

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 7 2014
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 3
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 60х90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»
440000, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3

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

Усл. печ. л. 26,38.
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 Казимирова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Максимов В.Ю. (Саратов)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Пятакович Ф.А. (Белгород)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.б.н., профессор Сентябрев Н.Н. (Волгоград)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)
д.м.н., профессор Чалык Ю.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Шейх-Заде Ю.Р. (Краснодар)
д.м.н., профессор Щуковский В.В. (Саратов)
д.м.н., Ярославцев А.С. (Астрахань)

Педагогические науки

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

Химические науки

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

Иностранные члены редакционной коллегии

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

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

Технические науки

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

Геолого-минералогические науки

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

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

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

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)

Murzagaliyeva A. (Kazakhstan)
Novikov A. (Ukraine)
Rahimov R. (Uzbekistan)
Romanchuk A. (Ukraine)
Shamshiev B. (Kyrgyzstan)
Usheva M. (Bulgaria)
Vasileva M. (Bulgaria)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 7 2014
Part 3
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)

Pedagogical sciences

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

Chemical sciences

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

Technical sciences

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

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

Bezruqova T.L. (Voronezh)
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)

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЭНДОТОКСИН СНИЖАЕТ ЕГО ЛЕТАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ <i>Брилль Г.Е., Егорова А.В., Бугаева И.О., Штефанова Г.С.</i>	447
АНАЛИЗ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ С МИКРОАСПИРАЦИЕЙ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО <i>Брыксина Е.Ю.</i>	451
СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА И ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ <i>Булатова И.А., Щёктова А.П., Суздальцева К.Н., Щёкотов В.В., Улитина П.В., Жижилев Е.В.</i>	455
ИЗУЧЕНИЕ ФОРМ АГРЕССИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ <i>Бурлай О.С., Грехов Р.А., Мякишев М.В.</i>	460
ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У КУРЯЩИХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА <i>Герасимова Л.П., Аль-Табиб М.М., Кабирова М.Ф., Усманова И.Н., Фархутдинов Р.Р.</i>	463
МОРФОСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАЛЛОФИКСАТОРОВ НА ФОНЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО ОСТЕОПОРОЗА <i>Гюльназарова С.В., Кудрявцева И.П., Ганжа А.А.</i>	468
ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РАЙОНАХ ГОРОДА С РАЗЛИЧНЫМ КАЧЕСТВОМ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА <i>Дементьев А.А., Ляпкало А.А., Цурган А.М.</i>	473
СИСТЕМНЫЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ <i>Дзугоев С.Г., Можяева И.В., Гиголаева Л.В., Тедтоева А.И., Такоева Е.А., Дзугоева Ф.С., Маргиева О.И.</i>	478
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОДОГРАФИИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ КОСМЕТИЧЕСКОГО УДЛИНЕНИЯ ГОЛЕНИ <i>Долганова Т.И., Новиков К.И., Колесникова Э.С.</i>	482
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ РЕКЛИНГХАУЗЕНА <i>Елфимов С.В., Пивень И.М., Кудрявцева И.П., Пелевин И.А.</i>	487
ЦЕРУЛОПЛАЗМИН – ЭНДОГЕННЫЙ РЕГУЛЯТОР ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТОВ <i>Ермолаева Е.Н., Кривохижина Л.В., Кантюков С.А., Яковлева В.П.</i>	492
РАЗЛИЧНЫЕ УРОВНИ И ВАРИАНТЫ БЫТОВОЙ КОНФЛИКТНОСТИ УЧАЩЕЙСЯ МОЛОДЕЖИ КАК ЧЕРТА ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ НАПРЯЖЕННОСТИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ <i>Зайцев В.М., Савельев С.И., Котова Г.Н., Короткова Т.С.</i>	496

ПРЕИМУЩЕСТВА ДРЕНИРОВАНИЯ ФЛЕГМОНЫ ЗАДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПРАВУЮ ПЛЕВРАЛЬНУЮ ПОЛОСТЬ И ПАРАМЕДИАСТИНАЛЬНОГО ЕЁ ДРЕНИРОВАНИЯ ТРУБЧАТЫМ ДРЕНАЖОМ <i>Залевский А.А., Горбунов Н.С., Русских А.Н., Шабоха А.Д., Архипкин С.В., Кох И.А.</i>	501
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯИЧНИКОВ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ <i>Зенкина В.Г.</i>	504
СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОТОПА КАРИОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ <i>Казакова Л.Н., Егорова А.В., Махонова Е.В.</i>	509
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И ДИНАМИКА РОСТА ИНДУЦИРОВАННЫХ 3,4-БЕНЗПИРЕНОМ ОПУХОЛЕЙ У КРЫС ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АУТОСПЛЕНОХИМИОТЕРАПИИ <i>Каплиева И.В., Бордюшков Ю.Н., Франциянц Е.М., Трештаки Л.К., Петрусенко Н.А., Горина И.И.</i>	513
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК И ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ: СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОДИНОЧНЫМ, РЕЦИДИВНЫМ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ ПРОЦЕССОМ <i>Кит О.И., Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Донцов В.А., Аверкин М.А., Погорелова Ю.А.</i>	517
ПОКАЗАТЕЛЬ «ДВОЙНЫЕ СВЯЗИ» СИСТЕМЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ КАК ИНДИКАТОР СТЕПЕНИ КАРИОЗНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ <i>Колесникова Л.Р., Долгих В.В., Власов Б.Я., Натяганова Л.В.</i>	522
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ДИАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДИК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО ОПЕРАЦИОННОГО РИСКА <i>Копылов В.В., Капралов С.В., Урядов С.Е., Стекольников Н.Ю., Однокозова Ю.С.</i>	526
МАКРОФАГИ СО СВЕЧЕНИЕМ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК С ТРАНСФИЦИРОВАННЫМ ГЕНОМ ФЛУОРЕСЦИРУЮЩЕГО БЕЛКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Майбородин И.В., Матвеева В.А., Маслов Р.В., Оноприенко Н.В., Кузнецова И.В., Частикин Г.А.</i>	529
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ АЛКОГОЛЬНОГО И БИЛИАРНОГО ГЕНЕЗА <i>Малахова О.С., Голубев А.Г., Мосина Л.М., Давыдкин В.И., Вилков А.В., Матвеева Л.В., Казаков Р.Р.</i>	534
ЭКОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОТДЕЛЕНИИ ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА <i>Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л., Бабаев С.Ю., Журавлев Р.В.</i>	540
ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА СУБЪЕДИНИЦ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ГЛИКОПРОТЕИНА ПВ/ІІІА НА ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ <i>Муратова А.Ю., Бондарь Т.П.</i>	544

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИЙ МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИБРЕТЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА <i>Понасенко А.В., Хуторная М.В., Антонова Л.В., Кондюкова Н.В., Головкин А.С., Григорьев Е.В.</i>	549
ВЛИЯНИЕ МИКРОВОЛНОВОЙ РЕЗОНАНСНОЙ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ <i>Прокопьева В.Д., Патышева Е.В., Бохан Н.А.</i>	554
ДИАГНОСТИКА ЭПИТЕЛИАЛЬНО ИНТЕГРИРОВАННОЙ НОРМОФЛОРЫ ПАРОДОНТА И СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ <i>Разина И.Н., Чеснокова М.Г., Недосеко В.Б.</i>	558
СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ПО ДАННЫМ РЕОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ) У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА С НОРМАЛЬНЫМ И ПОНИЖЕННЫМ ДАВЛЕНИЕМ <i>Совершаева С.Л., Юшманова Л.С.</i>	563
РЕАБИЛИТАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ <i>Старокожко Л.Е., Чеботарев В.В., Крашенинников В.Л., Дервянко Т.И.</i>	566
ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ <i>Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф., Тарламазян А.В.</i>	570
ВЛИЯНИЕ ТИПА КОНСТИТУЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОГО ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА И КРАЙНЕГО СЕВЕРА <i>Филимонов В.Н., Мальчевский В.А., Петров С.А.</i>	574
ВЛИЯНИЕ ТИПА КОНСТИТУЦИИ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОЗНИКАЮЩИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОГО ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОГРАНИЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА И КРАЙНЕГО СЕВЕРА <i>Филимонов В.Н., Мальчевский В.А., Петров С.А.</i>	578
НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОДОНТОГЕННОЙ ГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ <i>Харитонов Ю.М., Фролов И.С.</i>	582
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ СРЕДИННОЙ СТЕРНОТОМИИ <i>Чарышкин А.Л., Юдин А.Н.</i>	586
КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ РИСКА ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ВЫХОД НА КЛЮЧЕВЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ <i>Чернышева С.Ю., Кузин А.И., Камерер О.В.</i>	590
КОЛЬЦЕВИДНЫЕ КЛЕММЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ТЕРМОМЕХАНИЧЕСКОЙ ПАМЯТЬЮ, ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ ЖЕНЩИН <i>Чернявская Г.И., Махмутаходжаев А.Ш., Чернявский И.Я., Герасимов А.В.</i>	595

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АРАБИНОГАЛАКТАНА НА АДГЕЗИЮ ЛЕЙКОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС <i>Шаманаев А.Ю., Сидехменова А.В.</i>	600
ОЦЕНКА РОЛИ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА В1 В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ <i>Шкорик Е.В., Маркелова Е.В., Силаев А.А., Турмова Е.П., Шелленберг П.В.</i>	604
ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА <i>Юбицкая Н.С., Антонюк М.В., Веремчук Л.В.</i>	610
Научные обзоры	
ВЛИЯНИЕ ВИНИЛХЛОРИДА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ <i>Дорогова В.Б., Шаяхметов С.Ф., Журба О.М.</i>	616
СЕРОТОНИН: БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ <i>Шур В.Ю., Самотруева М.А., Мажитова М.В., Тризно Н.Н., Файзиев Р.М., Петренко Л.В., Шур Ю.В.</i>	621
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	630

CONTENTS

Medical sciences

ELECTROMAGNETIC INFLUENCE ON BACTERIAL ENDOTOXIN REDUCES ITS LETHAL EFFECT <i>Brill G.E., Egorova A.V., Bugaeva I.O., Shtefanova G.S.</i>	447
ANALYSIS OF DURATION OF ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION AT NEWBORNS WITH MICRO-ASPIRATION OF GASTRIC CONTENTS <i>Bryksina E.Y.</i>	451
SUPEROXIDE DISMUTASE AND GLUTATHIONE REUCTASE IN CHRONIC HEPATITIS C AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE <i>Bulatova I.A., Schekotova A.P., Suzdaltseva K.N., Schekotov V.V., Ulitina P.V., Zhizhilev E.V.</i>	455
THE STUDY OF AGGRESSION FORMS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS <i>Burlay O.S., Grekhov R.A., Myakishev M.V.</i>	460
TREATMENT OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES IN SMOKERS YOUNG PEOPLE <i>Gerasimova L.P., Al-Tabib M.M., Kabirova M.F., Usmanova I.N., Farkhutdinov R.R.</i>	463
MORPHOSTRUCTURAL BONE CHANGES IN USING METALLOFIXATORS ON BACKGROUND OF IMMOBILIZE OSTEOPOROSIS <i>Gyulnazarova S.V., Kudryavtseva I.P., Ganzha A.A.</i>	468
DYNAMICS OF MORBIDITY IN CHILDREN WHO LIVES IN THE CITY DISTRICTS WITH DIFFERENT AIR QUALITY <i>Dementev A.A., Lyapkalo A.A., Tsurgan A.M.</i>	473
SYSTEM OXIDATIVE STRESS AND BIOCHEMICAL MARKERS OF THE DAMAGE OF INTERNAL ORGANS <i>Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Gigolaeva L.V., Tedtoeva A.I., Takoeva E.A., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I.</i>	478
DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PODOGRAPHY WHEN PLANNING COSMETIC LEG LENGTHENING <i>Dolganova T.I., Novikov K.I., Kolesnikova E.S.</i>	482
FEATURES OF THE CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSTICS OF THE VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE <i>Elfimov S.V., Piven I.M., Kudryavtseva I.P., Pelevin I.A.</i>	487
CERULOPLASMIN – ENDOGENOUS REGULATORS FUNCTIONAL STATE OF PLATELET <i>Ermolaeva E.N., Krivokhizhina L.V., Kantukov S.A., Yakovleva V.P.</i>	492
VARIOUS LEVELS AND VARIANTS OF THE HOUSEHOLD CONFLICTNESS OF A STUDYING YOUTH AS FEATURE OF PSYCHOSOCIAL INTENSITY AND THEIR INFLUENCE ON PARAMETERS OF HEALTH <i>Zaytsev V.M., Savelev S.I., Kotova G.N., Korotkova T.S.</i>	496

ADVANTAGES OF DRAINAGE OF POSTMEDIASTINUM PHLEGMON THROUGH THE RIGHT CAVITAS PLEURALIS AND PARAMEDIASTINAL DRAINAGE BY TUBE DRAINAGE <i>Zalevskiy A.A., Gorbunov N.S., Russkikh A.N., Shabokha A.D., Arkhipkin S.V., Kokh I.A.</i>	501
MORPHOLOGICAL FEATURES OF OVARIAN FETUSES AND INFANTS <i>Zenkina V.G.</i>	504
STRUCTURAL CHARACTERISTIC OF BIOTOPE OF CHILDREN'S CARIOUS CAVITY OF DIFFERENT LOCALIZATION <i>Kazakova L.N., Egorova A.V., Makhonova E.V.</i>	509
LIFE EXPECTANCY AND GROWTH DYNAMICS OF TUMORS INDUCED WITH 3,4-BENZOPYRENE IN RATS UNDER EXPERIMENTAL AUTOSPLENOCHEMOTHERAPY <i>Kaplieva I.V., Bordyushkov Y.N., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Petrusenko N.A., Gorina I.I.</i>	513
COLORECTAL CANCER AND SEX HORMONES: THEIR CONTENT IN BLOOD OF PATIENTS HAVING SINGLE, RECURRENT AND MULTIFOCAL PROCESSES <i>Kit O.I., Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A., Dontsov V.A., Averkin M.A., Pogorelova Y.A.</i>	517
«DOUBLE BONDS» LIPID PEROXIDATION SYSTEM BLOOD PLASMA AS AN INDICATOR OF THE EXTENT OF CARIES PROCESS IN CHILDREN WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION <i>Kolesnikova L.R., Dolgikh V.V., Vlasov B.Y., Natyaganova L.V.</i>	522
ANTIBACTERIAL SUPPORT OF DIAPEVTIC METHODS IN TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS IN PATIENTS AT HIGH OPERATIONAL RISK <i>Kopylov V.V., Kapralov S.V., Uryadov S.E., Stekolnikov N.Y., Odnokozova Y.S.</i>	526
THE MACROPHAGES WITH THE LUMINESCENCE IN LYMPH NODES AFTER INTRODUCTION OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS WITH THE TRANSFECTED GENE OF GREEN FLUORESCING PROTEIN IN EXPERIMENT <i>Mayborodin I.V., Matveeva V.A., Maslov R.V., Onoprienko N.V., Kuznetsova I.V., Chastikin G.A.</i>	529
HEMODYNAMIC CHANGES IN THE PORTAL VEIN IN ACUTE PANCREATITIS OF ALCOHOLIC AND BILIARNY GENESIS <i>Malakhova O.S., Golubev A.G., Mosina L.M., Davydkin V.I., Vilkov A.V., Matveeva L.V., Kazakov R.R.</i>	534
ECOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN DEPARTMENT OF THORACIC SURGERY MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL <i>Mitrofanova N.N., Melnikov V.L., Babaev S.Y., Zhuravlev R.V.</i>	540
EFFECT OF GENE POLYMORPHISM RECEPTOR SUBUNITS PLATELET GLYCOPROTEIN IIB/IIIA ON THE CHANGED PARAMETERS OF PLASMA HEMOSTASIS IN THE EARLY POSTPARTUM PERIOD <i>Muratova A.Y., Bondar T.P.</i>	544

DYNAMICS OF CONCENTRATION OF CELL ADHESION MOLECULES
AT FORMATION SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AFTER
SURGERY ACQUIRED HEART DISEASES

*Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Antonova L.V., Kondyukova N.V.,
Golovkin A.S., Grigorev E.V.*549

THE INFLUENCE OF MICROWAVE RESONANCE THERAPY
ON STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHARACTERISTICS
OF ALCOHOLIC'S ERYTHROCYTES

Prokopenko V.D., Patysheva E.V., Bokhan N.A.554

DIAGNOSTICS OF EPITHELIAL INTEGRATED NORMAL
FLORA AND PERIODONTAL STATUS OF PATIENTS
WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Razina I.N., Chesnokova M.G., Nedoseko V.B.558

CEREBRAL CIRCULATION (RHEOENCEPHALOGRAPHY)
IN HEALTHY YOUNG PERSONS WITH NORMO- AND HYPOTENSION

Sovershaeva S.L., Yushmanova L.S.563

REHABILITATION TREATMENT OF PATIENTS
WITH CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

Starokozhko L.E., Chebotarev V.V., Krashennnikov V.L., Derevyanko T.I.566

PRINCIPLES ENDOMETRIOSIS TREATMENT DEPENDING
ON THE CLINICAL, HORMONAL AND MORFOLOGICAL TESTS

Stolyarova U.V., Khvorostukhina N.F., Tarlamazyan A.V.570

INFLUENCE ON THE CONSTITUTION IS FUNCTIONING OF THE NERVOUS
SYSTEM IN PATIENTS IN THE RECOVERY PERIOD AFTER SUFFERING
A HEMORRHAGIC STROKE LIVING THE NORTH AND FAR NORTH

Filimonov V.N., Malchevskiy V.A., Petrov S.A.574

EFFECT OF CONSTITUTION FOR EXPRESSION OF TYPE ARISING
AFTER SUFFERING A HEMORRHAGIC STROKE PSYCHOLOGICAL
LIMITATIONS PATIENTS LIVING IN THE NORTH AND THE FAR NORTH

Filimonov V.N., Malchevskiy V.A., Petrov S.A.578

NEW TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF PATIENTS
WITH ODONTOGENIC PURULENT INFECTION

Haritonov Y.M., Frolov I.S.582

COMPARATIVE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT
OF PATIENTS AFTER MEDIAN STERNOTOMY

Charyshkin A.L., Yudin A.N.586

CARDIOMETABOLIC FORMING PATTERN OF ISCHEMIC EVENT RISK
IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II:
APPEARANCE AT KEY METABOLIC FACTORS

Chernysheva S.Y., Kuzin A.I., Kamerer O.V.590

ANNULAR CLAMPS WITH SHAPE MEMORY
FOR SURGICAL CONTRACEPTION OF WOMEN

Chernyavskaya G.I., Makhmutkhodzhaev A.S., Chernyavskiy I.Y., Gerasimov A.V.595

INFLUENCE OF THE DIHYDROQUERCETIN AND ARABINOGALACTAN COMPOSITION ON THE ADHESION OF LEUKOCYTES IN A CHRONIC RAT'S MODEL OF VENOUS INSUFFICIENCY <i>Shamanaev A.Y., Sidekhmenova A.V.</i>	600
PARTICIPATION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR B1 IN THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE BEFORE AND AFTER CORONARY BYPASS <i>Shkorik E.V., Markelova E.V., Silaev A.A., Turmova E.P., Shellenberg P.V.</i>	604
PREDICTION OF THE RISK OF METABOLIC SYNDROME <i>Yubitskaya N.S., Antonyuk M.V., Veremchuk L.V.</i>	610
Scientific reviews	
EFFECT OF THE VINYL CHLORIDE ON HEALTH WORKERS <i>Dorogova V.B., Shayakhmetov S.F., Zhurba O.M.</i>	616
SEROTONIN: BIOLOGICAL PROPERTIES AND PROSPECTS OF CLINICAL APPLICATION <i>Shur V.Y., Samotrueva M.A., Mazhitova M.V., Trizno N.N., Fayziev R.M., Petrenko L.V., Shur Y.V.</i>	621
RULES FOR AUTHORS	630

УДК 615.849.11:[579.84:[577.114.4' 577.115] – 026.87]:(045)

**ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА БАКТЕРИАЛЬНЫЙ
ЭНДОТОКСИН СНИЖАЕТ ЕГО ЛЕТАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ****Брилль Г.Е., Егорова А.В., Бугаева И.О., Штефанова Г.С.***ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

Исследовано влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения на летальный эффект бактериального липополисахарида. Раствор липополисахарида кишечной палочки подвергался воздействию электромагнитных волн с частотой 1 ГГц, плотностью мощности 0,0001 мВт/см² в течение 10 мин. В экспериментах на большой группе контрольных и облученных мышей проведен сравнительный анализ расчетных летальных доз бактериального ЛПС. При этом использовался метод пробит-анализа. Доказано, что облучение яда аппаратом «Акватон-02», генерирующим излучение с частотой 1 ГГц, при плотности мощности 0,0001 мВт/см² в течение 10 мин, увеличивает ЛД₅₀ на 26%. Результаты, представленные в данной статье, вызовут несомненный интерес как теоретиков, так и практических врачей, поскольку они открывают перспективу немедикаментозной коррекции летальных эффектов бактериального эндотоксина.

Ключевые слова: бактериальный липополисахарид, УВЧ-излучение, летальная доза**ELECTROMAGNETIC INFLUENCE ON BACTERIAL ENDOTOXIN
REDUCES ITS LETHAL EFFECT****Brill G.E., Egorova A.V., Bugaeva I.O., Shtefanova G.S.***Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

The influence of low-intensity electromagnetic radiation on the lethal effect of bacterial lipopolysaccharide was performed. A solution of lipopolysaccharide of *Escherichia coli* exposed to electromagnetic waves with a frequency of 1 GHz, the power density of 0,0001 mW/cm² for 10 min. In experiments on a large group of control and irradiated mice, a comparative analysis of the estimated lethal dose of bacterial lipopolysaccharide was performed. For this used probit analysis. It was established that UHF-Radiation (1 GHz, 0,0001 mW/cm², 10 min) increase by 26% LD₅₀. The results presented in this article will cause undoubted interest of both theorists and clinicians, as they offer the prospect of non-pharmacological correction lethal effects of bacterial endotoxin.

Keywords: bacterial lipopolysaccharide, UHF-Radiation, lethal dose

Бактериальный липополисахарид (ЛПС, эндотоксин) представляет собой амфифильный биополимер, содержащий гидрофильные (О-специфические цепи, олигосахарид кора) и гидрофобный (липид А) фрагменты. Он является важнейшим фактором патогенности грам-отрицательных микроорганизмов, ответственным за развитие бактериального эндотоксикоза и его наиболее тяжелой формы – бактериально-токсического шока. Влияние ЛПС на макроорганизм проявляется в стимуляции лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток, усилении продукции интерлейкинов, фактора некроза опухоли-альфа и ряда других медиаторов, в активации системы комплемента и факторов свертывания крови, что может заканчиваться развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, эндотоксического шока и острой полиорганной недостаточности [3, 6].

Актуальным является поиск способов уменьшения летальных эффектов ЛПС, что может открыть новые перспективы в детоксикации организма. Обычно для снижения токсичности ЛПС применяются различные химические вещества (катионные амфифильные молекулы, синтетические пептиды, полиамины, нетоксичный полисахарид

хитозан), уменьшающие патогенное действие ЛПС в результате образования с ним макромолекулярных комплексов [1, 2, 7, 8]. Перспективным направлением является создание олигонуклеотидных аптамеров, специфически связывающихся с ЛПС и снижающих его патогенную активность [5, 9].

Однако химическая модификация молекулы ЛПС не всегда оказывается доступной, удобной и приемлемой в силу дороговизны и малой доступности применяемых для этой цели веществ. Кроме того, вещества, используемые для модификации токсической молекулы, сами могут обладать биологической активностью и оказывать влияние на исследуемые функции.

В настоящей работе была поставлена цель: исследовать модифицирующее влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения с частотой 1 ГГц на структурообразовательные свойства и летальный эффект бактериального липополисахарида.

Материалы и методы исследования

В работе использовался ЛПС кишечной палочки 055:B5 (Sigma, США). Для исследования структурообразовательных свойств ЛПС разводили *ex tempore* в 0,9% растворе натрия хлорида (20 мг/мл). Приготовленную суспензию (2 мл) делили на 2 пробы: одна являлась контролем, а другая в течение 10 мин

подвергалась электромагнитному воздействию (частота – 1 ГГц, плотность мощности – 0,1 мВт/см²) с помощью аппарата «Акватон-2» (производитель – НПП «Телемак», Саратов, Россия). Раструб излучателя помещался на расстоянии 10 см от облучаемого объекта.

Для изучения процесса спонтанного структурообразования ЛПС использовался метод клиновидной дегидратации [4], основанный на исследовании структурного следа (фации), формирующегося при высыхании капли препарата в стандартных условиях. 1 мкл исследуемой суспензии (контрольная проба) помещался на сухое, чистое, обезжиренное предметное стекло. Обычно наносились 6–8 капель для сравнительного анализа. Далее предметное стекло с препаратом в строго горизонтальном положении помещали в термостат и высушивали при 37 °С в течение 30 мин. Аналогично с контрольными пробами готовились опытные препараты.

После высыхания препараты подвергались микроскопическому исследованию. Применялась световая микроскопия (Zeiss, Germany) с фоторегистрацией структурного следа и сохранением информации в файле компьютера. Анализ фаций включал определение количественных показателей с последующей статистической обработкой. При этом использовалась специальная компьютерная программа, позволяющая рассчитывать следующие параметры: S_1 – площадь периферического ободка, нормированная на общую площадь фации; S_2 – площадь промежуточной (приободковой) зоны, нормированная на общую площадь фации; S_3 – площадь центральной зоны, нормированная на общую площадь фации; S_1/S_2 – смещение центра промежуточной зоны относительно центра ободка фации; S_2/S_3 – смещение центра центральной зоны относительно центра ободка фации. В центральной и промежуточной зонах фации рассчитывались: N – количество гребешков в типичном фрагменте фации; Average size (AS) – средний размер гребешков в типичном фрагменте фации; Entr. – неоднородность поверхности фации в типичном фрагменте; D согг. – корреляционная размерность типичного фрагмента. Количественные параметры обрабатывались статистически с расчетом средней арифметической (M) и её ошибки (m) с использованием статистического пакета программ Prizm-4. Достоверность различий средних вычисляли с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Определение летальных доз (ЛД) эндотоксина проводили на 84 нелинейных белых мышах-самцах массой 20 г, которые были разделены на 2 группы. Предварительно 25 мг ЛПС разводили в 25 мл дистиллированной воды (концентрация ЛПС = 1000 мкг/мл). Затем раствор ЛПС делился на 2 пробы: 10 мл – для контроля, 15 мл – для облучения. Облучение раствора ЛПС производилось в малой чашке Петри аппаратом «Акватон-02» в течение 10 мин. Выбор времени облучения был обоснован тем, что в течение 10 мин происходила модификация процесса структурообразования молекул ЛПС, что позволяло предположить изменение при этом его летальных свойств. Мышам первой группы (контроль) внутрибрюшинно вводили нативный (необлученный) ЛПС в дозах 100, 200, 300 и 400 мкг/мышь (соответственно 0,1, 0,2, 0,3 и 0,4 мл ЛПС). Число животных для каждой дозы – 8. Мыши второй (опыт-

ной) группы получали внутрибрюшинные инъекции предварительно облученного ЛПС в тех же дозах (объемах). Число животных для каждой дозы – 13. Наблюдение за животными проводилось в течение 24 часов после введения ЛПС. При этом учитывали количество погибших и выживших особей. Расчет летальных доз ЛПС производился методом пробит-анализа.

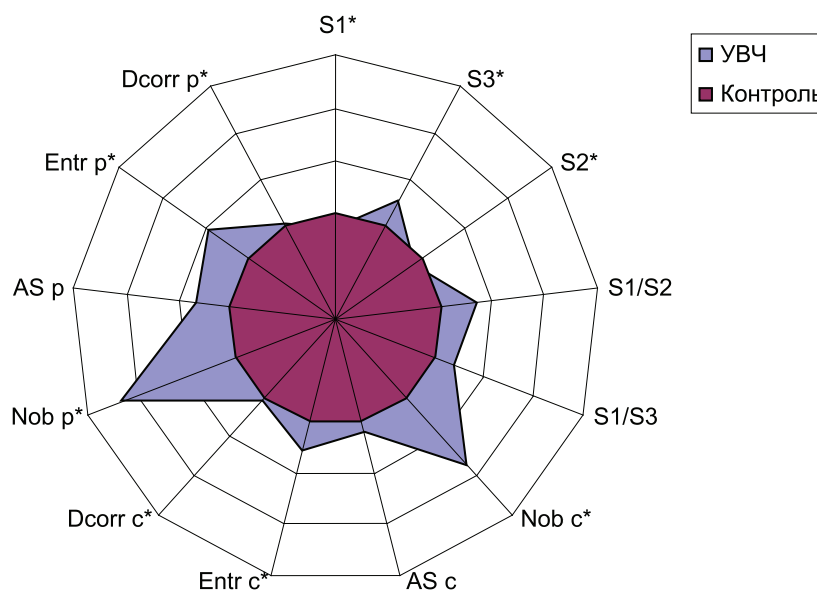
Результаты исследования и их обсуждение

Картина фаций, получаемых при дегидратации необлученной суспензии ЛПС в физиологическом растворе, отличалась разнообразием структурных элементов. Здесь чётко визуализировались 3 зоны: приподнятый ободок, обрамляющий фацию по периферии (периферическая зона), приободковая (или промежуточная) и центральная зоны. Облучение суспензии ЛПС низкоинтенсивным электромагнитным излучением приводило к заметной модификации процесса структурообразования. Результаты количественной обработки фаций, получаемых при клиновидной дегидратации суспензии ЛПС в контроле и после УВЧ облучения, представлены на рисунке.

Как видно из рисунка, воздействие низкоинтенсивным электромагнитным излучением с частотой 1 ГГц приводило к изменению относительных размеров различных зон фации: уменьшались периферическая и приободковая зоны ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно), в то время как размер центральной зоны увеличивался на 20 % ($p < 0,01$). После УВЧ-воздействия примерно в 2 раза возрастало количество гребешковых объектов в центральной и приободковой зонах фации ($p < 0,05$). Однако их средний размер не претерпевал существенных изменений. На этом фоне в 1,2 раза увеличивался показатель Entr, характеризующий структурную неоднородность центральной зоны фации ($p < 0,05$), а также на 32 % возрастал показатель Entr приободковой зоны ($p < 0,02$). Достоверно изменялась и структурированность (корреляционная размерность) обеих анализируемых зон ($p < 0,02$).

Результаты экспериментов по определению летальных доз эндотоксина представлены в таблице. Как следует из таблицы, в контрольной группе при введении минимальной дозы ЛПС (100 мкг) погибла 1 мышь из 8, тогда как при введении максимальной дозы (400 мкг) погибли все мыши. В группе животных, получавших облученный ЛПС, от минимальной дозы яда не погибла ни одна мышь из 13, а при введении максимальной дозы погибли 12 мышей из 13.

**Электромагнитное воздействие
на бактериальный эндотоксин снижает его летальный эффект**



Изменение количественных параметров фаций бактериального ЛПС после UVB-облучения; контроль – 100 % (условные обозначения показателей см. в тексте)

Результаты исследования летального эффекта нативного бактериального ЛПС и ЛПС после электромагнитного облучения

Нативный ЛПС (контроль)		Облучённый ЛПС (опыт)	
Доза ЛПС (мкг/мышь)	Умерло/всего	Доза ЛПС (мкг/мышь)	Умерло/всего
100	1/8	100	0/13
200	3/8	200	3/13
300	7/8	300	6/13
400	8/8	400	12/13

Для контрольной группы расчетные параметры ЛД составили:

ЛД₁₆ – 124,7 мкг/мышь;
ЛД₅₀ – 212,2 мкг/мышь;
ЛД₈₄ – 299,7 мкг/мышь;
ЛД₁₀₀ – 343,4 мкг/мышь.

Для опытной группы расчетные параметры ЛД составили:

ЛД₁₆ – 188,2 мкг/мышь;
ЛД₅₀ – 287,1 мкг/мышь;
ЛД₈₄ – 386,0 мкг/мышь;
ЛД₁₀₀ – 435,4 мкг/мышь.

Для группы контроля $M \pm m$ ЛД₅₀ составило – $212,2 \pm 25,2$, для опытной группы – $287,1 \pm 22,3$. Достоверность разницы (p) между ЛД₅₀ группы контроля и опытной группы $< 0,02$.

Результаты данных экспериментов свидетельствуют о том, что низкоинтенсив-

ное электромагнитное излучение частотой 1 ГГц, плотностью мощности 0,1 мкВт/см², воздействующее в течение 10 мин, достоверно снижает летальный эффект ЛПС на 26 % ($p < 0,02$) и приводит к изменениям в суспензионной системе ЛПС-физиологический раствор, которые отражаются на кинетике структурообразования.

Данное наблюдение, несомненно, заинтересует как теоретиков, так и клиницистов, поскольку оно открывает перспективу немедикаментозной коррекции свойств бактериальных токсинов.

Список литературы

1. Давыдова В.Н. Взаимодействие бактериальных эндотоксинов с хитозаном. Влияние структуры эндотоксина, молекулярной массы хитозана и ионной силы раствора на процесс комплексообразования / В.Н. Давыдова, И.М. Ермак, В.И. Горбач // Биохимия. – 2000. – Т. 65. – С. 1278–128.
2. Ермак И.М. Модификация биологических свойств липополисахарида при образовании им комплекса

с хитозаном / И.М. Ермак, В.Н. Давыдова, В.И. Горбач // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2004. – Т. 137. – С. 430–434.

3. Ильина А.Я. Патогенетические механизмы и клинические аспекты действия термостабильного эндотоксина кишечной микрофлоры / А.Я. Ильина, С.И. Лазарева, В.Г. Лиходед и др. // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11. – С. 126–129.

4. Шабалин В.Н. Морфология биологических жидкостей человека / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина. – М.: Хризостом, 2001. – 303 с.

5. Bruno J.G. In vitro antibacterial effects of antilipopolysaccharide DNA aptamer–C1qrs complexes / J.G. Bruno, M.P. Carrillo, T. Phillips et al. // Folia Microbiol. – 2008. – Vol. 53, № 4. – P. 295–302.

6. Dauphinee S.M. Lipopolysaccharide signaling in endothelial cells / S.M. Dauphinee, A. Karsan // Lab. Invest. – 2006. – Vol. 86. – P. 9–22.

7. Kaonis Y. Biophysical mechanisms of endotoxin neutralization by cationic amphiphilic peptides / Y. Kaonis, I. Kowalski, J. Howe et al. // Biophys J. – 2011. – Vol. 100, № 11. – P. 2652–2661.

8. Sil D. Biophysical mechanisms of the neutralization of endotoxins by lipopolyamines / D. Sil, L. Heinbockel, Y. Kaonis et al. // Open Biochem J. – 2013. – Vol. 7. – P. 82–93.

9. Wen A. A novel lipopolysaccharide-antagonizing aptamer protects mice against endotoxemia / A. Wen, Q. Yang, Li J. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2009. – Vol. 382. – P. 140–144.

References

1. Davydova V.N., Ermak I.M., Gorbach V.I. Vzaimodejstvie bakterial'nyh jendotoksinov s hitozanom. Vlijanie struktury jendotoksina, molekulyarnoj massy hitozana i ionnoj sily rastvora na process kompleksoobrazovaniya, Biohimija. 2000. T. 65. pp. 1278–128.

2. Ermak I.M., Davydova V.N., Gorbach V.I. Modifikacija biologicheskikh svojstv lipopolisaharida pri obrazovanii im kom-

pleksa s hitozanom, Bjul. jeksperim. biol. med. 2004. T. 137. pp. 430–434.

3. Il'ina A.Ja., Lazareva S.I., Lihoded V.G. i dr., Patogeneticheskie mehanizmy i klinicheskie aspekty dejstvija termostabil'nogo jendotoksina kishechnoj mikroflory, Rus. med. zhurn. 2003., T. 11. pp. 126–129.

4. Shabalin V.N., Shatohina S.N. Morfologija biologicheskikh zhidkostej cheloveka. M.: Hrizostom. 2001. 303 p.

5. Bruno J.G., Carrillo M.P., Phillips T. et al. In vitro antibacterial effects of antilipopolysaccharide DNA aptamer–C1qrs complexes, Folia Microbiol. 2008. Vol. 53, no. 4. pp. 295–302.

6. Dauphinee S.M., Karsan A., Lipopolysaccharide signaling in endothelial cells, Lab. Invest., 2006. Vol. 86. pp. 9–22.

7. Kaonis Y., Kowalski I., Howe J. et al., Biophysical mechanisms of endotoxin neutralization by cationic amphiphilic peptides, Biophys J., 2011., Vol. 100, no. 11. pp. 2652–2661.

8. Sil D., Heinbockel L., Kaonis Y. et al., Biophysical mechanisms of the neutralization of endotoxins by lipopolyamines. Open Biochem J. 2013. Vol. 7. pp. 82–93.

9. Wen A., Yang Q., Li J. et al. A novel lipopolysaccharide-antagonizing aptamer protects mice against endotoxemia, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009. Vol. 382. pp. 140–144.

Рецензенты:

Чеснокова Н.П., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ» Минздрава России, г. Саратов;

Зимняков Д.А., д.ф.-м.н., профессор, заведующий кафедрой физики, ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 616.22-072.1 + 616.223-007.17

АНАЛИЗ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ С МИКРОАСПИРАЦИЕЙ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО

Брыксина Е.Ю.*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ,
Воронеж, e-mail: Volkova_Zhenya@list.ru*

У 276 детей, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в неонатальном периоде, проводилось исследование трахеобронхиального аспирата (ТБА) с выделением пепсина и определением его активности по величине экстинкции. Выявлено нарастание количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого и увеличение значений экстинкции в период с 3 по 14 дни исследования, что соответствовало 5–17 дням жизни. Установлено, что у детей, рожденных в 37–35 недель гестации, имело место нарастание экстинкции к 10–14 дням исследования (12–17 дни жизни) с последующим снижением активности пепсина к 21 дню исследования (23–24 дня жизни), тогда как пациенты, рожденные в сроке гестации 34 недели и менее, характеризовались прогрессирующим течением микроаспирации с максимальными значениями экстинкции в возрасте 24–28 дней жизни. Нарастание активности пепсина сопровождалось увеличением продолжительности ИВЛ и последующей кислородотерапии, что повышало риск развития хронической бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: микроаспирация, трахеобронхиальный аспират, экстинкция, искусственная вентиляция легких

ANALYSIS OF DURATION OF ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION AT NEWBORNS WITH MICRO-ASPIRATION OF GASTRIC CONTENTS

Bryksina E.Y.*Voronezh State Medical Academy of N.N. Burdenko of Ministry of Health of the Russian Federation
Voronezh, e-mail: Volkova_Zhenya@list.ru*

276 children who are on artificial pulmonary ventilation (APV) in neonatal period were analyzed for tracheobronchial aspirate (TBA) with allocation of pepsin and determination of its activity in extinction. We identify increase of number of children with microaspiration of gastric contents and increase in values of an extinction during the period from 3 to 14 days of research that corresponded to 5–17 days of life. It is established that at the children born in 37–35 weeks of a gestation, extinction increase from 10 to 14 days of research (12–17 days of life) with the subsequent decrease in activity of pepsin by 21 day of research (23–24 days of life) whereas the patients born in term of a gestation of 34 weeks and less, were characterized by the progressing course of microaspiration with the maximum values of an extinction at the age of 24–28 days of life. Increase of activity of pepsin was accompanied by increase in duration of APV and the subsequent kislородoterapiya that increased risk of development of chronic pulmonary pathology.

Keywords: micro-aspiration, tracheobronchial aspirate, extinction, artificial pulmonary ventilation

Совершенствование перинатальной медицины привело к повышению выживаемости детей с крайне неблагоприятным течением антенатального и интранатального периодов, в том числе рожденных преждевременно. Наиболее распространенной патологией в нозологической структуре неонатального периода является патология бронхолегочной системы, в этиопатогенезе которой, помимо структурно-функциональной незрелости, инфекционных, гипоксических и травматических факторов, важную роль играют оксидантный стресс и ИВЛ [1, 2, 3, 4, 5, 7, 8]. Учитывая взаимосвязь всех систем органов и полиэтиологичность пульмонологической патологии у новорожденных детей, целесообразным является изучение характера влияния коморбидных состояний на структурно-функциональное становление системы органов дыхания в постнатальном онтогенезе.

Бронхолегочная патология, сочетающаяся с микроаспирацией желудочного содержимого, протекает на фоне гиперплазии эпителиоцитов, продуцирующих эндотелин-1 (в высоких концентрациях обладающий сосудосуживающим действием), NO-синтазу (фермент, при участии которого вырабатывается ингибиторный нейротрансмиттер неадренергической – нехоленергической природы NO, вызывающий релаксацию нижнего пищеводного сфинктера), а также снижения уровня кальренина и мелатонина, повышающих тонус сфинктерного аппарата пищевода. Выброс биологически активных веществ на фоне повреждающего действия компонентов желудочного содержимого, дисбаланс в регуляторном звене эзофагогастральной зоны в виде уменьшения экспрессии эпителиоцитов пищевода, продуцирующих кальренин, эпителиоцитов желудка,

продуцирующих мелатонин, и повышения количества эпителиоцитов пищевода, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, приводят к дальнейшему прогрессированию гастроинтестинальных дисфункций [4, 9]. В результате имеет место пролонгация и нарастание выраженности гастроэзофагеальной регургитации и микроаспирации рефлюктата с увеличением структурных, и, соответственно, функциональных изменений в бронхолегочной системе [2, 10]. Таким образом, взаимодействие бронхолегочной и функциональной гастроинтестинальной патологии осуществляется по типу взаимного отягощения, основанном на взаимосвязи патофизиологических механизмов, совокупное действие которых приводит к увеличению продолжительности искусственной вентиляции легких и последующей кислородотерапии с потребностью в высоких концентрациях кислорода.

Цель исследования – определить продолжительность респираторной терапии в зависимости от выраженности микроаспирации желудочного содержимого у детей в неонатальном периоде.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 276 детей в возрасте от 1 дня до 4 месяцев жизни, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде и имевших микроаспирацию желудочного содержимого.

Диагностика микроаспирации желудочного содержимого проводилась посредством выделения пепсина в ТБА гель-фильтрацией на сефадексах, с определением активности пепсина по величине экстинкции [6]. ТБА собирали на 1, 3, 10, 14 и 21 дни исследования, что соответствовало, через интубационную трубку в ходе санации верхних дыхательных путей новорожденного через 2 часа после кормления.

Первую группу составили 44 ребенка с экстинкцией в ТБА от 0,3 до 0,8: 23 доношенных ребенка (подгруппа 1А) и 21 ребенок, рожденный преждевременно (подгруппа 1В) в 35–37 недель гестации.

Вторая группа включала 185 детей с экстинкцией в ТБА от 0,8 до 1,2: 77 доношенных детей (подгруппа 2А) и 108 недоношенных (подгруппа 2В) со сроками гестации при рождении 34–32 недели (56 детей) и 31–29 недель (52 ребенка).

В третью группу вошли 47 младенцев с экстинкцией в ТБА от 1,2 до 1,7, родившихся преждевременно со сроком гестации менее 29 недель.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным данным, в 1 и 3 дни исследования микроаспирация с выявлением пепсина в ТБА имела место у 38,6% детей 1 группы. При этом основное количество детей с положительной реакцией на пепсин в ТБА приходилось на подгруппу 1В (27,3% из 38,6%). В период с 10 по 14 дни исследования микроаспирация

желудочного содержимого верифицировалась у всех детей в 1 группе. У длительно вентилирующихся пациентов на 21 день исследования отмечено некоторое снижение количества случаев микроаспирации, достоверно более выраженное в подгруппе 1В, что, очевидно, было связано с повышением зрелости антиаспирационных механизмов, восстановлением адекватной функциональной активности желудочно-кишечного тракта, что привело к улучшению гастроинтестинальной моторики, снижению выраженности и уменьшению количества случаев микроаспирации.

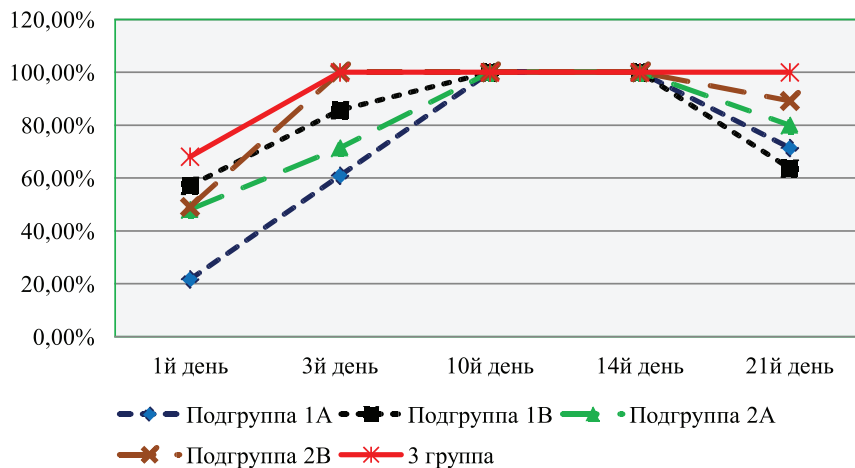
У пациентов 2 группы выделение пепсина в ТБА в 1 день исследования имело место в 49,1% случаев с последующим нарастанием количества пациентов с положительной реакцией на пепсин до 100,0% в период с 3 до 10 день исследования в подгруппе 2А и в период с 1 до 3 день исследования в подгруппе 2В. К 21 дню был отмечен регресс количества случаев микроаспирации, менее выраженный в сравнении с показателями в 1 группе.

Пациенты 3 группы отличались наиболее ранней положительной реакцией на пепсин в ТБА. В 1-й день исследования клинически значимая активность пепсина в ТБА была зафиксирована у 68,1% детей. На 3 день исследования 100,0% пациентов 3 группы имели микроаспирацию желудочного содержимого, при этом регресса количества пациентов с положительной реакцией на пепсин в ТБА к концу первого месяца жизни (характерного для недоношенных детей 1 и 2 групп) в данной группе отмечено не было, что связано с выраженной гестационной незрелостью и неблагоприятным антенатальным фоном, приводящим к более медленным темпам становления функциональной активности желудочно-кишечного тракта и антирефлюксных механизмов (рисунок).

Активность пепсина в ТБА нарастала по мере снижения гестационного возраста на момент рождения с максимальными показателями у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель (экстинкция 1,2–1,7). В подгруппах 1А, 1В и 2А отмечено волнообразное изменение активности пепсина в ТБА с нарастанием значений экстинкции, а следовательно, и выраженности микроаспирации к 10–14 дням исследования (что соответствует 12–17 дням жизни) с последующим снижением к 21 дню исследования (23–24 дня жизни). В подгруппе 2В и 3 группе микроаспирация желудочного содержимого имела прогрессирующий характер с максимальными значениями экстинкции на 21 день исследования. Полу-

ченные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [10], выявивших нарастание дисфункций верхних отделов желудочно-кишечного тракта на

3–4 неделе жизни у детей, рожденных преждевременно, в частности в связи с созреванием НПС на фоне нарушения его функциональной активности (табл. 1).



