоцитарных клетках [2].

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) – относится к супрессорным факторам, поскольку показано, что при значительном увеличении его секреции происходит подавление синтеза и секреции цитокинов Т-хелперами 1 типа (Th1-лимфоцитами), активированными моноцитами и натуральными киллерами, а также уменьшение продукции антител плазматическими клетками. Активация продукции ИЛ-10 может быть обусловлена действием эндотоксина, а также выбросом катехоламинов и глюкокортикоидов как ответной реакцией на стресс, индуцированный травмой, хирургическим вмешательством или бактериальной агрессией [18]. Кроме того, ИЛ-10 усиливает хемотаксис CD8⁺ клеток, но ингибирует миграцию CD4⁺ Т-лимфоцитов, индуцированную ИЛ-8. ИЛ-10 также стимулирует тимоциты и тучные клетки и ингибирует функцию представления антигена макрофагами и В-клетками, снижая экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости [48].

Работы, посвященные изучению иммунологических показателей у больных ДТЗ с сердечно-сосудистыми нарушениями, немногочисленны, и их данные неоднозначны. В одном исследовании было показано, что у больных ДТЗ с длительным течением, большим общим объемом щитовидной железы и поражением сердечно-сосудистой системы отмечается значительное увеличение концентрации и дисбаланс системы цитокинов, преобладание провоспалительной активации [3]. И.К. Латогуз и соавт. предположили участие в прогрессировании сердечной недостаточности и, с меньшей вероятностью, в формировании кардиомиопатии, ИЛ-6 и, в меньшей степени, ИЛ-4 [11]. В то же время О.В. Серебрякова (2008) отмечает при тиреотоксической кардиомиопатии, по сравнению с больными с манифестной формой ДТЗ, более высокий уровень не только ИЛ-4, но и ФНО- α , ИЛ-1 β [19]. При корре-

ляционном анализе у больных с синдромом тиреотоксикоза в этом исследовании были выявлены положительные связи между содержанием ИЛ-1β и размерами левого предсердия, толщиной миокарда межжелудочковой перегородки, толщиной задней стенки левого желудочка, массой миокарда левого желудочка и диастолической дисфункцией левого желудочка. Содержание ФНО-α отрицательно коррелировало с параметрами фракции выброса и положительно – с показателем диастолической дисфункции левого желудочка. Практически аналогичные данные были получены В.И. Просяник (2005). При этом наиболее высокие концентрации ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-4 были выявлены при осложненных формах заболеваний и у пациентов с нарушением диастолической функции левого желудочка [17].

Т.В. Гома также обнаружила значимую взаимосвязь уровня некоторых цитокинов с эхокардиографическими показателями у пациентов с ДТЗ. При проведении сравнительного анализа показателей ЭхоКГ в зависимости от уровня ИЛ-8 было отмечено значимое увеличение толщины межжелудочковой перегородки и толщины задней стенки левого желудочка у больных с уровнем ИЛ-8, превышающим норму. В группе женщин, страдающих ДТЗ с артериальной гипертензией, ИЛ-8 положительно коррелировал с величиной индекса массы миокарда левого желудочка. При корреляционном анализе у больных ДТЗ общей группы также удалось выявить прямые связи между уровнем ИЛ-8 и размерами правых отделов сердца, а также индексом массы миокарда левого желудочка у женщин. Увеличение сывороточной концентрации ИЛ-8 при фибрилляции предсердий было ассоциировано с дилатацией левого предсердия и легочной гипертензией [4]. В то же время статистически значимых корреляций между параметрами ЭХО-КГ и уровнями ФНО-α у больных ДТЗ выявлено не было [5]. В другом исследовании этого же автора подчеркивается, что у пациентов с ДТЗ хотя и был обнаружен дисбаланс системы цитокинов (преобладание «провоспалительной активации»), но статистически значимые взаимосвязи между уровнями ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α и возникновением хронической сердечной недостаточности у больных ДТЗ авторы не выявили [7].