Динамика количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого

Таблица 1

Динамика значений экстинкции у пациентов с микроаспирацией в 1, 3, 10, 14 и 21 дни исследования

Группы	Дни исследования				
	1	3	10	14	21
1А	0,325 ± 0,018	0,361 ± 0,012	0,483 ± 0,031	0,451 ± 0,011	0,427 ± 0,009
1В	0,394 ± 0,027	0,419 ± 0,015	0,539 ± 0,024	0,516 ± 0,014	0,431 ± 0,015
2А	0,852 ± 0,027	0,893 ± 0,016	0,932 ± 0,012	0,995 ± 0,028	0,942 ± 0,007
2В	0,931 ± 0,044	0,985 ± 0,014	1,036 ± 0,028	1,117 ± 0,015	1,133 ± 0,012
3 группа	1,263 ± 0,027	1,275 ± 0,031	1,517 ± 0,046	1,592 ± 0,018	1,647 ± 0,022

Анализ длительности ИВЛ и продолжительности последующей кислородотерапии показал, что нарастание значений экстинк-

ции в ТБА сопровождалось увеличением продолжительности ИВЛ ($p = 0,0028$) и кислородотерапии ($p = 0,00047$) (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость длительности ИВЛ и последующей кислородотерапии от уровня экстинкции

	Экстинкция ($M \pm n$)		
	0,712 ± 0,385	1,014 ± 0,403	1,492 ± 0,237
Продолжительность ИВЛ, дни ($M \pm n$)	19,62 ± 7,35	29,41 ± 9,17	40,26 ± 11,53
Продолжительность кислородотерапии, дни ($M \pm n$)	39,26 ± 12,41	65,38 ± 11,64	94,26 ± 12,57

Вывод

Таким образом, отмечено нарастание количества случаев и выраженности микроаспирации желудочного содержимого по мере снижения срока гестации. Увеличение значений экстинкции в ТБА сопровождалось более продолжительными ИВЛ и кислородотерапией, на основании чего можно предположить наличие взаимосвязи между

активностью пепсина в ТБА и длительностью респираторной терапии, реализующейся на фоне морфофункциональных особенностей, определяемых сроком гестации.

Список литературы

1. Брыксина Е.Ю. Патогенетические аспекты перинатальных поражений центральной нервной системы недоношенных детей // Вестник Тамбовского университета.

- Сер. Естественные и технические науки. – Тамбов, 2013. – Т. 18. – Вып. 6. – С. 3312–3315.
2. Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С. Диагностика гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде // Вестник Тамбовского университета. Сер. Естественные и технические науки. – Тамбов, 2013. – Т. 18. – Вып. 5. – Часть 3. – С. 2882–2885.
3. Давыдова И.В. Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни / И.В. Давыдова, Г.В. Яцык, О.Ф. Лукина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – М. – 2008. – № 6. – С. 10–13.
4. Козлова И.В. Гастроэзофагеальный рефлюкс и морфометрические особенности клеток пищевода, продуцирующих мелатонин и кальретицин, при бронхиальной / И.В. Козлова, И.М. Кветной, Е.А. Славкина [и др.] // Сибирский журн. гастроэнтерол. и гепатол. – 2003. – № 16–17. – С. 219–220.
5. Овсянников Д.Ю. Частота бронхолегочной дисплазии в структуре респираторных заболеваний на различных этапах оказания медицинской помощи детям и современные показатели летальности // Педиатрия. – 2009. – Т. 88. – № 3. – С. 155.
6. Патент РФ № 2012112393/15, 02.04.2012. Почивалов А.В., Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С., Василенко Д.Ю. Способ прогнозирования тяжести течения бронхолегочной патологии на фоне гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких // Патент России № 2480753, МПК G 01 N 33/483.
7. Щеголева Т.Г. Патоморфологические изменения бронхолегочной системы у доношенных и недоношенных новорожденных при применении искусственной вентиляции легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск. – 2003. – 24 с.
8. Dani C., Cecchi A., Bertini G. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant // Minevra Pediatr. – 2004. – Vol. 56. – P. 381–394.
9. Fuloria M. Gastroesophageal reflux in very low birth weight infants: association with chronic lung disease and outcomes through 1 year of age / M. Fuloria, D. Hiatt, R.G. Dillard [et al] // J. Perinatol. – 2000. – Vol. 20 (4). – P. 235–239.
10. Nelson S.P. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey / S.P. Nelson, E.H. Chen, G.M. Syniar [et al] // Arch Pediatr Adolesc Med. – 1997. – Vol. 151 (6). – P. 569–572.
11. Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С. Диагностика гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде // Вестник Тамбовского университета. Сер. Естественные и технические науки. – Тамбов, 2013. – Т. 18. – Вып. 6. – С. 3312–3315.
12. Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С. Вестник Тамбовского университета. Сер. Естественные и технические науки. – Тамбов, 2013. – Т. 18. – Вып. 5. – Часть 3. – С. 2882–2885.
13. Davydova I.V., Jacyk G.V., Lukina O.F. Rossijskij pediatričeskij žurnal – the Russian pediatric Journal, 2008, no. 6, pp. 10–13.
14. Kozlova I.V., Kvetnoj I.M., Slavkina E.A. i dr. Sibirskij žurn. gastroenterol. i gepatol. – Siberian Journal of gastroenterology and hepatology, 2003, no. 16–17, pp. 219–220.
15. Ovsjannikov D.Ju. Pediatrija – Pediatrics, 2009, Vol. 88, no. 3, pp. 155.
16. Patent RF no. 2012112393/15, 02.04.2012. Pochivalov A.V., Bryksina E.J., Bryksin V.S., Vasilenko D.J. Sposob prognozirovanija tjazhesti tečeniija bronholegočnoj patologii na fone gastrojezofageal'nogo refljuxa u detej, nahodjashhihsja na iskustvennoj ventiljacii legkih [Way of forecasting of course specifics of bronholegočny pathology against a gastroezofageal'ny reflux at the children who are on artificial pulmonary ventilation] the Patent of Russia no. 2480753, МПК G 01 N 33/483.
17. Shchegoleva T.G. Patomorfologičeskie izmenenija bronholegočnoj sistemy u donoshennyh i nedonoshennyh novorozhdennyh pri primenenii iskusstvennoj ventiljacii legkih: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Patomorfologičeskiye of change of bronholegočny system at full-term and prematurely born newborns at application of artificial pulmonary ventilation], Novosibirsk, 2003, pp. 24.
18. Dani C., Cecchi A., Bertini G. Minevra Pediatr., 2004, Vol. 56, pp. 381–394.
19. Fuloria M., Hiatt D., Dillard R.G. [et al] Journal Perinatol, 2000, Vol. 20 (4), pp. 235–239.
20. Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M. [et al] Arch Pediatr Adolesc Med., 1997, Vol. 151 (6), pp. 569–572.

References

Рецензенты:

Почивалов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии, ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж;

Звягин А.А., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии, ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616.36-002:578.891] + 616.36-003.826]-07:616.153.1:577.152.1

СУПЕРОКСИДИСМУТАЗА И ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

¹Булатова И.А., ¹Щёктова А.П., ²Суздальцева К.Н., ¹Щёкотов В.В.,¹Улитина П.В., ³Жижилов Е.В.¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»

Минздрава России, Пермь, e-mail: psmalf@ru;

²ГАЗ ПК «Городская клиническая больница № 3», Пермь;³ООО Поликлиника «Медлайф», Пермь

Цель исследования: изучить интенсивность перекисного окисления липидов и активность ферментативных антиоксидантов – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы (ГЛР) при хроническом гепатите С (ХГС) и неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). Материал и методы. Обследовано 40 больных ХГС и 40 пациентов с НЖБП, группа контроля – 20 практически здоровых лиц. В сыворотке крови оценивали биохимические тесты, в том числе, уровень трансаминаз, липидный профиль. Содержание инсулина изучали методом ИФА, рассчитывали уровень инсулинрезистентности. Концентрацию малонового диальдегида и активность антиоксидантов исследовали фотометрическим методом. Результаты. В обеих группах больных выявлена дислипидемия, гипертриглицеридемия, увеличение гликемии, гиперинсулинемия и инсулинрезистентность по сравнению с контрольной группой. Метаболические изменения были более выражены при НЖБП. У пациентов обеих групп наблюдалось достоверное увеличение концентрации малонового диальдегида, более значительное при ХГС, как и повышение уровня трансаминаз. У больных ХГС оксидантный стресс сопровождался повышением активности антиоксидантов: СОД на 27% ($p < 0,001$), ГЛР в 3 раза ($p < 0,001$). При НЖБП, напротив, было диагностировано снижение активности СОД на 31% ($p < 0,001$), ГЛР в 2 раза ($p < 0,001$). При оценке операционных характеристик установлена способность тестов СОД и ГЛР с эффективностью 91 и 100% соответственно стратифицировать поражение печени при ХГС и НЖБП. Заключение. При ХГС выявлено повышение, а при НЖБП – резкое угнетение активности ферментативных антиоксидантов. Тесты определения активности СОД и ГЛР могут использоваться для дифференциальной диагностики поражения печени при ХГС и НЖБП.

Ключевые слова: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидаза, малоновый диальдегид, дислипидемия, инсулинрезистентность, хронический гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени

SUPEROXIDE DISMUTASE AND GLUTATHIONE REDUCTASE IN CHRONIC HEPATITIS C AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

¹Bulatova I.A., ¹Schekotova A.P., ²Suzdaltseva K.N., ¹Schekotov V.V.,¹Ulitina P.V., ³Zhizhilev E.V.¹SBEI HPE Perm State Medical Academy named after ac. E.A. Wagner,

Health Ministry of Russia, Perm, e-mail: psmalf@ru;

²SAHI «City Clinical Hospital № 3», Perm;³ООО Clinic «Medlife», Perm

Objective: to study lipid peroxidation and activity of enzymatic antioxidants – superoxide dismutase (SOD) and glutathione reductase (GLR) in chronic hepatitis C (CHC) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Material and methods. 40 patients with CHC and 40 patients with NAFLD, the control group – 20 healthy individuals were examined. Blood serum biochemical tests were evaluated, including transaminases, lipid profile. Insulin content was studied by ELISA, level of insulin resistance was calculated. The concentration of malondialdehyde and antioxidant activity was investigated by the photometric method. Results. In both groups of patients were found dyslipidemia, hypertriglyceridemia, an increase in blood glucose, hyperinsulinemia and insulin resistance compared to the control group. Metabolic changes were more pronounced in NAFLD. Patients in both groups showed a significant increase in malondialdehyde, more notable in CHC as transaminase elevation. CHC patients on the background of oxidative stress showed an increase antioxidant activity: SOD on 27% ($p < 0,001$), GLR 3-fold ($p < 0,001$). With NAFLD in contrast, was diagnosed decrease in SOD activity by 31% ($p < 0,001$), GLR 2-fold ($p < 0,001$). In assessing the operational performance tests established ability of SOD and GLR with efficiency 91 and 100% respectively stratify liver lesion in CHC and NAFLD. Conclusion. In CHC was found an increase and in NAFLD – a sharp inhibition of enzymatic activity of antioxidants. Tests to determine the activity of SOD and GLR can be used for differential diagnosis of liver lesion in CHC and NAFLD.

Keywords: superoxide dismutase, glutathione reductase, malondialdehyde, dyslipidemia, insulin resistance, chronic hepatitis C, nonalcoholic fatty liver disease

Медицинская и социальная значимость гепатита С определяется его широкой распространенностью и высокой частотой хронизации. Расшифровка механизмов поражения печени при хронических вирусных

заболеваниях печени является актуальной задачей гепатологии. Одним из факторов риска прогрессирования хронического гепатита С (ХГС) является наличие жировой трансформации гепатоцитов с развитием

стеатоза печени, который по разным данным выявляется в 30–70% биоптатов печени при ХГС и на 30% снижает эффективность противовирусной терапии [1, 4]. Многими авторами доминирующим фактором развития стеатоза при ХГС рассматривается цитопатическое действие вируса. В литературе есть данные о корреляции выраженности стеатоза с вирусной нагрузкой и индексом фиброза при ХГС [4, 13]. Кроме этого, указывается ряд независимых этиопатогенетических факторов, влияющих на развитие стеатоза при ХГС, среди которых наибольшее значение имеют ожирение, дислипидемия и наличие инсулинрезистентности [2, 8, 12]. У 20–80% больных ХГС со стеатозом печени находят признаки гиперлипидемии чаще в виде гипертриглицеридемии [2]. Вместе с тем в литературе встречаются возражения против доминирующей роли вируса в развитии стеатоза при ХГС, а механизмы, лежащие в основе провоспалительной и профиброгенной роли стеатоза печени, остаются не до конца изученными. Предполагают, что одним из важных механизмов повреждения мембран гепатоцитов при вирусных заболеваниях печени является действие свободных радикалов, которые в большом количестве образуются в печени в ответ на инфицирование вирусом. Именно окислительный стресс, наблюдающийся при стеатозе, способствует развитию фиброза в печени [10]. Данные о состоянии антиоксидантной системы у больных ХГС противоречивы, а при сопутствующем гепатостеатозе мало изучены, что, возможно, объясняется многообразием методических подходов к оценке этой системы, многокомпонентностью её структуры, а также гетерогенностью обследованных больных по тяжести поражения печени. В некоторых исследованиях при ХГС было отмечено снижение активности глутатиона и супероксиддисмутазы, другие исследователи находили нормальной общую антиоксидантную активность сыворотки крови при заболеваниях печени [9, 11].

В различных странах неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) страдает от 3 до 30% населения. Среди людей с избыточной массой тела частота выявления различных форм жирового поражения печени составляет 67%, при ожирении – 94% [6]. В развитии НЖБП участвуют цитокины, адипокины, продукты свободно-радикального окисления, способствующие развитию воспалительной реакции, некрозу гепатоцитов и в итоге приводящие к фиброзу вплоть до стадии цирроза печени, но до настоящего времени нет единого мнения о роли окислительного стресса и антиокси-

дантной системы в развитии гепатостеатоза при НАЖБП [5, 7].

Поэтому представляет значительный интерес исследование активности ферментов АОС для установления их значения в патогенезе ХГС и НАЖБП.

Цель исследования – изучить состояние процессов перекисного окисления липидов по уровню малонового диальдегида (МДА) и активность ферментативных антиоксидантов – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы (ГЛР) в сыворотке крови больных ХГС и пациентов с НЖБП, а также оценить диагностические характеристики тестов для стратификации поражения печени.

Материал и методы исследования

Обследовано 40 пациентов с НЖБП (15 мужчин и 25 женщин), средний возраст которых составил $45,31 \pm 11,16$ лет и 40 больных ХГС в фазе реактивации (18 мужчин и 22 женщины) со средним возрастом $38,3 \pm 10,46$ лет. Аналогичная по половому и возрастному составу контрольная группа включала 20 практически здоровых лиц, не имеющих заболеваний гепатобилиарной системы. Этиологическая верификация диагноза ХГС проводилась качественным и количественным определением в крови у пациентов РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции, а также серологических маркеров HCV. Наличие НЖБП оценивали с помощью УЗИ и компьютерной томографии. Для исключения хронической алкогольной интоксикации применялся опросник GAGE. Для оценки степени избыточной массы тела вычисляли индекс массы тела (ИМТ). При величине окружности талии ≥ 90 см устанавливали висцеральное ожирение [7]. Исследование уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ), глюкозы и липидного профиля, включающего общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect-4000» (США). Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле $(ОХ - ЛПВП)/ЛПВП$. Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли с помощью набора «MONOBIND» (США) методом ИФА на аппарате «Stat-Fax-2100». Степень выраженности инсулинрезистентности оценивали по индексу HOMA-IR (Homioistasis Model Assessment) [7]. Активность ферментов АОС и концентрацию МДА в сыворотке крови исследуемых групп исследовали фотометрически: СОД изучали методом Misra H. и Fridovich J., ГЛР – методом Manso и Wrob Leveski, МДА определяли по методу Владимира Ю.В., Арчакова А.В.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft). Проверку распределения результатов проводили по критерию Колмогорова – Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей. Так как распределение показателей отклонялось от нормальных, для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Количественная оценка линейной связи между двумя независимыми величинами проводилась

с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (г). Различия между группами и значимость взаимосвязей показателей считались достоверными при значении для $p < 0,05$. Для оценки диагностической чувствительности и диагностической специфичности лабораторных показателей и возможности стратификации поражения печени при ХГС и НЖБП по ферментативным маркерам активности антиоксидантной системы были построены кумулятивные кривые, найдены точки разделения показателей у обследованных групп, определена диагностическая эффективность тестов [3].

Результаты исследования и их обсуждение

На основании исследования биохимических показателей в группе больных ХГС в фазе реактивации был выявлен синдром цитолиза, который характеризовался достоверным увеличением трансаминаз в сыворотке крови (табл. 1). При исследовании липидного спектра сыворотки крови у пациентов с ХГС была диагностирована дислипидемия в виде гипертриглицеридемии ($p < 0,001$) и снижении уровня ЛПВП ($p < 0,001$), что согласуется с литературными данными [2]. Коэффициент атерогенности в группе пациентов с ХГС был значимо выше в сравнении с группой контроля ($p = 0,01$). ИМТ у больных ХГС не имел достоверных отличий от группы практически здоровых лиц, хотя

у 14% больных отмечалось достижение порога ожирения. Признаки наличия абдоминального ожирения отмечались лишь у единичных пациентов с ХГС.

При оценке объективного статуса пациентов с НЖБП индекс массы тела составил $36,8 \pm 6,25$ ($p < 0,001$), а объем талии – $109,1 \pm 15,5$ см, что свидетельствует о наличии у больных данной группы признаков абдоминального ожирения. При биохимическом исследовании крови выявлена дислипидемия в виде гипертриглицеридемии, повышения уровня ОХ и ЛПНП, снижения ЛПВП, коэффициент атерогенности у больных с НЖБП был достоверно выше в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$) (табл. 1), что свидетельствует о наличии метаболического синдрома (МС). У 50% пациентов этой группы повышен уровень трансаминаз в сыворотке крови, что позволяет охарактеризовать поражение печени как стеатогепатит. Выраженность синдрома цитолиза была достоверно ниже, чем у больных ХГС. При УЗИ у всех пациентов было найдено повышение эхогенности печени, преимущественно диффузного характера. С помощью компьютерной томографии также был выявлен жировой гепатоз по снижению коэффициента поглощения в области печени.

Таблица 1

Исследуемые показатели в сыворотке крови больных ХГС, пациентов с НЖБП и в контрольной группе; Ме (25–75 перцентиль)

Показатели	Контрольная группа	ХГС	НЖБП	p1	p2	p3
АЛТ, Е/л	15,0 (12–19,1)	62,5 (39,0–105)	29 (20,9–46,7)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АСТ, Е/л	20,0 (18–24,4)	41,5 (39,0–61,6)	24,2 (18–31)	< 0,001	0,002	< 0,001
ОХ, ммоль/л	4,51 (3,9–5,2)	4,59 (3,97–5,27)	5,62 (4,7–6,2)	0,2	< 0,001	< 0,001
ТГ, ммоль/л	0,8 (0,72–1,1)	1,69 (1,54–2,14)	1,84 (1,26–2,4)	< 0,001	< 0,001	0,21
ЛПВП, ммоль/л	1,54 (1,38–1,7)	1,03 (0,92–1,17)	1,23 (1,07–1,3)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,81 (2,28–3,3)	2,62 (2,15–3,09)	3,34 (2,71–4,1)	0,32	0,001	< 0,001
КА	1,7 (1,5–1,93)	2,1 (1,6–2,9)	3,2 (2,9–4,1)	0,01	< 0,001	0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,6 (4,1–5,2)	5,64 (5,37–6,6)	5,6 (5,01–6,04)	< 0,001	< 0,001	0,81
Инсулин, мКМЕ/мл	7,65 (5,8–7,8)	8,6 (7,8–13,0)	13,9 (9,3–20,2)	0,01	< 0,001	0,04
НОМА-IR	1,6 (1,4–1,7)	1,9 (1,5–2,9)	3,5 (2,45–5,0)	0,01	< 0,001	0,04
ИМТ (кг/м ²)	23,2 (21–26,8)	23,5 (21,0–29,0)	34,9 (30–38)	0,9	< 0,001	< 0,001
МДА, мкмоль/л	1,9 (1,35–2,9)	8,3 (4,8–11,5)	6,8 (5,1–8,3)	< 0,001	< 0,001	0,35
СОД, Е/л	29,6 (22,6–37)	37,6 (31,6–50,3)	9,1 (6,1–18,3)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ГЛР, мкмоль/л/мин	9,5 (7,6–12,0)	27,4 (20,1–37,7)	5,1 (3,2–7,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечания: p1 – значимость различий в группе контроля и ХГС; p2 – значимость различий в группе контроля и НЖБП; p3 – значимость различий в группах с ХГС и НЖБП.

В обеих исследуемых группах больных наблюдалось достоверное увеличение концентрации глюкозы по сравнению со здоровыми, гиперинсулинемия и инсули-

норезистентность по данным НОМА-теста, достоверно более выраженные у пациентов с признаками НЖБП (см. табл. 1). Таким образом, в целом метаболические

изменения на фоне диффузного поражения печени при ХГС и НАЖБП в целом носили однонаправленный характер.

В обеих группах пациентов отмечена активация перекисного окисления липидов. У больных ХГС в фазе реактивации концентрация МДА увеличена в 4,3 раза по сравнению с группой контроля. При исследовании параметров антиоксидантной защиты у пациентов с ХГС выявлено повышение активности СОД на 27% ($p < 0,001$) и ГЛР в 3 раза ($p < 0,001$), что можно связать с активацией компенсаторных механизмов, которые направлены на снижение уровня окислительного стресса (см. табл. 1). При этом соотношение медиан показателей СОД и МДА в контрольной группе было 15,6, а у больных ХГС, несмотря на повышение этого фермента, составило 4,5. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении ГЛР: соотношение фермента с МДА у практически здоровых лиц составило 5, а при ХГС оно было снижено до 3,3. Эти данные свидетельствуют об относительно недостаточном повышении функции исследованных антиоксидантных ферментов на фоне активации ПОЛ при ХГС.

У пациентов с НЖБП отмечено повышение концентрации МДА в 3,6 раз по сравнению с группой контроля, отличия от группы с ХГС не выявлено. При исследовании параметров антиоксидантной защиты у больных НЖБП, напротив, обнаружено достоверное уменьшение активности ферментов по сравнению с практически здоровыми лицами: активность СОД в сыворотке крови больных с НЖБП была снижена на 31% ($p < 0,001$), а уровень ГЛР почти в 2 раза ($p < 0,001$) (см. табл. 1). При этом соотношение медиан СОД и МДА составило 1,3, а ГЛР и МДА – 0,75. Полученные результаты указывают на истощение функциональной способности антиоксидантной системы при активации ПОЛ у пациентов с НЖБП на фоне метаболического синдрома.

При оценке операционных характеристик показателей установлена способность тестов определения активности ферментов антиоксидантной защиты стратифицировать поражение печени при ХГС и НЖБП: диагностическая чувствительность составила от 92 до 100%, диагностическая специфичность – от 88 до 100% (табл. 2).

Таблица 2

Операционные характеристики лабораторных тестов определения активности СОД и ГЛР у больных ХГС и НЖБП

Тесты	Точка разделения	Диагностическая чувствительность, %	Диагностическая специфичность, %	Диагностическая эффективность, %
СОД, Е/л	23,0	92	88	91
ГЛР, мкмоль/л/мин	14,6	100	100	100

Точки разделения для больных ХГС и пациентов с НЖБП по активности СОД при построении кумулятивных кривых зарегистрирована на уровне 23,0 ед./л, а по активности ГЛР – на уровне 14,6 мкмоль/л/мин. Соответственно при уровне СОД менее или равно 23 ед./л и ГЛР менее или равно 14,6 мкмоль/л/мин у больных диагностируют НЖБП, а при уровне ГЛР более 14,6 мкмоль/л/мин и СОД более 23 ед./л – ХГС.

Следовательно, несмотря на сходные изменения печеночных проб, метаболических показателей липидного и углеводного обмена, активацию перекисного окисления липидов при ХГС и НЖБП, разнонаправленные изменения ферментов антиоксидантной системы свидетельствуют о различных механизмах реализации оксидантного стресса у данных групп больных.

Выводы

1. При ХГС в фазе реактивации и НЖБП на фоне метаболического синдрома имеют-

ся проявления атерогенных дислипидемий и нарушения углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности, более выраженные при НЖБП.

2. У больных ХГС имеет место усиление перекисной окисления липидов, которое не сопровождается адекватным ростом активности ферментов антиоксидантной системы, что свидетельствует о снижении эффективности антиоксидантной ферментативной защиты на фоне вирусного поражения печени.

3. У больных с НЖБП наблюдается депрессия СОД и ГЛР в сыворотке крови на фоне активации перекисного окисления липидов, что говорит о выраженном истощении антиоксидантной ферментативной защиты.

4. Определения в сыворотке крови активности антиоксидантных ферментов СОД и ГЛР являются информативными тестами, которые могут с эффективностью 91 и 100% соответственно использоваться для стратификации поражения печени при ХГС и НЖБП.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: механизмы развития и роль в прогрессировании поражений печени // Клиническая гепатология. – 2005. – № 1. – С. 25–28.
2. Бугверов. А.О. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: нужно ли вносить изменения в стандартные схемы терапии? // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 2. – С. 31–36.
3. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: МедиаСфера. – 2001. – 392 с.
4. Целиковский А.В., Притулина Ю.Г., Астапенко Д.С., Шенцова В.В., Криворучко И.В. Влияние стеатоза печени на эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6.: URL: www.science-education.ru/106-7387.
5. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. – 2005. – Vol. 29. – P. 899–905.
6. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // J Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 5–10.
7. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: биохимические, метаболические и клинические последствия // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 679–689.
8. Hickman I.J., Powell E.E., Prins J.B. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39. – P. 1042–1048.
9. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases // Hepatol. Res. – 2002. – Vol. 23 (3). – P. 178–184.
10. Jain S.K., Pemberton P.W., Smith A. et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 36. – P. 805–811.
11. Kaya S., Sesti Cetin E. The relationship between viral load and malondialdehyde and antioxidant enzymes in patients with hepatitis C virus infection // Mikrobiyol. Bul. – 2006. – Vol. 40(1–2). – P. 55–61.
12. Muzzi A., Leonardo G., Rubbia-Brandt L. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 41–46.
13. Westin J., Norlinder H., Lagging M. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 37. – P. 837–842.

References

1. Abdurakhmanov D.T. Steatoz pecheni pri khronicheskom gepatite S: mekhanizmy razvitiya rol' v progressirovaniy porazheniy pecheni. Klinicheskaya gepatologiya, 2005, no. 1, pp. 25–28.

2. Bueverov. A.O. Steatoz pecheni pri khronicheskom gepatite S: nuzhno li vnosit' izmeneniya v standartnye skhemy terapii? Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii, 2005, no. 2, pp. 31–36.
3. Vlasov V.V. Vvedenie v dokazatel'nyu meditsinu. – M.: MediaSfera, 2001, 392 p.
4. Tselikovskiy A.V., Pritulina Yu.G., Astapchenko D.S., Shentsova V.V., Krivoruchko I.V. Vliyanie steatoza pecheni na effektivnost' kombinirovannoy protivovirusnoy terapii khronicheskogo gepatita S. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya, 2012, no. 6.: URL: www.science-education.ru/106-7387.
5. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease. CMAJ, 2005, Vol. 29, pp. 899–905.
6. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J Clin. Gastroenterol, 2006, Vol. 40, pp. 5–10.
7. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Ozhirenie i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: biokhimicheskoe, metabolicheskoe i klinicheskie posledstviya. Hepatology, 2010, Vol. 51, pp. 679–689.
8. Hickman I.J., Powell E.E., Prins J.B. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. J. Hepatol, 2003, Vol. 39, pp. 1042–1048.
9. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases. Hepatol. Res, 2002, Vol. 23 (3), pp. 178–184.
10. Jain S.K., Pemberton P.W., Smith A. et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease. J. Hepatol., 2002, Vol. 36, pp. 805–811.
11. Kaya S., Sesti Cetin E. The relationship between viral load and malondialdehyde and antioxidant enzymes in patients with hepatitis C virus infection. Mikrobiyol. Bul., 2006, Vol. 40(1–2), pp. 55–61.
12. Muzzi A., Leonardo G., Rubbia-Brandt L. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. J. Hepatol, 2005, Vol. 42, pp. 41–46.
13. Westin J., Norlinder H., Lagging M. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. J. Hepatol, 2002, Vol. 37, pp. 837–842.

Рецензенты:

Устинова О.Ю., д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь; Юшкова Т.А., д.м.н., профессор кафедры фармакологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 616.72-002.77

ИЗУЧЕНИЕ ФОРМ АГРЕССИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Бурлай О.С., Грехов Р.А., Мякишев М.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии»
Российской академии медицинских наук, Волгоград, e-mail: sgppp22@yandex.ru

В работе произведён анализ показателей и форм агрессивности, характерных для пациентов с ревматоидным артритом. Была выявлена определённая специфика агрессивных проявлений, которую можно точнее охарактеризовать как аутоагрессивную. Обследуемые достаточно враждебны, но внешне не агрессивны, что свидетельствует о трудностях отреагирования враждебных тенденций. Наиболее характерными формами агрессии для пациентов оказались чувство вины, косвенная агрессия и обида. Также подтверждено предположение о том, что само заболевание может рассматриваться как бессознательная форма выражения агрессии. Выводы исследования свидетельствуют о необходимости оказания больным с ревматоидным артритом психологической помощи, которая должна быть направлена на преодоление тенденций к саморазрушению, чувства вины и обиды, на снижение враждебности и развитие чувства безопасности, а также на развитие навыков конструктивного отреагирования агрессивных импульсов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, агрессивность, враждебность

THE STUDY OF AGGRESSION FORMS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Burlay O.S., Grekhov R.A., Myakishev M.V.

Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology»
under the Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, e-mail: sgppp22@yandex.ru

The analysis of indicators and forms of aggression typical for patients with rheumatoid arthritis was performed in the article. The certain s specificity of aggressive emotional expression that can be more accurately described as auto aggression was identified. Subjects were quite hostile, but not aggressive in outward appearance, demonstrating the difficulties to react hostile tendencies. The most common forms of aggression for the patients were feeling guilty, indirect aggression and grievance. Also, confirmed the assumption that the disease can be treated as a unconscious form of aggression. The findings of the study indicate the need of psychological assistance for patients with rheumatoid arthritis, which should aim to overcoming the tendency towards self-destruction, guilt and grievance, to reduce hostility and to reinforce sense of security, as well as on the development of skills of constructive react of aggressive impulses.

Keywords: rheumatoid arthritis, aggression, hostility

Существование взаимосвязей между психическими и соматическими проявлениями заболевания было подтверждено во многих исследованиях. Франц Александер, один из основателей современной психосоматики, большое значение в формировании симптомов отводит психодинамике эмоций, в частности глубине подавления аффекта и аффективного конфликта. Эмоция становится патогенной, если она не находит выражения в открытом поведении, т.е. если она не отреагирована [1]. Одной из базовых эмоций человека является агрессия, подавление и вытеснение которой также может выступать как важный симптомообразующий фактор.

Ревматоидный артрит относится к заболеваниям с недостаточно изученным патогенезом. В связи с этим остаётся актуальным изучение не только иммунобиологических, но и психосоматических предпосылок развития данного заболевания, в частности изучение показателей и форм агрессивности у данной группы пациентов, что и явилось **целью** настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 37 пациентов ревматологического отделения ГУЗ ГКБСМП № 25 с диагнозом ревматоидного артрита. Из них большинство (32 человека) были женщинами. Средний возраст пациентов составил $44,01 \pm 12,23$ года. Средняя длительность заболевания $6,68 \pm 5,4$ лет. Критериями включения в исследование пациентов РА явились: информированное добровольное согласие пациента; возраст старше 18 лет; соответствие диагностическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (1991 г.); РА I–III рентгенологической стадии. В исследование не включались больные, не давшие согласие на обработку персональных данных.

Исследование проводилось с использованием методики диагностики показателей и форм агрессии А. Басса и А. Дарки [5]. В структуру опросника включены шкалы: «физическая агрессия», «косвенная агрессия», «раздражение», «негативизм», «обида», «подозрительность», «вербальная агрессия», «чувство вины» и 2 индекса («индекс враждебности» и «индекс агрессивности»). Индекс враждебности представляет собой сумму сырых баллов по шкалам «обида» и «подозрительность», нормой является диапазон $6,5-7 \pm 3$ балла. Индекс агрессивности представляет собой суммы сырых баллов по шкалам «физическая агрессия», «вербальная

агрессия» и «раздражение», нормой является диапазон 21 ± 4 балла.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета «STATISTICA 6.0 for Windows» и программы «Biostatistics for Windows 4.03».

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования было выявлено, что индекс агрессивности у 56,75% обследуемых оказался ниже нормы, у 40,55% была выявлена норма агрессивности и только 2,7% больных продемонстрировали высокие показатели агрессивности (рис. 1).

Индекс враждебности у 59,45% обследуемых в пределах нормы, у 32,43% была выявлена высокая враждебность, у 8,1% пациентов враждебность оказалась низкой (рис. 2).

Согласно одному из значений понятие «враждебность» – это «качество личности индивида воспринимать нейтрально или доброжелательно настроенных к нему людей своими личными врагами, лицами, представляющими непосредственную угрозу собственной безопасности...» [4]. Полученные данные указывают на то, что пациенты с ревматоидным артритом достаточно враждебны, но внешне не агрессивны, т.е. субъективное ощущение опасности у таких пациентов присутствует, но склонность к ожидаемым в данном случае защитно-агрессивным реакциям низка, и враждебные тенденции остаются неотраженными.

Далее был произведен анализ отдельных форм агрессивности (рис. 3).

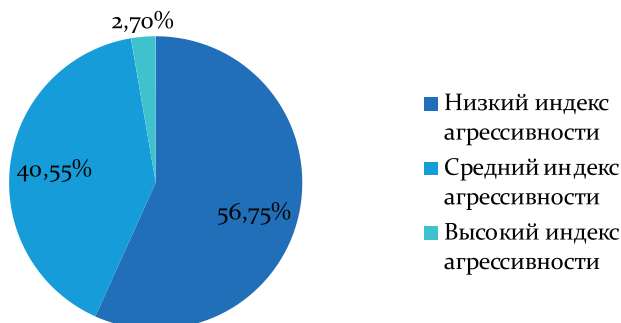


Рис. 1. Распределение уровня агрессивности у пациентов с ревматоидным артритом

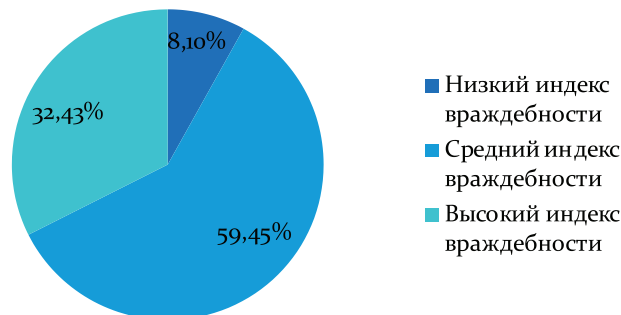


Рис. 2. Распределение уровня враждебности у пациентов с ревматоидным артритом

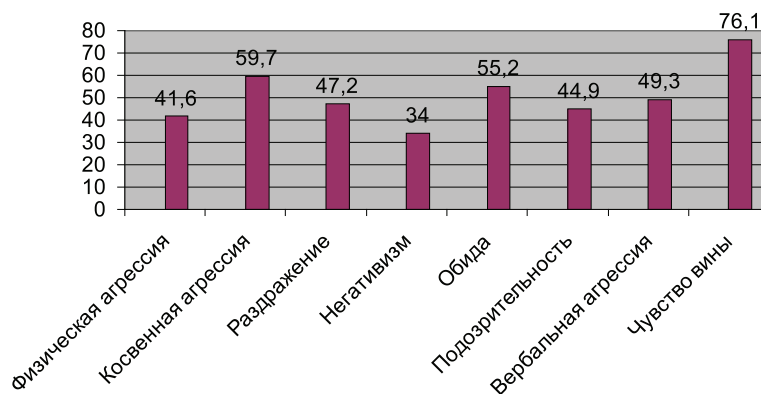


Рис. 3. Средние значения форм агрессивности у больных ревматоидным артритом

Привлекает внимание тот факт, что наиболее характерной для больных формой проявления агрессии является чувство вины (в среднем $76,1 \pm 21,12$ баллов). Это чувство, когда человек считает себя плохим, недостойным и часто испытывает муки совести, фактически представляет собой проявление аутоагрессии. Ревматоидный артрит является аутоиммунным заболеванием, т.е. вызванным патогенными иммунными реакциями, направленными против здоровых клеток и тканей собственного организма. Данные факты позволяют провести аналогию между психическими и соматическими механизмами развития заболевания, в основе которых лежат как психологические (посредством чувства вины), так и иммунные тенденции к саморазрушению. Психосоматические симптомы в том числе могут выполнять роль и бессознательного самонаказания, призванного облегчить чувство вины [3].

Также высокими оказались показатели косвенной агрессии (в среднем $59,7 \pm 22,81$ баллов) – агрессии, проявляемой в скрытой, замаскированной, более безопасной форме: сплетни, шутки, направленные против других людей, и ненаправленные взрывы ярости. Среднее значение по показателям обиды составило $55,2 \pm 22,81$ баллов, что говорит о свойственном для данной группы больных сочетании чувства гнева к обидчику и жалости к самому себе, при этом в качестве обидчика может восприниматься как отдельно взятый человек или группа людей, так и весь мир в целом. Чувство обиды не способствует конструктивному отреагированию агрессивных импульсов, а скорее ведёт к их подавлению и накоплению, что, по мнению ряда авторов, также является значимой предпосылкой развития психосоматических заболеваний [2].

Менее выраженными оказались показатели вербальной агрессии и раздражения – в среднем $49,3 \pm 22,35$ и $47,2 \pm 21,12$ баллов соответственно. Наименее склонны пациенты данной выборки к проявлениям подозрительности (в среднем $44,9 \pm 27,97$ балла), физической агрессии ($41,6 \pm 25,02$ балла) и негативизма ($34 \pm 23,97$ балла).

Значимых корреляций между показателями агрессивности и возрастом больных не обнаружено, однако показатели чувства вины, косвенной агрессии, а также раздражения значимо отрицательно ($p < 0,05$) коррелируют с длительностью заболевания. Данный факт подтверждает предположение о том, что само заболевание представляет собой специфическую бессознательную форму отреагирования агрессивных импульсов, направленных против собственного организма, и по мере возрастания длительности заболевания снижается потребность как в аутоагрессии, так и отчасти в выражении агрессии во внешний мир (в форме косвенной агрессии и раздражения).

Выводы

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что для больных с ревматоидным артритом свойственна определённая специфика агрессивных проявлений, которые можно точнее охарактеризовать, как аутоагрессивные. Само заболевание также можно расценивать как специфическую бессознательную форму выражения агрессии. Внешне такие больные не выглядят агрессивными, так как они более склонны проецировать агрессию на собственную личность, испытывать чувство вины или накапливать гнев в виде обиды, нежели активно проявлять агрессивные импульсы во внешний мир в виде физической агрессии, негативизма и др. Наряду с этим, пациенты относятся к миру достаточно враждебно, ощущают угрозу собственной безопасности, но эти чувства в большей своей части остаются неотрагированными. Выражать агрессию данным пациентам проще косвенно, замещая опасные объекты и формы проявления агрессии на более безопасные.

Данные выводы свидетельствуют о необходимости оказания больным с ревматоидным артритом не только медикаментозной, но и психологической помощи. Психологическая коррекция должна быть направлена на преодоление тенденций к саморазрушению, чувства вины и обиды, на снижение враждебности и развитие чувства безопасности, а также на развитие навыков конструктивно-го отреагирования агрессивных импульсов.

Список литературы

1. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. – М.: Изд-во Института общегуманитарных исследований, 2009. – 320 с.
2. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина: краткий учебник – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 376 с.
3. Елисеев Ю.Ю. Психосоматические заболевания: полный справочник. – М.: Изд-во ЭКСМО, 2003. – 608 с.
4. Жмуров В.А. Большая энциклопедия по психиатрии. – М.: Джангар, 2010. – 864 с.
5. Практикум по психологии состояний: учебное пособие / под ред. проф. О.А. Прохорова. – СПб.: Речь, 2004. – 408 с.

References

1. Aleksander F. Psihosomaticheskaja medicina. Principy i prakticheskoe primeneni-e. M.: Izd-vo Institut obshhegumanitarnyh issledovanij, 2009. 320 p.
2. Brojtigam V., Kristian P., Rad M. Psihosomaticheskaja medicina: Kratkij uchebnik. M.: GJeOTAR MEDICINA, 1999. 376 p.
3. Eliseev Ju.Ju. Psihosomaticheskie zabolovaniya. Polnyj spravochnik. M.: Izd-vo JeKSMO, 2003. 608 p.
4. Zhmurov V.A. Bol'shaja enciklopedija po psichiatrii. M.: Dzhangar, 2010. 864 p.
5. Praktikum po psihologii sostojanij: Uchebnoe posobie / Pod red. prof. O.A. Prohorova. SPb: Rech', 2004. 408 p.

Рецензенты:

Зборовский А.Б., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, военно-полевой терапии с курсом клинической ревматологии, ФУВ, ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград;

Шилова Л.Н., д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной терапии, военно-полевой терапии с курсом клинической ревматологии, ФУВ, ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 616.311.2-002

ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У КУРЯЩИХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Герасимова Л.П., Аль-Табиб М.М., Кабирова М.Ф., Усманова И.Н., Фархутдинов Р.Р.*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,**Уфа, e-mail: gerasimovalarisa@rambler.ru*

Целью работы явилось изучение эффективности алгоритма лечения воспалительных заболеваний пародонта у курящих лиц в возрасте от 20 до 25 лет. Проведены клинические и лабораторные методы исследования 120 курящих пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом и 15 некурящих лиц с интактным пародонтом. У курящих пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом показатели хемилюминесценции отличались от показателей нормы: у 55 % обследуемых I группы они были повышены и у 45 % – понижены. Учитывая показатели хемилюминесценции ротовой жидкости, был предложен алгоритм коррекции состояния свободнорадикального окисления. После проведения курса лечения показатели клинического состояния пародонта и люминол-зависимой хемилюминесценции ротовой жидкости имели положительную динамику. Данные методики коррекции оксидативного стресса ротовой жидкости могут быть рекомендованы в практическую стоматологию.

Ключевые слова: курение, гингивит, лечение, свободнорадикальное окисление, хемилюминесценция, ротовая жидкость

TREATMENT OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES IN SMOKERS YOUNG PEOPLE

Gerasimova L.P., Al-Tabib M.M., Kabirova M.F., Usmanova I.N., Farkhutdinov R.R.*Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: gerasimovalarisa@rambler.ru*

The aim of the work was to study the efficiency of the algorithm treatment of inflammatory periodontal diseases in smokers of those aged 20 to 25 years. Conducted clinical and laboratory research methods 120 smoking patients with chronic generalized catarrhal gingivitis and 15 non-smokers with an intact periodontium. Smokers patients with chronic generalized catarrhal gingivitis indicators chemiluminescence differed from that of the standard: 55 % of the subjects in group I and they were elevated in 45 % – dropped. Given the performance of oral fluid chemiluminescence were proposed algorithm correction of free radical oxidation. After a course of treatment indicators of clinical periodontal status and luminol-dependent chemiluminescence oral fluid had a positive trend. This technique of correction of oxidative stress oral fluid may be recommended practice dentistry.

Keywords: smoking, gingivitis, treatment, free radical oxidation, chemiluminescence, oral fluid

В настоящее время одним из основных направлений развития охраны здоровья населения Российской Федерации и мире в целом является проблема всестороннего изучения влияния курения на здоровье человека и разработки оптимальных методов профилактики, лечения и диагностики заболеваний, обусловленных действием табакокурения. Изучение влияния курения на состояние полости рта является крупнейшей медико-социальной проблемой. Курение приобрело характер эпидемии, широко распространённой среди мужчин, женщин и детей. От последствий курения ежегодно умирают около 4 млн жителей планеты из них 300 тыс. смертей в России. Поэтому во многих странах мира ведется активная борьба с курением в рамках проекта Всемирной Организации Здравоохранения [1, 6, 11].

В настоящее время курение является одним из значимых факторов риска развития воспалительных заболеваний пародонта [7]. Патогенез этой патологии тесно связан с нарушением свободнорадикального окисления (СРО) в ротовой жидкости. Генерация

активных форм кислорода и перекисное окисление липидов обуславливают состояние свободнорадикального окисления. Свободные радикалы вызывают оксидативный стресс и могут повреждать биологические мембраны. [4, 9, 10].

В литературных источниках много работ посвящено исследованию влияния курения на состояние пародонта. Однако ряд аспектов, в частности состояние свободнорадикального окисления, оставлен без внимания. Открытыми остаются вопросы коррекции СРО ротовой жидкости у курящих лиц.

При повышении уровня свободных радикалов в ротовой жидкости повреждается ткань пародонта, в то время как недостаток активных форм кислорода способствует микробной инвазии. Поэтому как увеличение свободных радикалов, так и уменьшение их содержания играет важную роль в развитии заболеваний пародонта [4].

Ранее нами были разработаны экспресс способы исследования ХЛ ротовой жидкости, а также было показано на модельных системах, что табачный дым усиливает

in vitro образование радикалов кислорода и ускоряет процессы перекисного окисления липидов [8]. В этой связи исследование влияния табачного дыма на процессы СРО в ротовой жидкости и разработка способов его коррекции относятся к числу важнейших научных, практических и социальных задач [2, 3, 5].

Целью данного исследования явилось изучение эффективности предложенного алгоритма лечения воспалительных заболеваний пародонта у курящих лиц молодого возраста.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное стоматологическое обследование 135 лиц молодого возраста обоего пола от 20 до 25 лет.

Из них основную группу составили 120 курящих лиц (80 – мужского и 40 – женского пола) с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. Критериями включения служили: стаж регулярного курения не менее 5 лет, выкуривание более 5 сигарет в сутки, согласие на участие в исследовании и с его условиями, отсутствие выраженной соматической патологии.

Контрольную группу составили 15 некурящих лиц с интактным пародонтом, регулярно проходящих профилактические осмотры, без выраженной соматической патологии.

Стоматологический статус пациентов обеих групп изучался на основании клинко-лабораторных исследований, проводившихся на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ в период с 2011 по 2013 гг.

При определении состояния пародонта была использована рекомендация ВОЗ (1995). Использовалась комбинированная карта стоматологического обследования, в которой фиксировали данные опроса, осмотра, результаты лабораторных и дополнительных методов. Для объективной оценки пародонтологического статуса использовали гигиенический индекс ИГР-У по Грин – Вермильону (1969), пародонтальный индекс (Russel A., 1956), индекс кровоточивости (Muhlemann H.R., Cowell I., 1975), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс РМА (Parma C., 1960), индекс гингивита GI (Loe H., Silness J., 1963).

Диагноз выставлялся на основании результатов клинического обследования, данных лабораторного исследования ротовой жидкости и рентгенологиче-

ского обследования (ортопантомография, дентальная компьютерная томография).

Хемилюминесценцию (ХЛ) ротовой жидкости измеряли на приборе ХЛ-003. В качестве наиболее информативного показателя ХЛ была взята светосумма излучения – S и ее максимальное значение – $I_{\max}$ за время исследования. Весь процесс измерения ХЛ и обработка результатов проводились в автоматическом режиме, что повышало точность и объективность получаемой информации. Определение ХЛ ротовой жидкости всем пациентам исследуемых групп проводили натощак, до чистки зубов. Забор ротовой жидкости проводили через 20 минут после предварительного ополаскивания полости рта физиологическим раствором. В основной группе показатели ХЛ ротовой жидкости исследовали до лечения и после курса курения (14 дней).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7,0 и электронных таблиц Excel 2007. Для сравнения полученных данных использовался критерий Стьюдента. Уровень достоверной значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследуемые пациенты основной группы предъявляли жалобы на неприятный запах изо рта, кровоточивость десен при чистке зубов и приеме твердой пищи, необычный вид десневых сосочков и на эстетическую неудовлетворенность из-за пигментации зубов, повышенную чувствительность зубов.

В результате комплексного стоматологического обследования установлена высокая распространенность и интенсивность кариеса зубов среди молодого возраста вне зависимости от вредной привычки (курение). В группе курящих лиц молодого возраста с хроническим катаральным гингивитом индекс КПУ в среднем составил $11,94 \pm 0,91$ с преобладанием компонента «К» ($6,99 \pm 0,17$). Уровень интенсивности кариеса зубов по индексу КПУ является высоким (табл. 1). В основной группе кариозные полости локализовались в 57,7% случаев в пришеечной области, а в контрольной группе 24,6% ($p < 0,001$).

Таблица 1

Показатели индекса КПУ

Показатели индекса КПУ	Контрольная группа $n = 15$	Основная группа $n = 120$
Наличие кариеса (абс. %)	90,3	98,5*
Интенсивность кариеса	$8,85 \pm 0,11$	$11,94 \pm 0,91$
К	$3,99 \pm 0,15$	$6,99 \pm 0,17^*$
П	$4,23 \pm 0,17$	$4,29 \pm 0,16$
У	$0,62 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,01$

Примечание. * достоверность различий в показателях основной и контрольной групп ($p < 0,001$).

Показатель индекса ОНI-S в основной группе был достоверно выше в сравнении с контрольной и составил $1,07 \pm 0,05$ ($p <$).

В табл. 2 представлены результаты индексной оценки пародонтологического статуса пациентов основной и контрольной групп.

Таблица 2

Показатели пародонтальных индексов

Показатели индексов	Основная группа	Контрольная группа
Индекс РМА	$47,1 \pm 1,38^*$	0
SBI (Мюллемана)	$0,89 \pm 0,07^*$	0
Десневой индекс GI (Loe, Silness)	$1,42 \pm 0,08^*$	0
ИГР-У	$1,67 \pm 0,05^*$	$0,24 \pm 0,01$

П р и м е ч а н и е . * – достоверность различий в показателях основной и контрольной групп ($p < 0,001$).

Проведены клинические и лабораторные исследования пациентов I группы и контрольной группы и изучено состояние свободнорадикального окисления ротовой жидкости. По данным нашего исследования величина спонтанного свечения ротовой жидкости в контрольной группе колебалась от 0,7 до 3,9 усл. ед., в среднем составляла $1,9 \pm 0,07$ усл. ед., светосумма свечения S от 5,8 до 12,9 усл. ед., в среднем $7,8 \pm 0,3$ усл. ед., максимальная интенсивность свечения $I_{\max}$ от 2,6 до 5,4 усл. ед.

в среднем $3,1 \pm 0,2$. В качестве наиболее информативных показателей были взяты светосумма излучения и ее максимальное значение, которые в дальнейших исследованиях послужили в качестве контроля.

Исследования хемилюминесценции ротовой жидкости у курящих позволили разделить основную группу пациентов на 2 подгруппы: с высокими (I А) и низкими (I Б) показателями хемилюминесценции по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Таблица 3

Хемилюминесценция ротовой жидкости (усл. ед.) у пациентов основной и контрольной групп

Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости	Хемилюминесценция ротовой жидкости		
	Контрольная группа	Основная группа	
		подгруппа IА ($n = 66$)	подгруппа IБ ($n = 54$)
S – светосумма свечения	$7,80 \pm 0,30$	$35,22 \pm 4,4^*$	$3,04 \pm 0,3^{***}$
$I_{\max}$ – максимальная интенсивность	$3,10 \pm 0,20$	$16,25 \pm 1,9^*$	$1,15 \pm 0,09^{***}$

П р и м е ч а н и е . Отличие, достоверное с контролем $p < 0,05$, помечено*, отличие, достоверное в подгруппах $p < 0,05$, помечено**.

На рисунке представлена типичная запись ХЛ ротовой жидкости некурящего пациента с интактным пародонтом и у молодых курящих пациентов до курения. На рисунке можно выделить спонтанное свечение, медленную вспышку, переходящую в стационарное свечение.

В целом отмечается, что при повышенной интенсивности хемилюминесценции клиническая картина соответствовала выраженному течению воспалительного процесса в тканях пародонта. А низкие показатели хемилюминесценции ротовой жидкости были характерны для длительного, вялотекущего гингивита.

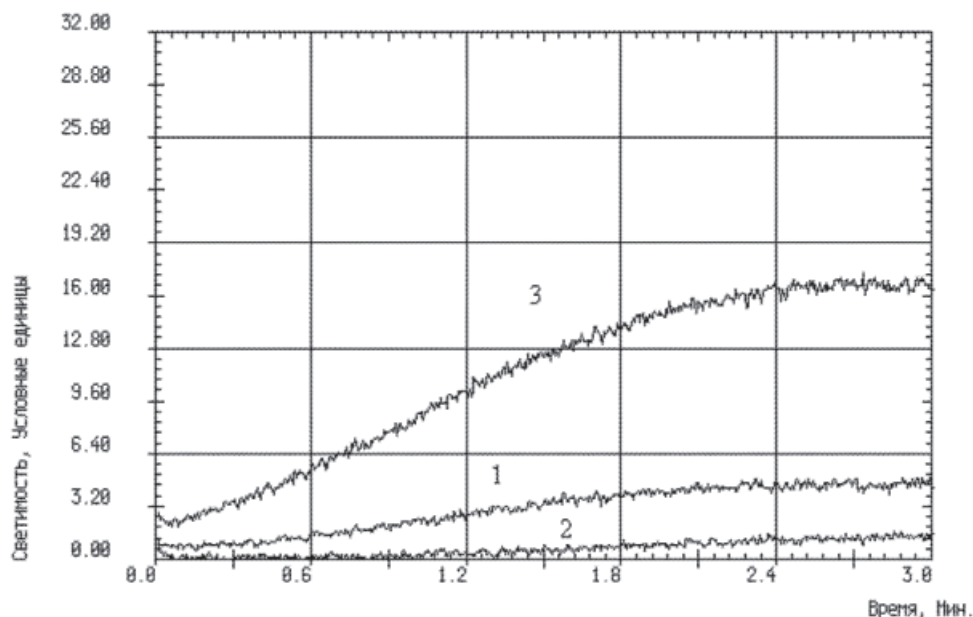
Учитывая данные ХЛ ротовой жидкости, был применен дифференцирован-

ный подход к лечению курящих пациентов (подгруппы IА и IБ). В комплекс стандартного лечения ХГКГ с целью коррекции оксидативного стресса в подгруппе IА мы включили антиоксидантную терапию: электрофорез раствора прополиса и рекомендовали использовать зубную пасту Colgate total propolis. При пониженных значениях ХЛ ротовой жидкости (подгруппа IБ) использовали прооксидантную терапию: МИЛ-терапию в зоне проекции десен (магнитоинфракрасная лазерная терапия) и рекомендовали использовать зубную пасту «Пародонтас».

В результате проведенного комплексного лечения в обеих группах удалось достичь положительных результатов. Через

2 недели при повторном обследовании пациенты жалоб не предъявляли. При осмотре

было отмечено отсутствие отека и гиперемии маргинальной десны.



Типичная запись хемилюминесценции ротовой жидкости:

1 — некурящий с интактным пародонтом; 2 и 3 — курящие пациенты с низкой и высокой интенсивностью ХЛ

Динамика пародонтальных индексов до и после лечения у пациентов основной группы представлена в табл. 4.

По данным, представленным в таблице, показатели стоматологических индексов

достоверно улучшились и приблизились к показателям контрольной группы.

Динамика показателей СРО ротовой жидкости у пациентов основной группы (подгрупп IA и IB) представлена в табл. 5.

Таблица 4

Показатели пародонтальных индексов основной группы до и после лечения

Показатели индексов	До лечения	После лечения	Контрольная группа
Индекс РМА	$47,1 \pm 1,38^{**}$	$7,21 \pm 0,13^{*}$	0
SBI (Мюллмана)	$0,89 \pm 0,07^{**}$	0*	0
Десневой индекс GI (Loe, Silness)	$1,42 \pm 0,08^{**}$	$0,62 \pm 0,09^{*}$	0
ИГР-У	$1,67 \pm 0,05^{**}$	$0,41 \pm 0,01^{*}$	$0,24 \pm 0,01$

Пр и м е ч а н и я : * — достоверность различий в показателях до и после лечения ($p < 0,01$); ** — достоверность различий в показателях основной и контрольной групп ($p < 0,001$).

Таблица 5

Изменение показателей ХЛ подгрупп IA и IB до и после лечения

Показатели ХЛ	Контрольная группа	Подгруппа IA		Подгруппа IB	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
S — светосумма свечения	$7,80 \pm 0,30$	$35,22 \pm 4,4^{**}$	$10,53 \pm 1,29^{*}$	$3,04 \pm 0,3^{**}$	$6,68 \pm 0,91^{*}$
$I_{\max}$ — максимальная интенсивность	$3,10 \pm 0,20$	$16,25 \pm 1,90^{**}$	$5,62 \pm 0,14^{*}$	$1,15 \pm 0,09^{**}$	$3,02 \pm 0,08^{*}$

Пр и м е ч а н и я : * — достоверность различий в показателях до и после лечения ($p < 0,01$); ** — достоверность различий в показателях основной и контрольной групп ($p < 0,001$).

После проведения курса лечения показатели люминол-зависимой ХЛ ротовой жидкости имели положительную динамику. Показатели $A_{\max}$ и S ХЛ приблизились к показателям нормы в обеих подгруппах.

Заключение

У курящих пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом показатели ХЛ отличались от показателей нормы: у 55% обследуемых I группы они были повышены и у 45% – понижены. Предложенный комплекс лечебных мероприятий, включающих стоматологическое лечение и коррекцию свободнорадикальных процессов ротовой жидкости, подбираемой с учетом показателей люминол-зависимой хемилюминесценции ротовой жидкости является патогенетически обоснованным и позволяет повысить эффективность лечения хронического генерализованного катарального гингивита курящих пациентов молодого возраста.

Список литературы

1. Бабанов С.А. Табакокурение и образование // Проблемы туберкулеза и болезней легкого. – 2004. – № 10. – С. 3–5.
2. Гадиуллин А.М., Герасимова Л.П., Фархутдинов Р.Р. Влияние зубных паст на процессы свободнорадикального окисления: активных форм кислорода и перекисного окисления липидов // Пермский медицинский журнал. – 2009. – Т. 26. – № 5. – С. 124–130.
3. Герасимова Л.П. Применение зубных паст для коррекции свободнорадикального окисления в ротовой жидкости / Л.П. Герасимова, А.М. Гадиуллин, Р.Р. Фархутдинов // Ортодонтia. – 2010. – № 1 (49). – С. 53–57.
4. Пожарицкая М.М., Вавилова Т.П., Симакова Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в смешанной слюне у летчиков сверхзвуковой авиации при пародонтите // Рос. стоматол. журнал. – 2005. – № 2. – С. 39–41.
5. Фархутдинова Л.В., Сабирзянова Э.К., Герасимова Л.П., Кабиров М.Ф., Усманова И.Н. Способ коррекции свободнорадикального окисления в ротовой жидкости. Патент № 2393893, бюллетень № 19 от 10.07.2010 г.
6. Федеральный закон от 23 февраля 2013 года № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака».
7. Янушевич О.О. Методы профилактики хронического пародонтита при никотиновой зависимости в молодом возрасте с точки зрения гемодинамических нарушений в пародонте / О.О. Янушевич [и др.] // Пародонтология. – 2012. – № 2. – С. 67–72.
8. Al-Tabib M.M. Influence of tobacco smoke on free-radical oxidation in vitro and in vivo / M.M. Al-Tabib, I.V. Petrova, R.R. Farkhutdinov, L.P. Gerasimova // IX International scientific conference of Russian Association of Ozone Therapy. – Revista Espanola de Ozonoterapia Vol.3 – № 2, Supplement 1, 2013. – P. 15.
9. Johnson G.K., Hill M. Cigarette smoking and periodontol patient // J. Periodontol. – 2004. – № 75 (2). – P. 196–209.
10. Panjamurthy K. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis / K. Panjamurthy, S. Manoharan, C.R. Ramachandran // Cell Mol. Biol. Lett. – 2005. – Vol. 10, № 2. – P. 255–264.
11. Petersen P.E. Global policy for improvement of oral health in the 21st century- implications to oral health research of World Health Assembly 2007, World Health Organization // Commun. Dent. Oral Epidemiol. – 2009. – Vol. 37, issue 1. – P. 1–8.

References

1. Babanov S.A. Tabakokurenje i obrazovanie // Problemy tuberkuleza i boleznej legkogo. 2004. no. 10. pp. 3–5.
2. Gadiullin A.M., Gerasimova L.P., Farhutdinov R.R. Vlijanie zubnyh past na processy svobodnoradikal'nogo okislenija: aktivnyh form kisloroda i perekisnogo okislenija lipidov / Permskij medicinskij zhurnal, 2009. Tom 26. no. 5. pp. 124–130.
3. Gerasimova L.P. Primenenie zubnyh past dlja korrekcii svobodnoradikal'nogo okislenija v rotovoj zhidkosti / L.P. Gerasimova, A.M. Gadiullin, R.R. Farhutdinov // Ortodontija, 2010. no. 1 (49). pp. 53–57.
4. Pozharickaja M.M., Vavilova T.P., Simakova Pokazатели perekisnogo okislenija lipidov i antioksidantnoj zashchity v smeshannoj sljune u letchikov sverhzhukovoj aviicii pri parodontite / Ros. stomatol. zhurnal. 2005. no. 2. pp. 39–41.
5. Farhutdinova L.V., Sabirzjanova Je.K., Gerasimova L.P., Kabirova M.F., Usmanova I.N. Sposob korrekcii svobodnoradikal'nogo okislenija v rotovoj zhidkosti. Patent no. 2393893, bjulleten' no. 19 ot 10.07.2010 g.
6. Federal'nyj zakon ot 23 fevralja 2013 goda no. 15-FZ «Ob ohrane zdorov'ja grazhdan ot vozdejstvija okruzhajushhego tabachnogo dyma i posledstvij potreblenija tabaka».
7. Janushevich O.O. Metody profilaktiki hronicheskogo parodontita pri nikotinovoj zavisimosti v molodom vozraste s tochki zrenija gemodinamicheskikh narushenij v parodontite / O.O. Janushevich [i dr.] // Parodontologija. 2012. no. 2. pp. 67–72.
8. Al-Tabib M.M. Influence of tobacco smoke on free-radical oxidation in vitro and in vivo / M.M. Al-Tabib, I.V. Petrova, R.R. Farkhutdinov, L.P. Gerasimova // IX International scientific conference of Russian Association of Ozone Therapy. Revista Espanola de Ozonoterapia Vol. 3. no. 2, Supplement 1, 2013. pp. 15.
9. Johnson G.K., Hill M. Cigarette smoking and periodontol patient // J. Periodontol. 2004. no. 75 (2). pp. 196–209.
10. Panjamurthy, K. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis / K. Panjamurthy, S. Manoharan, C.R. Ramachandran // Cell Mol. Biol. Lett. 2005. Vol. 10, no. 2. pp. 255–264.
11. Petersen P.E. Global policy for improvement of oral health in the 21st century- implications to oral health research of World Health Assembly 2007, World Health Organization // Commun. Dent. Oral Epidemiol. 2009. Vol. 37, issue 1. pp. 1–8.

Рецензенты:

Блашкова С.Л., д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, г. Казань;
Булгакова А.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПРО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.
Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616.71-089.22-018.4-007.234

МОРФОСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАЛЛОФИКСАТОРОВ НА ФОНЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО ОСТЕОПОРОЗА

Гюльназарова С.В., Кудрявцева И.П., Ганжа А.А.

ФГБУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздрава России,
Екатеринбург, e-mail: gans_aa@mail.ru

В эксперименте проведен анализ морфоструктурных особенностей здоровой кости и остеопоротически измененной костной ткани на введение стандартных спиц Киршнера. Экспериментальные животные (крысы линии Вистар) были разделены на две равные группы – здоровые животные с нормальной минеральной плотностью кости и с предварительно моделированным иммобилизационным остеопорозом путем ампутации голени одной из задних конечностей. Всем особям имплантировались стандартные спицы из медицинской стали диаметром 0,8 мм в область дистального метафиза бедра и проксимального метафиза голени. Проводилась микроскопия и морфометрия гистологических препаратов с последующим статистическим анализом полученных данных. Выявлены общие закономерности морфологических проявлений, развившихся у животных обеих групп: формирование фиброзной капсулы в спицевом канале и компактизация его стенки. Установлено прогрессирующее увеличение диаметра спицевого канала у животных с иммобилизационным остеопорозом. Полученные данные свидетельствуют о зависимости морфоструктурных проявлений на границе «кость – имплантат» от состояния исходной структуры костной ткани и активизации резорбции кости при остеопорозе в ответ на введение спицы Киршнера.

Ключевые слова: кость, иммобилизационный остеопороз, спица Киршнера, фиброзная капсула, репаративный остеогенез

MORPHOSTRUCTURAL BONE CHANGES IN USING METALLOFIXATORS ON BACKGROUND OF IMMOBILIZE OSTEOPOROSIS

Gulnazarova S.V., Kudryavtseva I.P., Ganzha A.A.

Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics
named after V.D. Chaklin, Ekaterinburg, e-mail: gans_aa@mail.ru

Morphostructural changes of the normal and osteoporotic bone were analyzed in using standard Kirshner's wires in experiment. Wistar's rats were divided into two equal groups: healthy animals with normal bone mineral density and animals with previously modeled immobilize osteoporosis. Morphometrical and morphological preparations of osteoporotic bone were studied compared to normal bone preparations. Fibrous capsule in wire canal and compaction of its walls were revealed in both groups. It was noted gradual progressive increase of the wire canal diameter in rats with osteoporosis. Results of study showed that morphostructural changes at the border of «bone – implant» depends on initial state of bone structure and osteoresorption increases of osteoporotic bone as a result of Kirshner's wires implantations.

Keywords: bone, immobilize osteoporosis, Kirshner's wire, fibrous capsule, reparative osteogenesis

В последние годы установлена высокая встречаемость (до 74% случаев) иммобилизационного остеопороза (ИОП), сопутствующего несращению костей, развивающегося вследствие длительного дефицита весовой и динамической нагрузок поврежденной конечности после травмы [2, 4, 5]. Наличие ИОП сопровождается значительными техническими трудностями при операциях, в том числе и при чрескостном остеосинтезе (ЧО) [3, 4], который активно используется для лечения данной категории пациентов. Однако при ЧО часто отмечается резорбцию кости в зоне контакта её с имплантатом, что отрицательно влияет на остеогенез [1, 10]. В настоящее время практически отсутствует достоверная информация о степени выраженности резорбтивных процессов остеопоротически перестроенной костной ткани в зоне её контакта с металлофиксаторами, что свидетельствует об актуальности данного исследования.

Цель исследования – изучить в эксперименте морфоструктурные особенности ответной реакции здоровой кости и остеопоротически перестроенной костной ткани на введение металлофиксаторов.

Материалы и методы исследования

В исследовании были использованы 80 самцов крыс Вистар в возрасте 3–4 месяцев, массой 100–140 г. Исследования проводились согласно «Правилам проведения работы с использованием экспериментальных животных» (приложение по приказу МЗ СССР № 755) и Европейской Конвенции защиты животных, принятой в 1986 году в Страсбурге. Животные были разделены на две серии по 40 особей в каждой. Оперативное вмешательство выполнялось под внутримышечным наркозом. Животным второй серии предварительно моделировали иммобилизационный остеопороз путем ампутации 1/3 голени одной из задних конечностей. Крысы с ампутированной конечностью культю голени не нагружали. Крысам обеих серий выполнялась имплантация стандартных спиц из медицинской стали $d = 0,8$ мм в область дистального метафиза бедренной и проксимального

метафиза большеберцовой костей. Сроки наблюдения в обеих группах составили: 7, 14, 30, 90, 120 дней после операции. У животных обеих серий не было выявлено клинических признаков воспаления в области доступа, заживление проходило первичным натяжением. Выведение из эксперимента проводилось согласно Международным правилам гуманного отношения к животным.

Экспериментальный материал представлял собой фрагменты метафизов бедренных и большеберцовых костей крыс, из которых после фиксации в 10% растворе формалина, декальцинации в 7% растворе азотной кислоты и Biodex R вырезали костные блоки, обезжизняли их в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином по Ван-Гизону. Изучение морфологического материала выполняли с использованием микроскопа Olimpus (Япония). Ввод изображений производили на цифровом модуле визуализации и документирования VIDI-CAM (Россия, СПб) при увеличении 40. Для анализа оцифрованных изображений использовали программное обеспечение «Видео – Тест Мастер – Морфология 5.2» (Россия, СПб.). Различия сравниваемых показателей считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты экспериментального морфологического исследования показали, что в обеих сериях опытных животных через

7 дней после введения спиц на стенках спичевого канала определялись участки грануляционной ткани с наличием большого количества кровеносных сосудов, скопления макрофагов и фибробластов. В участках введения спиц в корковую пластинку как у здоровых животных, так и у крыс с остеопорозом отмечалась слабая периостальная реакция в виде сети костных трабекул разной степени зрелости. У животных второй серии костная ткань вокруг спичевого канала была разрежена за счет увеличения диаметров гаверсовых каналов, в губчатой костной ткани отмечались истонченные трабекулы, за счет пазушной и остеокластической резорбции были расширены межтрабекулярные пространства.

Диаметр спичевого канала в этот срок во второй серии был достоверно больше, чем в первой, разница в его величине между сериями составила 0,072 мкм (рис. 1).

Через 14 дней после имплантации спиц у всех животных сохранялась слабо выраженная периостальная реакция вокруг них. В обеих сериях к стенкам спичевого канала на отдельных участках прилежала капсула, сформированная из коллагеновых волокон различной степени зрелости (рис. 2).

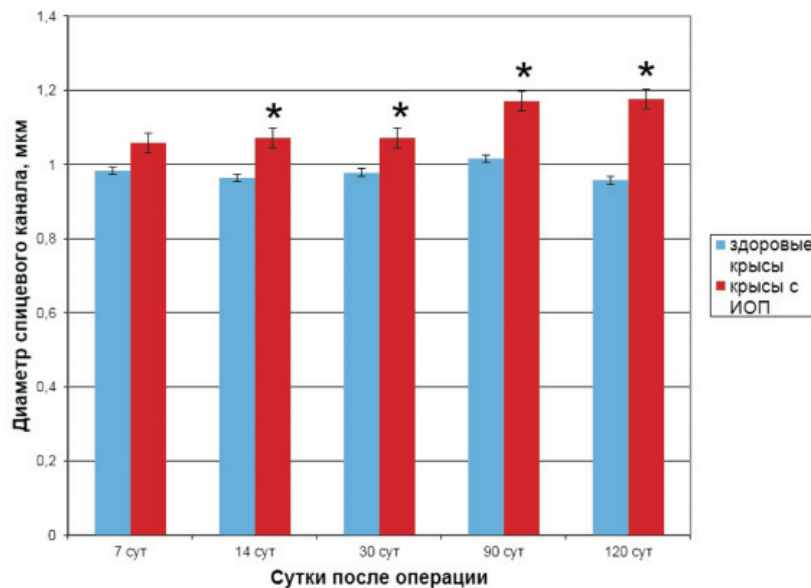


Рис. 1. Динамика изменений диаметра спичевого канала (мкм) у здоровых животных и животных с остеопорозом: * – $p \leq 0,05$

У животных с иммобилизационным остеопорозом фиброзная капсула была толще, чем у крыс I серии. В костной ткани, прилегающей к каналу, было отмечено увеличение количества истонченных трабекул, широких межтрабекулярных пространств, а также появление очагов дистрофических и склеротических изменений костной тка-

ни на отдельных участках спичевого канала. В этот срок диаметр спичевого канала второй серии был на 0,108 мкм больше, чем в первой ($p \leq 0,05$).

Через 30 дней после операции в спичевых каналах обеих серий определялась утолщенная фиброзная капсула, но во второй она занимала большую площадь

и протяженность. В прилежащей к спицевому каналу костной ткани сохранялись дистрофические и очаговые склеротические изменения. Во второй серии опытов эти явления носили более распространенный характер на фоне истонченных, атрофических трабекул, характерных для остеопороза. Широкие межтрабекулярные

пространства были заполнены жировым и миелоидным костным мозгом, причем у животных с остеопорозом было выявлено преобладание жирового костного мозга. Диаметр спицевого канала, как и в предыдущие сроки наблюдения у животных второй серии был достоверно больше, чем в первой (рис. 1).

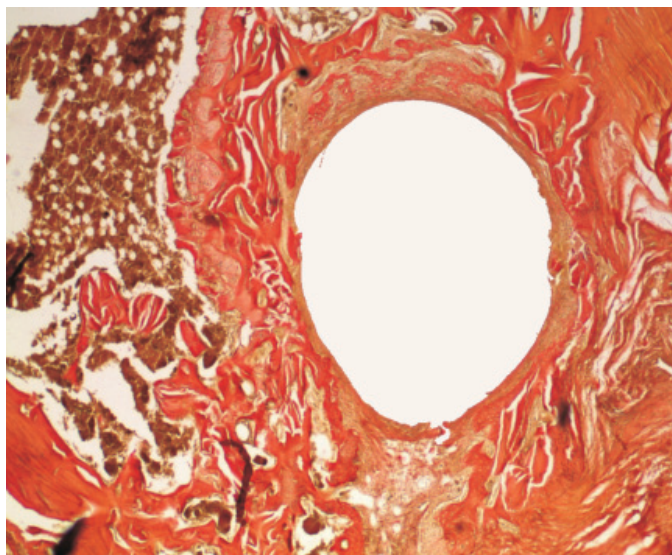


Рис. 2. 14 дней опыта. 1 серия. Фиброзная капсула в спицевом канале. Ван-Гизон. Увеличение $\times 40$

Через 90 дней наблюдения фиброзная капсула, расположенная на стенках спицевого канала, была представлена круглыми фрагментами, между которыми отмечены участки вновь сформированной незрелой костной ткани с истонченными костными трабекулами и расширенными межтрабекулярными пространствами. Фиброзная ткань капсулы была представлена упо-

рядоченными зрелыми коллагеновыми волокнами.

Через 120 дней на стенках спицевого канала отмечались отдельные фрагменты уплотненной фиброзной капсулы, преимущественно у животных второй серии. На остальной протяженности стенка спицевого канала была представлена костной тканью компактного строения (рис. 3).

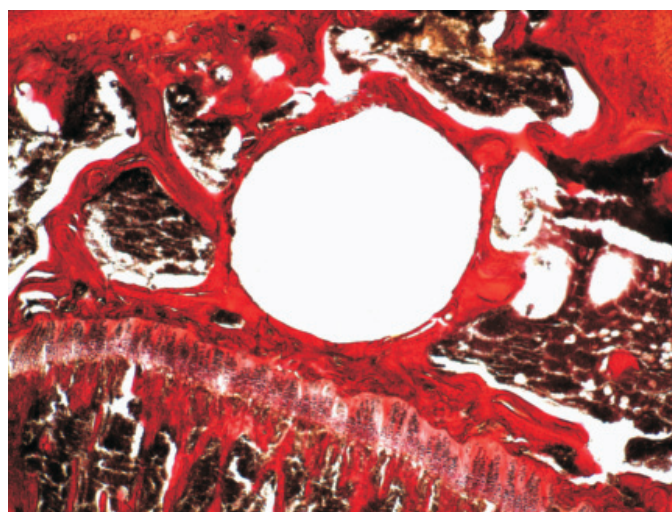


Рис. 3. 120 дней опыта. Компактная костная ткань на стенке спицевого канала. В прилежащей губчатой кости определяется жировой и миелоидный костный мозг. Ван-Гизон. Увеличение $\times 40$

К завершению опытов (120 дней) у животных 2 серии в окружающей спицевой канал костной ткани сохранялись распространенные явления остеопороза. Диаметр спицевого канала во второй серии был на 0,083 мкм больше, чем в первой ($p \leq 0,05$). В обеих сериях эксперимента в этот срок в губчатой костной ткани, прилежащей к спицевому каналу, определялись дистрофические изменения, а очаги склероза были увеличенными по площади относительно предыдущего срока наблюдения. Следует также отметить, что у животных обеих серий на протяжении всего периода наблюдения не были выявлены инфильтраты, гигантские клетки.

При морфологическом исследовании ткани, расположенной на стенках спицевого канала, в обеих сериях эксперимента было отмечено образование фиброзной капсулы, что, по мнению В.В. Серова и В.С. Паукова [9], является результатом преобразования грануляционной ткани, которую создает организм в условиях патологии. Формирование фиброзной капсулы постулируется многими авторами как закономерная реакция организма на внедрение любого инородного тела или материала [6, 7, 8]. Наблюдавшаяся в обеих сериях опытов компактизация стенок спицевого канала является следствием репаративной реакции кости, возникающей на введение спицы, причем в метафизе эндостальная реакция всегда наблюдается именно в непосредственной близости к раневому каналу с формированием так называемого костного «чехла» [10].

Анализ динамики морфологических данных обеих серий опытов показал, что у животных с ИОП после имплантации спиц явления остеопороза нарастали: увеличилось число участков пазушной и остеокластической резорбции, истонченных костных трабекул, расширенных межтрабекулярных пространств. Увеличение диаметра спицевого канала при ИОП, по-видимому, связано с изменением структуры костной ткани и сниженной её прочностью при остеопорозе. Это подтверждается данными сравнительного исследования, которые показали, что во все сроки наблюдения у здоровых животных диаметр спицевого канала оставался без изменений.

Выводы

1. Морфологические изменения, развивающиеся в зоне «кость – имплантат», в обеих сериях были однотипными и независимо от исходного состояния костной

ткани характеризовались формированием фиброзной капсулы вокруг спицы, компактизацией стенки спицевого канала.

2. В условиях остеопоротической перестройки костной ткани введение даже такого малоинвазивного металлического имплантата, как спица, активизирует выраженность резорбтивных процессов, что приводит к увеличению диаметра спицевого канала.

Список литературы

1. Ганжа А.А., Кузнецова О.А. Осложнения при черескостном остеосинтезе у пациентов с ложными суставами на фоне сопутствующего иммобилизационного остеопороза // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2012. – № 3–4. – С. 57–60.
2. Гюльназарова С.В., Кузнецова О.А. Оценка состояния минеральной плотности костной ткани при псевдоартрозах и несросшихся переломах костей нижних конечностей // Гений ортопедии. – 2002. – № 1. – С. 161–162.
3. Гюльназарова С.В., Кузнецова О.А. Особенности консолидации переломов при иммобилизационном остеопорозе // Высокие технологии в травматологии и ортопедии: организация, диагностика, лечение, реабилитация, образование: материалы Первого съезда травматологов-ортопедов Уральского федерального округа, Екатеринбург, 1–3 июня 2005 г. – Екатеринбург: Издат. дом «Автограф», 2005. – С. 270–271.
4. Кузнецова О.А. Лечение ложных суставов длинных костей нижних конечностей на фоне регионарного остеопороза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 с.
5. Леонова С.Н. Остеопороз при лечении переломов // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: тезисы 3 конференции с международным участием, 14–15 февраля 2006 года. – М., 2006. – С. 52–53.
6. Майбородин И.В. Внутрисуставная имплантация материалов из биodeградируемых полигидроксикапролатов в эксперименте / И.В. Майбородин, А.И. Шевела, Е.А. Береговой [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 1. – С. 67–75.
7. Экспериментальное исследование возможности применения новых композитных материалов в челюстно-лицевой хирургии / В.А. Маланчук, Е.А. Астапенко, Ю.В. Чепурный, Е.И. Жуковцева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 23. – С. 92–102.
8. Машков В.М. Экспериментальное исследование особенностей регенерации костной ткани вокруг имплантатов при одностороннем двустороннем тотальном эндопротезировании тазобедренных суставов / В.М. Машков, О.В. Сабодашевский, Г.И. Нетылько [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 2. – С. 60–66.
9. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление – М.: Медицина, 1995. – С. 209–213.
10. Стецула В.И., Веклич В.В. Основы управляемого черескостного остеосинтеза – М.: Медицина, 2003. – С. 78–95.

References

1. Ganzha A.A., Kuznetsova O.A. Vestnik travmatologii i ortopedii Urala, 2012, no. 3–4, pp. 57–60.
2. Gjul'nazarova S.V., Kuznecova O.A. Ocenka sostojanija mineral'noj plotnosti kostnoj tkani pri psevdartrozah i nesrosshihsja perelomah kostej nizhnih konechnostej // Genij ortopedii. 2002. no. 1. pp. 161–162.

3. Gjul'nazarova S.V., Kuznecova O.A. Osobennosti konsolidacii perelomov pri immobilizacionnom osteoporoze // *Vysokie tehnologii v travmatologii i ortopedii: organizacija, diagnostika, lechenie, rehabilitacija, obrazovanie: materialy Perвого sezda travmatologov-ortopedov Ural'skogo federal'nogo okruga, Ekaterinburg, 1–3 ijunya 2005 g. Ekaterinburg: Izdat. dom «Avtograf», 2005. pp. 270–271.*
4. Kuznecova O.A. Lechenie lozhnyh sustavov dlinnyh kostej nizhnih konechnostej na fone regionarnogo osteoporoza: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2010. 24 p.
5. Leonova S.N. Osteoporoz pri lechenii perelomov // *Problema osteoporoza v travmatologii i ortopedii: tezisy 3 konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, 14–15 fevralja 2006 goda. M., 2006. pp. 52–53.*
6. Majborodin I.V. Vnutrisustavnaja implantacija materialov iz biodegradiruemih poligidroksialkanoatov v jeksperimente / I.V. Majborodin, A.I. Shevela, E.A. Beregovoj [i dr.] // *Travmatologija i ortopedija Rossii. 2011. no. 1. pp. 67–75.*
7. Jeksperimental'noe issledovanie vozmozhnosti primeneniya novyh kompozitnyh materialov v cheljustno-licevoj hirurgii / V.A. Malanchuk, E.A. Astapenko, Ju.V. Chepurnyj, E.I. Zhukovceva // *Sovremennaja medicina: aktual'nye voprosy. 2013. no. 23. pp. 92–102.*
8. Mashkov V.M. Jeksperimental'noe issledovanie osobennostej regeneracii kostnoj tkani vokrug implantatov pri odnojetapnom dvustoronnem total'nom jendoprotezirovanii tazobedrennyh sustavov / V.M. Mashkov, O.V. Sabodashevskij, G.I. Netyl'ko [i dr.] // *Travmatologija i ortopedija Rossii. 2012. no. 2. pp. 60–66.*
9. Serov V.V., Paukov V.S. Vospaleniye. M.: Medicina, 1995. pp. 209–213.
10. Stecula V.I., Veklich V.V. Osnovy upravljajemogo chreskostnogo osteosinteza. M.: Medicina, 2003. pp. 78–95.

Рецензенты:

Волокитина Е.А., д.м.н., профессор кафедры ФПК и ПП, ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург;

Данилова И.Г., д.б.н., заведующая лабораторией морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 614.1:312 + 616 – 053.2 + 614.71

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РАЙОНАХ ГОРОДА С РАЗЛИЧНЫМ КАЧЕСТВОМ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

Дементьев А.А., Ляпкало А.А., Цурган А.М.

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

В статье приводятся результаты сравнительного анализа многолетней динамики заболеваемости детского населения, проживающего в районах города, характеризующихся разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха. Установлено, что детское население, проживающее в центральной части города, в условиях наихудшего качества атмосферного воздуха, характеризовалось более высокой первичной заболеваемостью по обращаемости как в целом, так и по следующим классам болезней: заболевания органов дыхания, новообразования, болезни эндокринной системы, болезни нервной системы, болезни органов пищеварения, болезни мочеполовой системы и врожденные аномалии. Постоянное проживание на территории, характеризующейся более высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, ведет к существенному увеличению как общего уровня заболеваемости по обращаемости детского населения, так и по отдельным классам болезней.

Ключевые слова: атмосферный воздух, техногенное загрязнение, заболеваемость, детское население

DYNAMICS OF MORBIDITY IN CHILDREN WHO LIVES IN THE CITY DISTRICTS WITH DIFFERENT AIR QUALITY

Dementev A.A., Lyapkalo A.A., Tsurgan A.M.

Ryazan State Medical University, Ryazan, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

In the article there are comparison results of long-term dynamics of morbidity in children who live in the city districts with different air pollution levels. It is found out that children who live in the city center in the worst air conditions were characterized by high primary morbidity in general as well as in the following diseases: respiratory diseases, neoplasms, diseases of the endocrine system, diseases of the nervous system, diseases of the digestive system, diseases of the genitourinary system and congenital abnormalities. Habitual residence in the area characterized by a higher air pollution level causes a significant increase in general morbidity level as well as an increase in individual kinds of diseases.

Keywords: air, technogenic pollution, morbidity, children

Загрязнение атмосферного воздуха является одной из приоритетных проблем современного общества, существенно повышающего риски устойчивого развития. В десятках городов Российской Федерации концентрации вредных веществ в атмосферном воздухе значительно превышают предельно допустимые. Продолжается увеличение уровня автомобилизации и, как следствие, вклада автотранспорта в загрязнение атмосферного воздуха, на который в некоторых городах приходится 85–87% от валового выброса [2]. Многочисленными исследованиями показано существенное влияние качества атмосферного воздуха на состояние здоровья населения, особенно детей. В частности, проживание в районах со значительным аэротехногенным загрязнением вызывает задержку физического развития детей и нарушения его гармоничности [6, 8]. Загрязнение атмосферного воздуха компонентами выхлопных газов автомобильного транспорта ведет к увеличению детской заболеваемости по обращаемости, в том числе болезнями органов дыхания и пищеварения, новообразованиями, болезнями крови и кроветворных органов, кожи и подкожной клетчатки [1, 3, 4, 5]. Длитель-

ное проживание в районах с низким качеством атмосферного воздуха ведет к уменьшению доли здоровых детей и увеличению удельного веса детей с третьей группой здоровья [7]. Таким образом, сравнение заболеваемости по обращаемости городского детского населения, проживающего в районах с различным уровнем загрязнения атмосферного воздуха, является важной гигиенической задачей.

Цель настоящего исследования – выявление региональных особенностей заболеваемости детского населения в условиях воздействия различных уровней аэротехногенного загрязнения.

Материалы и методы исследования

Проводился анализ динамики заболеваемости по обращаемости детского населения, постоянно проживающего в районах с различным уровнем техногенного воздействия на атмосферный воздух и его качественными показателями. Заболеваемость по обращаемости изучалась по данным отчетных форм – 12 детских поликлиник города с 2005 по 2012 годы. Оценка достоверности разницы сравниваемых показателей проводилась по критерию Стьюдента.

Первая детская поликлиника обслуживает прилегающую к центру города часть района «Городская роща», в дальнейшем «Ближняя городская роща».

Район обслуживания второй детской поликлиники соответствует «центру города», к третьей детской поликлинике прикреплены локальные жилые районы «Приокский» и «Канищево». Пятая детская поликлиника обслуживает оставшуюся часть района «Городская роща», в дальнейшем «Дальняя городская роща», а шестая и седьмая осуществляют медицинское обслуживание изолированных жилых районов «Московский» и «Дашково-Песочня» соответственно.

В результате предварительно выполненных исследований было установлено, что районы обслуживания первой и второй детских поликлиник характеризуются более выраженным загрязнением атмосферного воздуха продуктами сгорания топлива по сравнению с другими районами города Рязани [6].

Результаты исследования и их обсуждение

В 2005–2012 годах наиболее высокие показатели первичной заболеваемости были зарегистрированы среди детского

населения, обслуживаемого второй поликлиникой, они колебались в пределах 2545,7–3438,5 на 1000 детского населения, и были значительно выше, чем в других детских поликлиниках ($p < 0,05$).

На протяжении всего периода наблюдений первичная заболеваемость болезнями органов дыхания среди детей, наблюдавшихся во второй поликлинике, превышала заболеваемость детей других детских поликлиник, а ее уровень находился в пределах 1433,9–1804,3 на 1000 детского населения (рис. 1).

На протяжении всех лет наблюдений наиболее низкая заболеваемость по обращаемости фиксировалась среди детей, обслуживаемых первой и пятой поликлиниками, а ее уровни находились в пределах 811,7–1328,0 и 1012,3–1418,0‰ соответственно.

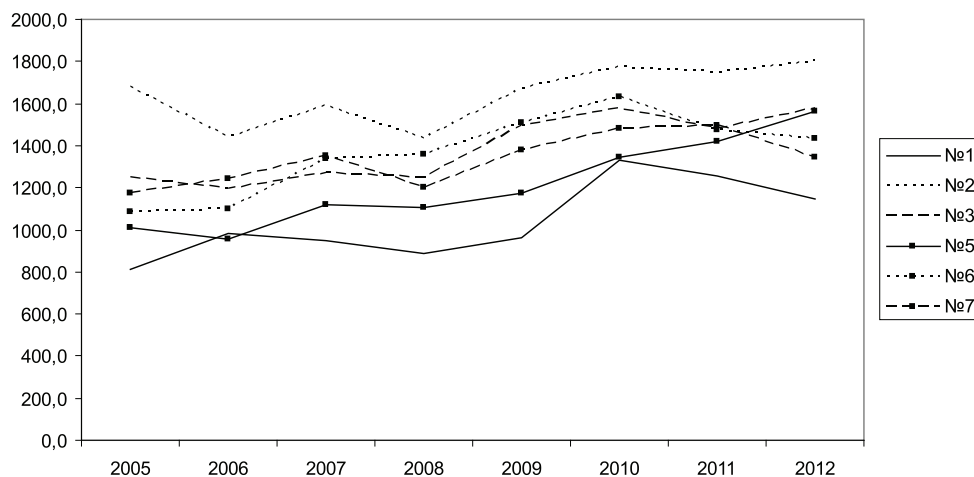


Рис. 1. Динамика первичной заболеваемости по обращаемости болезнями органов дыхания детского населения по данным поликлиник в 2005–2012 гг. (в случаях на 1000 детского населения)

Среди детей второй детской поликлиники в 2005–2012 годах был отмечен высокий уровень первичной заболеваемости по обращаемости новообразованиями, который превышал аналогичные показатели других детских поликлиник и находился в пределах от 14,2 до 23,7 случая на 1000 детского населения ($p < 0,05$).

У детей, проживающих в центральной части города со значительно высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, в 2005–2007 годах первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы составила 51,0–55,1‰ и была выше, чем среди детей из других районов (рис. 2). В 2008 году произошло значительное увеличение заболеваемости данным классом болезней (в 1,9 раза), она составила 95 случаев на 1000 детского населения и оставалась на этом уровне до конца наблюдения

с колебаниями от 92,2 до 100‰ и значительно превышала (более чем в 2 раза) заболеваемость у детей, проживающих в других районах города ($p < 0,05$).

С 2005 по 2012 годы уровень заболеваемости болезнями нервной системы среди детей, проживающих на участках второй детской поликлиники, постоянно повышался и к 2012 году увеличился в 1,8 раза и составил 130,1 случая на 1000 детского населения (рис. 3). При этом на протяжении всего периода наблюдений он существенно превышал аналогичные показатели по данным других детских поликлиник города и находился на первом ранговом месте ($p < 0,05$). Уровень заболеваемости болезнями нервной системы среди детей, прикрепленных к первой детской поликлинике, имел существенные колебания. В частности, в 2005–2007 го-

дах наблюдалось его увеличение с 21,7 до 68,9‰, затем выраженное снижение в 2009 г. до 10,1‰ и почти десятикратное увеличение на следующий год. Последние три года (2010–2012) рассматриваемого

периода характеризовались стабилизацией динамики заболеваемости болезнями нервной системы на повышенном уровне в пределах 100,3–112,3 на 1000 детского населения.

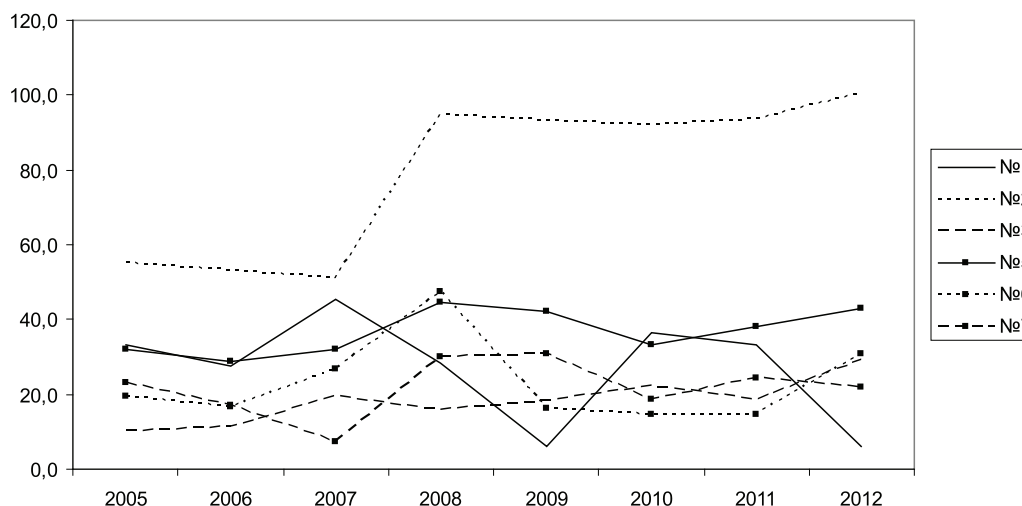


Рис. 2. Динамика первичной заболеваемости по обращаемости болезнями эндокринной системы детского населения по данным поликлиник в 2005–2012 гг. (в случаях на 1000 детского населения)

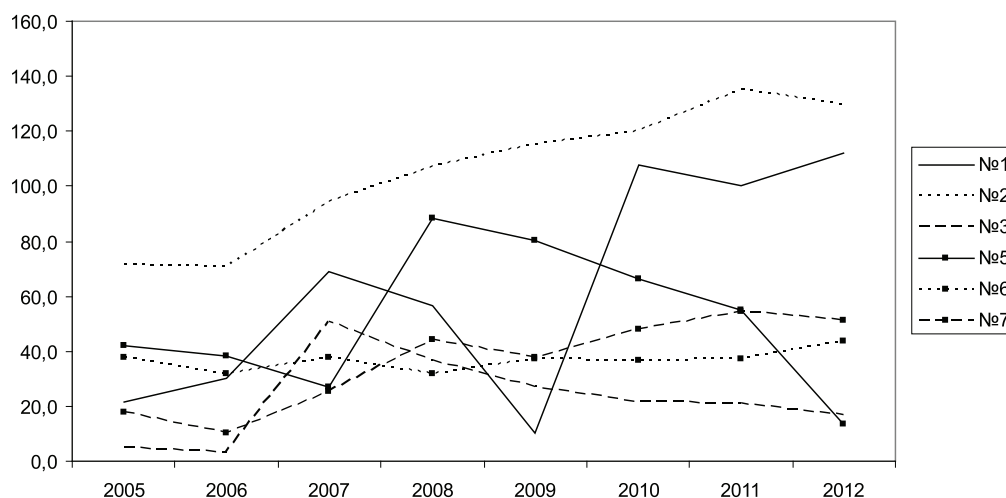


Рис. 3. Динамика первичной заболеваемости по обращаемости болезнями нервной системы детского населения по данным поликлиник в 2005–2012 гг. (в случаях на 1000 детского населения)

Повышение частоты заболеваний болезнями нервной системы у детей, обслуживаемых первой детской поликлиникой, позволили ей в 2010–2012 годах выйти на второе ранговое место среди поликлиник города по болезням данного класса.