Обсуждение механизмов возможного влияния цитокинов на сердечно-сосудистую систему у пациентов с ДТЗ в литературных источниках практически не встречается. В литературе высказывается предположение, на основании анализа многочисленных данных, что выброс цитокинов, особенно

ФНО-α, стимулируется тиреоидными гормонами, причем как напрямую, так и через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом развиваются процессы апоптоза кардиомиоцитов и формируется ремоделирование миокарда левого желудочка с его диастолической дисфункцией и снижением вариабельности ритма сердца [6]. Однако эта гипотеза не вполне согласуется с результатами вышеприведенных исследований, в которых продемонстрировано отсутствие взаимосвязи между уровнем ФНО-α и морфологическими изменениями миокарда, а также развитием сердечной недостаточности у пациентов с ДТЗ. Подобные противоречия еще раз подчеркивают необходимость глубокого изучения роли цитокинов в поражении сердечно-сосудистой системы при ДТЗ.

Таким образом, значимость изучения механизмов поражения ССС у больных ДТЗ не вызывает сомнения. Это обусловлено как широкой распространенностью кардиальных осложнений в данной группе пациентов, так и недостаточной эффективностью ее лечения с высокой вероятностью неблагоприятных исходов в виде инвалидизации или смерти больных. В настоящее время пристальное внимание исследователей направлено на изучение роли цитокинов в сложных патогенетических механизмах развития сердечно-сосудистых осложнений ДТЗ. Предпосылками к этому послужили результаты работ, в которых было продемонстрировано участие цитокинов как в патогенезе ДТЗ, так и ХСН. Однако на сегодняшний день многие аспекты поражения миокарда при ДТЗ остаются практически неизученными. Данные, полученные разными авторами, характеризуются неоднозначностью и противоречивостью, в связи с чем роль цитокинов в патологическом процессе ясна не до конца. Между тем разработка теории патогенеза кардиальных осложнений ДТЗ с участием цитокинов позволит оптимизировать тактику ведения таких пациентов и улучшить их прогноз. В этой связи дальнейшие исследования данной проблемы представляются весьма актуальными и значимыми.

Список литературы

1. Антитела к иерсиниям и сывороточные цитокины у больных диффузным токсическим зобом с поражением сердечно-сосудистой системы / О.А. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. // *Фундаментальная и клиническая тиреология*. – М., 2007. – 816 с.
2. Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2008. – № 1. – С. 41–55
3. Бургасова В.Т., Климов Л.Ю., Ханмуева и др. // *Инфекционные болезни*. – 2011. – № 2. – С. 55–58.