Уровень заболеваемости болезнями органов пищеварения в 2005–2009 годах среди детей, наблюдающихся во второй

детской поликлинике, находился в пределах 119,8–125,7 случаев на 1000 детского населения. В последующие три года заболеваемость возросла в 1,8 раза и в 2012 году составила 211,7‰. На протяжении всего периода наблюдений, за исключением 2007 года, уровень заболеваемости болезнями органов пищеварения среди детей, проживающих в центральной

части города, превышал аналогичные показатели по данным других детских поликлиник города и занимал первое ранговое место ($p < 0,05$).

Более высокие показатели заболеваемости болезнями мочеполовой системы отмечены среди детей, наблюдающихся во второй детской поликлинике, кото-

рые в 2012 году составили 97,4 случая на 1000 детского населения и существенно превышали таковые у детей, проживающих в других районах города ($p < 0,05$).

У детей, обслуживаемых второй поликлиникой, значительно чаще регистрировались врожденные аномалии, особенно в 2008–2012 годах (рис. 4).

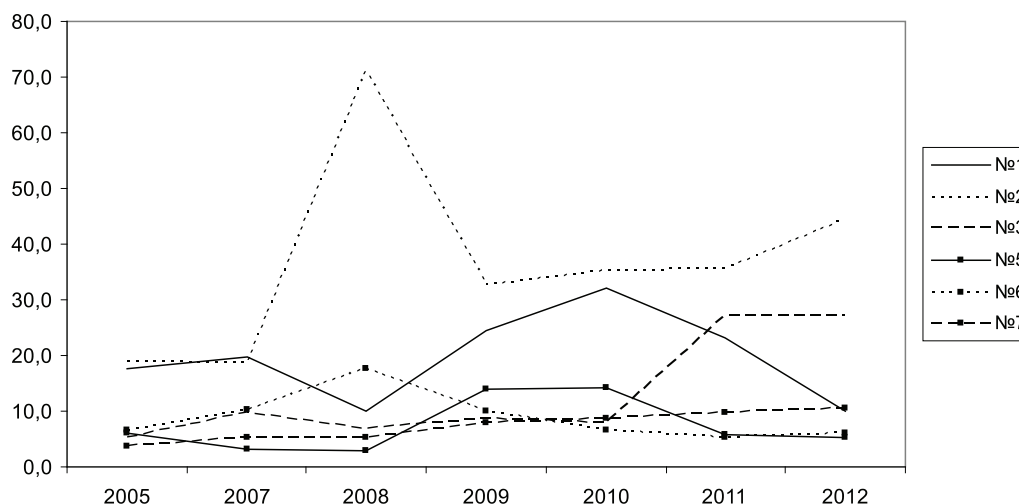


Рис. 4. Динамика первичной заболеваемости врожденными аномалиями среди детского населения по данным поликлиник в 2005–2012 гг. (в случаях на 1000 детского населения)

В то же время в динамике врожденных аномалий детей, прикрепленных к первой детской поликлинике, можно выделить 2005–2010 годы, когда их частота увеличилась в 1,8 раза: с 17,6 до 32,0‰ с последующим снижением в 2012 году.

Заключение

Контингент детей, проживающих в «центре города», характеризовался более высокими уровнями первичной заболеваемости по обращаемости как в целом, так и по заболеваниям органов дыхания, новообразованиям, болезням эндокринной системы, нервной системы, органов пищеварения, мочеполовой системы и врожденным аномалиям по сравнению с детским населением из других районов города ($p < 0,05$). В то же время среди детей, проживающих на территории района «Ближней городской роши», чаще регистрировалась первичная заболеваемость болезнями нервной системы и органов пищеварения по сравнению с детским населением других районов города, за исключением «центра» ($p < 0,05$).

Таким образом, постоянное проживание на территории, характеризующейся более

высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, ведет к существенному увеличению как общего уровня заболеваемости по обращаемости детского населения, так и по отдельным классам болезней.

Список литературы

1. Брудастов Ю.А. Атопическая бронхиальная астма у детей, подростков и юниоров как показатель загрязненности атмосферного воздуха на территориях и направлениях города Москвы / Ю.А. Брудастов, Н.В. Ермаков, М.А. Левин, С.Ю. Семенов и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергия. – 2013. – № 3. – С. 3–5.
2. Волович В.Н. К вопросу об экологической безопасности страны // Общество. Среда. Развитие (Terra Humana). – 2012. – № 1. – С. 192–196.
3. Гутникова Е.А. Влияние качества атмосферного воздуха на здоровье детского населения / Е.А. Гутникова, Д.А. Шувалова // Экономические и социальные перемены в регионе: факты, тенденции, прогноз. – 2007. – № 40. – С. 80–87.
4. Жирнов В.А. Эпидемиология хронической бронхолегочной патологии у детей самарского региона // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2012. – № 11(19).
5. Зайцева Н.В. Методические подходы к зонированию территории крупного промышленного центра по показателю заболеваемости населения в связи с качеством среды обитания / Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.В. Клейн, Д.А. Кирьянов и др. // Вестник пермского университета. – 2010. – № 2. – С. 42–49.

6. Ляпкало А.А. Сравнительная гигиеническая характеристика качества атмосферного воздуха в микрорайонах города Рязани / А.А. Ляпкало, А.А. Дементьев, А.А. Цурган // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 3. – С. 77–82.

7. Соболев В.А. Проведение медицинских обследований детского населения, проживающего на санитарно-эпидемиологически неблагополучных территориях / В.А. Соболев, Г.М. Земляная, Ю.А. Ревазова // Гигиена и санитария. – 2007. – № 4. – С. 22–27.

8. Тулякова О.В. Заболеваемость детей в зависимости от возраста и наличия аэротехногенного загрязнения / О.В. Тулякова, Е.Н. Сизова // Новые исследования. – 2012. – № 2 (31). – С. 47–55.

9. Федотова Т.К. Влияние экологии современного мегаполиса на ростовые процессы дошкольников // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 41–45.

References

1. Brudastov Ju.A. Atopicheskaja bronhial'naja astma u detej, podrostkov i juniorov kak pokazatel' zagrjaznennosti atmosfornogo vozduha na territorijah i napravlenijah goroda Moskvy / Ju.A. Brudastov, N.V. Ermakov, M.A. Levin, S.Ju. Semenov i dr. // At-mosfera. Pul'monologija i allergologija. 2013. no. 3. pp. 3–5.

2. Volovich V.N. K voprosu ob jekologicheskoj bezopasnosti strany / V.N. Volovich // Obshhestvo. Sreda. Razvitie (Terra Humana). 2012. no. 1. pp. 192–196.

3. Gutnikova E.A. Vlijanie kachestva atmosfornogo vozduha na zdorov'e detskogo naselenija / E.A. Gutnikova, D.A. Shuvalova // Jekonomicheskie i social'nye peremeny v regione: fakty, tendencii, prognoz. 2007. no. 40. pp. 80–87.

4. Zhirnov V.A. Jepidemiologija hronicheskoi bronhologichnoj patologii u detej samarsko-go regiona // Sovremennye

issledovanija social'nyh problem (jelektronnyj nauchnyj zhurnal. 2012. no. 11(19).

5. Zajceva N.V. Metodicheskie podhody k zonirovaniju territorii krupnogo promyshlennogo centra po pokazatelja zaboлеваемости населения в связи с качеством среды обитания / N.V. Zajceva, I.V. Maj, S.V. Klejn, D.A. Kir'janov i dr. // Vestnik permskogo universiteta. 2010. no. 2. pp. 42–49.

6. Ljapkalo A.A. Sravnitel'naja gigenicheskaja harakteristika kachestva atmosfornogo voz-duha v mikrorajonah goroda Rjazani / A.A. Ljapkalo, A.A. Dement'ev, A.A. Curgan // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova. 2013. no. 3. pp. 77–82.

7. Sobolev V.A. Provedenie medicinskih obsledovanij detskogo naselenija, prozhivajushhe-go na sanitarno-jepidemiologicheski neblagopoluchnyh territorijah / V.A. Sobo-lev, G.M. Zemljanaja, Ju.A. Revazova // Gigiena i sanitarija. 2007. no. 4. pp. 22–27.

8. Tuljakova O.V. Zaboлеваемость detej v zavisimosti ot vozrasta i nalichija ajerotehnogen-nogo zagrjaznenija / O.V. Tuljakova, E.N. Sizova // Novye issledovanija. 2012. no. 2 (31). pp. 47–55.

9. Fedotova T.K. Vlijanie jekologii sovremenno-go mega-polisa na rostovye processy do-shkol'nikov // Pediatrija. 2006. no. 6. pp. 41–45.

Рецензенты:

Попов В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж;

Гревцова Е.А., д.м.н., профессор кафедры охраны здоровья и безопасности жизнедеятельности, ГБОУ ВПО «РГУ имени С.А. Есенина», г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 577.352.3

**СИСТЕМНЫЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И БИОХИМИЧЕСКИЕ
МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ****¹Дзугкоев С.Г., ¹Можаева И.В., ²Гиголаева Л.В., ¹Тедтеева А.И.,
¹Такоева Е.А., ¹Дзугкоева Ф.С., ¹Маргиева О.И.***¹Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН
и Правительства РСО–Алания, Владикавказ, e-mail: etakoeva@mail.ru;**²ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ*

Хроническая кобальтовая интоксикация, вызванная парентеральным введением хлорида кобальта 6 мг/кг массы тела крысам линии «Wistar», приводит к генерации активных форм кислорода, индуцирующей перекисное окисление липидов в мембранах эритроцитов, гомогенатах почечной, печеночной и миокардиальной тканей. При этом происходит угнетение активности супероксиддисмутазы, тогда как активность каталазы и концентрация церулоплазмينا повышаются. Липопероксидация и ее метаболиты приводят к нарушению продукции оксида азота и его биодоступности, что сопровождается развитием дисфункции эндотелия, являющейся патогенетическим звеном повреждения цитоплазматических мембран внутренних органов: почек, печени и миокарда. Об этом свидетельствует снижение активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы в гомогенатах внутренних органов и повышение в сыворотке крови активности органоспецифических ферментов: АЛТ, АсАТ, глутамилтранспептидазы и экскреторного – щелочной фосфатазы.

Ключевые слова: оксид азота, перекисное окисление липидов, антиокислительная система, почки, печень, миокард

**SYSTEM OXIDATIVE STRESS AND BIOCHEMICAL MARKERS
OF THE DAMAGE OF INTERNAL ORGANS****¹Dzugkoev S.G., ¹Mozhaeva I.V., ²Gigolaeva L.V., ¹Tedtoeva A.I.,
¹Takoeva E.A., ¹Dzugkoeva F.S., ¹Margieva O.I.***¹Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of RAS and the Government
of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, e-mail: etakoeva@mail.ru;**²North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladikavkaz*

Cobalt Chronic intoxication caused by parenteral administration of 6 mg/kg body weight of cobalt chloride rats «Wistar», leading to generation of reactive oxygen species induce lipid peroxidation in red cell membranes, kidney homogenates, hepatic and myocardial tissues. Thus there is a suppression of the activity of superoxide dismutase, catalase and whereas ceruloplasmin concentration increased. Lipid peroxidation and its metabolites is likely to disrupt production of nitric oxide and its bioavailability, which is accompanied by the development of endothelial dysfunction, which is the pathogenetic link the cytoplasmic membrane damage internal organs: kidneys, liver and myocardium. This is evidenced by decreased activity Na^+ , K^+ -ATPase in homogenates of internal organs and increases in the serum activity of organ-specific enzymes: ALT, AST, glutamyltransferase and excretory – alkaline phosphatase.

Keywords: nitric oxide, lipid peroxidation, antioxidant system, the kidney, hepar, myocardium

Избыточное поступление в организм кобальта индуцирует перекисное окисление липидов и способствует формированию окислительного стресса, сопровождающегося дисфункцией эндотелия, повреждением биологических макромолекул, мембранных структур клеток и ферментов [8]. Принимая на себя влияние солей тяжелых цветных металлов, эндотелий становится прямой мишенью для повреждения, и эндотелиальная дисфункция играет патогенетическую роль в повреждении мембран клеток внутренних органов в условиях окислительного стресса.

Цель исследования – изучение биохимических и функциональных показателей гемодинамических нарушений и повреждений внутренних органов при кобальтовой интоксикации.

Материал и методы исследования

Для реализации данной цели исследования проводили на крысах-самцах линии «Wistar» одной возрастной группы (10–14 мес.), массой 220–250 г. У экспериментальных крыс моделировали кобальтовые ангиопатии парентеральным введением хлорида кобальта в дозе 6 мг/кг веса животного в течение месяца. Содержание крыс в виварии и проведение экспериментов соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», разработанным и утвержденным МЗ СССР (1977 г.), а также принципам Хельсинкской декларации (2000 г.). В эксперименте мы исследовали следующие показатели: интенсивность ПОЛ в эритроцитах, гомогенатах почечной, печеночной и миокардиальной тканей по данным изменения концентрации МДА, определяемого колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой [9]; состояние антиокислительной системы (АОС) оценивали по активности каталазы [6] и СОД по методу аутоокисления адреналина, концентрацию церулоплазмينا

(ЦП) в сыворотке крови – метод Равина [5]. Изучали активность Na^+ , K^+ -АТФ-азы в корковом и мозговом слоях почечной, а также в печеночной и миокардиальной тканях по приросту неорганического фосфора в среде инкубации по методу Scoi TC (1957). Содержание в плазме крови стабильных суммарных конечных метаболитов оксида азота (NO_2^- и NO_3^- или NO_x) исследовали с помощью реактива Грисса в реакции деазотирования, согласно модифицированному экспресс-методу [7]. Для оценки активности органоспецифических ферментов определяли в крови активность трансаминаз (АлАТ, АсАТ), ГГТП и щелочной фосфатазы наборами фирмы «Витал».

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики, принимая во внимание вариации динамических рядов, и оценивали корреляцию, учитывая ее достоверность по стандартным таблицам (Л.С. Каминский) с использованием программы статанализа «Statistika 6.0 for Windows» фирмы «Stat Soft, Juc» и «Microsoft Office Excel 2003».

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных результатов по определению содержания кобальта в плазме крови и моче выявил прямые корреляционные связи между дозой вводимого хлорида кобальта и содержанием в плазме крови ($r = +0,66$) при подкожном введении хлорида кобальта в течение месяца ($r = +0,61$) и в моче в течение 1 месяца после введения соли ($r = +0,72$). На фоне хронической интоксикации хлоридом кобальта в дозе 6 мг/кг развивается окислительный стресс, который приобретает системный характер, повышается концентрация МДА в эритроцитах, гомогенатах почечной, печеночной и миокардиальной тканей сравнительно с контрольной группой (рис. 1).

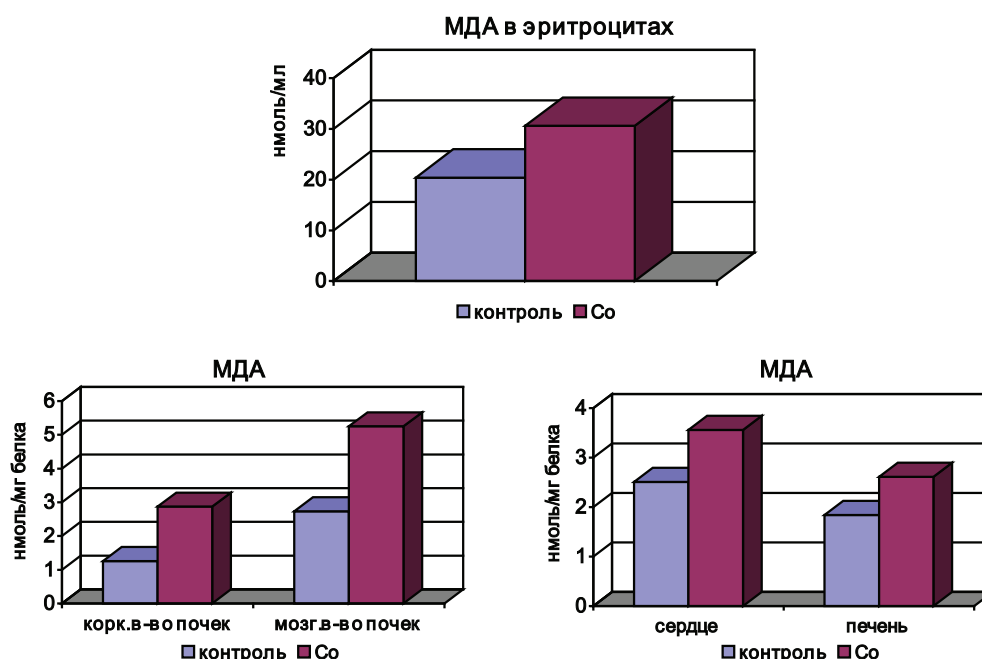


Рис. 1. Изменение биохимических показателей крови и внутренних органов на фоне интоксикации хлоридом кобальта

Анализ данных активности ферментов АОС организма показал, что в условиях окислительного стресса у крыс с интоксикацией хлоридом кобальта в течение 1 месяца выявляется снижение активности СОД в крови ($p < 0,001$), тогда как активность каталазы и концентрация церулоплазмينا существенно возрастают ($p < 0,001$) (рис. 2).

На фоне развившегося системного окислительного стресса у крыс с кобальтовой интоксикацией снижается концентрация в сыворотке крови суммарных метаболитов NO (рис. 2). Корреляционный анализ пока-

зал наличие отрицательной сильной связи между повышением МДА в крови и снижением концентрации суммарных метаболитов NO ($r = -0,74$).

Эти изменения метаболизма NO и продукты ПОЛ способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, нарушению проницаемости клеточных мембран внутренних органов: почек, печени и миокарда. Об этом свидетельствуют данные угнетения активности мембранного фермента Na^+ , K^+ -АТФ-азы в корковом и мозговом слоях почечной ткани, а также в гомогенатах печени и миокарда (рис. 3).

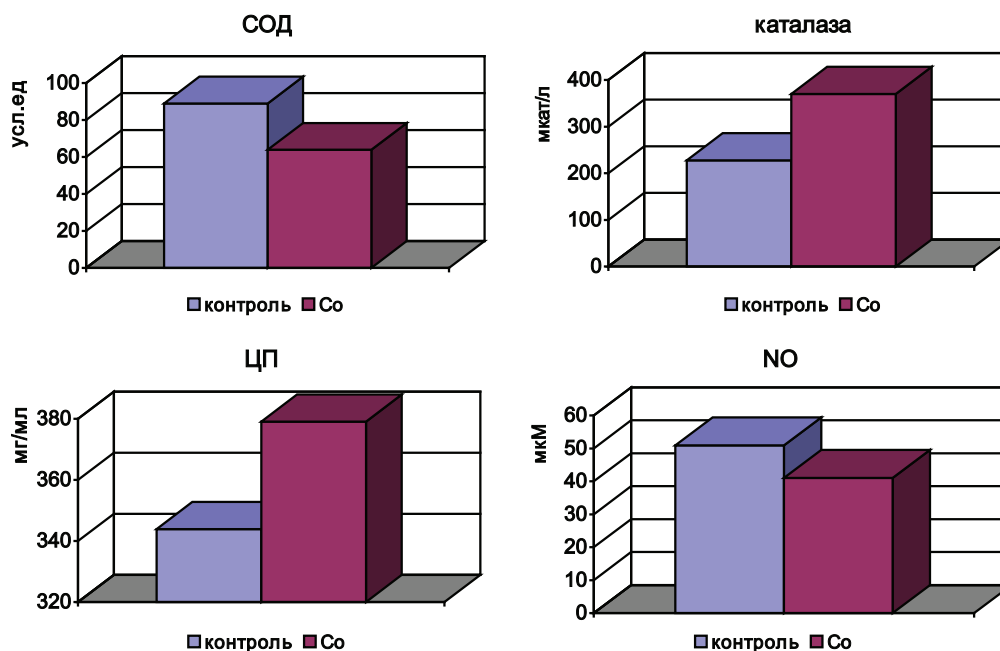


Рис. 2. Активность ферментов АОС в условиях кобальтовой интоксикации у крыс

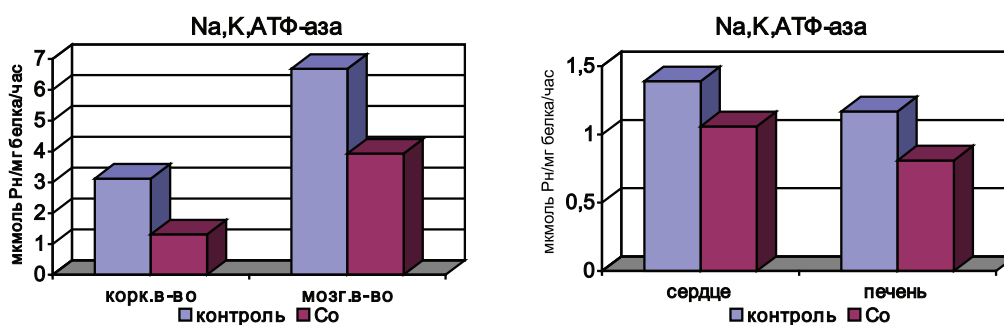


Рис. 3. Активность Na^+ , K^+ -АТФ-азы внутренних органов у крыс с экспозицией хлоридом кобальта

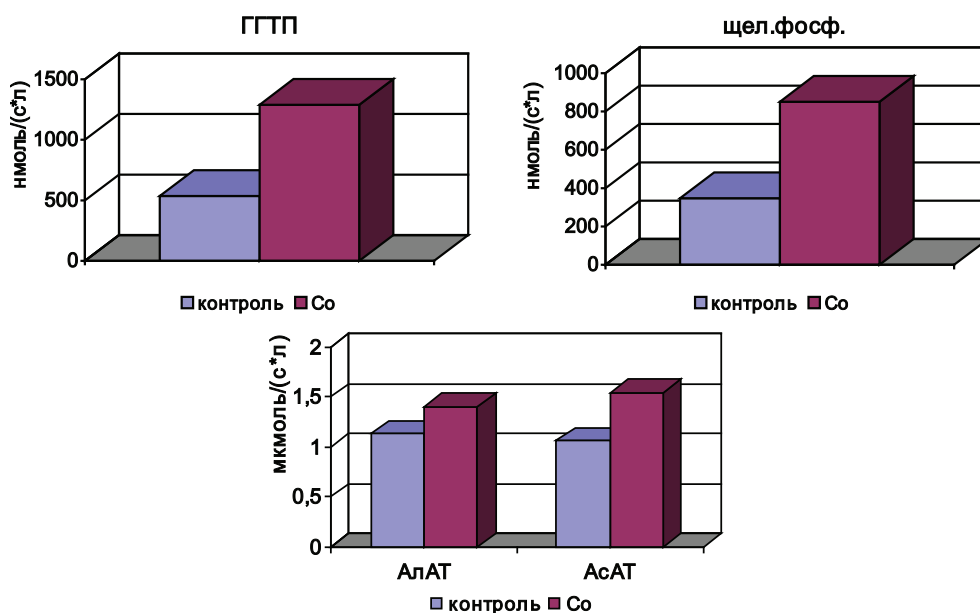


Рис. 4. Активность ферментов сыворотки крови в условиях экспериментальной кобальтовой интоксикации

Биохимическими маркерами повышения проницаемости клеточных мембран являются изменения активности ферментов сыворотки крови. В результате активации ПОЛ происходит нарушение проницаемости клеточных мембран кардиомиоцитов и гепатоцитов, повышение в крови активности трансаминаз: АЛАТ, АсАТ, мембранного фермента – ГГТП и экскреторного щелочной фосфатазы (рис. 4).

Заключение

При хронической кобальтовой интоксикации в течение 1 месяца отмечается развитие системного окислительного стресса, который сопровождается снижением содержания суммарных метаболитов NO и повреждением клеточных мембран внутренних органов – почек, печени и миокарда по данным угнетения активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы. Другим показателем нарушения проницаемости цитоплазматических мембран внутренних органов является повышение в сыворотке крови следующих ферментов: АЛАТ, АсАТ, ГГТП и щелочной фосфатазы. Участие дисфункции эндотелия в нарушении функциональной способности внутренних органов установлено в нашей лаборатории в других исследованиях [3].

Список литературы

1. Бондаренко Л.В. Генетическая токсикология // Экологическая генетика. – 2007. – Т.5. № 1. – С. 39–41.
2. Бурдин Н.В. Кобальт-никелевые арсенидные руды и проблемы биоэкологии / Н.В. Бурдин, В.В. Гребенникова, В.И. Лебедев, А.А. Монгуш, В.Н. Бурдин // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 7. – С. 64–64.
3. Дзугкоев С.Г. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при экспериментальном сахарном диабете / С.Г. Дзугкоев, Е.А. Такоева, И.В. Можаяева, Ф.С. Дзугкоева, Ж.Р. Битарова // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине: 2 международная научно-практическая конференция. – СПб., 2011. – Т. 3. – С. 131–133.
4. Дзугкоева Ф.С. Биохимические и функциональные показатели дисфункции эндотелия у крыс с хронической кобальтовой интоксикацией / Ф.С. Дзугкоева, Л.В. Гиголаева, И.В. Можаяева, С.Г. Дзугкоев, Е.А. Такоева, В.Т. Дряев, А.Р. Кусова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – Вып. 23. – Т. 15. – С. 43–47.
5. Камышников В.С. Определение содержания (активности) церулоплазмينا / В.С. Камышников // Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск. – 2003. – Т.2. – С. 71–79.
6. Королук М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
7. Метельская В.А. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови челове-

ка / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С. 19–24.

8. Охрименко С.М. Адаптация ферментов липидного и азотистого обмена у крыс при оксидативном стрессе, вызванном солями кобальта и ртути / С.М. Охрименко, Н.Ю. Гурьева, П.А. Калиман // Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Серия: биология. – 2005. – № 1–2. – С. 56–60.

9. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides // Lipids. – 1980. – Vol. 15. – P. 137–140.

References

1. Bondarenko L.V. Geneticheskaja toksikologija, Jekologicheskaja genetika. 2007. T.5. no. 1. pp. 39–41.
2. Burdin N.V., Grebennikova V.V., Lebedev V.I., Mongush A.A., Burdin V.N. Kobal't-nikelevye arsenidnye rudy i problemy biojekologii, Uspehi sovremennoego estestvoznaniya. 2008. no. 7. pp. 64–64.
3. Dzugkoev S.G., Takoeva E.A., Mozhaeva I.V., Dzugkoeva F.S., Bitarova Zh.R. Biohimicheskie markery disfunkcii jendotelija pri jeksperimental'nom saharnom diabete. 2 mezh-dunarodnaja nauchno-prakticheskaja konferencija «Vysokie tehnologii, fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v fiziologii i medicine». Sankt-Peterburg. 2011. Tom 3. pp. 131–133.
4. Dzugkoeva F.S., Gigolaeva L.V., Mozhaeva I.V., Dzugkoev S.G., Takoeva E.A., Drjaev V.T., Kusova A.R. Biohimicheskie i funkcional'nye pokazateli disfunkcii jendotelija u krysa s hronicheskoy kobal'tovoj intoksikaciej. Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik. 2012. Vol. 23. T. 15. pp. 43–47.
5. Kamysnikov V.S. Opredelenie soderzhaniya (aktivnosti) ceruloplazmina. Spravochnik po kliniko-biohimicheskoy laboratornoj diagnostike. Minsk. 2003. T. 2. pp. 71–79.
6. Koroljuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. Laboratornoe delo, 1988. no. 1. pp. 16–19.
7. Metel'skaja V.A., Gumanova N.G. Oksid azota: rol' v reguljacii biologicheskikh funkcij, metody opredeleniya v krvi cheloveka. Laboratornaja medicina. 2005. no. 7. pp. 19–24.
8. Ohrimenko S.M., Gur'eva N.Ju., Kaliman P.A. Adaptacija fermentov lipidnogo i azotistogo obmena u krysa pri oksidativnom strese, vyzvanom soljami kobal'ta i rtuti. Vestnik Har'kovskogo nacional'nogo universiteta im. V.N.Karazina. Serija: biologija. 2005. no. 1–2. pp. 56–60.
9. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides. Lipids. 1980. Vol. 15. pp. 137–140.

Рецензенты:

Брин В.Б., д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии и патологии висцеральных систем, ФГБУН «Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и Правительства РСО–Алания», г. Владикавказ;

Джиоев И.Г., д.м.н., профессор, зав. центральной научно-исследовательской лабораторией, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 617.586–073:616.718.5/6–001.5–089.227.84

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОДОГРАФИИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ КОСМЕТИЧЕСКОГО УДЛИНЕНИЯ ГОЛЕНИ

Долганова Т.И., Новиков К.И., Колесникова Э.С.

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»
имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, e-mail: kolesnikova.es@mail.ru

Проведен анализ походки у пациентов с косметическим удлинением голени. Все пациенты были разделены на три группы. В первой группе пациентов до и после лечения показатели подографии соответствовали значениям нормы. У пациентов второй группы по данным подографии регистрировался перекат стопы по варусному или вальгусному типу, что являлось показанием к ношению ортопедических стелек в процессе лечения и после удлинения. В третьей группе были выявлены существенные изменения данных подографии, что являлось основанием предполагать наличие у этих пациентов суставной формы дисплазии соединительной ткани и относить их к группе риска при формировании дистракционного регенерата. Подографию следует рекомендовать как дополнительный диагностический тест в выборе тактики ведения пациентов при косметическом удлинении голени.

Ключевые слова: опорная реакция стоп, субъективно низкий рост, чрескостный дистракционный остеосинтез

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PODOGRAPHY WHEN PLANNING COSMETIC LEG LENGTHENING

Dolganova T.I., Novikov K.I., Kolesnikova E.S.

Federal State Budgetary Institution «Russian Ilizarov Center for «Restorative Traumatology
and Orthopedics» Ministry of Healthcare, Kurgan, e-mail: kolesnikova.es@mail.ru

Gait analysis was performed according to podography in all patients with cosmetic lengthening of the tibia. All patients were divided into three groups. In the first group of patients all podography parameters corresponded to the values of the normal rate. In the second group of patients according to podography was registered foot roll by varus or valgus type which is an indication to wear orthopedic insoles during treatment and after lengthening. In the third group were detected significant changes in podography data. This was a reason to suspect that these patients have articular form of connective tissue dysplasia, and to be at risk in the formation of distraction regenerate. Podography should be recommended as an additional diagnostic test in the choice of tactics of patients with cosmetic tibia lengthening.

Keywords: support reaction of the feet, subjectively low stature, transosseous distraction osteosynthesis

Изменения менталитета общества и развитие науки позволили повысить эстетические запросы людей к своим внешним данным, и за последние годы количество пациентов, желающих увеличить рост, не уменьшается [7]. Один из функциональных критериев результата косметического удлинения голени при субъективно низком росте – это сохранение нормальной походки. Появившиеся в последние годы компьютеризированные комплексы позволяют выявлять не только патологические отклонения в двигательных актах, но и оценивать качество и структуру ходьбы. Ходьба человека характеризуется рядом принципиальных особенностей: синергией, минимальным отклонением центра масс от равномерного и прямолинейного движения, сведение к минимуму энерготрат за счет параметрической оптимизации конфигурации ходьбы. Кроме того, существует алгоритм стабилизации ходьбы за счет квазипериодичности, оптимальной длины и частоты шага [3]. При патологии этот стереотип нарушается и возникает новый, патологический тип походки, изучая который можно диагностировать и этиологию, и патогенез заболевания [8].

В зависимости от тяжести и особенностей поражения опорно-двигательной системы локомоторный стереотип пациентов с ортопедической патологией после коррекции длины конечностей претерпевает определенные изменения [2, 13, 15]. Меняются качественные признаки регистрируемых подограмм, временные и силовые характеристики опорных реакций стоп.

По данным литературы не определены параметры локомоторного стереотипа, которые необходимо учитывать при планировании удлинения голени с целью косметического увеличения роста.

Цель исследования – провести сравнительный анализ показателей опорных реакций стоп в различных группах у пациентов с субъективно низким ростом.

Материалы и методы исследования

Обследование 51 человек (из них мужчин – 35, женщин – 16) в возрасте 16–47 лет с субъективно низким ростом до, в процессе удлинения и при контрольных обследованиях через 8–16 месяцев после снятия аппаратов Илизарова. Средний рост пациентов до лечения составил $162,8 \pm 7,8$ см. Всем пациентам было произведено удлинение голени на 2–8 см, что соответствовало 5,4–24,2% от исходной длины голени и,

по данным литературы, в этих пределах не происходит необратимых изменений в нервах и сосудах [1].

Удлинение сегментов нижних конечностей проводили с помощью метода чрескостного дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова [9, 10].

Оценка статических и динамических параметров ходьбы производилась с помощью комплекса «ДиаСлед-Скан», г. Санкт-Петербург. Проходимая дистанция составляла 10 метров. Рассчитывалось давление на различные точки стопы стоя и при ходьбе. Во время ходьбы определялись временные и силовые параметры цикла шага, оценивалась максимальная нагрузка ($\text{кг}/\text{см}^2$) на отделы стопы, продольные и поперечные девиации шага. При индивидуальных оценках результаты обследований (величина пиков переднего и заднего толчков, демпферного провала) анализировались в процентах относительно массы тела. Для всех показателей подограммы рассчитывался коэффициент асимметрии (%) между правой и левой конечностями [14].

Результаты исследования и их обсуждение

По данным подографии пациенты до оперативного удлинения разделены на 3 группы.

1 группа. В 49% наблюдений (25 человек) количественные и качественные показатели подографии соответствовали значениям нормы [4, 12]. В процессе косметического удлинения осложнения отсутствовали. При контрольных исследованиях после снятия аппарата через 8–14 месяцев качественные и количественные показатели подографии также соответствовали значениям нормы.

2 группа. В 39,2% наблюдений (20 человек) по данным подографии плавность графиков суммарной нагрузки на правой и левой стопах, в большинстве циклов походки, были без изменений. На графике траектории проекции общего центра давления (ОЦД) и переката через стопу в горизонтальной плоскости регистрировались изменения: перекат стопы по варусному (9 наблюдений) или вальгусному (3 наблюдения) типам как на обеих стопах, так и изолированно на одной из стоп (8 наблюдений) (рис. 1).

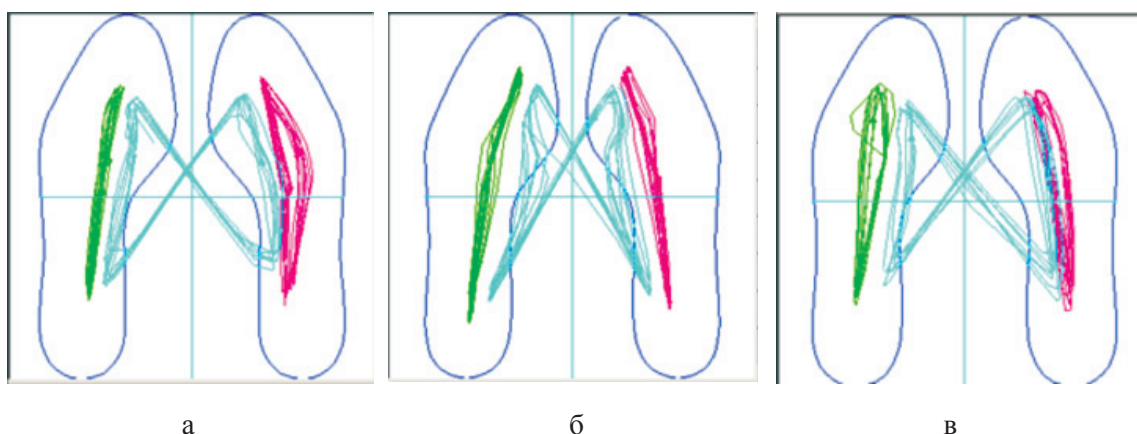


Рис. 1. Подограмма стоп:
а – по варусному типу справа; б – по вальгусному типу справа, слева;
в – по варусному типу справа, слева – по вальгусному типу

Измененный перекат стопы по варусному или вальгусному типу сохранялся после оперативного удлинения, а у 3 пациентов (15% наблюдений) усиливался (рис. 2). По данным рентгенографии у пациентов этой группы формировалась варусная или вальгусная деформация в зоне дистального регенерата. Учитывая данную динамику опорной реакции стоп, регистрация до лечения изменений переката стоп по варусному и вальгусному типу является рекомендацией ношения корригирующих ортопедических стелек не только после снятия аппарата, но и в процессе оперативного удлинения для предупреждения деформации в зоне дистального дистракционного регенерата.

3 группа. В 11,8% наблюдений (6 человек) по данным подографии на графиках суммарной нагрузки на правой и левой стопах регистрировали различные типы приспособительных стереотипов походки в сочетании с изменениями траектории проекции общего центра давления (ОЦД) и переката через стопу. В зависимости от тяжести и особенностей поражения опорно-двигательной системы локомоторный стереотип пациентов претерпевал изменения различной степени выраженности [6]. Были изменены временные и силовые характеристики опорных реакций стоп. Циклические характеристики опорных реакций нестабильны и значительно варьировали.

Регистрировалась асимметрия нагружения стоп свыше 25 %, величина отклонения временных показателей цикла шага от нормативных на 4–5 %, показатель «соотношение задний/передний толчок» менее 1,0, асимметрия силовых параметров цикла шага более 25 %. Количество и выраженность проявлений компенсаторных реакций различна. В 83,3 % наблюдений (5 пациентов) регистрировались умеренно выраженные признаки приспособительных стереотипов

походки, регистрация медиального смещения траектории проекции ОЦД до 30 %, асимметрия силовых параметров цикла шага до 40 %, за счет ограничений тыльного сгибания в голеностопном и максимального разгибания в коленном и тазобедренном суставах снижение заднего толчка и, как следствие, показатель соотношения задний/передний толчок менее 1,0, что является допустимой нормой для детей и подростков, но патологией для взрослых (рис. 3).

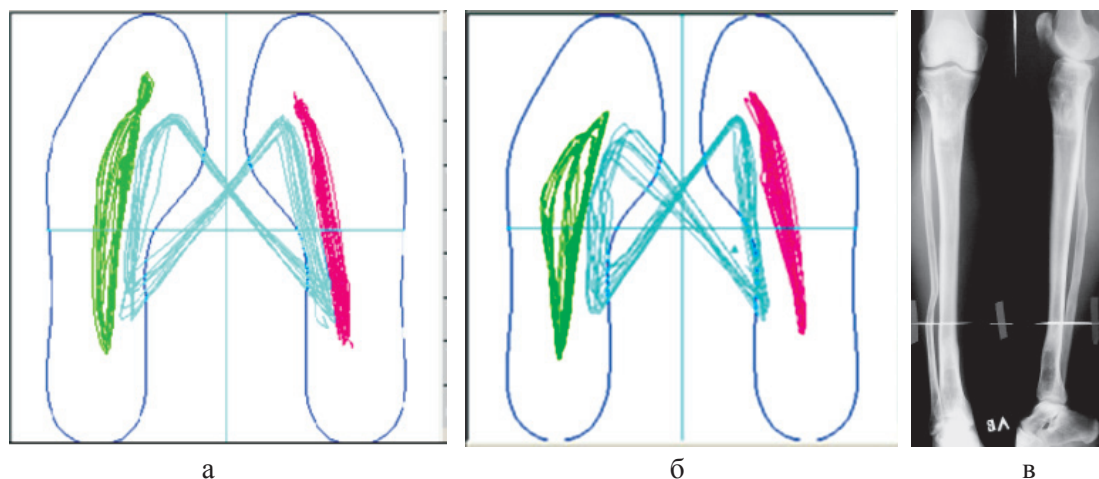


Рис. 2. Подограмма стоп. Траектории проекции общего центра давления (ОЦД) и переката через стопу в горизонтальной плоскости пациента К., 25 лет. Субъективно недостаточный рост: а – до удлинения. Слева регистрируется перекат по варусному типу; б – через 1,5 года после удлинения обеих голеней на 8,5 см, слева сохраняется перекат по варусному типу. На контрольной рентгенограмме через 1,5 года после снятия аппарата выявляется варусная деформация в нижней трети левой голени

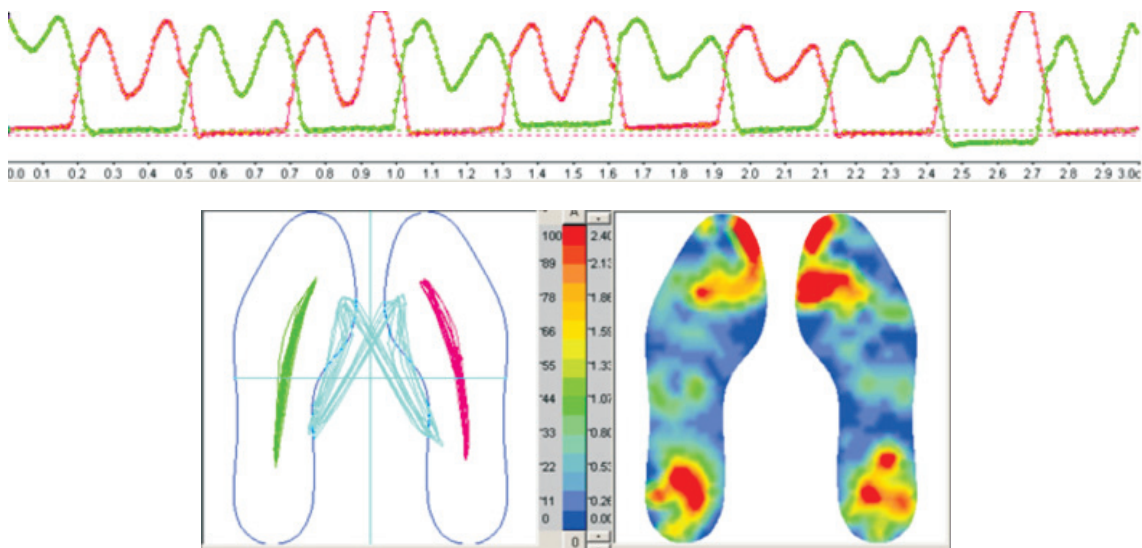


Рис. 3. Подограмма пациента К., 24 лет. Субъективно низкий рост (160 см). Умеренно выраженные признаки приспособительных стереотипов походки: слева снижен задний толчок, медиальное смещение траектории проекции ОЦД справа, слева – 28–30 %

В 16,7 % наблюдений (1 пациент) регистрировались выраженные признаки приспособительных стереотипов походки: реги-

страция медиального смещения траектории проекции ОЦД более 40 %, что является критерием декомпенсированных состояний

локомоторной функции [5], асимметрия силовых параметров цикла шага свыше 40 %, показатель соотношения задний/передний толчок менее 1,0. Плавность графика суммарной нагрузки на стопах изменена: на участке демпферного провала дополнительная волна, что является критерием

избыточного сгибания коленного и/или тазобедренного суставов, нарушения плавности по нисходящей кривой заднего толчка по типу дополнительного толчка пальцами стопы – компенсаторная реакция использования пальцевой зоны как дополнительной балансировочной (рис. 4).

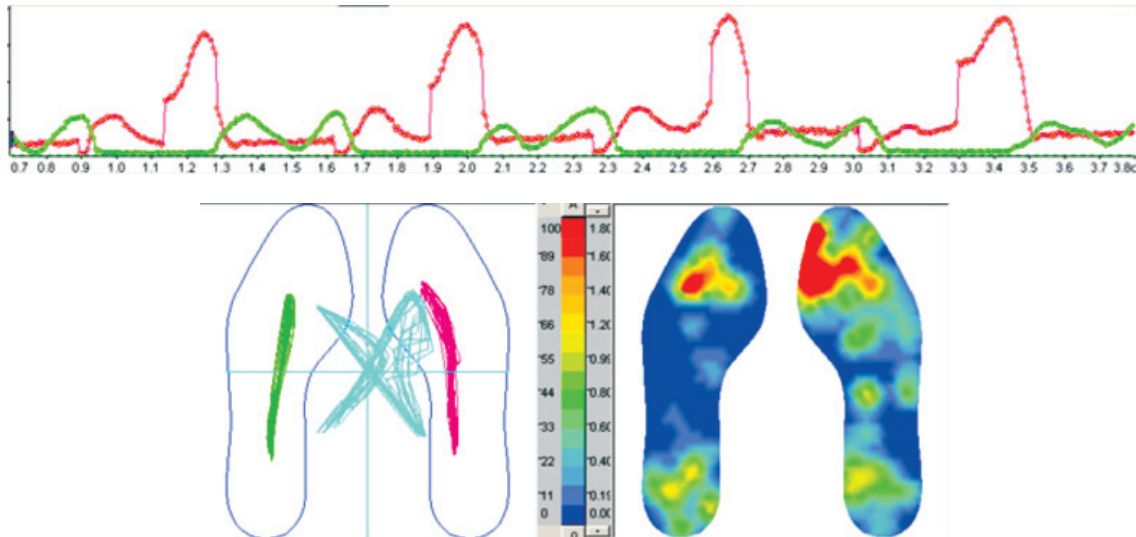


Рис. 4. Подограмма пациента П., 36 лет. Субъективно низкий рост (153 см). Значительно выражены признаки приспособительных стереотипов походки: медиальное смещение траектории проекции ОЦД справа – 40 %, слева – 50 %; выражена асимметрия силовых параметров цикла шага. Слева снижен задний толчок. Справа – компенсаторно усилен задний толчок, на участке демпферного провала дополнительная волна непостоянного характера

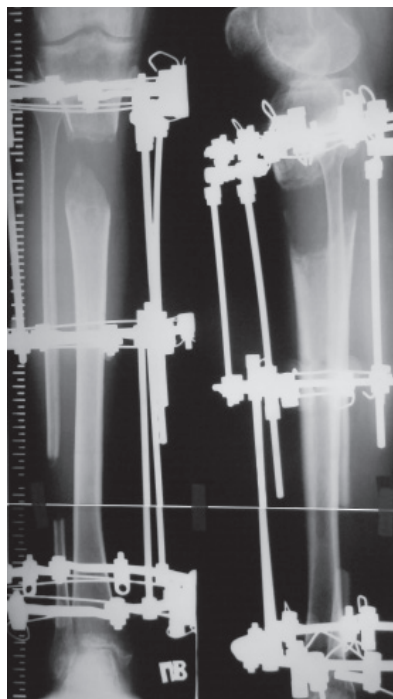


Рис. 5. Рентгенограмма правой голени пациента П., 36 лет. Субъективно низкий рост. Удлинение голени на 6,5 см. Один месяц фиксации. На рентгенограмме признаки замедленной консолидации дистракционного регенерата

Данные изменения подографии интерпретировались как сочетание субъективно низкого роста с суставной формой дисплазии соединительной ткани.