4. Гома Т.В. Клинико-иммунологические аспекты поражения сердца при диффузном токсическом зобе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2013. – 22 с.
5. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Параметры эхокардиографии и их связь с клинико-иммунологическими показателями у больных диффузным токсическим зобом с фибрилляцией предсердий // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 19–25.
6. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Роль цитокинов в развитии поражения сердца у больных диффузным токсическим зобом // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 16–19.
7. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Клинико-иммунологические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы у больных с болезнью Грейвса и хронической сердечной недостаточностью // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2011. – Т.7, № 3. – С. 12–14.
8. Изменение уровня фактора некроза опухолей у больных с острым алкогольным поражением сердца / А.В. Говорин и др. // Ключи к диагностике и лечению заболеваний сердца и сосудов: материалы VI Российского научного форума. – М., 2004. – С. 135.
9. Костенко М.А. Диффузный токсический зоб: оптимизация лечения кардиальных осложнений за счет медикаментозной коррекции нарушения антиоксидантной защиты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 22 с.
10. Лазанович В.В., Маркелова Е.В. Мониторинг сыровоточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов при диффузном токсическом зобе // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 11. С. 50–51.
11. Лагогуз И.К., Зимина М.С. Активность цитокинов при тиреотоксической кардиомиопатии // Врач. – 2005. – № 2. – С. 23–26.
12. Маркелова Е.В., Лазанович В.В. Аутоантитела и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса-Базедова и их динамика на фоне лечения тионамидами // Мед. иммунол. – 2008. – Т. 10. – № 2–3. – С. 245–250.
13. Оценка изменений уровня цитокинов, сыровоточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда / Г.Е. Кубенский и др. // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 12–14.
14. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина. – 2004. – № 5. – С. 4–7.
15. Поскребышева А.С., Смурова Ю.В., Трофимов Е.С. Хроническая сердечная недостаточность – нейроиммуноэндокринные взаимодействия // Вест. Рос. гос. мед. университета. – 2010. – № 1. – С. 54–59.
16. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Л.Н. Бубнова, Т.В. Глазанова, О.Е. Розанова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 3. – С. 29–32.
17. Просяник В.И. Роль перекисного окисления липидов и некоторых цитокинов крови в развитии миокардиодистрофии при гипер- и гипотиреозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2005. – 20 с.
18. Роль цитокинов в развитии пневмонии после аортокоронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца / Е.В. Маркелова, Е.П. Турмова, А.А. Силаев и др. // Pacific Medical Journal. – 2006. – № 2. – С. 35–37.
19. Серебрякова О.В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Чита, 2008. – 45 с.
20. Серебрякова О.В., Говорин А.В. Тиреотоксическое сердце. – Чита, 2007. – С. 1–93.
21. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3(2). – С. 16–21.
22. Тефнанц Ш.А., Дашкина А.А. Частота и структура сердечно-сосудистых осложнений диффузного токсического зоба // Современные проблемы медицины: материалы Межрегиональной научно-практической конференции. – Саратов, 2013. – Т. 3, Вып. 8. – С. 1052.
23. Хлапов А.П. Роль апоптоза кардиомиоцитов в патогенезе ремоделирования миокарда при ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2010. – 23 с.
24. Цитко Е.В., Мрочек А.Г. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с диффузным токсическим зобом // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – № 1(5). – С. 124–128.
25. Черный В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики // Внутренняя медицина. – 2007. – № 3(3). – С. 11–14.
26. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2006. – Т.2, № 4. – С. 21–30.
27. Alfano M., Poli G. Role of cytokines and chemokines in the regulation of innate immunity and HIV-infection // Mol. Immunol. – 2005. – Vol. 42. – P. 161–182.
28. Alnaqdy A., Al-Maskari M. Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease // Br. J. Biomed. Sci. – 2007. – № 64(4). – P. 164–167.
29. Assal H.A., Elsherbiny A., Mahmoud M., Amer H. Relation between Thyroid Function and Serum Interleukins-6 and -10 in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis // Journal of American Science. – 2010. – № 6. – P. 924–931.
30. Awad A.B., Bradford P.G. Adipose tissue and inflammation. – Boca Raton.: CRC Press, 2010. – P. 31–42.
31. Barnes T.C., Anderson M.E., Moots R.J. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis // International Journal of Rheumatology. – 2011. – Vol.2011. – P. 1–6.
32. Chi-Hsiao Y., Tzu-Ping C., Wu Y-C., Lin Y-M, Lin P.J. Inhibition of NFkB Activation with Curcumin Attenuates Plasma Inflammatory Cytokines Surge and Cardiomyocytic Apoptosis Following Cardiac Ischemia/Reperfusion // Journal of Surgical Research. – 2004. – № 125. – P. 109–116.
33. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha / O. Amir, O. Rogowski, M. David et al. // Isr Med Assoc J. – 2010. – Vol. 12(3). – P. 158–62.
34. Filler S.G., Yeaman M.R., Sheppard D.C. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Invasive Fungal Infections // Clin Infect Dis. – 2005. – № 41. – P. 208–212.
35. Guzmán C., Hallal-Calleros C., Lorena L-G., Morales-Montor J. Interleukin-6: A Cytokine with a Pleiotropic Role in the Neuroimmunoendocrine Network // The Open Neuroendocrinology Journal. – 2010. – № 3. – P. 152–160.
36. Harjot K.S., Yan-Jun X., Ming Z., Lui P.P. Role of necrosis factor-alpha and other cytokines in ischemia-reperfusion-induced injury in the heart // Experimental Cardiology. – 2005. – № 10. – P. 213–222.
37. Jankowska E.A., Ponikowski P., Piepoli M.F., Banasiak B. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure – Pathophysiological links // Cardiovascular Research. – 2006. – Vol. 70. – Issue 3. – P. 434–445.
38. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications // Int. Immunology. – 2010. – № 5. – Vol. 22. – P. 347–382.
39. Klein I., Danzi S. Thyroid Disease and the Heart // Circulation. – 2007. – № 116. – P. 1725–1735.
40. Lin W.J., Yeh W.C. Implication of Toll-like receptor and tumor necrosis factor alpha signaling in septic shock // Shock. – 2005. – Vol. 24. – P. 206–209.
41. Mariappan N., Soorappan R.N., Haque M., Srirama S. TNF- α -induced mitochondrial oxidative stress and cardiac dysfunction: restoration by superoxide dismutase mimetic Tempol // Heart and Circulatory Physiology. – 2007. – Vol. 293. – P. 2726–2737.