У пациентов 3 группы в процессе формирования дистракционного регенерата регистрировались признаки замедленной консолидации (рис. 5) [11].

После удлинения у 2 пациентов регистрировали отрицательную динамику по данным подографии: регистрацию критериев декомпенсированных состояний локомоторной функции при наличии исходно умеренно выраженных признаков приспособительных стереотипов походки. Клинически у этих пациентов отмечено: замедление репаративных процессов по данным рентгенографии, что требовало коррекции темпов удлинения в сторону снижения скорости дистракции; деформация на уровне регенерата; сгибательная контрактура коленных суставов, что потребовало дополнительного усиленного ЛФК, физиолечения, коррекции темпов дистракции, что явилось причиной увеличения средней продолжительности сроков остеосинтеза.

Выводы

1. Подография является дополнительным диагностическим тестом в выборе

тактики ведения пациентов при косметическом удлинении голени.

2. Формирование дистракционного регенерата при варусном или вальгусном типе переката через стопу относится к группе риска по возникновению осложнений в виде варусной или вальгусной деформации дистракционного регенерата. Для таких пациентов необходимо рекомендовать использование ортопедических стелек в процессе удлинения и после снятия аппарата.

3. Пациентам, у которых регистрируются различные типы приспособительных стереотипов походки, необходимо дообследование для исключения синдромов дисплазии соединительной ткани (суставного, вертеброгенного). Удлинения у пациентов этой группы уже не являются чисто косметическими, что необходимо учитывать при тактике ведения пациентов и прогнозе исхода.

Список литературы

1. Березуцкий С.Н. Некоторые аспекты растяжимости биологических тканей в травматологии и ортопедии (по данным иностранной литературы) // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 1 – С. 123–127.
2. Биомеханические критерии функционального состояния конечностей у больных с дефектами костей голени / Т.И. Долганова, Ю.А. Чевардин, В.Д. Макушин, Д.В. Долганов // Гений ортопедии. – 2011 – № 3. – С. 99–103.
3. Витензон А.С. Закономерности нормальной и патологической ходьбы человека. – М.: Зеркало-М, 1998. – 271 с.
4. Витензон А.С. К фазовому анализу ходьбы и некоторых ритмических движений человека / А.С. Витензон, К.А. Петрушанская // Российский журнал биомеханики. – 2005. – т. 9, № 1 – С. 19–35.
5. Диагностическая информативность медиального смещения траектории проекции общего центра давления у детей и подростков при ходьбе / Т.И. Долганова, Д.В. Долганов, Т.И. Меншикова, Н.В. Сазонова // Российский журнал биомеханики. – 2011 – т. 15, № 2 – С. 91–99.
6. Долганова Т.И., Долганов Д.В., Буторина Н.И. Типы кривых графиков суммарной нагрузки на стопы при компенсации двигательного дефекта при ходьбе // Всероссийский вестник гильдии ортопедов-протезистов. – 2009. – № 4 – С. 58–62.
7. Егоров М.Ф., Чернов А.П., Некрасов М.С. Ортопедическая косметология. – М.: Издательский центр «Федоров», 2000 – 192 р.
8. Ефимов А.П. Информативность биомеханических параметров походки для оценки патологии нижних конечностей // Российский журнал биомеханики. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 80–88.
9. Каплунов О.А., Каплунов А.Г. Тактика и методика коррекции роста по социальным показаниям // Травматология и ортопедия России. – 2006. – № 4. – С. 30–33.
10. Косметическая ортопедия: удлинение и коррекция конечностей / В.И. Шевцов, А.М. Аранович, К.И. Новиков, О.В. Климов // Гений ортопедии. – 2008. – № 4. – С. 69–73.
11. Меншикова Т.И. Проблема увеличения продольных размеров тела у здоровых людей и метод контроля остеогенеза в процессе оперативного удлинения конечностей // Вестник Южно-Уральского Государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура. – 2005. – Т. 44, № 4 – С. 141–145.
12. Некоторые количественные показатели биомеханических параметров походки у здоровых обследуемых / Д.В. Долганов, Т.И. Долганова, Н.В. Сазонова, В.А. Щуров // Вестник новых медицинских технологий. – 2008 – т. XV, № 3 – С. 123.
13. Опорная реакция стоп у больных ахондроплазией после увеличения сегментов нижних конечностей / Т.И. Долганова, Т.И. Меншикова, А.М. Аранович, Д.В. Долганов // Российский журнал биомеханики. – 2009. – т. 13, № 1 – С. 61–68.
14. Смирнова Л.М. Программно-аппаратный комплекс для оценки анатомо-функциональных нарушений и эффективности ортезирования при патологии стопы // Медицинская техника. – 2009. – № 6. – С. 22–26.
15. Щуров В.А., Новиков К.И., Мурадисинов С.О. Влияние разницы высоты нижних конечностей на биомеханические параметры ходьбы // Российский журнал биомеханики. – 2011. – т. 15, № 4. – С. 102–107.

References

1. Berezuckij S.N. Nekotorye aspekty rastjazhimosti biologicheskikh tkaney v travmatologii i ortopedii (po dannym inostrannoj literatury) // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2012. no. 1 pp. 123–127.
2. Biomechanicheskie kriterii funkcional'nogo sostojaniya konechnostey u bol'nyh s defektami kostey goleni / T.I. Dolganova, Ju.A. Chevardin, V.D. Makushin, D.V. Dolganov // Genij ortopedii. 2011 no. 3. pp. 99–103.
3. Vitenzon A.S. Zakonomernosti normal'noj i patologicheskoy hod'by cheloveka. M.: Zerkalo-M, 1998 271 p.
4. Vitenzon A.S. K fazovomu analizu hod'by i nekotoryh ritmicheskikh dvizhenij cheloveka. / A.S. Vitenzon, K.A. Petrushanskaja // Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2005. t.9, no. 1 pp. 19–35.
5. Diagnosticheskaja informativnost' medial'nogo smesheniya traektorii proekcii obshhego centra davleniya u detej i podrostkov pri hod'be / T.I. Dolganova, D.V. Dolganov, T.I. Menshnikova, N.V. Sazonova // Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2011 t.15, no. 2 pp. 91–99.
6. Dolganova T.I., Dolganov D.V., Butorina N.I. Tipy krivykh grafikov summarnoj nagruzki na stopy pri kompensacii dvigatel'nogo defekta pri hod'be // Vserossijskij vestnik gil'dii ortopedov-protevizistov. 2009. no. 4 pp. 58–62.
7. Egorov M.F., Chernov A.P., Nekrasov M.S. Ortopedicheskaja kosmetologija. M.: Izdatel'skij centr «Fedorov», 2000 192 p.
8. Efimov A.P. Informativnost' biomechanicheskikh parametrov pohodki dlja ocenki patologii nizhnih konechnostey // Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2012. T.16, no. 1. pp. 80–88.
9. Kaplunov O.A., Kaplunov A.G. Taktika i metodika korekcii rosta po social'nym pokazanijam // Travmatologija i ortopedija Rossii. 2006. no. 4. S.30–33
10. Kosmeticheskaja ortopedija: udlinenie i korekcija konechnostey / V.I. Shevcov, A.M. Aranovich, K.I. Novikov, O.V. Klimov // Genij ortopedii. 2008. no. 4. pp. 69–73.
11. Menshikova T.I. Problema uvelichenija prodol'nyh razmerov tela u zdorovykh ljudej i metod kontrolja osteogeneza v processe operativnogo udlineniya konechnostey // Vestnik Juzhno-Ural'skogo Gosudarstvennogo universiteta. Serija: obrazovanie, zdavoohranenie, fizicheskaja kul'tura. 2005. T.44, no. 4 pp. 141–145.
12. Nekotorye kolichestvennye pokazateli biomechanicheskikh parametrov pohodki u zdorovykh obsleduemykh / D.V. Dolganov, T.I. Dolganova, N.V. Sazonova, V.A. Shhurov // Vestnik novyx medicinskih tehnologij. 2008. t. XV, no. 3. pp. 123.
13. Opornaja reakcija stop u bol'nyh ahondroplaziej posle uvelichenija segmentov nizhnih konechnostey / T.I. Dolganova, T.I. Menshikova, A.M. Aranovich, D.V. Dolganov // Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2009 t.13, no. 1 pp. 61–68.
14. Smirnova L.M. Programmo-apparatnyj kompleks dlja ocenki anatomo-funkcional'nyh narushenij i jeffektivnosti ortezirovaniya pri patologii stopy // Medicinskaja tehnika. 2009 no. 6. pp. 22–26.
15. Shhurov V.A., Novikov K.I., Muradisinov S.O. Vlijanie raznovysokosti nizhnih konechnostey na biomechanicheskie parametry hod'by // Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2011 t.15, no. 4 pp. 102–107.

Рецензенты:

Ерофеев С.А., д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Омск;

Солдатов Ю.П., д.м.н., профессор, руководитель учебного отдела, ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 616.71-007.17

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ РЕКЛИНГХАУЗЕНА

Елфимов С.В., Пивень И.М., Кудрявцева И.П., Пелевин И.А.

*ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
им. В.Д. Чаклина» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: sergdoctor@mail.ru*

Болезнь Энгеля – Реклингхаузена (генерализованная фиброзная остеодистрофия) – это эндокринное заболевание, при котором отмечается повышенная функциональная активность околощитовидных желез, проявляющаяся гиперпаратиреозом и вторичными изменениями костной ткани. Присутствующие рентгенологические и гистологические изменения характерны как для изолированной костной кисты, так и для гигантоклеточной опухоли. Основу морфологической картины составляет лакунарное рассасывание костной ткани при продолжающемся процессе костеобразования. Диагностика гиперпаратиреоидной остеодистрофии представляет собой определенные трудности, учитывая специфические клинические проявления, рентгенологические данные, проявляющиеся в достаточно поздние сроки, отсутствие ясных биохимических изменений. Представлен интересный клинический случай, иллюстрирующий особенности течения этого заболевания. Данная ситуация показывает необходимость тщательного, детального обследования больного, при этом обращая особое внимание на анамнестические, рентгенологические и лабораторные данные.

Ключевые слова: гиперпаратиреоидная остеодистрофия, остеобластокластома, кистовидная перестройка

FEATURES OF THE CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSTICS OF THE VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE

Elfimov S.V., Piven I.M., Kudryavtseva I.P., Pelevin I.A.

*Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics,
Ekaterinburg, e-mail: sergdoctor@mail.ru*

The Engel – von Recklinghausen's disease (generalized fibrous osteodystrophy) is an endocrine disorder in which there is increased functional activity of the parathyroid glands, manifested in hyperparathyroidism and secondary changes of the bone tissue. Radiographic and histological changes are typical for isolated bone cyst and giant cell tumor. Lacunar bone resorption in the ongoing process of bone formation is a basis of morphological findings. Diagnosis of hyperparathyroid osteodystrophy presents certain difficulties considering specific clinical manifestations, X-ray data shown in a rather later time, the absence of clear biochemical changes. The article presents an interesting clinical case illustrating features of the clinical course. This situation shows the need for careful, detailed examination of the patient, paying special attention to the anamnesis data, radiological and laboratory findings.

Keywords: hyperparathyroid osteodystrophy, osteoblastoklastoma, cystoid restructuring

Гиперпаратиреоидная остеодистрофия – системное заболевание, в основе которого лежит нарушение функции паращитовидных желез [2, 6, 7]. Болезнь характеризуется хроническим течением и выявляется преимущественно в возрасте 30–40 лет. Частота заболевания составляет 25–28 новых случаев на 100000 населения ежегодно, чаще поражаются женщины [13].

Целью данной работы является обзор современных взглядов на особенности патогенеза и клинико-лабораторной диагностики патологического состояния.

Результаты исследования и их обсуждение

В большинстве случаев солитарная или множественная аденома (80–85%) приводит к гиперфункции паращитовидных желез, реже – диффузная гиперплазия (2–12%) и гормонально активная карцинома (5%) [9]. Увеличение числа паренхиматозных клеток и патологическая клеточная регуляция освобождения паратгормона способствуют увеличению его продукции и со-

держания в плазме, первичному гиперпаратиреозу [10]. В результате чего нарушается функция остеобластов, возрастает число остеокластов, за счет ускорения созревания клеток-предшественников остеокластов [8]. В начале заболевания из-за остеокластической резорбции отмечается усиление лакунарного и очагового рассасывания кости, истончаются трабекулы, уменьшается их число, увеличивается расстояние между ними, появляется порозность кортикального слоя [3, 6]. В последующем нарастает содержание неминерализованного остеоида, недифференцированных мезенхимальных клеток и многоядерных гигантских остеокластов [5]. Необходимо отметить, что паратгормон воздействует на остеокластогенез опосредованно, через систему RANKLs/RANK/OPG [7]. RANKLs, являясь эффекторной молекулой, вызывает активацию и дифференцировку остеокластов [1]. Он связывается на поверхности клеток моноцитарно-макрофагальной линии с родственным трансмембранным рецептором RANK [1, 4]. Этот комплекс активирует

ядерный фактор кВ (NKкВ), что в свою очередь стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеокластов, следовательно, усиливает процессы костной резорбции [1, 4]. OPG – остеокласт ингибирующий фактор, является ключевым звеном ингибирования остеокластов. Это растворимый рецептор – «ловушка» для RANKLs, «запрещающая» взаимодействие между RANKLs и RANK [1, 4]. Он тормозит процессы остеокластогенеза и костной деструкции. Дисбаланс этой системы приводит к нарушениям костеобразования и ремоделирования костной ткани [4].

Избыточная концентрация паратормона способствует увеличению содержания лимонной кислоты в костях, что создает благоприятные условия для действия кислот гидролаз и растворения солей кальция [8, 12]. При гиперпаратиреозе возникает снижение реабсорбции фосфатов в канальцах почек, что приводит к гиперфосфатурии и гипофосфатемии, избыточному накоплению солей кальция в тубулярной эпителиальной системе почки, что ведет к возникновению нефросклероза [11]. Считается, что почечные явления выражают интенсивность основного заболевания, а костные – длительность [3, 6].

М.К. Климова выделяет 3 типа структурных изменений при первичном гиперпаратиреозе: остеопоротический, кистозный, смешанный – и 2 стадии: начальная, при которой выявляются кистозные изменения и остеопороз в отдельных костях, вторая (выраженная) – остеопороз и множественные кистозные очаги, наблюдающиеся во всех костях [2]. Опухолевидные образования, макро- и микроскопически идентичны как гигантоклеточной опухоли – остеобластокластоме, так и множественным кистозным очагам, локализующимся в костномозговом канале [2, 3, 6].

Общепринятым методом диагностики определения уровня паратормона в плазме является иммунорадиологический метод [11]. Однако более перспективным направлением принято считать измерение уровня активности ксантиноксидазы в крови [12]. Для топической диагностики аденомы или гиперплазированной околощитовидной железы применяют ультразвуковое исследование, сканирование с таллием-технецием, непрямую лимфографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию [13].

На ранних стадиях заболевания чаще всего больные предъявляют жалобы на глухие неопределенные боли в костях, общую мышечную слабость, повышенную утомляемость, головные боли [6, 9]. Пациенты испытывают повышенную жажду, потерю

аппетита, описывают симптомы мочекаменной болезни. Часто при самоосмотре больные обнаруживают различные деформации: утолщения, бугристости в области метафизов длинных трубчатых костей [2, 3]. Отложение солей извести в барабанной перепонке или поражение пирамиды височной кости приводит к изменению слуха [8, 11]. Атрофия зрительного нерва и склеротические процессы глазного дна способствуют утрате зрения [6].

Представленный случай из практики интересен с точки зрения как клинических проявлений заболевания, так и своевременной диагностики гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

Клинический случай. Больная Я., 1975 года рождения, находилась на лечении в ортопедическом отделении №1 ФГБУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» с диагнозом: остеобластокластома правой таранной кости с прорывом в мягкие ткани, фиброзная дисплазия нижней трети левой большеберцовой кости.

Жалобы при поступлении: постоянная боль в области правого голеностопного сустава, отек, местное повышение температуры, периодические боли в нижней трети левой голени.

Из анамнеза заболевания: зимой 2012 г. подвернула правую стопу, после чего появились боль, отек и дискомфорт в области голеностопного сустава. В течение 1,5–2 месяцев отек не уменьшался, периодически увеличивался, кожная температура в области сустава была повышена. Летом 2012 г. обратилась в Свердловскую областную клиническую больницу №1, где была выполнена компьютерная томография и рентгенологическое исследование левой голени и правого голеностопного сустава. На основании выявленных патологических изменений поставлен промежуточный диагноз: гигантоклеточная опухоль правой таранной кости, фиброзная дисплазия левой большеберцовой кости. Пациентка была направлена в Свердловский областной онкологический диспансер, 24.08.12 выполнена трепанобиопсия таранной и большеберцовой костей (гистологический № 7625.12, 7626.13.1 – гигантоклеточная опухоль правой таранной кости, левой большеберцовой – губчатая кость без признаков атипии). В дальнейшем рекомендовано лечение в условиях ортопедического отделения УНИИТО.

Из анамнеза жизни: мочекаменная болезнь, хронический вторичный пиелонефрит вне обострения с 2010 г. В 2010 году плановая беременность, одни роды.

В УНИИТО повторно проводилось томографическое и рентгенологическое ис-

следование: гигантоклеточная опухоль правой таранной кости с признаками малигнизации, фиброзная дисплазия левой большеберцовой кости (рис. 1, 2).



Рис. 1. Компьютерная томограмма правой таранной кости больной Я.



Рис. 2. Компьютерная томограмма левой большеберцовой кости больной Я.

Клинико-биохимические показатели крови и мочи находились в пределах референсных значений, за исключением уровня креатинина (136 мкмоль/л).

12.09.12 выполнена частичная резекция правой таранной кости, удаление опухоли, пластика костным цементом. Интраоперационная картина: выделено тело таранной кости, имеется прорыв в мягкие ткани; они желтоватой окраски. Выявлена полость, занимающая тело, блок и шейку, заполненная рыхлой мягкой тканью, напоминающей

«рыбье мясо». Произведена экскохлеация опухоли, кюретаж, обработка электрокоагуляцией, экспозиция 5% йодом и 96% спиртом. Полость плотно заполнена костным цементом (20 грамм GMVsmartest с гентамицином) (рис. 3, 4). Полученное содержимое направлено на гистологическое исследование.



Рис. 3. Рентгенограмма правой таранной кости (фас) больной Я. после операции (дефект плотно заполнен костным цементом)



Рис. 4. Рентгенограмма правой таранной кости (профиль) больной Я. после операции (дефект плотно заполнен костным цементом)

Послеоперационный период протекал без особенностей. Клинико-биохимические показатели крови и мочи находились

в пределах референсных значений, уровень креатинина совпадал с его предоперационным значением. При выписке наложена циркулярная гипсовая повязка на 1,5 месяца.

При микроскопическом исследовании гистологического препарата определяется образование, состоящее из: вытянутых клеток с гиперхромным ядром, клеток овальной формы с умеренно выраженной цитоплазмой и светлым ядром, многоядерных гигантских клеток,

равномерно рассеянных по опухолевому полю, инфильтратов из лимфоцитов, скоплений эритроцитов. Имеются очажки пролиферации одноядерных остеобластических элементов. В периферических отделах располагаются пучки коллагеновых волокон и узкие прослойки волокнистой соединительной ткани. Таким образом, вышеописанная гистологическая картина представляет больше данных за гигантоклеточную опухоль [5] (рис. 5, 6).

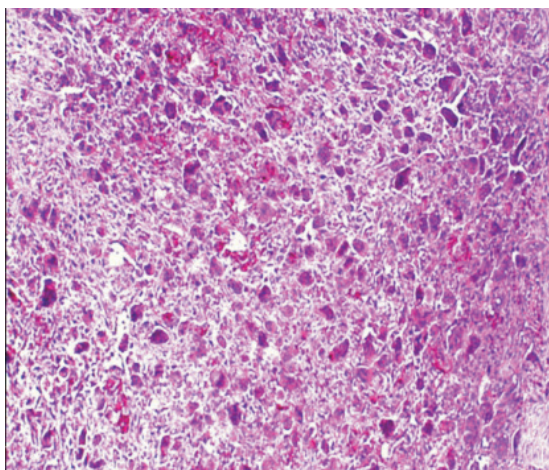


Рис. 5. Гигантоклеточная опухоль правой таранной кости больной Я. Г+Э. Ув. x 100 (фото гистологического препарата)

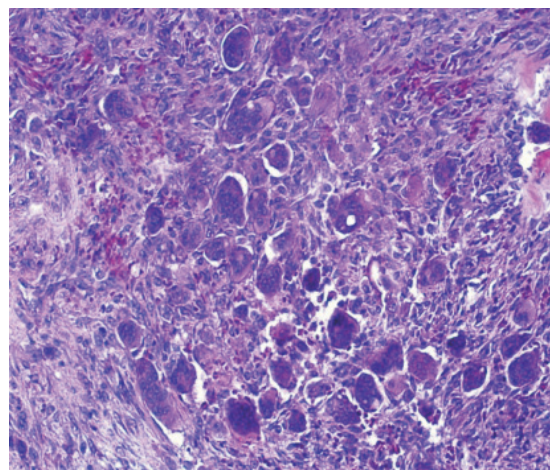


Рис. 6. Гигантоклеточная опухоль правой таранной кости больной Я. Г+Э. Ув. x 200 (фото гистологического препарата)

26.10.12 пациентка обратилась на повторный прием, снята гипсовая повязка. По данным томографического и рентгенологического исследований, дефект таранной кости замещен цементом, структура окружающей костной ткани не изменена, данных за рецидив опухоли нет.

13.05.13 на консультативном приеме больная предъявила жалобы на постоянную ноющую боль в правом тазобедренном суставе, подвздошной области, отек и боль

в правом коленном суставе, нарушение слуха и зрения справа. Выполнено рентгенологическое и томографическое обследование, выявлено: полифокальное очаговое поражение костей таза доброкачественного характера (рис. 7, 8). Рекомендовано исследовать гормональную активность щитовидной и паращитовидной желез в условиях эндокринологического отделения городской клинической больницы № 40, динамическое наблюдение в УНИИТО.



Рис. 7. Рентгенограмма обзорного снимка таза больной Я. (полифокальное очаговое поражение костей таза)

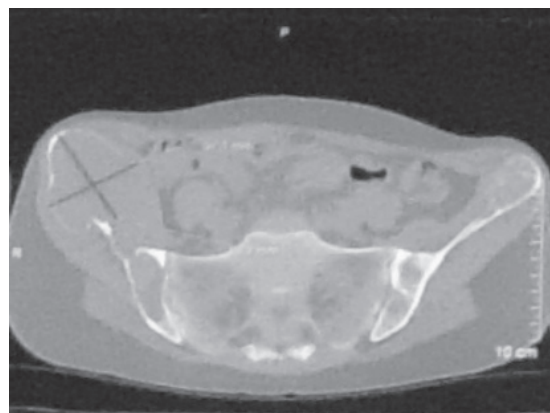


Рис. 8. Компьютерная томограмма костей таза больной Я. на одном из срезов (полифокальное очаговое поражение костей таза)

27.05.13 пациентка госпитализирована в хирургическое отделение № 5 городской клинической больницы № 40 с диагнозом: аденома паращитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз. Уровень паратгормона составил 748 пг/мл. 30.05.13 выполнена парааденомэктомия. Результат гистологического исследования: № 10607 – аденома околощитовидной железы. Рекомендовано наблюдение и лечение у эндокринолога по месту жительства, контроль уровня кальция, прием глюконата кальция.

18.10.13 проведен очередной консультативный прием в УНИИТО. Больная отметила положительную динамику собственного состояния: уменьшился болевой синдром, стала лучше слышать и видеть. По результатам рентгенологического исследования: полифокальное поражение костей таза доброкачественного характера без отрицательной динамики по сравнению с предыдущей картиной.

Заключение

Данный пример демонстрирует необходимость своевременной клинической, лабораторной диагностики больных с гиперпаратиреотической дистрофией на этапе консультативного приема, учитывая пол, возраст, анамнестические данные (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит) и в особенности обнаружения вторичных костных изменений («бурых» опухолей, кистозных поражений нескольких сегментов костной системы).

Список литературы

1. Zubov D.A., Oksimets V.M. Цитокиновая иммуnoreгуляция репаративной регенерации костной ткани культивированными мезенхимальными стволовыми клетками // Травма. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 145–153.
2. Климова М.К. Дифференциальная рентгенодиагностика гиперпаратиреотической остеодистрофии и остеолитического метастатического опухолевого поражения // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии. – 1972. – Вып. 6. – С. 109–113.
3. Косинская Н.С. Фиброзные дистрофии и дисплазии костей. – Л.: Медицина, 1973. – 420 с.
4. Мякотин В.А. Генетические аспекты процессов костного ремоделирования // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 5. – С. 4–7.
5. Нейштад Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. – СПб.: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2007. – 344 с.: ил
6. Рейнберг С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. – М., 1964. – Кн. 2. – 336 с.
7. Agarwal G. [et al.] Recovery pattern of patients with osteitisfibrosacystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy / G. Agarwal., S. K. Mishra, D. K. Kar [et al.] // Surgery. – 2002. – Vol.132 (6). – P. 1075–1083; discussion 1083–5. doi:10.1067/msy.2002.128484.
8. Aloia J.F., Feuerman M., Yeh J. K. Reference range for serum parathyroid hormone // Endocrine practice. – 2006. – Vol.12 (2). – P. 137–144. PMC 1482827.PMID 16690460.
9. Disseminated brown tumors from hyperparathyroidism masquerading as metastatic cancer: a complication of parathyroid carcinoma / A. Gupta, M.C. Horattas, A.R. Moattari, S.D.

Shorten // Am. Surg. – 2001. – Vol. 67 (10). – P. 951–955. PMID 11603552.Retrieved 2009-02-26.

10. Gulcelik N.E. Normal parathyroid hormone levels in a diabetic patient with parathyroid adenoma / N.E. Gulcelik, F. Bozkurt, G. G. Tezel [et al.] // Endocrine. – 2008. – Vol. 35 (2). – P. 147–150. doi:10.1007/s12020-008-9135-1. PMID 19116787.

11. Kearns A.E., Thompson G. B. Medical and surgical management of hyperparathyroidism // Mayo Clinic Proceedings. – 2002. – Vol. 77(1). – P. 87–91. doi:10.4065/77.1.87. PMID 11794462.

12. Kemp Anna M.C., Bukvic M., Sturgis C.D. Fine needle aspiration diagnosis of osteitisfibrosacystica (brown tumor of bone) // Acta Cytologica. – 2008. – Vol. 52 (4). – P. 471–474. doi:10.1159/000325556. PMID 18702368.

13. Melton L. 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America // J. Bone Mineral Res. – 2002. – Vol. 17. – Suppl 2. – № 12–17. PMID 12412772.

References

1. Zubov D.A., Oksimets V.M. Cytokine immunoregulation of reparative regeneration the bone tissue cultured with mesenchymal stem cells // Travma. 2008. Tom 9, no. 2. pp. 145–153.
2. Klimova M.K. Differential X-ray diagnostics of hyperparathyroid osteodystrophy and metastatic osteolytic tumor lesions // Aktual'nye voprosy travmatologii i ortopedii. 1972. Vyp. 6. pp. 109–113.
3. Kosinskaya N.S. Fibrotic dystrophy and bone dysplasias L.: Medicina, 1973. 420 p.
4. Myakotin V.A. Genetic aspects of bone remodeling // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2006. no. 5. pp. 4–7.
5. Neyshad E. L., Markochev A. B. Tumors and tumorlike bone disease. St. Petersburg: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2007. 344 s.: il
6. Rheinberg S.A. Roentgenology diagnostics of bones and joints diseases. M., 1964. Kn.2. 336 p.
7. Agarwal G. [et al.] Recovery pattern of patients with osteitisfibrosacystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy / G. Agarwal., S.K. Mishra, D.K. Kar [et al.] // Surgery. 2002. Vol.132 (6). P. 1075–1083; discussion 1083–5. doi:10.1067/msy.2002.128484.
8. Aloia J.F., Feuerman M., Yeh J.K. Reference range for serum parathyroid hormone // Endocrine practice. 2006. Vol.12 (2). pp. 137–144. PMC 1482827.PMID 16690460.
9. Disseminated brown tumors from hyperparathyroidism masquerading as metastatic cancer: a complication of parathyroid carcinoma / A. Gupta, M.C. Horattas, A.R. Moattari, S.D. Shorten // Am. Surg. 2001. Vol. 67 (10). P. 951–955. PMID 11603552.Retrieved 2009-02-26.
10. Gulcelik N.E. Normal parathyroid hormone levels in a diabetic patient with parathyroid adenoma / N.E. Gulcelik, F. Bozkurt, G.G. Tezel [et al.] // Endocrine. 2008. Vol. 35 (2). P. 147–150. doi:10.1007/s12020-008-9135-1. PMID 19116787.
11. Kearns A.E., Thompson G.B. Medical and surgical management of hyperparathyroidism // Mayo Clinic Proceedings. 2002. Vol. 77(1). pp. 87–91. doi:10.4065/77.1.87. PMID 11794462.
12. Kemp Anna M.C., Bukvic M., Sturgis C.D. Fine needle aspiration diagnosis of osteitisfibrosacystica (brown tumor of bone) // Acta Cytologica. 2008. Vol. 52 (4). pp. 471–474. doi:10.1159/000325556. PMID 18702368.
13. Melton L. 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America // J. Bone Mineral Res. 2002. Vol. 17. Suppl 2. no. 12–17. PMID 12412772.

Рецензенты:

Герасимов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург;
Борзунов И.В., д.м.н., ученый секретарь Ученого совета, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 616.155.2-092.9

ЦЕРУЛОПЛАЗМИН – ЭНДОГЕННЫЙ РЕГУЛЯТОР ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТОВ

¹Ермолаева Е.Н., ¹Кривохижина Л.В., ¹Кантюков С.А., ²Яковлева В.П.

¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск;

²ГБОУ ВПО «Уральский государственный университет физической культуры»,
Челябинск, e-mail: ermen33@mail.ru

Тромбоциты рассматриваются как источники гуморальных факторов, стимулирующих одновременно процессы гемостаза и воспаления. В эксперименте рассматривается влияние белка «острой фазы» – церулоплазмينا на функцию тромбоцитов. Церулоплазмин вводили intactным крысам однократно в дозе 50% от физиологического уровня, что соответствует его повышению при остром воспалении. Результаты оценивали через 12 часов, на 1, 3-е и 8-е сутки после введения препарата. Церулоплазмин способствовал уменьшению ретенционной и агрегационной способности тромбоцитов: снизилась максимальная амплитуда и скорость агрегации и высвобождение тромбоцитарных факторов P₃ и P₄ с 12 часов до 8 суток. На 24 ч после введения церулоплазмينا снизилась АДФ-индуцированная хемилюминесценция тромбоцитов крыс. Таким образом, белок острой фазы церулоплазмин обладает способностью снижать проагрегантные свойства тромбоцитов, что может расцениваться как наличие обратной связи в реализации процесса воспаления.

Ключевые слова: тромбоциты, церулоплазмин, белок острой фазы

CERULOPLASMIN – ENDOGENOUS REGULATORS FUNCTIONAL STATE OF PLATELET

¹Ermolaeva E.N., ¹Krivokhizhina L.V., ¹Kantyukov S.A., ²Yakovleva V.P.

¹South Ural State Medical University (SUSMU), Chelyabinsk;

²Ural State University of Physical Culture, Chelyabinsk, e-mail: ermen33@mail.ru

Platelets are considered as sources of humoral factors stimulating both processes of hemostasis and inflammation. The experiment examined the impact of a single administration of ceruloplasmin intact rats on platelet function. Ceruloplasmin was administered at a dose of 50% of the physiological level, which corresponds to its increase during acute inflammation. Results were evaluated after 12 hours for 1, 3 rd and 8 th day after introduction of preparation. Introduction ceruloplasmin led to lower retention and platelet aggregation: maximal amplitude and aggregating speed went down; freeing of thrombocyte factors of P₃ and P₄ diminished from 12 hours a to 8 twenty-four hours after single introduction. At 24 hours after administration of ceruloplasmin decreased ADP-induced chemiluminescence platelet rats. Protein acute phase ceruloplasmin proagregantnye possesses of thrombocytes, that can be considered as a presence of feed-back is in realization of process of inflammation.

Keywords: platelets, ceruloplasmin, protein acute phase

На сегодняшний день тромбоциты рассматриваются как источники гуморальных факторов, стимулирующих одновременно процессы гемостаза и воспаления [14]. Наличие в тромбоцитах м-РНК для синтеза – предшественника ИЛ-1 β , каспаз, остеонектина, виментина, убихитина, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы I типа свидетельствуют о многогранной роли тромбоцитов в процессе воспаления [4]. В α -гранулах тромбоцитов содержатся модуляторы воспаления, такие как Р-селектин, тромбоспондин-1, 4-й фактор тромбоцитов, трансформирующий фактор роста β и RANTES (регуляторы активации процессов экспрессии и секреции нормальных Т-лимфоцитов).

Транскрипторный аппарат тромбоцитов состоит в основном из м-РНК, кодирующей воспалительные белки [5]. Активация тромбоцитов приводит к экспрессии на их поверхности Р-селектина и увеличению интенсивности тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии на эндотелий и циркули-

рующих тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов [9]. Следствием взаимодействия макрофагов с аутологичными тромбоцитами является повышение их провоспалительных свойств [10]. Центральная роль в обеспечении межклеточных взаимодействий принадлежит сигнальной системе – рецептор CD40 и его лиганд – CD40L [9]. Более 90% CD40L имеют тромбоцитарное происхождение [9]. Наличие на тромбоцитах лиганда CD40 (CD40L) к CD40 позволяет тромбоцитам присоединяться к макрофагам, Т-лимфоцитам и эндотелиальным клеткам. После отсоединения CD40L от поверхности тромбоцита он активирует каскад воспалительных реакций, в который вовлечены такие белки, как Е-селектин, VCAM и ICAM.

Тромбоциты способны экспрессировать внутренние факторы, запускающие как классический, так и альтернативный путь активации комплемента. Подобная активация клеток – следствие действия биохимических агонистов и (или) напряжения сдви-

га и связана с экспрессией Р-селектина, gC1qR и хондроитина сульфата. Тромбоцит как посредник активации комплемента в известной мере увеличивает растворимые воспалительные медиаторы (C3a и C5a) [8].

Другими участниками одновременно тромбоцитического и воспалительного процессов являются высвобождаемые активированными тромбоцитами микрочастицы (PDMP). PDMP принимают участие в адгезии тромбоцитов к поврежденному эндотелию, путем экспрессии Р-селектина, PDMP способствуют агрегации лейкоцитов.

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что белки острой фазы воспаления прямо или опосредованно могут влиять на тромбоциты, изменяя их функциональное состояние.

Цель исследования – определить наличие и механизмы влияния белка острой фазы – церулоплазмينا – на функциональное состояние тромбоцитов.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 50 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г. Все исследования выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977. Забор крови осуществлялся внутрисердечно, согласно правилам гемостазиологических исследований [1]. Церулоплазмин (ЦП) вводили однократно, внутривенно в дозе 20 мг/кг веса животного, что составляет 50% от его физиологического уровня в сыворотке крови крыс. В экспериментах использовался препарат «Церулоплазмин» (НПО «Иммунопрепарат», Уфа). Сроки исследования – 12 часов, 3 и 8 суток. Ретенцию тромбоцитов оценивали по их способности

прилипать к стеклянной поверхности. Способность тромбоцитов к агрегации определяли по методу Борна. В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в конечной концентрации $7 \cdot 10^{-7}$ М. Агрегационная способность тромбоцитов оценивалась по: лаг-периоду; времени, скорости, максимальной амплитуде. Фактор P_3 определяли по разнице показателей АВР плазмы до и после удаления тромбоцитов из нее по Rabiner, Groder. Фактор P_4 плазмы определяли по действию прогретой БТП на тромбин-гепариновое время свертывания субстратной плазмы [1].

Способность тромбоцитов к продукции свободных радикалов оценивали методом хемилюминесценции [3]. Интенсивность свободнорадикального окисления в тромбоцитах исследовали методом хемилюминесценции с использованием хемилюминометра ХЛ-003. Объем пробы составлял 5 мл обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) с концентрацией клеток 300000 в мкл, использовали медленное перемешивание, температурный режим – 37°C , время регистрации 30 минут. Интенсивность хемилюминесценции тромбоцитов исследовали в присутствии люминола, так как это соединение, вступающее в реакции с активными формами кислорода или органическими свободными радикалами, в ходе которых образуются молекулы продуктов в возбужденном электронном состоянии. Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ анализа данных Statistica 6.0, использован непараметрический критерий Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Однократное введение ЦП крысам в дозе 50% от физиологического уровня, что соответствует его повышению при остром воспалении, приводило к снижению ретенционной способности тромбоцитов на весьма длительное время (табл. 1).

Таблица 1

Влияние церулоплазмينا на ретенцию тромбоцитов ($M \pm m$)

Показатели	Процент ретенции тромбоцитов	P
Сроки исследования (количество животных)		
Контроль ($n = 14$)	$26,68 \pm 0,91$	–
12 часов ($n = 10$)	$21,15 \pm 2,01$	$p = 0,0346$
3 суток ($n = 12$)	$24,99 \pm 0,56$	$p = 0,0567$
8 суток ($n = 10$)	$21,84 \pm 0,67$	$p = 0,0072$

Примечания: n – число наблюдений; p – показатель различия с контрольной группой по критерию Манна – Уитни.

Под влиянием ЦП изменялась агрегационная способность тромбоцитов, это касалось снижения максимальной амплитуды и скорости агрегации с 12 часов до 8 суток после однократного введения. Удлинение лаг-периода отмечено лишь на 12 час (табл. 2).

Снижалась реакция высвобождения тромбоцитарных факторов P_3 и P_4

(табл. 3). Роль этих двух факторов в поддержании гемостатического потенциала велика: фактор P_3 (тромбоцитарный тромбопластин) – постоянно действующий ускоритель образования протромбиназы по внутреннему механизму; фактор P_4 (антигепарин) ограничивает антикоагулянтную активность гепарина.

Таблица 2

Влияние ЦП на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов ($M \pm m$)

Сроки исследования \ Показатели	Лag-период, мин	Время агрегации, мин	Максимальная амплитуда агрегации, мм	Скорость агрегации, мм/мин
Контроль $n = 8$	$0,85 \pm 0,04$	$15,74 \pm 0,20$	$39,75 \pm 0,96$	$2,50 \pm 0,05$
12 часов $n = 8$	$1,14 \pm 0,08$ $p = 0,038$	$15,37 \pm 0,20$ $p = 0,367$	$24,70 \pm 2,25$ $p = 0,0007$	$1,60 \pm 0,15$ $p = 0,0067$
3 сутки $n = 7$	$1,18 \pm 0,13$ $p = 0,067$	$15,86 \pm 0,14$ $p = 0,584$	$30,40 \pm 1,46$ $p = 0,0074$	$1,92 \pm 0,10$ $p = 0,0083$
8 сутки $n = 8$	$0,87 \pm 0,09$ $p = 0,854$	$15,75 \pm 0,11$ $p = 0,498$	$23,0 \pm 0,67$ $p = 0,0005$	$1,46 \pm 0,04$ $p = 0,0003$

Примечания: n – количество наблюдений; p – показатель различия с контрольной группой по критерию Манна – Уитни.

Таблица 3

Влияние ЦП на реакцию P_4 высвобождения факторов P_3 и P_4 ($M \pm m$)

Сроки исследования (количество животных) \ Показатели	P_4 , с	P_3 , с
Контроль $n = 8$	$68,85 \pm 1,70$	$2,63 \pm 0,17$
12 часов $n = 7$	$40,86 \pm 0,75$ $p = 0,0004$	$1,71 \pm 0,17$ $p = 0,0046$
3 сутки $n = 7$	$57,07 \pm 0,75$ $p = 0,038$	$1,86 \pm 0,24$ $p = 0,156$
8 сутки $n = 7$	$60,38 \pm 3,26$ $p = 0,343$	$1,67 \pm 0,30$ $p = 0,024$

Примечания: n – количество наблюдений; p – показатель различия с контрольной группой по критерию Манна – Уитни.

Действие ЦП относительно функции тромбоцитов реализуется через его антиоксидантные свойства. В исследованиях *in vitro* на человеческих тромбоцитах было показано, что инкубация тромбоцитов с ЦП приводит к снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления, общих и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов, малонового диальдегида и увеличению активности супероксиддисмутазы в тромбоцитах, что сопровождается снижением их максимальной амплитуды и скорости агрегации [2]. Наличие подобного эффекта подтверждается и в условиях *in vivo*.

Бедная тромбоцитами плазма (БТП) обладает слабой хемилюминесценцией: максимальная светимость – $0,47 \pm 0,04$ у.е.; светосумма свечения – $0,75 \pm 0,12$ у.е. Хемилюминесценция обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) составляет: максимальная светимость – $3,23 \pm 0,35$ у.е. ($p = 0,0076$); светосумма свечения – $12,98 \pm 1,6$ у.е. ($p = 0,0084$). Добавление АДФ к тромбоцитам значительно увеличивает ХЛ тромбоцитов, а ЦП на 24 час после введения приводит к снижению АДФ-индуцированной хемилюминесценции тромбоцитов крыс (табл. 4).

Таблица 4

Влияние ЦП на АДФ-индуцированную хемилюминесценцию тромбоцитов на 24 час после введения ($M \pm m$)

Показатели/эксперимент	Группа контроля (введение физ. раствора) ($n = 9$)	Опытная группа (введение ЦП) ($n = 9$)
Светосумма, у.е	$40,64 \pm 5,33$	$21,55 \pm 2,80$; $p = 0,0065$
Макс. светимость, у.е	$9,40 \pm 1,17$	$5,45 \pm 0,63$; $p = 0,0078$

Примечания: n – число наблюдений; p – показатель различия с контрольной группой по критерию Манна – Уитни.

В работах ряда авторов было показано, что и иные белки острой фазы могут изменять функциональное состояние тромбоцитов, такие как гаптоглобин, трансферрин, α_1 -кислый гликопротеид и другие. Исследование влияния этих белков на функциональное состояние тромбоцитов выявило снижение агрегационной активности кровяных пластинок [13]. В экспериментах *in vitro* было показано, что α -глобулин уменьшает коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. При исследовании трех других плазменных белков: фибриногена, фактора Хагемана и γ -глобулина снизилась АДФ-индуцированная агрегация. С-реактивный белок также оказал ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов [15]. Трансферрин не влияет на агрегацию тромбоцитов, это связано, по-видимому, с индивидуальными особенностями белка, в отличие от α_1 -кислого гликопротеида, который в условиях *in vitro* снизил эпинефрин- и АДФ-индуцированную агрегацию кровяных пластинок, но при этом изменял только первую волну агрегации, не влияя на вторую [13].

Указывается, что антитромбоцитарные лекарственные препараты одновременно снижают провоспалительную функцию тромбоцитов. Наибольшее количество публикаций касается противовоспалительных эффектов клопидогрела. О способности клопидогрела благоприятно влиять на свидетели процесса воспаления впервые сообщили Chew D.P. и соавт. в 2001 году [6]. Механизм действия антиагрегантного действия клопидогрела связан с ингибированием АДФ-индуцированной активации тромбоцитов за счет блокады пуриновых рецепторов P2Y₁₂ [5].

Таким образом, белок острой фазы церулоплазмин обладает способностью снижать проагрегантные свойства тромбоцитов, что может расцениваться как наличие обратной связи в реализации процесса воспаления.

Список литературы

1. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск: Медицина, 1980. – 310 с.
2. Ермолаева Е.Н., Кривохижина Л.В., Кантюков С.А., Сергиенко В.А. Механизмы антиагрегационного действия церулоплазмينا // Эфферентная терапия. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 39–42.
3. Пат. 2230322 РФ Способ обнаружения свечения тромбоцитов / Исаев А.П., Кривохижина Л.В., Кантюков С.А., Ермолаева Е.Н., Курилов И.Н. – М., 2004. – 5 с.
4. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Роль воспаления в развитии атеротромбоза. Противовоспалительные эффекты клопидогрела // Фарматека. – 2007. – № 8/9. – С. 23–29.
5. Bhatt D.I., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // Nat Rev Drug Discov. – 2003. – Т. 2. – P. 15–28.
6. Chew D.P. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein // Am J Cardiol. – 2001. – Т. 88. – P. 672–674.
7. Christopher M. Scull, William D. Hays, and Thomas H. Fischer. Macrophage pro-inflammatory cytokine secretion is enhanced following interaction with autologous platelets // J Inflamm (Lond). – 2010. – Т. 7. – P. 53.

8. Ellinor I. Peerschke, Wei Yin and Berhane Ghebrehiwet. Complement Activation on Platelets: Implications for Vascular Inflammation and Thrombosis // Mol Immunol. – 2010. – Т. 47(13). – P. 2170–2175.
9. Henn V. et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells // Nature. – 1998. – Т. 391. – P. 591–594.
10. Lindemann S., et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1-synthesis // J Cell Biol. – 2001. – Т. 154. – P. 485–490.
11. Neumann F.J. et al. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin – stimulated platelets // Circulation. – 1997. – Т. 95. – P. 2387–2394.
12. Schonbeck U., Libby P. CD40 Signaling and Plaque Instability // Circ Res. – 2001. – Т. 89. – P. 1092–1103.
13. Shyder S. Serum complement levels in hyperlipidemic subjects with or without vascular disease // Fed. Proc. – 1974. – Vol. 33. – P. 229–231.
14. Topol E.J., Serruys P.W. Frontiers in interventional cardiology // Circulation. – 1998. – Т. 98. – P. 1802–1820.
15. Foreman J.C. Neuropeptides and the pathogenesis of allergy // Allergy. – 1987. – Vol. 42, № 1. – P. 1–11.