42. Measurement of IL-12 and IL-18 in sera of patients with autoimmune thyroid disease / J.A. Zhang, J. Zhang, L. Xu et al. // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2006. – Vol. 22, № 5. – P. 630–632.

43. Moe W.G., Jose M-G., Konig A., Goldenthal M. In vivo TNF- α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure // American Journal of Physiology. – 2004. – Vol. 287. – P. H1813-H1820.

44. Panagoulis C., Halapas A., Chariatis H., Driva P. Hypothyroidism and the Heart // Hellenic Journal of Cardiology. – 2008. – № 49. – P. 169–175.

45. Pérez V.A., Doehner W., Haehling S., Schmidt H. The relationship between tumor necrosis factor- α , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure // International Journal of Cardiology – 2010. – Vol. 141. – Issue 1. – P. 39–43.

46. Scheller J., Chalaris B.A., Schmidt-Arras B.D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research. – 2011. – Vol. 1813. – P. 878–888.

47. Veselka J. Cardiomyopathies – From Basic Research to Clinical Management. – Rijeka.: InTech Europe, 2012. – P. 553–580.

48. Zdanov A. Structural features of the interleukin-10 family of cytokines // Curr Pharm Des. – 2004. – Vol. 10 (31). – P. 3873–3884.

References

1. Antitela k iersinijam i syvorotochnye citokiny u bol'nyh diffuznym toksicheskim zobom s porazheniem serdechno-sosudistoj sistemy / O.A. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaja V.M. Fundamental'naja i klinicheskaja tireoidologija. M., 2007. 816 p.

2. Belova O.V., Arion V.Ja., Sergienko V.I. Rol' citokinov v immunologicheskoj funkcii kozhi // Immunopatologija, allergologija, infektologija. 2008. no. 1. pp. 41–55.

3. Burgasova, V.T. Klimov, L.Ju. Hamnueva i dr. // Infekcionnye bolezni. 2011. no. 2. pp. 55–58.

4. Goma T.V. Kliniko-immunologicheskie aspekty porazhenija serdca pri diffuznom toksicheskom zobe: avtoref. diss... kand.med.nauk. Spb., 2013. 22 p.

5. Goma T.V., Hamnueva L.Ju., Orlova G.M. Parametry jehokardiografii i ih svjaz' s kliniko-immunologicheskim pokazateljami u bol'nyh diffuznym toksicheskim zobom s fibrillacijej predserdij // Zabajkal'skij medicinskij vestnik – 2013. no. 1. pp. 19–25.

6. Goma T.V., Hamnueva L.Ju., Orlova G.M. Rol' citokinov v razvitii porazhenija serdca u bol'nyh diffuznym toksicheskim zobom // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2010. no. 1. pp. 16–19.

7. Goma T.V., Hamnueva L.Ju., Orlova G.M. Kliniko-immunologicheskie aspekty porazhenija serdechno-sosudistoj sistemy u bol'nyh s boleznu Grejvsa i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju // Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija. 2011. T.7, no. 3. pp. 12–14.

8. Izmenenie urovnja faktora nekroza opuholej u bol'nyh s ostrym alkohol'nym porazheniem serdca / A.B. Govorin i dr. // Materialy VI Rossijskogo nauchnogo foruma «Kljuchi k diagnostike i lecheniju zabojevanij serdca i sosudov». M., 2004. pp. 135.

9. Kostenko M.A. Diffuznyj toksicheskiy zob: optimizacija lechenija kardial'nyh oslozhenij za schet medikamentoznoj korekcii narushenija antioksidantnoj zashhity: avtoref. diss. kand. med.nauk. M., 2003. 22 p.

10. Lazanovich V.V., Markelova E.V. Monitoring syvorotochnogo urovnja pro- i protivovospalitel'nyh citokinov pri diffuznom toksicheskom zobe // Fundamental'nye issledovaniya. 2006. no. 11 pp. 50–51

11. Latoguz I.K., Zimina M.S. Aktivnost' citokinov pri tireotoksicheskojkardiomiopatii // Vrach. 2005. no. 2. pp. 23–26.

12. Markelova E.V., Lazanovich V.V. Autoantitela i citokinovyj profil u pacientov s boleznu Grejvsa-Bazedova i ih di-

namika na fone lechenija tionamidami // Med.immunol. 2008. T. 10. no. 2–3. pp. 245–250.

13. Ocenka izmenenij urovnja citokinov, syvorotochnogo neopterina i S-reaktivnogo belka u bol'nyh infarktomiokarda / G.E. Kubenskij i dr. // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2005. no. 5. pp. 12–14.

14. Paleev N.R., Paleev F.N. Citokiny i ih rol' v patogeneze zabojevanij serdca // Klinicheskaja medicina. 2004. no. 5. pp. 4–7.

15. Poskrebysheva A.S., Smurova Ju.V., Trofimov E.S. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' nejroimmunoen-dokrinnye vzaimodejstvija // Vest. Ros.gos. med. universiteta. 2010. no. 1. pp. 54–59.

16. Produkcija nekotoryh citokinov u bol'nyh s autoimmunnymi zabojevanijami shhitovidnoj zhelezy / L.N. Bubnova, T.V. Glazanova, O.E. Rozanova i dr. // Problemy jendokrinologii. 2004. no. 3. pp. 29–32.

17. Prosjanik V.I. Rol' perekisnogo oksigenija lipidov i nekotoryh citokinov krovi v razvitii miokardiodistrofii pri giper- i gipotireoze: avtoref. dis. kand. med.nauk. Chita, 2005. 20 p.

18. Rol' citokinov v razvitii pnevmonii posle aortokoronarnogo shuntirovanija u bol'nyh s ishemijskoj boleznu serdca / E.V. Markelova, E.P. Turmova, A.A. Silaev i dr. // Pacific Medical Journal. 2006. no. 2. pp. 35–37.

19. Serebrjakova O.V. Patogeneticheskie mehanizmy formirovanija kardiomiopatii pri tireotoksikoze i gipotireoze: avtoref. diss... dokt. med.nauk. Chita, 2008. 45 p.

20. Serebrjakova O.V., Govorin A.V. Tireotoksicheskoe serdce. Chita, 2007. pp. 1–93.

21. Simbircev A.S. Citokiny: klassifikacija i biologicheskie funkcii // Citokiny i vospalenie. 2004. no. 3(2). pp. 16–21

22. Tefnanc Sh.A., Dashkina A.A. Chastota i struktura serdechno-sosudistyh oslozhenij diffuznogo toksicheskogo zoba // Materialy Mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoi konferencii «Sovremennye problemy mediciny». Saratov, 2013. T. 3, vyp. 8. pp. 1052.

23. Hlapov A.P. Rol' apoptoza kardiomiocitov v patogeneze remodelirovanija miokarda pri ishemijskoj bolezni serdca: avtoref. diss. kand.med.nauk. Tomsk, 2010. 23 p.

24. Citko E.V., Mrochek A.G. Remodelirovanie levogo zheludochka u pacientov s diffuznym toksicheskim zobom // Mediko-biologicheskie problemy zhiznedejatel'nosti. 2011. no. 1(5). pp. 124–128.