References

1. Baluda V.P., Barkagan Z.S., Goldberg E.D. Laboratory methods of the hemostatic system. Tomsk: Medicine, 1980. 310 p.
2. Ermolayeva E.N., Krivohizhina L.V., Kanyukov S.A., Sergienko V.A. Mechanisms of antiagregation action ceruloplasmin. Efferent therapy. 2004. Vol. 10, no. 4. pp. 39–42.
3. Isaev A.P., Krivohizhina L.V., Kanyukov S.A., Yermolayeva E.N., Kurilov I.N. A method for detecting the glow platelets Patent 2230322 of the Russian Federation. M., 2004. 5 p.
4. Komarov A.L., Panchenko E.P. Role of inflammation in the development of atherothrombosis. Antiinflammatory effects of clopidogrel. Farmateka. 2007. no. 8/9. pp. 23–29.
5. Bhatt D.I., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nat Rev Drug Discov. 2003. T.2. pp. 15–28.
6. Chew D.P. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. Am J Cardiol. 2001. T. 88. pp. 672–674.
7. Christopher M. Scull, William D. Hays, and Thomas H. Fischer. Macrophage pro-inflammatory cytokine secretion is enhanced following interaction with autologous platelets. J Inflamm (Lond). 2010. T. 7. pp. 53.
8. Ellinor I. Peerschke, Wei Yin and Berhane Ghebrehiwet. Complement Activation on Platelets: Implications for Vascular Inflammation and Thrombosis. Mol Immunol. 2010. T.47(13). pp. 2170–2175.
9. Henn V. et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. Nature. 1998. T. 391. pp. 591–594.
10. Lindemann S., et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1-synthesis. J Cell Biol. 2001. T. 154. pp. 485–490.
11. Neumann F.J. et al. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin stimulated platelets. Circulation. 1997. T. 95. pp. 2387–2394.
12. Schonbeck U., Libby P. CD40 Signaling and Plaque Instability. Circ Res. 2001. T. 89. pp. 1092–1103.
13. Shyder S. Serum complement levels in hyperlipidemic subjects with or without vascular disease. Fed. Proc. 1974. Vol. 33. pp. 229–231.
14. Topol E.J., Serruys P.W. Frontiers in interventional cardiology. Circulation. 1998. T. 98. pp. 1802–1820.
15. Foreman J.C. Neuropeptides and the pathogenesis of allergy. Allergy. 1987. Vol.42, no. 1. pp. 1–11.

Рецензенты:

Головлева Е.С., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО ЮУГМУ Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск;

Казачков Е.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, ГБОУ ВПО ЮУГМУ Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 159.922.8

РАЗЛИЧНЫЕ УРОВНИ И ВАРИАНТЫ БЫТОВОЙ КОНФЛИКТНОСТИ УЧАЩЕЙСЯ МОЛОДЕЖИ КАК ЧЕРТА ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ НАПРЯЖЕННОСТИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ

¹Зайцев В.М., ^{1,2}Савельев С.И., ³Котова Г.Н., ^{1,4}Короткова Т.С.

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: ailefo@yandex.ru;

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Липецкой области», Липецк,
e-mail: orgotdel@fguz.lipetsk.ru;

³Санкт-Петербургский ГБОУ СПО «Акушерский колледж»,
Санкт-Петербург, e-mail: galinakotoval2@mail.ru;

⁴Управление Роспотребнадзора по Липецкой области, Липецк, e-mail: saneps@lipets.ru

Статья посвящена актуальной проблеме – изучению конфликтности в молодежной среде в динамике 10 лет. Сформированы группы с различными уровнями психосоциальной напряженности: группа низкой психосоциальной напряженности; группа умеренной напряженности; группа высокой психосоциальной напряженности. Разработаны варианты конфликтности, изучены их распространенность среди молодых людей, взаимосвязь с показателями здоровья и наличием стрессовых реакций в учебных и домашних условиях. По данным медико-социального исследования за последнее десятилетие в молодежной среде значительно возросла психосоциальная напряженность. Социально-гигиеническая значимость этой конфликтности, как свидетельствуют полученные нами результаты, проявляется в усилении отдельных негативных черт образа жизни молодых людей и ростом их заболеваемости. При этом учитывается некоторая отсроченность проявления признаков заболеваний, что характерно для молодежи.

Ключевые слова: учащаяся молодежь, уровни психосоциальной напряженности, варианты конфликтности, показатели здоровья, учебные и домашние стрессы

VARIOUS LEVELS AND VARIANTS OF THE HOUSEHOLD CONFLICTNESS OF A STUDYING YOUTH AS FEATURE OF PSYCHOSOCIAL INTENSITY AND THEIR INFLUENCE ON PARAMETERS OF HEALTH

¹Zaytsev V.M., ^{1,2}Savelev S.I., ³Kotova G.N., ^{1,4}Korotkova T.S.

¹Northwest State medical university it. I.I. Mechnikova of Ministry,
St-Petersburg, e-mail: ailefo@yandex.ru;

^{1,2}Federal establishment «The Center of hygiene and epidemiology in Lipetsk area»,
Lipetsk, e-mail: orgotdel@fguz.lipetsk.ru; e-mail: galinakotoval2@mail.ru;

³The St.-Petersburg gynecologic college, St-Petersburg, e-mail: galinakotoval2@mail.ru;

^{1,4}Federal service on supervision in sphere of protection of the rights of consumers and well-being
of the person on Lipetsk area, Lipetsk, e-mail: saneps@lipets.ru

Clause is devoted to an actual problem – to studying of a conflictness in the youth environment in dynamics of 10 years. Groups with various levels of psychosocial intensity are generated: group of low psychosocial intensity; group of the moderate intensity; group of high psychosocial intensity. Variants of a conflictness are developed, studied their prevalence among young men, interrelation with parameters of health and presence of stressful reactions in educational and house conditions. As a result of medico-social research for last decade in the youth environment psychosocial intensity has considerably increased. The socially-hygienic importance of this conflictness as the results received by us testify, is shown in strengthening separate negative features of a way of life of young men and growth of their disease. Thus some is considered отсроченность displays of attributes of diseases that is characteristic for youth.

Keywords: a studying youth, levels of psychosocial intensity, variants of a conflictness, parameters of health, educational and house stresses

Одним из существенных «стрессогенных» факторов для человека является конфликтность, крайним проявлением которой является агрессивность¹. В настоящее время социальными психологами во всем мире отмечается тенденция резкого нарастания

психосоциальной конфликтности как одной из черт становления личностей подрастающего поколения. С формальной точки зрения конфликт является важнейшей стороной взаимодействия людей в обществе. Многими исследователями считается, что конфликт, начиная с его возникновения и кончая разрешением, – есть обязательный атрибут развития любого общества. При этом предполагается, что конфликт – одна из форм защиты человека от негативно

¹ Специалистами в области социальной психологии считается, что агрессивность – это неспособность (снижение способности) терпимо воспринимать окружающую реальность. Агрессия – форма поведения в конфликтных ситуациях.

воспринимаемых им факторов окружающей среды. Полное отсутствие конфликтов, как и их крайние формы (в том числе агрессивность), свидетельствуют об отсутствии адекватного взаимодействия с окружающей средой. Существует специальный раздел социальной психологии – конфликтология, посвященный проблемам конфликтности в человеческом сообществе. Следует отметить, что психосоциальный конфликт обусловлен различными вариантами противостояния интересов и потребностей, будь то противостояние возможностей и потребностей общества, отдельных групп, отдельных личностей и т.п. Эти противостояния могут быть обнаружены в массе самых разных проявлений. При этом рациональность притязаний, выдвигаемых противостоящими сторонами, может быть весьма условной и далекой от совершенства.

Цель работы – изучение распространения и влияния различных уровней и вариантов психосоциальной напряженности на показатели здоровья учащейся молодежи.

Материал и методы исследования: медико-социальное исследование проводилось методом анонимного анкетирования в 2000 и 2010 гг. среди молодых людей (1500 чел.) в возрасте 16–29 лет, обучающихся в различных типах образовательных учреждений Липецкой области.

Результаты исследования и их обсуждение

Для комплексной характеристики разных уровней психосоциальной конфликтности среди обследованных молодых людей нами использовалась интегрированная оценка трех учетных признаков: частоты домашних ссор, конфликтов «из-за денег»; конфликтов «из-за усталости». Такой подход позволил, нивелируя детали происхождения конфликтов, проанализировать общие закономерности распространения и социально-гигиеническую значимость конфликтности, как явления, обладающего свойством стрессогенного фактора образа жизни молодого человека. На основании рассчитанных балльных оценок были получены следующие группы конфликтности:

- малая группа: в массе наблюдений конфликты не были отмечены;
- заметная группа: отмечены конфликты редко (иногда) по отдельным поводам;
- значительная группа: отмечаются случаи конфликтов не только «иногда», но по отдельным случаям и частые;
- большая группа: конфликты множественные по своему происхождению и постоянные.

В ряде случаев для удобства статистической обработки лица со значительной

и большой конфликтностью объединялись в группу «Существенная конфликтность».

Распределение групп конфликтности среди обследованной молодежи в 2000 и 2010 гг. статистически не различалось, а проявившиеся различия показателей находились в пределах ошибок репрезентативности наблюдения. На долю группы существенной конфликтности по данным наблюдения, проведенного в 2000 г., приходилось 21,1% респондентов, в 2010 г. – 22,2%. Группа малой конфликтности составляла соответственно 4,2 и 8,8%.

Поскольку формирование групп конфликтности происходило на основании учета признаков отдельных бытовых конфликтов, распределение этих групп находилось в тесной взаимосвязи с бытовыми стрессами ($\chi^2 = 147,2$ при $P \ll 0,01$, $C_{\text{норм}} = 0,38$). Если в группе постоянных бытовых стрессов существенная конфликтность отмечалась больше, чем в половине случаев (52,2%), то там, где бытовые стрессы отсутствовали, только в 12,1% случаев.

Несмотря на сказанное выше, конфликтность была существенно взаимосвязана и с учебными стрессами ($\chi^2 = 95,2$ при $P \ll 0,01$, $C_{\text{норм}} = 0,31$). Так, если в группе постоянных стрессов существенная конфликтность отмечалась в 42,8% случаев, то там, где учебные стрессы отсутствовали – в 13,6%.

По данным наблюдений 2000 и 2010 гг. выявлены различия взаимосвязи заболеваемости с распределением групп конфликтности. Если в 2000 г. их распределение не было сопряжено ($\chi^2 = 11,8$ при $P = 0,45$), то в 2010 г. такая связь становилась очевидной ($\chi^2 = 39,8$ при $P \ll 0,001$, $C_{\text{норм}} = 0,25$). В частности, за 2010 г. доля лиц с существенной конфликтностью среди больных составляла 30,0%, среди признанных здоровыми – 11,0% (рисунок).

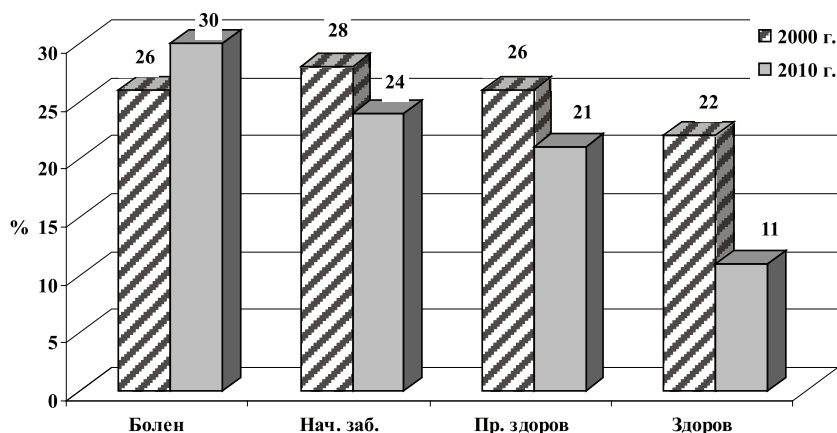
Таким образом, стала очевидной возросшая значимость конфликтности в распределении групп здоровья обследованных молодых людей.

Несмотря на использование различных методов изучения социально-гигиенических оценок бытовой и внебытовой сфер жизнедеятельности человека в разных исследованиях последних десятилетий, общим является признание тесной взаимосвязи этих сфер, при этом их сбалансированное взаимоотношение – важная деталь образа жизни молодого человека.

Как свидетельствовал проведенный анализ, в целом домашние учебные и стрессы были взаимосвязаны ($\chi^2 = 231,7$ при $P \ll 0,001$, $C_{\text{норм}} = 0,48$). Так, в группе лиц, которые испытывали постоянные учебные стрессы, постоянные домашние стрессы

указали 46,5 % респондентов. И наоборот, среди тех, кто не испытывал учебных стрессов,

постоянные домашние стрессы отмечались в 2,5 раза реже: 18,4 % обследованных.



Уровни значительной и большой конфликтности обследованных в 2000 и 2010 гг. молодых людей с учетом групп здоровья (%)

Учитывая эту статистическую взаимосвязь (во многом объясняемую общностью стрессовых реакций как универсальной психосоциальной реакции), на основе суммарной оценки стрессовых ситуаций дома и по месту учебы были сформированы следующие группы респондентов с разными уровнями психосоциальной напряженности:

– группа низкой психосоциальной напряженности. В данную группу были включены молодые люди, которые не испытывали стрессов ни дома, ни по месту учебы или испытывали их иногда только в одном из этих мест;

– группа умеренной напряженности. В нее включались лица, которые иногда испытывали стрессы одновременно и по месту учебы, и дома;

– группа высокой психосоциальной напряженности состояла из лиц, которые испытывали постоянные стрессы по месту учебы (и) или дома.

В целом распределение этих 3-х групп психосоциальной напряженности в 2000 и 2010 гг. не имело статистически значимых различий. На группу высокой напряженности пришлось 1,9 и 4,1 % соответственно всей обследованной совокупности; умеренной – 23,5 % в 2000 г. и 25,6 % в 2010 г.; на группу низкой психосоциальной напряженности – 40,3 % и 42,8 % соответственно. Не отмечали признаков этой напряженности 29,6 и 32,0 обследованных соответственно в 2000 и 2010 гг.

Статистический анализ закономерностей распределения этих групп (по данным 2000 и 2010 гг.) позволил установить, что повышенная напряженность вызывала существенное ухудшение распределения

групп здоровья ($\chi^2 = 47,1$ при $P < 0,01$, $C_{\text{норм}} = 0,22$). Существенная взаимосвязь была выявлена и между уровнем психосоциальной напряженности и конфликтностью молодых людей ($\chi^2 = 171,1$ при $P < 0,001$, $C_{\text{норм}} = 0,41$): повышенной психосоциальной напряженности соответствовала повышенная конфликтность. Так, в группе высокой психосоциальной напряженности по данным 2000 и 2010 гг. выявлено соответственно 30,0 и 37,9 % респондентов с высокой конфликтностью. В группе, где психосоциальная напряженность не отмечалась или была малой, этот показатель находился в пределах 4,2 % в 2000 г. и 7,3 % в 2010 г.

С учетом возможных вариантов существования конфликтов как динамических систем с разным типом психосоциальных реакций нами были выделены несколько условных групп конфликтности обследованных молодых людей².

– *Злокачественный вариант*. Характеризовался сочетанием большой или существенной конфликтности с высоким уровнем психосоциальной напряженности. Величина этой группы составляла в 2000 г. 9,96 %, а в 2010 г. – 11,6 % от всех обследованных учащихся.

– *Тормозной вариант*. Характеризовался низкой психосоциальной напряженностью, несмотря на большой или существенный уровень конфликтности. Т.е. молодые люди

² Понятно, что наиболее благоприятный вариант – предупреждение конфликтов, будь то «учебные» конфликты между педагогом и учащимися, семейные конфликты «разных поколений» или внутригрупповые конфликты между сверстниками. Т.е. в массе наблюдений нет конфликтов – нет (почти нет) и психосоциальной напряженности.

этой группы (в 2000 г. 34,9% и в 2010 г. 41,9% от числа всех обследованных) находились в явной конфликтной ситуации, но никакой заметной реакции на нее не было обнаружено (так называемое «наплевательское отношение»).

– *Нормальный вариант* конфликтности возникал, когда существовал заметный или незначительный уровень конфликтности, который сочетался с незначительной психо-социальной напряженностью (46,5 и 55,2% в 2000 и 2010 гг. соответственно).

Распределение этих вариантов конфликтности в 2000 и 2010 гг. несколько различалось, в основном за счет повышенной частоты (на 7,0%) тормозного варианта конфликтности в 2010 г. по сравнению с 2000 г. и соответственно пониженной (на 8,7%) относительной частоты нормальных вариантов течения конфликтов. Частота злокачественных вариантов конфликтности оставалась практически без изменений, в пределах погрешности выборочного статистического наблюдения.

Социально-гигиеническое значение перечисленных вариантов конфликтности определялось их существенным влиянием на показатели здоровья молодых людей.

Так, среди лиц группы злокачественной конфликтности удельный вес больных достигал 48,0%; среди лиц с нормальным вариантом конфликтности этот показатель был более чем в 1,5 раза ниже – 29,2%. Самый низкий процент больных отмечался при тормозном варианте конфликт-

ности – 25,5% ($\chi^2 = 31,1$ при $P < 0,001$ и $C_{\text{норм}} = 0,20$).

Для детализации первоочередных нарушений здоровья нами использовались показатели интенсивности проявления субъективных признаков заболеваний со стороны отдельных органов и систем обследованных. При этом учитывалось, что для молодых людей результаты влияния негативных факторов образа жизни могут носить отсроченный во времени характер. Поэтому при оценке социально-гигиенической значимости конфликтности, а также различных стрессов учитывалось, что выявленные путем целевого опроса признаки болезней являются, по своей сути, предвестниками более существенных нарушений здоровья обследованных лиц.

Как следует из представленных данных, статистически сопряженность различных признаков психосоциальных перегрузок с частотой жалоб со стороны отдельных органов и систем организма молодых людей наиболее ярко прослеживалась по заболеваниям нервной системы, органов пищеварения, мочеполовой системы (таблица). Сопряженность перечисленных психосоциальных перегрузок и заболеваемости сердечно-сосудистой системы также была очевидной. Исключение здесь составляли формы конфликтности, сопряженность с которыми этой группы болезней статистически не была подтверждена, несмотря на большой объем наблюдаемой совокупности данных (1500 человек).

Сравнительные оценки взаимосвязи групп здоровья и некоторых психосоциальных факторов образа жизни обследованных молодых людей по данным 2000 и 2010 гг. (в нормированных показателях взаимной сопряженности)

Жалобы со стороны органов и систем	Учебные стрессы		Домашние стрессы		Конфликтность		Формы конфликтности	
	$C_{\text{норм}}$	P	$C_{\text{норм}}$	P	$C_{\text{норм}}$	P	$C_{\text{норм}}$	P
Нервная система	0,26	<< 0,01	0,23	<< 0,01	0,28	<< 0,01	0,33	<< 0,01
Органы пищеварения	0,16	< 0,01	0,15	< 0,01	0,21	<< 0,01	0,16	0,01
Мочеполовая система	0,14	0,01	0,14	0,01	0,21	<< 0,01	0,19	<< 0,01
Сердечно-сосудистая система	0,13	0,03	0,14	0,01	0,15	0,02	0,11	0,20
ЛОР-органы	0,11	0,13	0,12	0,04	0,19	<< 0,01	0,13	0,06
Органы дыхания	0,14	0,01	0,10	0,12	0,13	0,06	0,09	0,40
Опорно-двигательный аппарат	0,12	0,05	0,10	0,30	0,16	0,01	0,13	0,06

Выводы

Таким образом, в результате медико-социального исследования установлено, что за последнее десятилетие в молодежной среде значительно возросла психосоциальная напряженность, Социально-гигиеническая значимость этой конфликтности, как

свидетельствуют полученные нами результаты, проявляется в усилении отдельных негативных черт образа жизни молодых людей и ростом их заболеваемости. При этом, разумеется, учитывается некоторая отсроченность проявления признаков заболеваний, что характерно для молодежи.

Список литературы

1. Арон Р. Этапы развития социологической мысли. – М.: Издательская группа «Прогресс-Политика», 1992. – 608 с.

2. Котова Г.Н., Зайцев В.М., Савельева Е.А., Семушина И.В., Заикина Н.В. Психосоциальный стресс и показатели состояния здоровья учащихся // Госсанэпидслужбе России 80 лет: реальность и перспективы: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию создания госсанэпидслужбы России / под ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко и А.И. Потапова. – Ч.2. – М., 2002. – С. 227–231.

3. Зайцев В.М., Котова Г.Н., Савельева Т.С., Заикина Н.В. Оценка восприятия молодежью рисков утраты здоровья как методологическая проблема профилактики // Здоровье нации – основа процветания России: материалы III Всероссийского Форума / под ред. акад. РАМН, проф. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С. 203–204.

4. Котова Г.Н., Ткачева А.А., Швецова Е.С., Полякова М.Ф., Короткова И.В. Влияние социально-гигиенических факторов на распространенность домашнего стресса и здоровье учащейся молодежи Липецкой области // Экология ЦЧО РФ. – 2013. – № 1–2. – С. 30–31.

5. Savelyev S.I., Kotova G.N., Zaitsev V.M. Hygienic anxiety as health loss risk estimation criterion // European journal of natural history. – 2007. – № 3. – P. 85–87.

References

1. Aron R. Etapy of development of a sociological idea. Publishing group Progress-politician, 1992. 608 p.

2. Kotova G.N., Zajtsev V.M., Saveleva E.A., Semushina I.V., Zaikin N.V. Psychosocial stress and parameters of a state of health of pupils // Gossanepidsluzhbe Russia 80 years:

a reality and prospects: Materials of the All-Russia scientifically-practical conference, devoted to the 80 anniversary of creation Gossanepidsluzhbe Russia /under red. akad. G.G. Onishchenko and A.I. Potapov's Russian Academy of Medical Science. Ch. 2. 2002. pp. 227–231.

3. Zajtsev V.M., Kotova G.N., Saveleva T.S., Zaikina N.V. Estimation of perception youth of risks of loss of health as a methodological problem профилактики // Health of the nation – a basis of prosperity of Russia: Materials of III All-Russia Forum/under red. akad. Russian Academy of Medical Science, prof. G.G. Onishchenko, A.I. Potapov. Moscow, 2007. pp. 203–204.

4. Kotova G.N., Tkacheva A.A., Shvetsova E.S., Poljakova M.F., Korotkov I.V. Vliyanie of social factors-hygienic on prevalence of house stress and health of a studying youth Lipecksk oblasti. // Ecology ЦЧО the Russian Federation. no. 1–2. 2013. pp. 30–31.

5. Savelyev S.I., Kotova G.N., Zaitsev V.M. Hygienic anxiety as health loss risk estimation criterion // European journal of natural history. no. 3. 2007. pp. 85–87.

Рецензенты:

Мурузов В.Х., д.м.н., заместитель председателя областного Совета депутатов Липецкой области, г. Липецк;

Кирюшин В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой профильных гигиенических дисциплин с курсом гигиены, эпидемиологии и организации госсанэпидслужбы ФДПО, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет», г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616.713:6-002.36-08

ПРЕИМУЩЕСТВА ДРЕНИРОВАНИЯ ФЛЕГМОНЫ ЗАДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПРАВУЮ ПЛЕВРАЛЬНУЮ ПОЛОСТЬ И ПАРАМЕДИАСТИНАЛЬНОГО ЕЁ ДРЕНИРОВАНИЯ ТРУБЧАТЫМ ДРЕНАЖОМ

Залевский А.А., Горбунов Н.С., Русских А.Н., Шабоха А.Д., Архипкин С.В., Кох И.А.*ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет**им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск, e-mail: hiatus39@yandex.ru*

Настоящая статья посвящена описанию способа вскрытия первичной флегмоны заднего средостения со стороны правой плевральной полости, нагноившихся после механической перфорации стенки грудного отдела пищевода инородным телом или медицинским инструментом, путём передней миниторакотомии в V межреберье, инструментального отрыва от диафрагмы участка средостенной плевры позади сердца для создания между задним средостением и плевральной полостью, нагноившуюся также вследствие механической перфорации стенки пищевода, «окна» для непрерывного пассивного оттока содержимого флегмоны в плевральную полость в среднефизиологическом положении больного, последующего активного её дренирования трубчатым дренажом с боковыми отверстиями, установленным по ходу диафрагмально-средостенного синуса плевры и внутренним концом к отверстию в средостенной плевре, при этом плевральный экссудат перемещается от периферии полости к средостению и смывает гнойный экссудат средостения, обеспечивая высокоэффективную санацию заднего средостения и плевральной полости и выздоровление больных.

Ключевые слова: перфорация стенки пищевода, медиастинит, плеврит

ADVANTAGES OF DRAINAGE OF POSTMEDIASTINUM PHLEGMON THROUGH THE RIGHT CAVITAS PLEURALIS AND PARAMEDIASTINAL DRAINAGE BY TUBE DRAINAGE

Zalevskiy A.A., Gorbunov N.S., Russkikh A.N., Shabokha A.D., Arkhipkin S.V., Kokh I.A.*SBEI HPO «Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky»,**Krasnoyarsk, e-mail: hiatus39@yandex.ru*

The paper presents the detailed description of the high-effective method of rupture and drainage of primary phlegmon of postmediastinum and purulent pleurisy after mechanical perforation of the wall of thoracic esophagus by extraneous bodies or medical instrument. The opening of pleural cavity is realized by shorscar incision into the intercostals space V. The opening of the plegmone of postmediastinum is realized by the rupture of the part of mediastinal pleura after heart (tampon on the aural forseps) for passive outflow in pleural cavity is drained by tubulose drainage. This technique is notable for its discharging, simplicity, low injury rate and high drainage effectiveness.

Keywords: perforation of esophageal wall, mediastinitis, pleuritis

Флегмона заднего средостения – тяжелейшее, бурно развивающееся гнойно-некротическое воспаление его клетчаточных образований нередко с вовлечением в процесс плевральных полостей.

Летальность от медиастинита в России варьирует между 32 и 98%, чем дальше от специализированных центров оказываются больные, тем выше смертность [4, 5]. Столь высокая летальность обусловлена трудностями диагностики, тяжестью течения медиастинита, технической сложностью и недостаточной эффективностью дренирования заднего средостения через каналы доступов, предложенных более 100 лет назад И.И. Насиловым (1888), В.И. Разумовским (1899), более 80 лет назад – А.Г. Савиных [4, 5]. Поиск более эффективного дренирования заднего средостения привёл нас к открытию нового пути дренирования флегмоны заднего средостения [1].

Цель исследования – повысить эффективность дренирования флегмон заднего средостения и гнойного плеврита у больных с механической перфорацией стенки грудного отдела пищевода, снизить их летальность.

Задача исследования – найти новый путь для создания оттока гнойного экссудата из заднего средостения и из плевральной полости, вовлечённой в гнойный процесс у больных с перфорацией стенки грудного отдела пищевода.

На 11 трупах взрослых людей разработаны: передний мини-доступ к правой плевральной полости в V межреберье, способ задней медиастинотомии со стороны плевральной полости через минидоступ с установкой активного трубчатого дренажа по ходу средостеннодиафрагмального кармана плевры [2].

В клинической практике способ применён у 5 больных с первичной флегмоной

заднего средостения, обусловленной механической перфорацией стенки грудного отдела пищевода.

Обоснование способа. Дно флегмоны заднего средостения – поясничная диафрагма. Накапливающийся гнойный экссудат и газ отслаивает плевру и проникает в клетчатку. Стенки сосудов, не покрытые эндотелием, не способны противостоять проникновению микробных тел в их просвет и развитию бактериального сепсиса [3].

Методика операции. Положение больного на спине. Наркоз эндотрахеальный.

В V межреберье, отступив на 2 см кнаружи от правого края грудины, выполняют миниторакотомию (рис. 1).

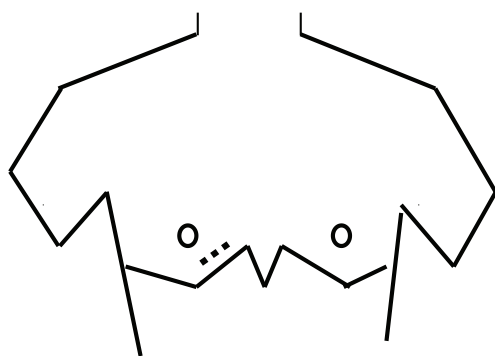


Рис. 1. Схема линии разреза кожи в начале минидоступа к правой плевральной полости и к заднему средостению с её стороны

Приподняв край лёгкого, под него вводят марлевый тампон на корнцанге и продвигают кзади по диафрагмально-средостенному синусу плевры, при этом ощущая толчки сердца. Когда они перестают ощущаться, тампон оказывается позади него. Прижав тампон к средостенной плевре, отрывают её участок от диафрагмы. Образуется отверстие шириной 2–3 см. Через него вся гнойная масса свободно сливается в правую плевральную полость, которую удаляют отсосом с промыванием раствором антисептика. По ходу диафрагмально-средостенного синуса устанавливают дренажную трубку с внутренним диаметром 10 мм и боковыми отверстиями (рис. 2).

Рану зашивают до дренажа, дренаж фиксируют к коже прошивной нитью и подключают к системе отсоса через подводящий клапан.

Материалы. Дренирование первичной флегмоны заднего средостения и правостороннего гнойного плеврита через передний минидоступ в V межреберье применено у 5 больных. Во всех пяти случаях по состоянию больных прогноз не был оптимистичным, т.к. все они поступили в клинику позже 24 часов с момента перфорации

пищевода. На фоне интенсивной терапии положительная динамика в их состоянии была очевидной с первых суток. Гнойный процесс в заднем средостении и плевральной полости купировался в течение 7 суток. Пищеводные свищи закрылись через 7–13 суток. Дренаж плевральной полости был удалён через 13–20 суток после установки. Гастростома была закрыта между 15–25 сутками после удаления дренажа плевральной полости.

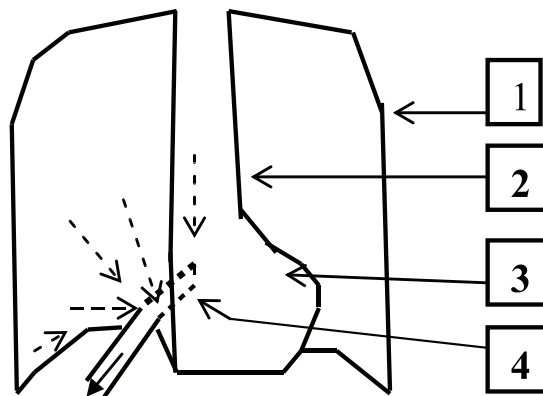


Рис. 2. Схема, отражающая направления оттока гнойного экссудата из заднего средостения и плевральной полости: 1 – париетальная плевра; 2 – средостенная плевра; 3 – сердце; 4 – дренажная трубка на диафрагме

Преимущества способа:

1. Простота исполнения.
2. Малая операционная травма и затрата времени.
3. Направленность полости заднего средостения в среднефизиологическое положение больного отвечает законам гидродинамики, обеспечивая эффективный пассивный отток гноя из средостения в плевральную полость.
4. Отсутствие дренажной трубки (инородного тела) в заднем средостении предупреждает пролежень сосуда и фатальное кровотечение.
5. Активный трубчатый дренаж, установленный в плевральной полости концом к отверстию в средостенной плевре, эвакуирует гной, изливающийся из средостения, не давая ему растечься по плевральной полости.
6. Экссудат в плевральной полости перемещается от её периферии в сторону средостения, ускоряя локализацию и санацию гнойного очага.
7. Дренажная трубка не препятствует средостенной плевре окутывать пищевод и закрывать перфорационное отверстие в его стенке.
8. Очищение средостения от гнойно-фибринозных наложений происходит

сверху вниз, гной сразу уходит к диафрагме и в плевральную полость к активному дренажу, исключая отложение фибрина на дне средостения.

9. Больной не испытывает страданий от переднего плеврального дренажа, как при установке его через межреберье по подмышечной линии.

10. Замена дренажа плевральной полости в случае его окклюзии отложениями фибрина не представляет сложности.

11. Исключается случайное выпадение дренажа при поворотах больного с боку на бок.

12. Облегчается уход за дренажом со стороны медперсонала и самого больного.

13. Существенно сокращается расход перевязочного материала и загрязнение постельных принадлежностей.

Из 87 больных, леченных по представленной методике, выздоровели все 87 (100%), из 32 больных, леченных с использованием дренирования заднего средостения со стороны шеи, и плевральной полости – через межреберье по подмышечной линии, умерли 10 (32%), а выздоровели 22 ($68 \pm 8,1\%$) ($p < 0,05$).

Выводы

1. Вскрытие и дренирование первичной флегмоны заднего средостения и правостороннего гнойного плеврита из переднего минидоступа в V межреберье сопряжено с минимальной операционной травмой и затратой времени.

2. Окно, проделанное в листке средостенной плевры над диафрагмой, в среднефизиологическом положении больного в силу законов гидродинамики обеспечивает непрерывный полноценный пассивный отток гнойного экссудата из средостения в плевральную полость, вовлеченную в гнойный процесс.

3. Парамедиастинальное дренирование правой плевральной полости, сообщающейся с флегмоной заднего средостения –

способ высокоэффективной санации обеих гнойных полостей.

Список литературы

1. Залевский А.А. Способ дренирования заднего средостения передним наддиафрагмальным внеплевральным доступом; Пат. РФ № 96112861. 1999, Бюл. № 26.
2. Залевский А.А. Способ дренирования плевральной полости со стороны заднего средостения при гнойном плеврите, осложнившим течение заднего гнойного медиастинита. Пат. РФ № 2145196. 2000, Бюл. № 4.
3. Залевский А.А. первичные флегмоны заднего средостения с гнойным плевритом (новые пути дренирования, мини-доступы, техника, эффективность, анализ, результаты) Lap Lamberg Academic Publishing. – 2012. – С. 82.
4. Шипулин П.П., Мартинюк, Байдан В.И., Прохода С.А. Лечение острого гнойного медиастинита // Хирургия. – 2001. – № 6. – С. 58–61.
5. Burnett C.M., Rossemurgy A.S., Pfeiffer E.A. Life – Threatening acute posterior mediastinitis due to esophageal perforation // Ann Thorac Surg. – 1990. – № 49. – Т. 6. – P. 979–983.

References

1. Zalevskij A.A. The drainage method of postmediastinum by anterior supradiaphragmatic extrapleural approach; Patent RF no. 96112861. 1999, Bul. no. 26.
2. Zalevskij A.A. The drainage method of pleural cavity on the part of postmediastinum in purulent pleuritis. Pat.RF no. 2145196. 2000, Bul. no. 4.
3. Zalevskij A.A. Primary phlegmons of postmediastinum with purulent pleuritis (new drainage methods, short-scar incision, technics, effectiveness, analysis, results) Lap Lamberg Academic Publishing. 2012. 82p.
4. Shipulin P.P., Martinyuk, Bajdan V.I., Prokhoda S.A. Treatment of acute purulent mediastinitis // Surgery. 2001. no. 6. pp. 58–61.
5. Burnett C.M., Rossemurgy A.S., Pfeiffer E.A. Life – Threatening acute posterior mediastinitis due to esophageal perforation // Ann Thorac Surg. 1990. no. 49. T. 6. pp. 979–983.

Рецензенты:

Смирнова С.В., д.м.н., профессор, и.о. директора НИИ МПС СО РАМН, г. Красноярск;
Чикун В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой судебной медицины, ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Яснецкого» РосЗдрава РФ, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 25.03.2014.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯИЧНИКОВ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Зенкина В.Г.

*ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: zena-74@mail.ru*

В настоящее время считается, что причины и важные этапы патогенеза таких заболеваний, как синдром поликистозных яичников, синдром истощения яичников и других заболеваний, связанных со снижением репродуктивной функции, определяются нарушением развития половых желез девочки в пренатальном периоде. Выявлены выраженные отличия в строении, распределении примордиальных фолликулов, интенсивности их созревания, развития внутренней оболочки фолликулов, их гибели на разных сроках гестации. Как и для других органов, для развития яичников характерна вариабельность строения, особенно во внутриутробный период. При патологической беременности показаны три типа нарушений формообразования яичников плодов: гиперпластический, гипопластический и соединительнотканый типы. Эти нарушения, по-видимому, могут указывать на возможность нарушения гормональной и детородной функции впоследствии.

Ключевые слова: морфология яичников

MORPHOLOGICAL FEATURES OF OVARIAN FETUSES AND INFANTS

Zenkina V.G.

Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: zena-74@mail.ru

Currently, it is believed that the causes and important stages of pathogenesis of diseases such as polycystic ovary syndrome, the syndrome of exhaustion of the ovaries and other diseases associated with a decrease in reproductive functions, is a violation of the sexual glands girls in the prenatal period. Identified expressed differences in the structure, distribution of primordial follicles, the intensity of their maturation, development of the inner shell of follicles, their death at different stages of gestation. As for other bodies for the development of ovarian is characterized by variability structure, especially during the prenatal period. Pathological pregnancy shows the three types of violations of forming the ovaries of fruit: hyperplastic, гипопластический and connective tissue types. These violations, apparently, may indicate the possibility of a violation of hormonal and reproductive function later.

Keywords: ovarian morphology

Репродуктивное здоровье женщины определяется в значительной мере становлением важнейшего органа половой системы – яичника – и зависит от многих факторов. Закладка желточного мешка, миграция первичных половых клеток в гонады, формирование фолликулов и последующие этапы дифференцировки женских половых желез в большей мере происходят внутриутробно. В связи с этим количество и свойства данных важнейших структур в репродуктивном периоде в значительной степени предопределяется тем, в каких условиях протекал эмбриональный органогенез. Среди причин, вызывающих отклонения в половом развитии девушек-подростков, определенную роль играют изменения морфологии и функции яичников, являющиеся следствием происходящих в организме патологических процессов. В том числе и тех, которые имели место во внутриутробный период. В настоящее время считается, что причины и важные этапы патогенеза таких заболеваний, как синдром поликистозных яичников, синдром истощения яичников и других заболеваний, связанных со снижением репродуктивной функции, определяется нарушением развития половых желез девочки в пренатальном периоде [1, 2, 5, 9].

Эти положения делают высоко значимыми данные, характеризующие состояние яичников у новорожденных.

Цель исследования: описать морфологию яичников плодов и новорожденных на разных сроках гестации.

Материалы и методы исследования

Объектом настоящего исследования явились яичники 14 плодов от 18 недель гестации и новорожденных. На каждый случай была заведена карта регистрации данных матери, особенности течения беременности и родов, история развития новорожденного, результаты патологоанатомического вскрытия трупа плода или новорожденного. Изъятые при вскрытии яичники исследовались макроскопически: обращалось внимание на форму гонад, измерялись длина, ширина и толщина, масса и объем половых желез.

Для изучения морфологии структур развивающегося яичника материал помещали в 10% нейтральный формалин на 2–3 недели для фиксации. Обработывали по общепринятым методикам с последующей заливкой в парафин. Исследования проводились на серийных срезах толщиной 5–7 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, толуидиновым синим по Нисслю.

Подсчет фолликулов производился в 10 полях зрения с последующим вычислением средних показателей. Морфометрию структурных элементов яичника осуществляли с помощью окуляр-микрометра (увеличение 15×20) и автоматизированной системы анализа изображений (АСАИ) Allegro-МС.

Результаты исследования и их обсуждение

Форма гонад плодов была лентовидная, на разрезе трехгранная. Масса яичников у плодов с массой тела 680–1000, 1001–1500, 1501–2500 и 2501–4500 г, рассчитанная без учета патологических процессов, составила $128 \pm 21,8$, 144 ± 29 , 411 ± 84 , 395 ± 76 мг соответственно. Данные показатели позволяют сказать, что масса яичника увеличивается в эмбриональном периоде неравномерно и несоответственно темпам роста массы тела. Кроме того, динамика этих параметров может расцениваться как результат влияния на рост гонады регулирующих факторов, не связанных жесткими связями с массой тела и возрастом, а также патологией, приведшей к гибели плодов [4, 6].

По мере увеличения срока гестации увеличивается количество первичных и вторичных фолликулов, кистозно-измененных фолликулов, а следовательно, и масса органа. Наряду с фолликулярным аппаратом возрастает масса фиброзной ткани. К концу первой половины внутриутробного перио-

да в яичниках плодов дифференцированы почти все основные структуры. В яичниках 18–19 недельных плодов генерализуются процессы формирования фолликулов, корковое вещество занимает большую часть органа, формируется сосудистый бассейн яичника, орган разделен на сегменты за счет соединительно-тканых тяжей. Примордиальные фолликулы составляют весь пул структурно-функциональных единиц (рис. 1). По гистологическому строению все яичники можно весьма условно разделить на три типа [5]: гипопластический (рис. 2), гиперпластический и нормопластический. Значительная доля примордиальных фолликулов с признаками атрезии: изменение формы ооцита и его ядра, вакуолизация цитоплазмы, гиперхромность и фрагментация ядра [7, 10]. Атретические фолликулы располагаются среди нормальных по одиночке или небольшими группами (рис. 3). В данный период еще выявляются структуры шаровидной формы, в которых видны скопления неразъединенных половых клеток (плюгеровы тяжи).

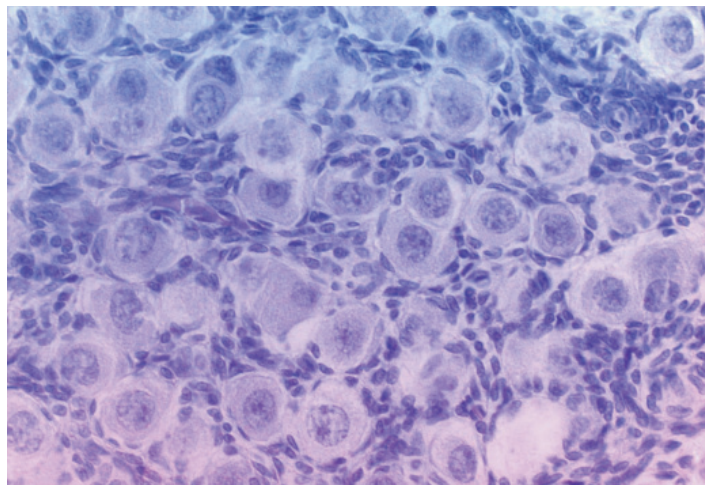


Рис. 1. Нормопластический тип яичников – примордиальные фолликулы занимают большую часть коркового вещества. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 600$

На стадии 20–22 недель наблюдается формирование первичных фолликулов во внутренней зоне коркового вещества до $6,9 \pm 0,32\%$. С 24–25 недель онтогенеза отмечается качественная перестройка и трансформация первичных фолликулов во вторичные. Третичные фолликулы обнаруживаются в гонадах после 27–28 недель развития. В 28–30 недель гестации соотношение примордиальных и первичных фолликулов во внутренней зоне коркового вещества выравнивается. А к окончанию эмбрионального развития процент-

ное соотношение первичных фолликулов превалирует.

Общий план строения яичников по мере увеличения срока эмбрионального периода не претерпевал изменений: корковое вещество занимало значительную часть органа, в котором основными структурами явились примордиальные фолликулы. В то же время по мере увеличения возраста и массы плодов можно было обнаружить следующие моменты: снижение частоты обнаружения «дофолликулярных» скоплений ооцитов, увеличение числа клеток стромы между

фолликулами, скопление текоцитоподобных клеток в виде тяжей или островков, к окончанию гестационного периода такие клетки обнаружены в составе стенок растущих и атретических фолликулов и кист [3, 7, 8]. Из 14 образцов 10 нормопластического типа: отсутствие эмбриональных элементов, наличие примордиальных, зреющих и атретических фолликулов при выраженной тека-ткани. В двух представленных яичниках выявлен гипопластический или соединительнотканый типы: отсутствие процессов фолликулярного созревания; единичные примордиальные фолликулы занимают лишь внутреннюю зону коры,

основную же массу коры составляют яйцеклеточные шары либо значительное развитие соединительной ткани. Еще в двух органах обнаружен гиперпластический тип, которому свойственно активное развитие фолликулов, кистозная атрезия многих из них на фоне гиперемии органа и гиперплазии интерстициальной железы. Обнаруженные кисты диаметром до 9 мм, стенка которых микроскопически представлена фолликулярными клетками в несколько слоев (2–4 ряда), слоем текоцитоподобных клеток и слоем фиброзной ткани, свидетельствуют о выраженной гонадотропной стимуляции (рис. 4).

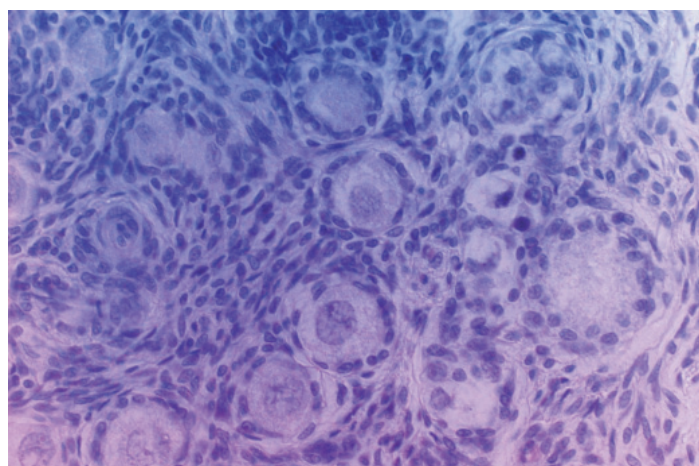


Рис. 2. Гипопластический тип яичников – значительно снижено количество примордиальных фолликулов, присутствуют первичные. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 600

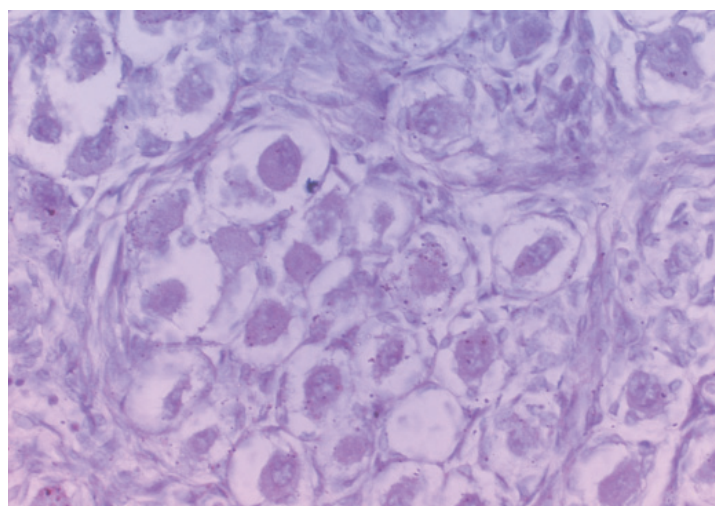


Рис. 3. Массовая дегенерация примордиальных фолликулов у новорожденной. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 600

Текоцитоподобные клетки, по всей видимости, были активно секретирующими, так как имели светлую цитоплазму, окру-

женные крупными ядрами и хорошо развитую сосудистую сеть в данном слое. Одна из кист была многокамерной.