25. Chernij V.I., Nesterenko A.N. Narushenija immuniteta pri kriticheskikh sostojanijah. Osobennosti diagnostiki // Vnutrennjaja medicina. 2007. no. 3(3). pp. 11–14.

26. Shul'gina V.Ju., Fadeev V.V., Mel'nichenko G.A. Porazhenie miokarda pri tireotoksikoze: osobennosti techenija, ishody, otdalennyj prognoz // Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija. 2006. T.2, no. 4. pp. 21–30.

27. Alfano M., Poli G. Role of cytokines and chemokines in the regulation of innate immunity and HIV-infection // Mol. Immunol. 2005. Vol. 42. pp. 161–182.

28. Alnaqdy A., Al-Maskari M. Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease // Br. J. Biomed. Sci. 2007. no. 64(4). pp. 164–167.

29. Assal H.A., Elsherbiny A., Mahmoud M., Amer H. Relation between Thyroid Function and Serum Interleukins-6 and -10 in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis // Journal of American Science. 2010. no. 6. pp. 924–931.

30. Awad A.B., Bradford P.G. Adipose tissue and inflammation. Boca Raton.: CRC Press, 2010. pp. 31–42.

31. Barnes T.C., Anderson M.E., Moots R.J. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis // International Journal of Rheumatology. 2011. Vol. 2011. pp. 1–6.

32. Chi-Hsiao Y., Tzu-Ping C., Wu Y-C., Lin Y-M, Lin P.J. Inhibition of NF κ B Activation with Curcumin Attenuates Plasma Inflammatory Cytokines Surge and Cardiomyocytic Apoptosis Following Cardiac Ischemia/Reperfusion // Journal of Surgical Research. 2004. no. 125. pp. 109–116.

33. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha / O. Amir, O. Rogowski, M. David et al. // *Isr Med Assoc J*. 2010. Vol. 12(3). pp. 158–62.
34. Filler S.G., Yeaman M.R., Sheppard D.C. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Invasive Fungal Infections // *Clin Infect Dis*. 2005. no. 41. pp. 208–212.
35. Guzmán C., Hallal-Calleros C., Lorena L-G., Morales-Montor J. Interleukin-6: A Cytokine with a Pleiotropic Role in the Neuroimmunoendocrine Network // *The Open Neuroendocrinology Journal*. 2010. no. 3. pp. 152–160.
36. Harjot K.S., Yan-Jun X., Ming Z., Lui P.P. Role of necrosis factor-alpha and other cytokines in ischemia-reperfusion-induced injury in the heart // *Experimental Cardiology*. 2005. no. 10. pp. 213–222.
37. Jankowska E.A., Ponikowski P., Piepoli M.F., Banaśiak B. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure Pathophysiological links // *Cardiovascular Research*. 2006. Vol. 70. Issue 3. pp. 434–445.
38. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications // *Int. Immunology*. 2010. no. 5. Vol. 22. pp. 347–382.
39. Klein I., Danzi S. Thyroid Disease and the Heart // *Circulation*. 2007. no. 116. P.1725-1735
40. Lin W.J., Yeh W.C. Implication of Toll-like receptor and tumor necrosis factor alpha signaling in septic shock // *Shock*. 2005. Vol. 24. pp. 206–209.
41. Mariappan N., Soorappan R.N., Haque M., Sriramula S. TNF- α -induced mitochondrial oxidative stress and cardiac dysfunction: restoration by superoxide dismutase mimetic Tempol // *Heart and Circulatory Physiology*. 2007. Vol. 293. pp. 2726–2737.
42. Measurement of IL-12 and IL-18 in sera of patients with autoimmune thyroid disease / J.A. Zhang, J. Zhang, L. Xu et al. // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2006. Vol.22, no. 5. pp. 630–632.
43. Moe W.G., Jose M-G., Konig A., Goldenthal M. In vivo TNF- α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure // *American Journal of Physiology*. 2004. Vol. 287. no. H1813-H1820.
44. Panagoulis C., Halapas A., Chariatis H., Driva P. Hypothyroidism and the Heart // *Hellenic Journal of Cardiology*. 2008. no. 49. pp. 169–175.
45. Pérez V.A., Doehner W., Haehling S., Schmidt H. The relationship between tumor necrosis factor- α , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure // *International Journal of Cardiology*. 2010. Vol. 141. Issue 1. pp. 39–43.
46. Scheller J., Chalaris B.A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Molecular Cell Research*. 2011. Vol. 1813. pp. 878–888.
47. Veselka J. Cardiomyopathies From Basic Research to Clinical Management. Rijeka.: InTech Europe, 2012. pp. 553–580.
48. Zdanov A. Structural features of the interleukin-10 family of cytokines // *Curr Pharm Des*. 2004. Vol 10 (31). pp. 3873–3884.