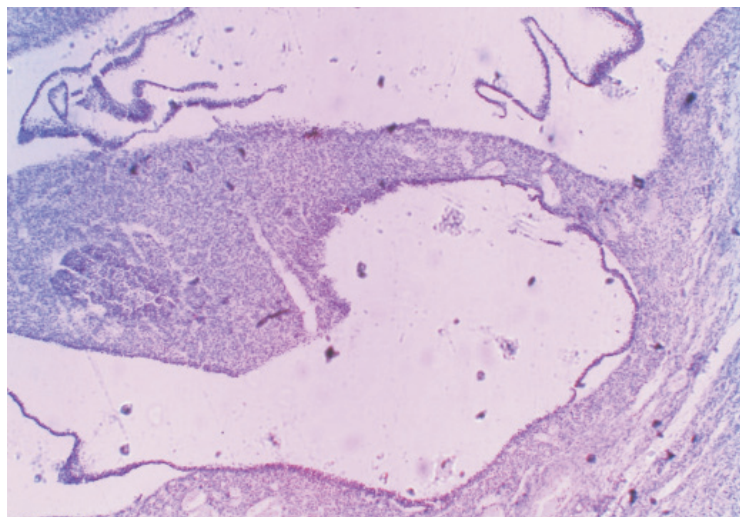


Рис. 4. Киста яичника у новорожденной. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Одним из показателей фолликулогенеза является площадь всего фолликула. Оказалось, что площадь примордиальных фолликулов составила $747,31 \pm 24,4$ мкм² у 18-недельных плодов, в то время как у доношенных новорожденных этот показатель составил $1161,82 \pm 31,7$ мкм². Площадь первичных фолликулов была определена соответственно от $2005,78 \pm 59,5$ до $2402,12 \pm 67,8$ мкм². Площадь вторичных фолликулов в 26 недель гестации составила $3831,99 \pm 69,3$ мкм², у доношенных новорожденных — $8298,33 \pm 101,4$ мкм². Третичные фолликулы выявлялись после 27–28 недели развития и их площадь составила от $13998,76 \pm 171,2$ мкм² в 28 недель до $82245,76 \pm 231,4$ мкм² в 38 недель. Морфометрический анализ показал, что в исследованных группах плодов и новорожденных средняя площадь сечения ооцита в примордиальных фолликулах составляет 450–500 мкм², при площади ядра 138–158 мкм², цитоплазмы 300–354 мкм², ядрышка 7,0–8,7 мкм². Ядро занимает около половины клеточного пространства, ядерно-цитоплазматическое соотношение составляет 48,9–57%. Морфометрическое изучение примордиальных фолликулов показало высокую степень стабильности данных показателей. Так, форма, размеры, ядерно-цитоплазматическое соотношение ооцитов примордиальных фолликулов достоверно не изменялись с 26–28 недели пренатального развития.

Заключение

Таким образом, на стадии пренатального органогенеза яичника формируются органотипические структуры, обеспе-

чивается резерв половых клеток для выполнения генеративной функции в половозрелом периоде. Развитие яичника демонстрирует выраженный индивидуальный характер органогенеза и проявляется неодинаковой активностью фолликулогенеза, подготовкой к дефинитивной стадии развития. Наблюдаются выраженные отличия в интенсивности созревания фолликулов, развития внутренней оболочки фолликулов, их гибели. Как и для других органов, для развития яичников характерна вариабельность строения, особенно во внутриутробный период [6, 8]. При патологической беременности, а в нашем исследовании все яичники взяты у плодов, рожденных матерями с различной акушерской и экстрагенитальной патологией, выявлены три типа нарушений формообразования яичников плодов:

1) гиперпластический тип, характеризующийся интенсивным созреванием фолликулов с образованием кистозных полостей, в узком корковом слое небольшое количество примордиальных фолликулов;

2) гипопластический тип, при котором отстают процессы формирования примордиальных фолликулов;

3) соединительнотканый тип — разрастание соединительной ткани при малом количестве фолликулярного аппарата. Эти нарушения, по-видимому, могут указывать на возможность нарушения гормональной и детородной функции впоследствии.

Список литературы

1. Айдагулова С.В. Роль патологии фолликулярной ткани яичников в развитии овариальной дисфункции // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2007. — Т. 144, № 10. — С. 452–457.

2. Зенкина В.Г., Каредина В.С., Солодкова О.А., Слуцкая Т.Н., Юферева А.Л. Морфология яичников андрогенизированных крыс на фоне приема экстракта из кукумарии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 70–72.

3. Зенкина В.Г., Каредина В.С., Солодкова О.А. Закономерности морфогенеза яичников новорожденных, обусловленные их гестационным возрастом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 5. – С. 83–85.

4. Медведева А.В., Маслякова Г.Н. Морфологические изменения в яичниках плодов и детей при патологическом течении беременности // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 31–34.

5. Рыжавская И.Б. Морфологическая характеристика примордиальных фолликулов яичников новорожденных // Новые технологии в акушерстве и гинекологии. Сб. научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конф. – Хабаровск, 2008. – С. 26.

6. Струихина О.В. Морфометрическая характеристика фолликулов в динамике в яичниках плодов 20–24 недель развития // Научный вестник ХМГМИ. – 2006. – № 2. – С. 100.

7. Сеин О.Б., Сеин Д.О., Паюхина М.А. Процесс атрезии фолликулов в яичниках свиней в период становления половой функции // Вестник Курской государственной с.-х. академии им. профессора И.И. Иванова. – Курск, 2009. – № 5. – С. 66–70.

8. Hussein, Tamer G. Oocytes prevent cumulus cell apoptosis by maintaining a morphogenic paracrine gradient of bone morphogenetic proteins // J. Cell Sci. – 2005. – Vol. 22. – P. 5257–5268.

9. Sato Eimei, Kimura Naoko, Yokoo Masaki. Morphodynamics of ovarian follicles during oogenesis in mice // Microsc. Res. and Techn. – 2006. – Vol. 6, № 69. – P. 427–435.

10. Thompson W.E., Asselin E., Branch A. et al. Regulation of prohibitin expression during follicular development and atresia in the mammalian ovary // Biol. Reprod. – 2004. – Vol. 71. – P. 282–290.

References

1. Ajdagulova S.V. Bjull. jeksperim. biol. i med, 2007, no. 144, no. 10, pp. 452–457.

2. Zenkina V.G., Karedina V.S., Solodkova O.A., Sluckaja T.N., Jufereva A.L. Tihookeanskij medicinskij zhurnal, 2007, no. 4, pp. 70–72.

3. Zenkina V.G., Karedina V.S., Solodkova O.A. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij, 2010, no. 5, pp. 83–85.

4. Medvedeva A.V., Masljakova G.N. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal, 2007, no. 3, pp. 31–34.

5. Struihina O.V. Nauchnyj vestnik HMGMI, 2006, no. 2, pp. 100.

6. Sein O.B., Sein D.O., Pajuhina M.A. Vestnik Kurskoj gosudarstvennoj s.-h. akademii im. professora I.I. Ivanova, 2009, no. 5, pp. 66–70.

7. Thompson W.E., Asselin E., Branch A. et al. Biol. Reprod, 2004, no. 71, pp. 282–290.

8. Hussein, Tamer G. // J. Cell Sci, 2005, Vol. 22, pp. 5257–5268.

9. Sato Eimei, Kimura Naoko, Yokoo Masaki // Microsc. Res. and Techn, 2006, no. 6, no. 69, pp. 427–435.

10. Thompson W.E., Asselin E., Branch A. et al. // Biol. Reprod, 2004, no. 71, pp. 282–290.

Рецензенты:

Матвеева Н.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток;

Калиниченко С.Г., д.м.н., ст. научный сотрудник, ЦНИЛ, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 616.314-002-031.8:574]-053.2(045)

СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОТОПА КАРИОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ

Казакова Л.Н., Егорова А.В., Махонова Е.В.

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

Полость рта занимает второе место по степени обсемененности микроорганизмами, имеющими различную степень вирулентности. Практически ни один патологический процесс в полости рта не начинается без участия микроорганизмов и вирусов. Тяжесть течения заболевания зависит от местных и общих факторов защиты макроорганизма, количественного и качественного состава микрофлоры биотопов. Срыв компенсаторных механизмов приводит к структурным изменениям биотопов и повышению вирулентности микрофлоры. Микроорганизмам отводится ведущая роль в развитии кариеса. Плохая гигиена полости рта способствует их росту и размножению. Мониторинг биоценозов кариозных полостей позволяет анализировать их видовое разнообразие и структурную перестройку, что является необходимым этапом для оптимизации подходов в лечении и профилактики стоматологических заболеваний полости рта.

Ключевые слова: микроорганизмы, анаэробы, аэробы, кариес, гигиена полости рта, дети

STRUCTURAL CHARACTERISTIC OF BIOTOPE OF CHILDREN'S CARIOUS CAVITY OF DIFFERENT LOCALIZATION

Kazakova L.N., Egorova A.V., Makhonova E.V.

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

Oral cavity is on the 2-nd place when we speak about the number of microorganisms having different level of virulence. Almost all pathological processes in oral cavity start because of viruses and microbes. The course of the disease depends on local and general factors of macroorganism's defense and on qualitative and quantitative compound of the biotopes' micro flora. The failure of the compensatory mechanisms leads to the structural changes of biotopes and rises the virulence of micro flora. Microorganisms play the leading role in dental caries development. Poor oral hygiene encourages their growth and reproduction. Monitoring of biocenosis of carious cavities lets us analyze the variety of their forms and structural change which is the necessary stage for the optimization of different approaches to the treatment and prophylaxis of stomatological diseases of oral cavity.

Keywords: microorganism, anaerobe, aerobe, caries, oral cavity hygiene, children

Полость рта на протяжении всей жизни остаётся главными входными воротами для микроорганизмов внешней среды, проникающих с пищевыми продуктами и водой. Постоянство микрофлоры полости рта определяется антагонистическим взаимодействием микроорганизмов в составе микробиоценоза, бактерицидными свойствами секрета слюны. Микрофлора различных участков полости рта разнообразна и изменяется с возрастом. К концу первой недели жизни изо рта высевается *Veillonella alcalescens*. С 5 месяца жизни появляются фузобактерии и *Candida albicans*; в возрасте 3–7 лет появляются микробы-антагонисты (микрококки и стрептококки); при появлении зубов в полости рта высеваются аэробные вибрионы, что обусловлено наличием зубных альвеол и крипт, создающих аэробные условия для размножения этих бактерий. Таким образом, формирование микробиоценоза полости рта представляет собой многоступенчатый процесс. Колонизация полости рта микробами зависит от их способности к адгезии прежде всего к эмали и эпителию.

Анатомические образования в полости рта, их физиологические параметры, посто-

янная температура и наличие питательной среды способствуют быстрому размножению как аэробов, так и анаэробов.

Прорезающиеся молочные зубы очень быстро обсеменяются микрофлорой полости рта. Пелликула, образующаяся на твердых тканях зуба после прорезывания, создает достаточно благоприятные условия для фиксации новых микроорганизмов [6], которые не колонизировались в полости рта до прорезывания. Адсорбируясь на поверхности, вступая в ассоциативные связи, микроорганизмы создают микробиоценозы с высокой степенью вирулентности [8], приводящие к локальному закислению среды в участках фиксации пелликула, зубного камня. Кислота, являющаяся продуктом жизнедеятельности микробов [9], приводит к деминерализации твердых тканей зуба. На первом этапе это вымывание ионов кальция из кристаллической решетки – процесс обратимый. Однако при появлении микропор в поверхностном слое эмали микроорганизмы быстро по белковым структурам: эмалевым пучкам, пластинкам и веретенам – проникают в подповерхностные слои, где впоследствии продолжается деминерализация.

Как правило, максимальное скопление зубных отложений у детей определяется на контактных поверхностях зубов и в пришеечной области. Это участки инвазии микроорганизмов, которые всегда являются провоцирующими факторами в развитии генерализованных или локализованных пародонтопатий [3]. Формирование «скрытых» кариозных полостей на контактной поверхности приводит к развитию воспаления в области причинного зуба за счет механической травмы тканей десны краями кариозной полости и одновременно – к множественной инвазии разных по вирулентности микроорганизмов, ранее обсеменяющих кариозную полость. Длительно сохраняющийся зубной налет в пришеечной области, является основой твердых зубных отложений, которые впоследствии будут механически повреждать ткань маргинальной части десны в совокупности с токсическим воздействием флоры. Бесспорно, провоцирующим фактором в изменении кариесогенной ситуации в полости рта у детей в период молочного прикуса является плохая гигиена полости рта. Однако результаты дальнейшего взаимодействия структур зуба, пародонта и микрофлоры будут зависеть от качества твердых тканей зуба, тканей пародонта, иммунологических, биохимических свойств слюны, количества и качества микробного состава биотопов.

Цель работы – изучить качественное изменение микрофлоры кариозных полостей различной локализации, с различной активностью кариозного процесса в период молочного прикуса.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось при информированном согласии родителей или лиц, сопровождающих детей. Была обследована группа детей в возрасте 5–6 лет, в количестве 50 человек. В процессе обследования были использованы основные и дополнительные методы исследования: опрос, осмотр, зондирование, перкуссия, рентгенография, микробиологические методы исследования и индекс гигиены Федорова – Володкиной. Опрос позволил объединить в группу исследования детей, не имеющих соматической патологии, рожденных от матерей, не имеющих осложненного течения беременности. При осмотре были выявлены заболевания твердых тканей зубов и слизистой оболочки. Методом зондирования определяли глубину кариозных полостей, болевые участки, состояние дна кариозных полостей. Перкуссией определяли состояние пародонта исследуемых зубов. При рентгенографическом исследовании предпочтение было отдано ОПТГ (ортопантомографии), которые позволяли комплексно оценить состояние всех молочных зубов на наличие кариозных полостей различных по локализации и глубине, их соотношение с полостью зуба и выявить хронически протекающие патологические процессы в периодонте.

Индекс Федорова – Володкиной позволил наглядно оценить исходную клиническую ситуацию состояния гигиены полости рта у детей. Окрашивание зубного налета проводили, используя таблетки «Динал», они просты в использовании, и их применение не влияло на эмоциональный фон детей. Числовое отображение данного диагностического критерия при этом методе исследования [1] характеризует площадь зубного налета. Микробиологическое исследование содержимого кариозных полостей, расположенных на разных поверхностях молочных зубов у детей с разным уровнем гигиены, проводилось комплексно. Оно было направлено на выявление и идентификацию как анаэробов, так и аэробов кариозных полостей у детей с различной активностью кариозного процесса, оказывающих влияние на течение патологического процесса как в твердых тканях зуба, так и в тканях пародонта. Дальнейшее бактериологическое исследование проводили в соответствии с общепринятыми правилами клинической микробиологии.

Бактериологическое исследование для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводили с обязательной количественной оценкой результатов (первичный посев выполнялся из разведений исследуемого материала – 10^{-1} – 10^{-5}), что необходимо при выделении условно-патогенных бактерий. Чистые культуры факультативно-анаэробных бактерий получали, используя 5% кровяной агар, с обязательным помещением посевов в экзикаторы. После подсчета количества изолированных колоний на плотных питательных средах проводили идентификацию выделенных культур. С помощью комплекса морфологических, культуральных и биохимических признаков устанавливали вид выделенных бактерий. Биохимическую идентификацию чистых культур стрептококков, энтерококков, стафилококков проводили с помощью тест-систем фирмы «Ляхема». Плотность популяций различных групп микроорганизмов выражали в колониеобразующих единицах (КОЕ).

Диагностику анаэробов проводили методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) с учетом результатов в режиме реального времени с помощью тест-систем «Дентоскрин» производства НПФ «Литех», что позволило быстро и в полном объеме оценить спектр анаэробных микробных комплексов [2]. Метод ПЦР обладает высокой чувствительностью, дающей возможность обнаруживать единичные бактериальные клетки или вирусные частицы [5, 7] в образцах, взятых из глубоких слоев кариозной полости и зубодесневой борозды в зубах с локализацией кариозной полости на контактной поверхности. Работу выполняли в соответствии с инструкцией к тест-системе на амплификаторе CFX 96 (БиоРад, США).

Результаты исследования и их обсуждение

После количественной и качественной оценки состояния твердых тканей зубов все дети по активности кариозного процесса были разделены на три группы [4]: группа с компенсированной активностью кариеса, субкомпенсированной активностью и декомпенсированной активностью. В первой группе у каждого пациента было выявлено не более 4 кариозных полостей, с преиму-

пещественной локализацией их по первому классу (классификация кариозных полостей по Блеку). При осмотре кариозных полостей были выявлены все клинические признаки хронического течения кариеса: широкое входное отверстие, дентин темно-коричневого цвета, удаляющийся с помощью экскаватора пластом. Слизистая полости рта без изменений, маргинальная десна плотно прилегает к шейкам зубов. Оценивая, гигиенический индекс Федорова – Володкиной при окрашивании поверхности фронтальной группы зубов, выявили хороший уровень гигиены в первой группе у 60 % детей, неудовлетворительный у 7 %, что соответствует 1 пациенту. В группе с субкомпенсированной формой кариеса количество кариозных полостей не превышало 6, кариозные полости локализовались в 65 % случаев по 1-му классу, 35 % составляли кариозные полости, расположенные на различных поверхностях зуба. По течению выявляли как острое, так и хроническое течение кариеса, на ОПТГ у 4 пациентов этой группы диагностировали хронический фиброзный пульпит, протекающий бессимптомно. Хорошее гигиеническое состояние с помощью индекса было выявлено в 45 % случаев

(9 чел). В этой группе были выявлены и пациенты с плохим уровнем гигиены – 15 %. При осмотре слизистой полости рта никаких патологических изменений выявлено не было, однако зубодесневые сосочки, граничащие с краями кариозных полостей, гиперемированы, отечны, при легком зондировании кровоточат. Пациенты, объединенные в последнюю группу с декомпенсированной формой кариеса, имели множественные поражения кариесом, с преимущественной локализацией на контактных поверхностях, острое течение патологического процесса в твердых тканях зуба. На ОПТГ у 9 пациентов были выявлены вскрытые полости зуба, у 5-ти из которых диагностировались изменения в периодонте различной степени выраженности. Анализ показателей индекса гигиены выявил высокий процент детей с неудовлетворительным и плохим уровнем гигиены полости рта (таблица). Слизистая оболочка маргинальной десны практически всех зубов у 10 пациентов гиперемирована, отечна, так же, как и твердые ткани зубов, частично покрыта мягким зубным налетом, при удалении которого она начинает кровоточить.

Взаимосвязь активности кариозного процесса с уровнем гигиены полости рта у детей 5–6 лет

Активность кариеса	Кол-во в группе	Уровень гигиены по Федорову – Володкиной	Выявленная частота встречаемости, $\hat{p} \cdot 100$	Ошибка выборочной доли $\pm \hat{S}\hat{p}$
Компенсированная форма кариеса	15 чел.	хороший (1,1–1,5 б.)	60 % (9 чел.)	0,1265
		удовлетворительный (1,6–2 б.)	33 % (5 чел.)	0,1214
		неудовлетворительный (2,1–2,5 б.)	7 % (1 чел.)	0,0659
		плохой (2,6–3,4 б.)		
		очень плохой (3,5–5 б.)		
Субкомпенсированная форма кариеса	20 чел.	хороший (1,1–1,5 б.)	45 % (9 чел.)	0,1112
		удовлетворительный (1,6–2 б.)	20 % (4 чел.)	0,0894
		неудовлетворительный (2,1–2,5 б.)	20 % (4 чел.)	0,0894
		плохой (2,6–3,4 б.)	15 % (3 чел.)	0,0794
		очень плохой (3,5–5 б.)		
Декомпенсированная форма кариеса	15 чел.	хороший (1,1–1,5 б.)	27 % (4 чел.)	0,1146
		удовлетворительный (1,6–2 б.)	33 % (5 чел.)	0,1214
		неудовлетворительный (2,1–2,5 б.)	20 % (3 чел.)	0,1033
		плохой (2,6–3,4 б.)	20 % (3 чел.)	0,1033
		очень плохой (3,5–5 б.)		

Корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена) позволил выявить взаимосвязь между активностью кариозного процесса и уровнем гигиены, коэффициент корреляции 0,384 ($\alpha = 0,01$).

Бактериологические методы, применяемые в данном исследовании, выявили высо-

кую степень обсемененности кариозных полостей условно-патогенной микрофлорой во всех группах детей и помогли нам оценить глубину микробиологических сдвигов в динамике прогрессирования кариозного процесса.

При компенсированной форме кариеса преимущественно были выделены

Streptococcus mutans, *S. sanguis*, *S. salivarius*. *S. mitis* – представители желтого комплекса. У пациента с неудовлетворительным уровнем гигиены в этой группе был выделен еще и *Enterococcus spp.* В группе пациентов с субкомпенсированной формой кариеса видовой состав микробиоценоза кариозных полостей разной локализации включал в себя: группу стрептококков (*mutans*, *sanguis*, *salivarius*, *mitis*), стафилококков – *S. aureus*, *Enterococcus spp* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Видовой состав микроорганизмов кариозных полостей в группе с декомпенсированной формой кариеса отличался еще более выраженным разнообразием: множество кокков, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas endodontalis*, *gingivalis*.

Микробиологические методы исследования позволили охарактеризовать видовой состав микрофлоры кариозных полостей различных по локализации: на жевательной и контактной поверхности. Нами была выявлена следующая закономерность: структура доминирующих видов биоценоза при кариесе меняется за счет расширения состава резидентной микрофлоры с преобладанием кокковой. Изучение видового состава стрептококков показало, что частота встречаемости различных видов варьировала в зависимости от активности патологического процесса. Так, при единичных кариозных поражениях высеваемость *S. salivarius* составляла 93,33%; *S. sanguis* – 86,66%; *S. mitis* – 46,66%; *S. mutans* – 73,33%. При множественном кариесе зубов *S. mutans* выделялся в 94% случаях.

Чем ближе кариозная полость располагалась к десне, тем больше представителей «агрессивных» пародонтальных микробных комплексов определялось в составе микрофлоры кариозных полостей. Появление представителей красного, зеленого комплексов свидетельствует о повышении вирулентности этих ассоциаций, что подтверждается клиническими признаками в виде гиперемизированных и отежных десневых сосочков расположенных рядом с кариозной полостью.

Выводы

Таким образом, микробиоценозы кариозных полостей, различные по локализации, можно отнести к биотопам, подверженным трансформации и биологической сукцессии, исходя из анализа видового разнообразия, и по мере развития кариозного процесса наблюдалась их структурная перестройка, заключающаяся в иерархических изменениях и смене абсолютных доминант. Мониторинг биоценозов кариозных полостей

является значимым этапом исследования для оптимизации подходов в лечении кариеса различной локализации и профилактики стоматологических заболеваний полости рта.

Список литературы

1. Герберт Ф. Вольф Пародонтология / Герберт Ф. Вольф, М. Эдит, Клаус Н Ратеичак; пер. с нем.; под ред. проф. Г.М. Барера. – М.: МЕД пресс-информ, 2008. – 548 с.
2. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. – М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2009. – 331 с.
3. Иванов В.С. Заболевания пародонта. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. – 299 с.
4. Леонтьев В.К. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство / под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 896 с., 39 с.
5. Лопухов Л.В., Эйдельштейн Н.В. // Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2000. – Т.2, № 3. – С. 96–106.
6. Леус П.А. Биофильм на поверхности зуба и кариес. – М.: Издательский Дом «STBOOK», 2008. – 86 с.
7. Скала Л.З. Современные аспекты клинической микробиологии. – М., 1999. – 323 с.
8. Fijerskov O., Kidde E.A.M. Dental caries / O. Fijerskov., E.A.Kidde // Dental caries. Blackwell Munksgaard. – 2004. – 350 p.
9. Thenisch N.L. Are Mutans Streptococci a reliable predictive factor for dental caries? / N.L. Thenisch N.L. et al. // Are Mutans Streptococci a reliable predictive factor for dental caries? Ceres Res. – 2006. – Vol. 40, P. 366–374.

References

1. Gerbert F.Vol'f Parodontologija [Parodontology]/Gerbert F.Vol'f, Jedit M., Klaus N Ratejchak; Per. s nem.; pod red. Prof. G.M. Barera. M.MED press-inform, 2008. 548 p.
2. Grudjanov A.I. Zabolevanija parodonta [Periodontal Disease] /A.I. Grudjanov, – ООО «Izd-vo «Medicinskoje informacionnoe agentstvo», Moskva, 2009. 331 p.
3. Ivanov V.S. Zabolevanija parodonta [Periodontal Disease] // V.S. Ivanov. ООО «Medicinskoje informacionnoe agentstvo», Moskva, 2001. 299 p.
4. Leont'ev V.K. Detskaja terapevtičeskaja stomatologija. Nacional'noe rukovodstvo [Pediatric Dentistry. National handbook] / pod. red. V.K. Leont'eva, L.P. Kisel'nikovoj. M.: GJeOTAR-Media, 2010, 896 p., 39 p.
5. Lopuhov L.V., Jeidel'shtejn N.V. // Klin. mikrobiologija i antimikrob. himioterapija.[Clinical microbiology and Antimicrobial Chemotherapy] 2000. T.2, no. 3. pp. 96–106.
6. Leus P.A. Biofil'm na poverhnosti zuba i karies [The biofilm on teeth and dental caries]/P.A. Leus, Izdatel'skij Dom «STBOOK», Moskva, 2008. 86 p.
7. Skala L.Z. Sovremennye aspekty kliničeskoj mikrobiologii [Modern aspects of clinical microbiology]/ Skala L.Z. M., 1999. 323 p.
8. Fijerskov O., Kidde E.A.M. Dental caries. Blackwell Munksgaard, 2004, 350 p.
9. Thenisch N.L. et al. Are Mutans Streptococci a reliable predictive factor for dental caries? Ceres Res., 2006, Vol. 40, pp. 366–374.

Рецензенты:

Бойко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики отдела ДИБ ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, г. Саратов;

Пронина Е.А., д.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616 – 006.04 – 085.277.3 + 615.361:611.41 – 089] – 092.9

**ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И ДИНАМИКА РОСТА
ИНДУЦИРОВАННЫХ 3,4-БЕНЗПИРЕНОМ ОПУХОЛЕЙ
У КРЫС ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
АУТОСПЛЕНОХИМИОТЕРАПИИ****Каплиева И.В., Бордюшков Ю.Н., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К.,
Петрусенко Н.А., Горина И.И.***ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

В настоящее время терапия, включающая в себя клеточные элементы селезенки, с успехом зарекомендовала себя в различных областях медицины при лечении тех или иных заболеваний, которые сопровождаются изменениями в иммунном статусе. Сегодня в таком лечении используется только донорская свиная селезенка или получаемые из неё препараты, содержащие биологически активные вещества и природные цитокины. Известно, что при злокачественном росте нарушается иммунный гомеостаз и селезенка играет важную роль в противоопухолевой защите организма. Однако очень большая группа пациентов лишается этого органа после оперативного вмешательства, например при раке желудка. Сотрудниками РНИОИ предложен новый метод терапии онкопатологии у крыс с использованием циклофосфана и клеток собственной селезенки животного. Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение собственных клеточных элементов селезенки в терапию крыс с онкопатологией на фоне спленэктомии способствует усилению противоопухолевого эффекта цитостатика с одной стороны, и увеличению продолжительности жизни животных за счёт уменьшения токсического действия химиопрепарата на организм в целом, с другой.

Ключевые слова: циклофосфан, селезенка, спленэктомия, рак, аутоспленохимиотерапия, крысы**LIFE EXPECTANCY AND GROWTH DYNAMICS OF TUMORS
INDUCED WITH 3,4-BENZOPYRENE IN RATS UNDER EXPERIMENTAL
AUTOSPLENOCHEMOTHERAPY****Kaplieva I.V., Bordyushkov Y.N., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K.,
Petrusenko N.A., Gorina I.I.***FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology» of the Ministry of Health of Russia,
Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

Nowadays the therapy involving cellular elements of spleen has successfully gained reputation in various areas of medical science in treatment of certain diseases that are accompanied by the immune status change. It is only the donor pig spleen or preparations obtained from it and containing biologically active substances and natural cytokines that is currently used in such treatment. It is known that the immune homeostasis is upset in case of malignant growth and the spleen plays an important part in antineoplastic protection of the organism. However, a very large group of patients loses the organ after surgical measures, e.g. in case of stomach cancer. RSRIO scientists offer a new method of therapy for oncopathology in rats which uses cyclophosphan and the own spleen of the animals. The results obtained confirm that involving own cellular elements of spleen into therapy of rats having oncopathology against the background of splenectomy leads to higher antineoplastic effect of cytostatic agents, on the one hand, and to increased life expectancy of the animals due to reduced overall toxic action of the chemical preparation on the organism, on the other hand.

Keywords: cyclophosphan, spleen, splenectomy, cancer, autosplenochemotherapy, rats

Селезенка – орган, который обладает огромными резервными возможностями и, несмотря на длительное многолетнее изучение, всё ещё до конца не исследован. Известно, что селезенка выполняет в организме многообразные функции: фильтрационную, кроветворную, иммунную, эндокринную – и состоит из большого числа самых разнообразных клеток. В настоящее время спленотерапия – введение в организм пациента различных элементов селезенки – с успехом зарекомендовала себя в различных областях медицины при лечении той или иной патологии, которая сочетается с изменениями в иммунном статусе. Однако в такой терапии используется только донорская свиная селе-

зенка или получаемые из неё препараты, содержащие биологически активные вещества и природные цитокины [1, 2].

Не секрет, что при злокачественном росте нарушается иммунный гомеостаз, и селезенка играет важную роль в противоопухолевой защите организма. Так, например, было найдено, что у спленэктомизированных крыс метастазы опухолей развивались более интенсивно. Позднее было показано, что селезенка является депо НК-клеток. Установлено, что НК-клетки обладают противоопухолевой активностью, увеличивающейся под совместным влиянием интерлейкина 18 и интерлейкина 10. Лимфокиноактивированные киллеры, полученные

при действии интерлейкина 2 на NK-клетки селезенки, проявляют выраженный цитотоксический эффект в отличие от неактивированных NK-клеток лимфатических узлов. Также на сегодняшний день известно, что селезеночные дендритные клетки имеют высокий противоопухолевый потенциал и активнее костномозговых, тогда как дендритные клетки тимуса вообще не способны подавлять рост опухолевых клеток. Дендритные клетки селезенки, которые наряду с собственной противоопухолевой активностью, участвуют также в индукции цитотоксических Т-лимфоцитов, синтезирующих интерлейкин 12 [3, 6].

Однако очень большая группа онкологических пациентов лишается селезенки после оперативного вмешательства, например при раке желудка [5]. Включение собственных клеточных элементов селезенки в терапию таких больных в тех случаях, когда не удаётся избежать спленэктомии, на наш взгляд, обладает большим резервом в плане усиления противоопухолевого эффекта цитостатиков, с одной стороны, и увеличения продолжительности жизни онкобольных за счёт уменьшения токсического действия химиопрепаратов на организм в целом, с другой.

Целью данного исследования явилась оценка противоопухолевой эффективности и продолжительности жизни у крыс с индуцированными опухолями при проведении аутоспленохимиотерапии (АСХТ).

Материалы и методы исследования

Опыты поставлены на белых беспородных крысах разного пола, массой 180–280 грамм, с индуцированными 3, 4-бензпиреном (БП) опухолями. Животные были разделены на 3 группы:

– 1-ю группу (контроль 1) составили крысы (5 штук), которым в яремную вену вводили физ. раствор в объёме около 1,5 мл: первоначально – через 1–1,5 часа после удаления селезенки и повторно – через 24 часа после 1 введения в том же объёме.

– 2-ю группу (контроль 2) составили крысы (7 штук), которым в яремную вену вводили химиопрепарат, растворенный в 1,5 мл физ. раствора: первоначально – через 1–1,5 часа после удаления селезенки в разовой дозе 40 мг/кг и повторно – через 24 часа после 1 введения в разовой дозе 48 мг/кг. Суммарная доза цитостатика на 1 животное – 88 мг/кг.

– 3-ю группу (основную) составили крысы (8 штук), которым выполняли спленэктомию. Выделение спленоцитов проводилось по общепринятой методике в стерильных условиях на льду [4]. Выделенную селезенку каждой крысы отдельно помещали в чашку Петри и измельчали ножницами в физ. растворе объемом 5 мл. Полученную взвесь собирали в центрифужную пробирку, давали отстояться в течение 10 минут и делили на 2 равные части: к одной добавляли питательную среду 199 в том же объеме, помещали в стерильный флакон с крышкой и оставляли в холодильнике при 6–8°C на 24 часа; к другой приливали физ. раствор до суммарного объема 10 мл

и центрифугировали при 1,5 тыс. об. в мин 5 мин. Спленоциты дважды отмывали физ. раствором и разводили до концентрации клеток – $5-6 \cdot 10^9/\text{л}$. После получения взвеси с нужной концентрацией клеток, к ней добавляли циклофосфан, растворённый в физ. растворе (1–40 мг ЦФ) и помещали в термостат при $t = 37^\circ\text{C}$ на 40 минут, затем вводили животным в яремную вену (для каждой крысы использовали элементы собственной селезенки). На следующий день все этапы методики повторялись. Отличие от 1 дня: спленоциты трижды отмывали физ. раствором; цитостатик добавляли к спленоцитам в дозе 48 мг/кг. Суммарная доза препарата – 88 мг/кг.

В опытах применялся циклофосфан (ЦФ) (ОАО «Биохимик», г. Саранск).

Для анализа противоопухолевой эффективности использовали следующие показатели: продолжительность жизни, средний размер опухолей, изменение объема опухолей в процентах от исходного и процент торможения роста опухолей.

Объем (V) каждой опухоли определяли по формуле Шрека, измеряя штангенциркулем ее длину, ширину и высоту до лечения, перед 2 введением ЦФ и затем каждые 7 дней наблюдения до конца жизни животных:

$$V = A \cdot B \cdot C / 6,$$

где A – длина опухоли (см); B – ширина опухоли (см); C – высота опухоли (см).

Эффективность экспериментальной химиотерапии оценивали по показателю процента торможения роста опухоли (ПТРО) и коэффициенту эффективности химиотерапии (γ).

ПТРО определяли по формуле:

$$\text{ПТРО} = (K - \text{Оп}) / K \cdot 100,$$

где K – средний объем опухоли в контроле; Оп – средний объем опухоли в опытной группе.

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

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего, следует отметить, что системное двукратное с интервалом 24 часа введение ЦФ в суммарной дозе 88 мг/кг на физиологическом растворе приводило к ранней гибели спленэктомированных животных вследствие токсического воздействия цитостатика на организм крыс. Животные из 2 контрольной группы погибали на 3–5 сутки от 2 введения препарата. Размер опухолей у некоторых из них несколько уменьшался после завершения введения в организм ЦФ, но среднее значение объемов опухолей у крыс данной группы перед гибелью достоверно не отличалось от исходной величины: исходно $3,89 \pm 1,28 \text{ см}^3$, перед гибелью – $3,39 \pm 1,44 \text{ см}^3$.

Средняя продолжительность жизни животных всех экспериментальных групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Продолжительность жизни крыс после экспериментальной аутоспленохимиотерапии

Экспериментальные группы	Контроль 1	Контроль 2	АСХТ
Количество прожитых дней	18,14 (от 5 до 32 суток)	4,20* ± 0,74	37,75 *.* ± 4,34
Количество животных в группе	8	5	8

Примечания: * – достоверные отличия от контроля 1; ** – достоверные отличия от контроля 2.

Как видно из табл. 1, продолжительность жизни у крыс после внутривенного введения ЦФ, растворённого в физиологическом растворе, была в 4,3 раза меньше, чем у животных, которым не вводился цитостатик, что свидетельствовало о высокой токсичности такой дозы препарата. Введение аналогичной дозы ЦФ на клетках собственной селезёнки значительно увеличивало продолжительность жизни спленэктомированных животных: этот показатель был в 9,0 раз выше контроля 2 и в 2,1 раза выше контроля 1 (табл. 1).

Эффективность экспериментальной аутоспленохимиотерапии оценивали по динамике среднего объема опухолей и показателю процента торможения роста опухолей (ПТРО) относительно спленэктомированных крыс без химиотерапии (контроль 1).

Установлено, что введение ЦФ методом АСХТ оказывало выраженное противоопу-

холевое действие. Об этом свидетельствовала и динамика среднего объема опухоли, и величина ПТРО в разные сроки наблюдения за экспериментальными животными. Так, средний объем опухоли у крыс после аутоспленохимиотерапии был достоверно ниже контрольного показателя (К 1): на 7 сутки от 2 введения цитостатика – в 5,7 раза, на 14 сутки – в 5,8 раза (табл. 2). В остальные сроки наблюдения достоверность отличий между этими группами не наблюдалась из-за уменьшения количества контрольных животных в результате их более ранней гибели, чем в основной группе (табл. 1, 2). ПТРО при аутоспленохимиотерапии был минимальным после 1 введения ЦФ и максимальным на 7–14 сутки от 2 введения химиопрепарата с постепенным уменьшением величины с 21 суток наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Средний объем опухолей и процент торможения роста опухолей у спленэктомированных крыс после проведения экспериментальной аутоспленохимиотерапии

День эксперимента	Размер опухолей в см ³ (в % от исходного объема)		ПТРО (%)
	Контроль 1	АСХТ	
До лечения	5,07 ± 0,95 (100%), n = 8	3,95 ± 0,69 (100%), n = 8	
Перед 2 введением	7,42 ± 2,21 (146,3 ± 43,6%), n = 8	3,52 ± 0,78 (89,1 ± 19,7%), n = 8	52,6%
7 сутки от 2 введения	20,14 ± 6,91 (397,2 ± 136,3%), n = 5	3,50* ± 0,64 (88,6 ± 16,2%), n = 8	82,6%
14 сутки от 2 введения	50,14 ± 11,98 (988,9 ± 236,3%), n = 4	8,65* ± 2,38 (219,0 ± 60,2%), n = 8	82,7%
21 сутки от 2 введения	83,44 ± 27,27 (1645,7 ± 537,9%), n = 3	23,90 ± 8,19 (605,0 ± 207,3%), n = 7	71,3%
28 сутки от 2 введения	129,71 ± 13,15 (2558,4 ± 259,4%), n = 2	49,60 ± 15,0 (1255,7 ± 379,7%), n = 6	61,8%
35 сутки от 2 введения	–	85,10 ± 26,57 (2154,4 ± 672,6%), n = 4	
42 сутки от 2 введения	–	215,25 ± 29,31 (5449,4 ± 742,0%), n = 3	
49 сутки от 2 введения	–	396,54 (10039,0%), n = 2	

Примечание. * – достоверные отличия от контроля 1.

Таким образом, полученные данные, свидетельствующие о более высокой продолжительности жизни крыс основной группы и более высокой противоопухолевой эффективности используемой нами модели экспериментальной аутоспленохимиотерапии, позволяют говорить о целесообразности использования клеточных элементов селезенки в схемах химиотерапии в тех случаях, когда имеет место спленэктомия у онкологических больных.

Список литературы

1. Андрукович Ф.Ф. Лечение гнойновоспалительных заболеваний мягких тканей криоспленоперфузатом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ижевск, 2000. – 11 с.
2. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Смагин А.А., Морозов В.В. и др. Способ приготовления взвеси ксеноклеток свиной селезенки для применения в лечении больных с патологическими изменениями в иммунном статусе // Патент России № 96114525/14, 27.02.1999.
3. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Стоменская И.С. Экспериментальный канцерогенез в условиях приобретённого иммунодефицита // Морф. ведомости. – 2009. – № 3–4. – С. 72–74.
4. Иммунологические методы под ред. Фримеля Г. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
5. Черноусов А., Хоробрых Т., Рогаль М., Вычужанин Д., Харлов Н. Выполнение гастрэктомии и лимфаденэктомии с сохранением селезенки при раке желудка // Врач. – 2011. – № 10. – С. 3–7.
6. Higashijima Jun, Shimada Miitsu, Chikakiyo Motoya et al. Effect of splenectomy on antitumor immune system in mice // Anticancer Res. – 2009. – Vol. 29. – № 1. – P. 385–393.

References

1. Andrukovich F.F. Lechenie gnojnovospalitel'nyh zabolevanij mjagkih tkanej kriosplenoperfuzatom. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Izhevsk, 2000. 11 p.
2. Borodin Ju.I., Ljubarskij M.S., Smagin A.A., Morozov V.V. i dr. Sposob prigotovlenija vzvesi ksenokletok svinoj selezjonki dlja primenenija v lechenii bol'nyh s pato-logicheskimi izmenenijami v immunnom statute // Patent Rossii no. 96114525/14, 27.02.1999.
3. Moskvichjov E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Ju., Stomenskaja I.S. Jeksperimental'nyj kancerogenez v uslovi-jah priobretjonnogo immunodeficyta // Morf. Vedomosti. 2009. no. 3–4. pp. 72–74.
4. Immunologicheskie metody pod redakciej Frimelja G. / M., Medicina, 1987. 472 p.
5. A. Chernousov., Horobryh T., Rogal' M., Vychuzhanin D., Harlov N. Vypolnenie gastrjektomii i limfadenjektomii s sohraneniem selezenki pri rake zheludka // Vrach. 2011. no. 10. pp. 3–7.
6. Higashijima Jun, Shimada Miitsu, Chikakiyo Motoya et al. Effect of splenectomy on antitumor immune system in mice // Anticancer Res. 2009. Vol. 29. no. 1. pp. 385–393.

Рецензенты:

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией биофизики рака, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Непомнящая Е.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616.345–006.6–021.3–0.31.14–036. 87

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК И ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ: СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОДИНОЧНЫМ, РЕЦИДИВНЫМ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ ПРОЦЕССОМ

Кит О.И., Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А.,

Донцов В.А., Аверкин М.А., Погорелова Ю.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

У 64 больных колоректальным раком мужчин (КРР) преимущественно со II–III ст одиночного (ОКРР, $n = 16$), рецидивного (РКРР, $n = 18$) и первично-множественного процесса (ПМКРР) с метастатическим (МКРР, $n = 16$) и синхронным (СКРР, $n = 14$) вариантами опухолевого роста исследовано состояние системного гомеостаза половых и гонадотропных гормонов. До начала лечения в крови больных радиоиммунным методом определяли содержание эстрадиола (Э) прогестерона (Прг), тестостерона (Т), пролактина (Прл), ФСГ и ЛГ. Развитие толстокишечных неоплазий сопровождалось изменением уровней циркулирующих гормонов как с односторонними, так и с отличающимися при разных формах процесса нарушениями их статуса. У больных КРР было снижено содержание Прг (в 1,4–2,2 раза) и значительно активирована секреторная функция гипофиза в отношении ЛГ (при всех процессах) и ФСГ (кроме ОКРР), наиболее выраженная при обоих вариантах ПМКРР, при этом продукция Прл не изменялась у больных с РКРР и у 8/16 больных ОКРР, но снижалась при ПМКРР. У больных с СКРР, с РКРР и у 8/16 пациентов с МКРР обнаружена абсолютная гиперэстрогения с повышением уровня Э в крови в 3,5–3,9 раза, у пациентов с ОКРР относительная гиперэстрогения была обусловлена низким содержанием Прг при нормальном уровне Э. У мужчин с ПМКРР, в отличие от пациентов с ОКРР и РКРР, был резко повышен индекс Э/Т в результате противоположно направленных изменений их содержания. Полученные данные свидетельствовали о том, что развитие обоих вариантов ПМКРР было сопряжено с наиболее значительными нарушениями системного гормонального гомеостаза. Учитывая способность половых гормонов, особенно эстрогенов, влиять на опухолевый рост, обнаруженные паранеопластические сдвиги их статуса и его особенности у пациентов с разными формами заболевания могли создавать неоднозначные гормональные условия для развития сравниваемых процессов.

Ключевые слова: колоректальный рак, одиночный, рецидивный, первично-множественный, половые и гонадотропные гормоны, содержание в крови мужчин

COLORECTAL CANCER AND SEX HORMONES: THEIR CONTENT IN BLOOD OF PATIENTS HAVING SINGLE, RECURRENT AND MULTIFOCAL PROCESSES

Kit O.I., Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A.,

Dontsov V.A., Averkin M.A., Pogorelova Y.A.

FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology» of the Ministry of Health of Russia,
Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

The condition of systemic homeostasis of sex and gonadotropic hormones has been studied in 64 male patients having (CRC) – mostly II–III st of the single colorectal cancer (SCRC, $n = 16$), recurrent (RCRC, $n = 18$) and multifocal processes (MFCRC) with metachronous (MCRC, $n = 16$) and synchronous (SYCRC, $n = 14$) variants of tumor growth. Before treatment, radioimmune assay method was used for determining the content of estradiol (E), progesterone (PrG), testosterone (T), prolactin (PrL), FSH and LH in the blood of patients. The development of neoplasia in the large intestine was accompanied by changing levels of circulating hormones and disorders of their status both in the same type and in different forms of the process. The CRC patients had lower content of PrG (1.4–2.2 times lower) and significantly activated secretory function of hypophysis in relation to LH (under all processes) and to FSH (except SCRC), which was mostly manifested in both variants of MFCRC. With regard to this, production of PrL remained unchanged in RCRC patients and in 8/16 of SCRC ones, yet it went down in cases of MFCRC. Absolute hyperestrogenia has been found in patients having SYCRC, RCRC and 8/16 MCRC patients, with the level of E in blood 3.5–3.9 times higher. In SCRC patients, the relative hyperestrogenia was conditioned by the low content of PrG at the normal level of E. In men having MFCRC, unlike SCRC and RCRC patients, E/T ratio surged resulting from oppositely directed changes of their content. The data obtained confirmed that the development of both variants of MFCRC was coupled with the most significant disorders of hormonal homeostasis. Given the ability of sex hormones, especially estrogens, to influence the tumor growth, the discovered paraneoplastic disorders of their status and its particularities in patients having various forms of the disease could create controversial hormonal conditions for the development of the processes under comparison.

Keywords: colorectal cancer, single, recurrent, multifocal, sex and gonadotropic hormones, content in the blood of men

Колоректальный рак (КРР) входит в число наиболее часто встречающихся патологий, занимая в настоящее время 2-е место по распространенности среди всех локализаций рака и характеризуется продолжающимся неуклонным ростом заболеваемости, значительной частотой развития

рецидивов, метастазов и первично-множественных процессов [2, 3].

Исследования последних десятилетий направлены на углубленное изучение молекулярного патогенеза КРР, факт участия в котором половых гормонов в настоящее время не вызывает сомнений. В ряде работ

отмечается, что эстрогены и их рецепторы могут играть ключевую роль в процессах организации и архитектоники клеток кишечника и участвовать в гормональной патофизиологии органа и в регуляции роста кишечных неоплазий [5, 7, 8]. Показано активирующее действие эстрадиола на онкогены, стимулирующие пролиферацию эпителиоцитов [6]. У тестостерона выявлена способность препятствовать метастазированию КРР и в повышенных концентрациях оказывать эффективное радиомодифицирующее действие на опухолевые клетки [1]. Определенная роль в развитии злокачественного процесса в толстой кишке может принадлежать и другим гормонам, в частности пролактину, у которого обнаружено свойство влиять на скорость пролиферации клеток рака молочной железы [4], и прогестерону, разные метаболиты которого стимулируют или ингибируют прогрессирование опухолевого роста [10]. Возможная роль половых и гонадотропных гормонов в возникновении и развитии толстокишечных неоплазий привлекает внимание к изучению такого значимого аспекта проблемы КРР, как сопутствующее развитию процесса содержание гормонов в крови больных, от которого в известной степени, может зависеть насыщенность гормонами нормальной и опухолевой ткани.

На основании перечисленного целью работы было исследование статуса половых и гонадотропных гормонов у пациентов с одиночным, рецидивным и первично-множественным КРР.

Материал и методы исследования

У 64 больных мужского пола преимущественно со II–III st КРР с одиночным (ОКРР, $n = 16$) и с первично-множественным ПМКРР процессом при метастазном (МКРР, $n = 16$) и синхронном (СКРР, $n = 14$) вариантах опухолевого роста и у больных с рецидивом заболевания (РКРР, $n = 18$) до начала лечения радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия) и радиометра «Ариан» (Россия) определяли в крови содержание эстрадиола, тестостерона, прогестерона, пролактина, ФСГ и ЛГ. Возраст пациентов колебался от 53 до 77 лет с возрастной медианой 66,2 лет. Контролем служила группа практически здоровых мужчин-добровольцев аналогичного возраста ($n = 17$).