Рецензенты:

Шварц Ю.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Смирнова Е.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014

(<http://www.rae.ru/fs/>)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Архитектура | 12. Психологические науки |
| 2. Биологические науки | 13. Сельскохозяйственные науки |
| 3. Ветеринарные науки | 14. Социологические науки |
| 4. Географические науки | 15. Технические науки |
| 5. Геолого-минералогические науки | 16. Фармацевтические науки |
| 6. Искусствоведение | 17. Физико-математические науки |
| 7. Исторические науки | 18. Филологические науки |
| 8. Культурология | 19. Философские науки |
| 9. Медицинские науки | 20. Химические науки |
| 10. Педагогические науки | 21. Экономические науки |
| 11. Политические науки | 22. Юридические науки |

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

- Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
 - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
 - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
 - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

- Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «**Правила транслитерации**»)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	З	Z	П	P	Ч	CH
Б	B	И	I	Р	R	Ш	SH
В	V	Й	Y	С	S	Щ	SCH
Г	G	К	K	Т	T	Ъ, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KH	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

- 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.

- 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.

- 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.

- Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц 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 одновременно 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.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправомерного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мысли 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**¹Шварц Ю.Г., ¹Артанова Е.Л., ¹Салеева Е.В., ¹Соколов И.М.**

¹ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульта в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, 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**¹Shvarts Y.G., ¹Artanova E.L., ¹Saleeva E.V., ¹Sokolov I.M.**

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]...

Список литературы

1....

References

1...

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

**Единый формат оформления приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на русском языке)**

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // *Вопр. философии.* – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // *Теплофизика и аэромеханика.* – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // *Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке.* – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: 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. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. 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.asp?nomers=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 приставных 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 uchennykh, 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'vo 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 vozrozhdeniyu: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения – хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы – (не) информативны, избыточны.

Рисунки – приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и 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. Исключения составляют не переводимые на английский язык наименования фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГОУ ВПО...», «Национальный исследовательский...» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название**. В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:

Taganrogskiĭ Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на нее 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 ВИНТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ) (подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm>)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:
- необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;
 - не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);
 - вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;
 - текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать 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.

Примеры, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESID=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 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.

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 uchennykh, 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'vo 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 posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011).

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и приставной 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 ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

Оплата издательских расходов составляет:

4700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через **сервис Личный портфель**;

6700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте **без использования сервиса Личного портфеля**;

5700 руб. – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через **сервис Личный портфель**;

7700 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.

Для членов Российской Академии Естествознания (РАЕ) издательские услуги составляют 3500 рублей (при оплате лично авторами при этом стоимость не зависит от числа соавторов в статье) – при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель.

Просим при заполнении личных данных в Личном портфеле членов РАЕ указывать номер диплома РАЕ.

Оплата от организаций для членов РАЕ и их соавторов – 5700 руб. при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель.

БАНКОВСКИЕ РЕКВИЗИТЫ:

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»*

*** 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 40702810956000004029

Банк получателя: Отделение № 8622 Сбербанк России, г. Саратов

к/с 30101810500000000649

БИК 046311649

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. Николаямская, 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. №	40702810956000004029
Банк получателя Отделение № 8622 Сбербанка России, г. Саратов	БИК	046311649
	к/с	30101810500000000649

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.