Полученные данные были обработаны статистически с помощью компьютерной программы «Statistica, 6.0». Оценка достоверности различий между показателями при сравниваемых процессах осуществлялась непараметрическим методом с использованием критерия U Манна – Уитни. Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Для системного статуса исследованных гормонов у больных ОКРР были харак-

терны значительные паранеопластические сдвиги (таблица). У всех пациентов выявлено существенное (в 2 раза) снижение в крови уровня прогестерона и резкое (в 3,6 раза) повышение уровня ЛГ, при этом у половины обследованных обнаружено также резко (в 3,8 раза) повышенное содержание тестостерона и менее выраженное повышение циркулирующего пролактина (в 1,7 раза). Концентрация эстрадиола у больных ОКРР в подавляющем большинстве случаев не имела статистически достоверного отличия от контроля, однако у двух пациентов его содержание превышало средний показатель у здоровых лиц в 1,4 и в 2,6 раза.

Развитие рецидивного процесса существенно изменяло структуру гормональной панели больных по сравнению с ОКРР, и прежде всего изменение касалось уровня эстрадиола, который при РКРР у всех пациентов превышал контрольный показатель в среднем в 3,0 раза. Также в отличие от ОКРР рецидив заболевания сопровождался резким (в 4,4 раза) увеличением в крови концентрации ФСГ, повышением у всех, а не у части обследованных, как это имело место при ОКРР, уровня тестостерона и отсутствием во всех случаях сдвига в содержании пролактина. Как и при ОКРР, у больных с РКРР был снижен, хотя и в меньшей степени, уровень циркулирующего прогестерона (в 1,4 раза) и повышена концентрация ЛГ (в 3,4 раза).

Первично-множественный процесс при сравниваемых вариантах опухолевого роста был сопряжен с неоднозначной динамикой содержания в крови эстрадиола – развитие СКРР у всех пациентов проходило на фоне высокой концентрации гормона, превышавшей норму в среднем в 3,4 раза, в то время как при МКРР еще более высокий уровень эстрадиола (в 4,3 раза выше нормы) обнаружен только у 8/16 больных, в остальных случаях он был резко снижен (в 4,3 раза). Нарушения статуса других гормонов при обоих вариантах заболевания имели одинаковую направленность и выражались снижением уровней тестостерона, прогестерона и пролактина и повышением уровней ФСГ и ЛГ, но при этом существенно отличались по степени их выраженности. Наиболее значительные различия в характере паранеопластических сдвигов касались содержания ФСГ, превышавшего контрольный уровень у больных с СКРР в 13,8 раза, а у больных с МКРР – в 7 раз, и тестостерона, содержание которого снижалось до следовых концентраций при МКРР (в 29 раз ниже нормы) и в 6,6 раза при СКРР.

Содержание половых и гонадотропных гормонов в крови больных КРР статистически

Гормоны	ОКРР (n = 16)	РКРР (n = 18)	МКРР (n = 16)	СКРР (n = 14)	Здоровые
Эстрадиол, пмоль/л	190,6 ± 26,6	587,2 ± 58,2 ¹	848,1 ± 76,1 ¹ (n = 8) 45,6 ± 5,8 ¹ (n = 8)	664,9 ± 59,1 ¹	195,56 ± 15,2 (121–278)
Тестостерон, нмоль/л	10,9 ± 1,1 (n = 8) 45,6 ± 4,8 ¹ (n = 8)	31,23 ± 7,23 ¹	0,41 ± 0,09 ¹	1,8 ± 0,2 ¹	11,90 ± 1,51 (4–24,3)
Прогестерон, нмоль/л	0,97 ± 0,11 ¹	1,40 ± 0,17 ¹	0,95 ± 0,08 ¹	0,89 ± 0,10 ¹	1,92 ± 0,18 (0,4–4)
Пролактин, мМЕ/л	156,3 ± 19 (n = 8) 308,1 ± 31,0 ¹ (n = 8)	172,8 ± 44,5	129,1 ± 13,9 ¹	119,7 ± 14,9 ¹	183,75 ± 10,68 (70–260)
ФСГ, МЕ/л	4,2 ± 0,5	23,25 ± 4,60 ¹	36,9 ± 5,8 ¹	73,2 ± 3,5 ¹	5,30 ± 0,53 (2,85–10,50)
ЛГ, МЕ/л	6,2 ± 0,5 ¹	5,89 ± 1,05 ¹	10,6 ± 0,9 ¹	7,2 ± 0,7 ¹	1,72 ± 0,21 (0,51–3,37)

Пр и м е ч а н и е . ¹ – статистически достоверное отличие от контроля.

Известно, что в мужском организме некоторое количество эстрадиола синтезируется в коре надпочечников и в семенниках, но основная его часть образуется в периферических тканях из тестостерона, чем можно частично объяснить наиболее высокие уровни в крови больных ПМКРР эстрадиола при следовых количествах тестостерона. Это, однако, нельзя отнести к ситуации у больных с одиночным и рецидивным процессами, у которых изменения уровней обоих гормонов были либо однонаправленными (РКРР), либо высокая концентрация в крови мужского полового гормона не сопровождалась повышением образования эстрадиола (ОКРР), что указывало на существование более сложных механизмов, определяющих формирование патологического гормонального статуса у больных с разными формами КРР.

Принимая во внимание обнаруженную у тестостерона способность препятствовать метастазированию КРР [1], выявленные у пациентов с первично-множественным процессом крайне низкие уровни гормона могли свидетельствовать о более высоком риске развития метастазов у данной категории пациентов по сравнению с больными ОКРР и РКРР, у которых содержание гормона оставалось нормальным или значительно превышало норму. В то же время в экспериментальных исследованиях показано ингибирующее влияние тестостерона на скорость превращения в клетках КРР эстрадиола в эстрон, что стимулировало их пролиферацию [8]. В данном аспекте высокие

уровни циркулирующего гормона, выявленные у всех больных РКРР и у половины обследованных с ОКРР, могли быть значимыми факторами, влияющими на особенности развития и течения заболевания при одиночном и рецидивном процессах.

Анализ степени гормональных нарушений, обнаруженных у пациентов при всех рассмотренных формах заболевания, показал, что оба варианта первично-множественного КРР оказывали более агрессивное воздействие на системный гормональный гомеостаз в сравнении как с одиночным, так и с рецидивным злокачественным ростом.

Характеризуя в целом гормональный статус больных КРР, необходимо отметить наличие как однотипных, так и отличающихся паранеопластических нарушений, сопутствовавших развитию только ОКРР и РКРР и развитию только ПМКРР. Так, при всех рассмотренных формах заболевания пациентам были присущи в разной степени сниженные уровни циркулирующего прогестерона и повышенные концентрации ЛГ. В отличие от этого, содержание в крови тестостерона и пролактина снижалось у пациентов с ПМКРР, но оставалось нормальным или превышало норму при ОКРР и было повышено у всех больных РКРР. В то же время у больных ПМКРР и РКРР, но не ОКРР, обнаружена одинаковая направленность сбоев в содержании эстрадиола и ФСГ. Следует отметить, что как повышение у больных уровня циркулирующего эстрадиола (кроме ОКРР), так и разнонаправленная при разных

вариантах КРР динамика содержания тестостерона сочетались с высокой секрецией гипофизом ЛГ (у всех) и ФСГ (кроме ОКРР), что свидетельствовало о сбоях в механизмах гипофизарной регуляции гонадотропной функции. Выявленные у всех больных с ПМКРР и у части пациентов с ОКРР изменения в секреции гипофизом пролактина также подтверждали нарушающее влияние опухолевого роста на его функциональное состояние.

При оценке сопутствующих КРР нарушений статуса половых гормонов прежде всего необходимо отметить, что развитие рассмотренных вариантов толстокишечных неоплазий проходило преимущественно на фоне превалирования в крови больных эстрадиола над содержанием тестостерона по сравнению с контролем, наиболее резко выраженном при первично-множественном процессе. При величине соотношения эстрадиол/тестостерон у здоровых мужчин, составляющем по средним показателям 16,4, величина индекса у пациентов с МКРР превышала норму в 126 и в 6,8 раза соответственно у больных с высоким и низким содержанием эстрадиола, у пациентов при СКРР индекс был повышен в 22,5 раза. В отличие от этого, величина индекса при ОКРР была повышена не так резко, как у больных с ПМКРР – в 3,9 раза, и только у половин обследованных, в остальных случаях она оставалась практически на уровне контроля, составляя 17,5. РКРР также развивался на фоне близкого к норме соотношения гормонов (18,8).

Наряду с нарушением физиологического соотношения уровней эстрадиола и тестостерона для больных со всеми рассмотренными вариантами КРР было характерно также низкое содержание циркулирующего прогестерона, что в сочетании как с нормальным (при ОКРР) или даже сниженным (у части больных с МКРР) уровнем эстрадиола, так тем более в сочетании с его высокой концентрацией при остальных вариантах заболевания резко нарушало сбалансированность между указанными гормонами. Данные литературы свидетельствуют о том, что прогестерон и эстрадиол оказывают противоположное влияние на клетки кишечного эпителия – действие эстрадиола направлено на усиление пролиферативной активности клеток, в то время как прогестерон, подавляя синтез белков на разных фазах клеточного цикла, напротив, замедляет деление эпителиальных клеток [9]. Это позволяет рассматривать обнаруженный у больных КРР резко выраженный сбой физиологического равновесия в содер-

жании стимулирующего и сдерживающего пролиферацию гормонов в качестве одного из неблагоприятных в отношении влияния на злокачественный процесс эндогенных факторов, сопутствующих развитию толстокишечных неоплазий. В результате разнонаправленной динамики уровней в крови эстрадиола и прогестерона у больных изменялась величина соотношения эстрадиол/прогестерон и при норме у мужчин 88,6 составляла 196,5 у больных ОКРР, 419,4 у пациентов с РКРР и 747,1 и 892,7 у пациентов с СКРР и МКРР соответственно. Полученные данные позволили заключить, что развитие всех вариантов КРР проходило на фоне высокой относительной (у больных ОКРР с нормальным содержанием эстрадиола) или абсолютной (в остальных случаях) гиперэстрогении, достигавшей наибольшей степени у пациентов с первично-множественными процессами, что могло у этих больных сопровождаться более значительным пролиферативным эффектом эстрадиола.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили установить, что развитие рассмотренных вариантов КРР сопровождалось нарушением у больных структуры системного гомеостаза половых и гонадотропных гормонов, наиболее выраженном на фоне первично-множественного процесса, что свидетельствовало о его более агрессивном по сравнению с одиночным и рецидивным опухолевым ростом влиянии на нейро-эндокринную систему организма. Учитывая способность половых гормонов, особенно эстрогенов, влиять на опухолевый рост, можно считать, что обнаруженные паранеопластические нарушения их статуса и его особенности у пациентов с разными формами заболевания, включающие низкое у всех обследованных содержание прогестерона, относительную (ОКРР) или абсолютную (РКРР и ПМКРР) гиперэстрогению, резко сниженный (оба варианта ПМКРР) или высокий (РКРР, ОКРР) уровень циркулирующего тестостерона, значительно активированную секреторную функцию гипофиза в отношении ЛГ (при всех процессах) и ФСГ (кроме ОКРР) могли быть частью патогенетического механизма развития толстокишечных неоплазий, определяя при этом неоднозначные гормональные условия для развития сравниваемых процессов. Выявленные различия в содержании половых гормонов в крови больных в зависимости от варианта заболевания подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение не только системного, но и тканевого их

статуса, который в определенной степени обусловлен концентрацией гормонов в кровотоке, что позволит оценить роль системных паранеопластических нарушений в характере течения и в прогнозе заболевания у данной категории пациентов.

Список литературы

1. Кожушков А.И., Верткин А.П., Барсуков Ю.А., Малихов А.Г. Способ лечения и профилактики рецидивирования и метастазирования рака // Патент России № 2392983. 2010. Бюл. № 18.
2. Руководство по гастроэнтерологии. Ред. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. – М.: МИА-М, 2010. – С. 418–432.
3. Циммерман Я.С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии. – 2012. – № 4. – С. 5–14.
4. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Костюченко Е.А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 131–139.
5. Castiglione F., Taddei A. Expression of estrogen receptor beta in colon cancer progression // Diagn. Mol. Pathol. – 2008. – Vol. 17. – P. 231–236.
6. Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 270–282.
7. Di Leo A. ER- β -expression in large bowel adenomas: implication in colon carcinogenesis // Dig. Liver Dis. – 2008. – Vol. 40. – P. 260–266.
8. English V.A., Coleman N.S., Kame K. Regulation of estrogen metabolism in colon cancer cells // J. Endocrinol. – 1999. – Vol. 160. – P. 165–171.
9. Tanaka Y. Medroxyprogesterone acetate inhibits proliferation of colon cancer cell lines by modulating cell cycle related protein expression // Menopause. – 2008. – Vol. 40. – P. 440–453.
10. Wieble J.P., Lewis M.J., Cialucu V. The role of progesterone metabolites in breast cancer: Potential for new diagnostics and therapeutics // J. Steroid Biochem. And Mol. Biol. – 2005. – Vol. 93, № 2–5. – P. 201–208.

References

1. Kozhushkov A.I., Vertkin A.P., Barsukov Yu.A., Malikhov A.G. A way of treating and preventing cancer from recurrence and metastasizing // Patent of Russia no. 2392983. 2010. Bull. no 18.

2. Manual on gastroenterology. Ed. Komarov F.I., Rapoport S.I. M.: MIA-M, 2010. pp. 418–432.

3. Zimmermann Ya.S. Colorectal cancer: contemporary state of the problem // Russian journal of gastroenterology, hepatology and proctology. 2012. no. 4. pp. 5–14.

4. Schepotin I.B., Zotov A.S., Kostyuchenko E.A. The role of prolactin in physiology and pathology of mammary gland // Problems of oncology. 2007. Vol. 53, no. 2. pp. 131–139.

5. Castiglione F., Taddei A. Expression of estrogen receptor beta in colon cancer progression // Diagn. Mol. Pathol. 2008. Vol. 17. pp. 231–236.

6. Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. pp. 270–282.

7. Di Leo A. ER- β -expression in large bowel adenomas: implication in colon carcinogenesis // Dig. Liver Dis. 2008. Vol. 40. pp. 260–266.

8. English V.A., Coleman N.S., Kame K. Regulation of estrogen metabolism in colon cancer cells // J. Endocrinol. 1999. Vol. 160. pp. 165–171.

9. Tanaka Y. Medroxyprogesterone acetate inhibits proliferation of colon cancer cell lines by modulating cell cycle related protein expression // Menopause. 2008. Vol. 40. pp. 440–453.

10. Wieble J.P., Lewis M.J., Cialucu V. The role of progesterone metabolites in breast cancer: Potential for new diagnostics and therapeutics // J. Steroid Biochem. And Mol. Biol. 2005. Vol. 93, no. 2–5. pp. 201–208.

Рецензенты:

Непомнящая Е.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изыскания новых противоопухолевых средств и изучения механизма их действия, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 618.14-002+616.314-002-02

ПОКАЗАТЕЛЬ «ДВОЙНЫЕ СВЯЗИ» СИСТЕМЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ КАК ИНДИКАТОР СТЕПЕНИ КАРИОЗНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Колесникова Л.Р., Долгих В.В., Власов Б.Я., Натяганова Л.В.

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Иркутск, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Было проведено обследование 188 детей 8–13 лет обоего пола, из которых выделены группы здоровых, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и пациентов, у которых 1 и 3 степень кариеса ассоциировалась с ЭАГ. У всех детей в плазме крови были определены величины содержания основных продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты: двойные связи (Дв.св.), диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ), ТБК-активные продукты (ТБК-АП), общая антиокислительная активность (АОА), α -токоферол, ретинол, супероксиддисмутаза (СОД). В результате исследования было установлено, что ЭАГ по сравнению со здоровыми детьми сопровождается статистически значимым повышением величин АОА и СОД и снижением – ДК. Сходная картина наблюдалась у пациентов с 3 ст. кариеса, протекающего на фоне ЭАГ. В условиях этого сравнения у больных с 1 ст. кариеса в сочетании с ЭАГ дополнительно наблюдалось существенное снижение величины Дв.св. При сравнении показателей ПОЛ-АОЗ у детей с 1 и 3 ст. кариеса на фоне ЭАГ единственное различие заключалось в более низкой величине Дв.св. у больных с 1 ст. кариеса (на 33,3%, $P(U) < 0,001$). В статье обсуждается значение низкой величины Дв.св. у пациентов с 1 ст. кариеса в сочетании с ЭАГ, как потенциального негативного фактора, лимитирующего генерацию биологически активных соединений в системном кровотоке, участвующих в профилактике кариозного процесса.

Ключевые слова: кариес, эссенциальная артериальная гипертензия, система липопероксидации – антиоксидантной защиты, ненасыщенность липидов

«DOUBLE BONDS» LIPID PEROXIDATION SYSTEM BLOOD PLASMA AS AN INDICATOR OF THE EXTENT OF CARIES PROCESS IN CHILDREN WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Kolesnikova L.R., Dolgikh V.V., Vlasov B.Y., Ntyaganova L.V.

Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science, Irkutsk, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

A survey was conducted 188 children 8–13 years of either sex, of which group is selected healthy with essential arterial hypertension (GAE), and patients-patients with 1 and 3 degree of tooth decay was associated with GAE. All children have blood plasma were determined the content of the main products of lipid peroxidation and antioxidant defense: double bonds (t. s.), diene conjugates (DC), ketodieny and trienes (CD and ART), TBA-active products (TAC-AP), total antioxidant activity (AOA), α -tocopherol and retinol, superoxide dismutase (SOD). The study found that GAE compared with healthy children accompanied by a statistically significant higher values of the AOA and ODS and reduce-DK. A similar pattern was observed in patients with 3 levels of tooth decay, flowing with GAE. In the context of this comparison in patients with 1 degree of caries in combination with advanced, there was a significant decrease in ISSUED the double bonds. If one compares PAUL-AOD in children with 1 and 3 degrees of decay amid ISSUED the only difference was the lower amount of double bonds in patients with 1 degree of tooth decay (by 33,3%, $p(U) < 0,001$). The article discusses the importance of low levels of double bonds in patients with 1 degree of caries in combination with arterial hypertension as a potential negative factor, limit the generation of biologically active compounds in systemic blood involved in the prevention of caries process.

Keywords: dental caries, essencial arterial hypertension, lipid peroxidation and antioxidant defense system, not the lipid saturation

Как известно, в настоящее время кариес зубов рассматривают как локальную инфекцию бактериального происхождения, которая сопровождается деминерализацией и деструкцией твердых тканей зубов (эмали, дентина и цемента). Эти явления происходят в результате продукции органических кислот, образующихся при бактериальной ферментации остатков углеводсодержащей пищи, скапливающихся на поверхности зубов [12]. Если деминерализация превышает ресурсы таких реминерализующих факторов, как слюна, кальций и фториды из зубных паст, то происходит прогрессивное

разрушение твердых тканей, приводящее к кариесу в виде полостей или кариозных отверстий.

По данным на 2010 год во всем мире примерно 2,43 млрд человек (около 35% всего населения) имели кариес в постоянных зубах, а у детей пораженность кариесом составляла 620 млн или около 9% популяции [14].

Несмотря на то, что зубы как важнейшие элементы зубочелюстной системы органично встроены в систему нейроэндокринной регуляции, осуществляющую контроль всех структур минерализованного

органа напрямую и через сосудистую сеть, роль последней в этиологии и патогенезе кариеса явно недооценивается. Об этом, в частности, свидетельствуют многочисленные гипотезы возникновения и развития кариозного процесса, которые преимущественно рассматривают структуры зуба как некий индифферентный субстрат без должного учета его взаимоотношений с другими тканями и системами целостного организма. Вместе с тем обширные исследования, проведенные недавно в Финляндии, Японии и Пуэрто-Рико на более чем 12 тыс. взрослых пациентов [5; 7; 9; 13], показали, что различные заболевания зубов, включая кариес, протекают более тяжело при метаболическом синдроме, одним из компонентов которого является повышение уровня артериального давления (АД).

Кроме того, в одном из выше цитированных источников [7] прямо указывается, что патологические процессы в зубах ассоциированы не только с повышением системного кровяного давления, но и с увеличением в сосудистом русле концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП). Этот факт имеет существенную информативную значимость, если учесть, что высокий уровень этого показателя, как правило, свидетельствует о дисрегуляции в функционировании такой редокс-системы, как перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита (ПОЛ-АОЗ) [1; 2; 4]. Рассогласование в работе прооксидантной и антиоксидантной подсистем ПОЛ-АОЗ может приводить к накоплению реакционно-активных метаболитов, которые могут непосредственно разрушать ткани зуба или опосредованно через влияние на полость рта, рассматриваемую в последнее время как локальную экологическую систему [3].

Представленные выше соображения относительно взаимосвязи между состоянием зубных тканей и уровнем артериального давления, а также о возможном участии в этиопатогенезе кариеса системы ПОЛ-АОЗ привели нас к цели настоящего исследования, которая заключается в изучении компонентов ПОЛ-АОЗ как потенциальных маркеров негативного влияния повышенного АД на степень кариозного поражения у детей до 13 лет с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ).

Материалы и методы исследования

В процессе работы в клинике Научного центра и одной из школ г. Иркутска обследовано 188 детей в возрасте от 8 до 13 лет включительно, которые были поделены на 4 группы: 1 группа контроля – практически здоровые дети; 2 – дети с установленным диа-

гнозом ЭАГ без кариозного процесса; 3 – дети с ЭАГ и 1 степенью интенсивности кариеса; 4 – дети с ЭАГ и 3 степенью интенсивности кариеса. Стоматологическое обследование детей проводилось по общепринятой методике. В работе с пациентами и здоровыми детьми соблюдались этические принципы, рекомендуемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2008 ред.). Перед началом исследования у родителей было получено информированное согласие на проведение исследований.

Интенсивность ПОЛ оценивали по концентрации его интермедиатов – диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), а также по двойным связям (Дв.св.) – показателю ненасыщенности липидов сыворотки крови, по методу В.Б. Гаврилова с соавт. (1983). Содержание ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) определяли флуориметрически по В.Б. Гаврилову с соавт. (1987). Систему антиоксидантной защиты оценивали по следующим параметрам: общая антиоксидантная активность (АОА) крови по Г.И. Клебанову с соавт. (1988), уровень α -токоферола и ретинола по методу Р.Ч. Черняускане и соавт. (1984), активность супероксиддисмутазы (СОД) методом Н.Р. Misra, I. Fridovich (1972). Измерения проводили на спектрофлуориметре «Shimadzu»RF-1501 и спектрофотометре «Shimadzu»RF-1650.

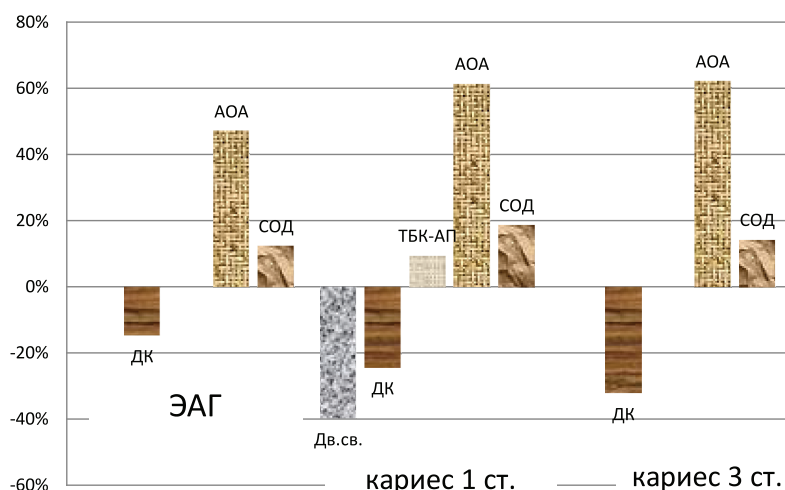
При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовались методы параметрической и непараметрической математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc., USA (правообладатель лицензии – ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН).

Результаты исследования и их обсуждение

Как можно видеть из результатов, представленных на рисунке, впервые выявленная ЭАГ у обследованных детей, по сравнению с детьми контрольной группы характеризуется статистически значимым ($P(t) < 0,05$) повышением уровня АОА и СОД (соответственно на 46,7 и 12,3%) и снижением величины первичного продукта ПОЛ (диеновых конъюгатов) на 14,7%.

Развитие кариеса 1 степени на фоне повышения АГ отмечается более широким разнообразием изменения показателей ПОЛ-АОЗ. Так, кроме однотипного с предыдущей группой изменения показателей АОА, СОД и ДК, при кариесе 1 степени на фоне ЭАГ отмечаются статистически значимые ($P < 0,05$) повышения величины ТБК-АП на 9,4% и уменьшение показателя Дв.св. на 39,8%.

Состояние системы ПОЛ-АОЗ при кариесе 3 степени, протекающего в ассоциации с первично выявленной ЭАГ, практически мало отличается от аналогичных данных, измеренных у детей с чистой артериальной гипертензией.



Показатели ПОЛ-АОЗ у детей с установленным диагнозом ЭАГ без кариозного процесса, детей с ЭАГ и 1 степенью интенсивности кариеса, детей с ЭАГ и 3 степенью интенсивности кариеса по отношению к контрольной группе

Статистический анализ полученных результатов, проведенный между основными группами больных, включая оценку концентрации других интермедиатов ПОЛ (КД и СТ) и АОЗ (содержание α -токоферола и ретинола), не выявил статистически значимых изменений в величине этих параметров. Иными словами, показатели ПОЛ-АОЗ, статистическая значимость которых представлена на рисунке, относятся только к здоровым детям.

Как можно видеть из результатов, представленных на рисунке, впервые выявленная ЭАГ у обследованных детей, по сравнению с детьми без артериальной гипертензии и кариеса характеризуется статистически значимым ($P(t) < 0,05$) повышением уровня АОА и СОД (соответственно на 46,7 и 12,3%) и снижением величины первичного продукта ПОЛ (диеновых конъюгатов) на 14,7%. В этом смысле основные исследованные показатели, отражающие состояние ПОЛ-АОЗ, проявляют большое сходство, которое определяется одинаковыми (в статистическом смысле) показателями величин АОА, СОД и ДК.

Единственным показателем, который заслуживает наибольшего внимания и дальнейшего анализа, является величина Дв.св. у больных с 1 ст. кариеса в сочетании с АГ, которая статистически значимо превышает аналогичный показатель у пациентов 3 ст. на 33,3% ($P(U) < 0,001$).

Для того, чтобы понять значение показателя Дв.св. для оценки функционирования подсистемы ПОЛ, следует подчеркнуть, что во всех жирных кислотах биомембран и липопротеидов плазмы крови двойные связи разделены двумя и более одинарными связями, т.е. эти связи являются изолированными. В процессе ПОЛ за счет отрыва атома водо-

рода в β -положении происходит трансформация электронных облаков, и двойные связи становятся сопряженными, т.е. они отделяются друг от друга одной одинарной связью. Такого рода трансформация электронной плотности иллюстрируется образованием ДК, или сопряженных диенов [11], которые, по сравнению с другими продуктами ПОЛ, имеют более высокую термодинамическую устойчивость [6]. Этот этап важен не только для протекания липопероксидации, но он является ключевым в биосинтезе разнообразных биологически активных соединений, в частности простагландинов, лейкотриенов, простаглицлина [10].

Таким образом, низкий уровень показателя Дв.св. (ненасыщенности) у пациентов с 1 ст. кариеса в ассоциации с ЭАГ свидетельствует о более низкой биологической активности жирных кислот и их потенциальной возможности к регуляции различных путей метаболизма. Не исключено, что низкий уровень упомянутых эйкозаноидов, образующихся из полиненасыщенной арахидоновой кислоты, через регуляцию сосудистого компонента может служить своеобразным триггерным фактором, запускающим известные локальные механизмы повреждения тканей зуба. Косвенным подтверждением этого предположения могут служить наши данные, полученные при исследовании пациентов с 3-й степенью кариеса на фоне ЭАГ: запущенный в начальную стадию дефицитом двойных связей кариозный процесс в дальнейшем развивается по собственным закономерностям, при которых повышение ненасыщенности липидов в сосудистом русле теряет свою регуляторную функцию.

Более того, высокий уровень величины ДВ. св. при кариесе 3 ст. на фоне ЭАГ может считаться негативным фактором, так как при генерации АТФ путем β -окисления жирные кислоты с большим количеством двойных связей энергетически уступают жирным кислотам, у которых этих связей меньше, т.е. более насыщенным [8].

Исходя из полученных нами данных, в качестве одного из средств в комплексной профилактике кариеса можно рекомендовать диету с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот.

Заключение

Кариес зубов – широко распространенное заболевание, для интерпретации этиологии и патогенеза которого существует ряд теорий, преимущественно рассматривающих его как локальную патологию. Вместе с тем исследования, выполненные в последние годы, позволяют предположить участие системных сосудистых факторов, в возникновении и развитии патогенетических механизмов поражения тканей зубов, включая состояние липидного обмена. Таким образом, в результате нашего исследования было установлено, что у больных детей с 1 ст. кариеса на фоне ЭАГ в плазме крови наблюдается существенное уменьшение показателя «Двойные связи», который свидетельствует о высокой окисленности жирных кислот липидов плазмы, что не позволяет этим субстратам в полной мере трансформироваться в биологически активные соединения, позитивно влияющие на системный кровоток и защиту от кариесогенных факторов полости рта.

Список литературы

1. Дзятковская Е.Н., Колесникова Л.И., Долгих В.В. Информационное пространство и здоровье школьников. – Новосибирск, 2002. – 132 с.
2. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В., Шенин В.А., Дутова С.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2010. – Т. 12. – № 1–7. – С. 1687–1691.
3. Мартынова Е.А., Макеева И.М., Рожнова Е.В. Полость рта как локальная экологическая система // Стоматология (Москва). – 2008 – № 3. – С. 68–75.
4. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. – Тверь: Триада, 2008. – 189 с.
5. Andriankaja O.M., Sreenivasa S., Dunford R., DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease // AustDent J. – 2010. – Vol. 55. – P. 252–59.
6. Kemp M., Go Y-M., Jones D.P. Nonequilibrium thermodynamics of thiol/disulfide redox systems: A perspective on redox systems biology // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – Vol. 44. – P. 921–937.
7. Kushiya M., Shimazaki Y., Yamashita Y. Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults // J. Periodontol. – 2009. – Vol. 80. – P. 1610–15.
8. Lehninger A., Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger-Principles of Biochemistry: W.H. Freeman, 2008. – 1120 p.
9. Morita T., Ogawa Y., Takada K., Nishinoue N. et al. Association between periodontal disease and metabolic syndrome // J. Public Health Dent. – 2009. – Vol. 69. – P. 248–53.

10. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects // Free Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 47. – P. 469–484.
11. Sena L.A., Chandel N.S. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species // Molecular Cell. – 2012. – Vol. 48. – P. 158–167.
12. Srinivasulu G., Fareed N., Sudhir K.M., Krishna Kumar R.V. Relationship between stimulated salivary factors, dental caries status and nutritional condition among institutionalized elderly people // Oral Health Dent Manag. – 2014. – Vol. 13. – P. 49–53.
13. Timonen P., Niskanen M., Suominen-Taipale L., Jula A. et al. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries // J. Dent Res. – 2010. – Vol. 89. – P. 1068–73.
14. Vos T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2012. – Vol. 380 (№ 9859). – P. 2163–96.

References

1. Dзятковская Е.Н., Колесникова Л.И., Долгих В.В. Информационное пространство и здоровье школьников. – 2002, 132.
2. Kolesnikova L.I., Darenskaja M.A., Dolgih V.V., Shenin V.A., Dutova S.V., Grebenkina L.A., Dolgih M.I. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. 2010. T. 12. no. 1–7. pp. 1687–1691.
3. Martynova E.A., Makeeva I.M., Rozhova E.M. Oral cavity a local ecological system // Stomatologija (Mosk.). 2008. no. 3. pp. 68–75.
4. Titov V.N. Clinical Biochemistry of fatty acids, lipids and lipoproteins. Tver: Triada, 2008. 189 p.
5. Andriankaja O.M., Sreenivasa S., Dunford R., DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease // AustDent J. 2010. Vol. 55. pp. 252–59.
6. Kemp M., Go Y-M., Jones D.P. Nonequilibrium thermodynamics of thiol/disulfide redox systems: A perspective on redox systems biology // Free Radic. Biol. Med. 2008. Vol. 44. pp. 921–937.
7. Kushiya M., Shimazaki Y., Yamashita Y. Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults // J. Periodontol. 2009. Vol. 80. pp. 1610–15.
8. Lehninger A., Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger-Principles of Biochemistry: W.H. Freeman, 2008. 1120 p.
9. Morita T., Ogawa Y., Takada K., Nishinoue N. et al. Association between periodontal disease and metabolic syndrome // J. Public Health Dent. 2009. Vol. 69. pp. 248–53.
10. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects // Free Radic. Biol. Med. 2009. Vol. 47. pp. 469–484.
11. Sena L.A., Chandel N.S. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species // Molecular Cell. 2012. Vol. 48. pp. 158–167.
12. Srinivasulu G., Fareed N., Sudhir K.M., Krishna Kumar R.V. Relationship between stimulated salivary factors, dental caries status and nutritional condition among institutionalized elderly people // Oral Health Dent Manag. – 2014. Vol. 13. pp. 49–53.
13. Timonen P., Niskanen M., Suominen-Taipale L., Jula A. et al. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries // J. Dent Res. – 2010. Vol. 89. pp. 1068–73.
14. Vos T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2012. Vol. 380 (no. 9859). pp. 2163–96.

Рецензенты:

Осипова Е.В., д.б.н., профессор кафедры естественно-научных дисциплин, ФГБОУ ВПО ВСАГО, г. Иркутск;

Вязьмин А.Я., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии ИГМУ, ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 616.361-002

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ДИАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДИК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО ОПЕРАЦИОННОГО РИСКА

¹Копылов В.В., ¹Капралов С.В., ¹Урядов С.Е.,²Стекольников Н.Ю., ²Однокозова Ю.С.¹НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», Саратовский филиал, Саратов;²ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Министерства здравоохранения России, Саратов, e-mail: nimph2008@yandex.ru

Проблема лечения желчекаменной болезни у больных старших возрастных групп остается одной из актуальных в лечении холелитиаза ввиду высокой частоты осложненного течения и неблагоприятных исходов заболевания. Выполнение этапных малоинвазивных вмешательств при желчекаменной болезни у данной категории больных позволило существенно улучшить результаты лечения. В статье представлен сравнительный опыт применения различных схем антибактериальной терапии в комплексе с малоинвазивными декомпрессионными методиками в лечении острого холецистита у больных с высокой степенью операционного риска. У 276 больных острым холециститом изучена микробиологическая характеристика желчи. Показана ведущая роль кишечной микрофлоры в возникновении острого холецистита, устойчивой к основным базисным антибактериальным препаратам. На основании лечения 113 больных показана обоснованность применения карбапенемов и защищенных полусинтетических пенициллинов у данной категории больных.

Ключевые слова: острый холецистит, антибактериальная терапия, пожилой возраст

ANTIBACTERIAL SUPPORT OF DIAPEVTIC METHODS IN TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS IN PATIENTS AT HIGH OPERATIONAL RISK

¹Kopylov V.V., ¹Kapralov S.V., ¹Uryadov S.E., ²Stekolnikov N.Y., ²Odnokozova Y.S.¹Samara Medical Institute «REAVIZ», Saratov branch, Saratov;²Saratov State Medical University V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: nimph2008@yandex.ru

The problem of treating gallstones in patients of older age groups is one of the urgent treatment of cholelithiasis due to the high frequency of complicated disease and adverse outcomes. Performing landmark minimally invasive interventions for gallstone disease in this group of patients had significantly improved outcomes. The article presents a comparative test of various schemes of antibiotic therapy in combination with minimally invasive decompression procedures in the treatment of acute cholecystitis in patients with a high degree of operational risk. In 276 patients with acute cholecystitis studied microbiological characteristics of bile. The leading role of the intestinal microflora in the occurrence of acute cholecystitis, resistant to major basic antibiotics. Based on the treatment of 113 patients shows validity of carbapenem and protected semisynthetic penicillins in this category of patients.

Keywords: acute cholecystitis, antibiotic therapy, advanced age

Среди всех аспектов лечения желчекаменной болезни проблема успешного лечения острого холецистита (ОХ) у больных старческого возраста остается одной из многих дискуссионных задач [4]. Именно данная категория больных определяет сохраняющуюся высокую летальность при холелитиазе [1]. Применение этапного лечения острого холецистита с использованием декомпрессионных методов по данным последних лет становится стандартом в лечении больных старческого возраста, позволяющим минимизировать как общую, так и послеоперационную летальность [5, 6]. С учётом современных знаний в области молекулярно-клеточных механизмов воспаления развитие острого холецистита запускает каскад синдрома системной воспалительной реакции (СВР), который в дальнейшем определяет состояние больного, утяжеляя в первую очередь течение сопутствующей системной патологии (сердечно-сосудистой, ревмати-

ческой, дыхательной, сахарного диабета) [3]. Раннее устранение очага воспаления, естественно благоприятно скажется на общем состоянии больного [7]. Однако редкие повторные госпитализации больных создают предпосылки для развития резистентности микроорганизмов к большинству стандартных химиотерапевтических препаратов. В данном случае обеспечить максимальную и более эффективную элиминацию микроорганизмов позволит применение резервных групп препаратов. Подобная тактика в лечении ряда заболеваний показала достаточную эффективность [2]. Поэтому считаем необходимым оценить различные схемы антибактериальной терапии острого холецистита у данной категории больных.

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных острым холециститом путем оптимизации хирургической тактики с использованием диапевтических методик.

Материалы и методы исследования

Работа основана на изучении микробиологической характеристики желчи больных острым холециститом пожилого и старческого возраста, находившихся на лечении в отделениях клиники. Сформированы две группы больных. 79 больных – группа сопоставления, неоперированные больные, у которых воспалительный процесс удалось купировать консервативными мероприятиями. Группу сравнения составили 163 оперированных больных в экстренном порядке по поводу острого холецистита. Она сформирована для оценки микробиологической характеристики изменений в желчном пузыре.

113 больных составили основную группу, в которой в качестве ведущей лечебной манипуляции применяли декомпрессию желчного пузыря под ультразвуковым контролем. Больные основной и сравнимых групп были сопоставимы по половому и возрастному составу, а также по тяжести состояния на момент поступления.

В основной группе выделили 2 подгруппы больных. 74 больных составили ретроспективную подгруппу. Больные данной подгруппы в комплексе лечения получали антибактериальную терапию с учетом результатов бактериологического исследования. 39 больных составили проспективную подгруппу. Антибактериальная терапия данным больным проводилась с применением антибактериальных препаратов более широкого спектра действия. Пациенты группы сравнения получали антибактериальную терапию эмпирически. Для оценки микробиологического спектра при остром холецистите у 74 больных ретроспективной подгруппы содержимое желчного пузыря, полученное при его пункции или дренировании, было подвергнуто микробиологическому исследованию. Исследование производилось в лицензированной лаборатории Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского (заведующая лабораторией докт. биол. наук Ульянова О.В.). Пункционный материал забирался в стерильный шприц с соблюдением всех правил асептики. В течение 10 минут пунктат из стерильного шприца засеивали в бульон-накопитель. Засеянный бульон инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение двух суток для накопления бактериальной ассоциации.

По истечении двух суток полученный материал исследовали диско-диффузным методом. Использовали диски, пропитанные сульперазоном, цефтриаксоном, амикацином, ампициллином, левомицетином и гентамицином. Исследования проводили *in vitro* диско-диффузным методом, используя питательную среду АГВ (Оболensk, Россия). Аналогичное исследование с выделением микробной культуры и определением ее чувствительности к антибиотикам выполняли и у 163 оперированных пациентов.

На фоне проводимого лечения фиксировали сроки купирования основных признаков ССВР, клиническое течение отдаленного периода.

Результаты исследования и их обсуждение

Микробиологическая характеристика желчи больных основной и группы сопоставления была практически идентична, поэтому мы представляем суммарные результаты

В нашем исследовании 70% посевов были стерильными и только в 30% отмечен рост флоры – чаще всего *E.coli*. Лишь в одном случае высеян *St. aureus* и в четырех случаях *St. epidermidis*; в трех из них в ассоциации с *E.coli*. Таким образом, возможно предполагать, что острый холецистит начинается как асептический процесс с развитием асептического некроза стенки пузыря в условиях пузырной гипертензии с последующим инфицированием при затянувшемся приступе. С учетом преобладания *E.coli*, а также ввиду отсутствия в подавляющем большинстве исследований бактериального роста, что рассматривается нами как анаэробный характер, подтверждается эндогенный путь инфицирования транслокацией кишечной флоры. Исследование чувствительности микроорганизмов к антибиотикам показало их высокую резистентность к антибактериальным препаратам (табл. 1).

Таблица 1

Чувствительность исследуемых проб к антибактериальным препаратам

Препарат	Устойчивые (%)	Умеренно чувствительные (%)	Чувствительные (%)
Сульперазон	21,05	15,79	63,16
Амикацин	26,32	10,52	63,16
Ампициллин	42,11	21,05	36,84
Цефтриаксон	36,84	15,79	47,37
Гентамицин	31,58	—	68,42
Левомицетин	47,37	10,53	42,10

Как видно из представленных результатов, наибольшую чувствительность в опытах *in vitro* показало применение гентамицина, сульперазона и амикацина; худшие результаты дало использование цефтриаксона; умеренную чувствительность показали пробы к левомицетину и ампицил-

лину. Ни к одному из антибиотиков флора не была чувствительна более чем на 70%. Данные результаты можно считать закономерными, поскольку каждый третий пациент имел в анамнезе госпитализацию по поводу острого холецистита, а практически каждый третий не госпитализировавшийся

ранее больной самостоятельно бесконтрольно применял антибактериальные препараты (в первую очередь цiproфлоксацин и цефтриаксон). Что и обуславливает развитие столь высокой частоты резистентности к антибактериальным препаратам.

С учетом полученных результатов бактериологического исследования антибактериальная терапия в ретроспективной подгруппе и группе сопоставления включала обязательное использование метронидозола до 1,5–2 г в сутки.

Ввиду высокой антибиотикорезистентности в проспективной подгруппе основной группы нами скорректирована антибактериальная терапия в пользу применения препаратов выбора поколения, карбопенемов (10 больных), защищенных уреидопенициллинов и карбоксипенициллинов (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат – 18 и 11 больных соответственно).

На фоне проводимого лечения фиксировали сроки купирования основных признаков ССВР (табл. 2).

Таблица 2

Сроки купирования проявлений ССВР в группах

Симптом ССВР, срок купирования, сутки	Группа больных, n		
	сопоставления, 79	основная, ретроспективная подгруппа, 74	основная, проспективная подгруппа, 39
Тахикардия	2,8 ± 0,71*	3,2 ± 1,24	1,62 ± 0,55
Фебрильная лихорадка	5,7 ± 1,37*	2,86 ± 1,22*	1,47 ± 0,15
Лейкоцитоз	3,84 ± 0,77*	2,4 ± 0,82*	1,84 ± 0,27

Примечание. * – значения достоверны по отношению к проспективной группе.

Так, лейкоцитоз в проспективной подгруппе больных перестал регистрироваться уже на 2-е сутки с момента начала лечения, восстановление сердечного ритма (ряд больных имел исходную тахикардию) в течение первых суток, фебрильная температура также не фиксировалась с конца 2 суток лечения. В группе больных, лечившихся по стандартной комплексной схеме, явления ССВР купировались в среднем на 1,46 суток позднее.

В группе сопоставления, когда деблокирование желчного пузыря удалось успешно осуществить в течение 1-х суток, отмечали лейкоцитоз, в среднем до 4 суток, температурные «свечки» до 6 суток.

Таким образом, ОХ сопровождается выраженным ССВР, что у больных старческого и пожилого возраста утяжеляет течение сопутствующей патологии. Мощная антибактериальная терапия с использованием препаратов резерва в комплексе с миниинвазивными декомпрессионными методиками позволяет максимально нивелировать явления системного воспаления в ранние сроки с момента заболевания и ускоряет выздоровление. Вопрос изучения патогенетических механизмов, обуславливающих подобное течение болезни, требует дальнейшего изучения, кроме того, требует исследования качества жизни больных после диapedвических методов лечения, необходим поиск возможностей улучшения отдаленных результатов холецистэктомии в группе пожилых и старых больных.

Список литературы

1. Брискин Б.С., Ломидзе О.В. // Клиническая геронтология – 2008. – № 4. – Т. 14. – С. 30–33.
2. Дибиров М.Д. и др. // Современные подходы к комплексному лечению билиарного панкреонекроза. Неотложная медицинская помощь – 2014. – № 14. – С. 17–19.

3. Курбанов К.М., Даминова Н.М., Шарипов Х.Ю. Эндотелиальная недостаточность при послеоперационном желчном перитоните // Анналы хирургии. – 2008. – № 3. – С. 66–69.

4. Рыбачков В.В., Кабанов Е.Н., Лими́на М.И. Острый холецистит у больных старческого возраста // Клиническая геронтология – 2008. – № 4. – Т. 14. – С. 57–61.

5. Чудных С.М., Кулезнева Ю.В., Штильман М.И.3, Сидорук А.А., Артюхов А.А. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2012. – № 4. – С. 51–58.

6. Cha BH, Song HH, Kim YN, et al. Percutaneous Cholecystostomy Is Appropriate as Definitive Treatment for Acute Cholecystitis in Critically Ill Patients: A Single Center, Cross-sectional Study. // Korean J Gastroenterol. – 2014. – № 1. – P. 32–38.

7. Forssmann K., Singer M.V. Acute cholecystitis-conservative therapy. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1999. Aug. 877–879.

References

1. Briskin B.S., Lomidze O.V. // Klinicheskaja gerontologija 2008. no. 4. T. 14. S. 30–33.

2. Dibiror M.D. i dr. // Sovremennye podhody k kompleksnomu lecheniju biliarnogo pankreonekroza. Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh' 2014. no. 14. pp. 17–19.

3. Kurbonov K.M., Daminova N.M., Sharipov H.Ju. Jendotelial'naja nedostatochnost' pri posleoperacionnom zhelchnom peritonite // Annaly hirurgii. 2008. no. 3. S. 66–69.

4. Rybachkov V.V., Kabanov E.N., Limina M.I. Ostryj holecistit u bol'nyh starcheskogo vozrasta // Klinicheskaja gerontologija 2008. no. 4. T. 14. pp. 57–61.

5. Chudnyh S.M., Kulezneva Ju.V., Shtil'man M.I.3, Sidoruk A.A., Artjuhov A.A. // Diagnosticheskaja i intervencionnaja radiologija. 2012. no. 4. pp. 51–58.

6. Cha BH, Song HH, Kim YN, et al. Percutaneous Cholecystostomy Is Appropriate as Definitive Treatment for Acute Cholecystitis in Critically Ill Patients: A Single Center, Cross-sectional Study. // Korean J Gastroenterol. 2014. no. 1. pp. 32–38.

7. Forssmann K., Singer M.V. Acute cholecystitis-conservative therapy. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1999. Aug. 877–879.

Рецензенты:

Фёдоров В.Э., д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Громов М.С., д.м.н., профессор, генеральный директор ООО «Частная клиника № 1», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 616-005.6: 57.089.6

МАКРОФАГИ СО СВЕЧЕНИЕМ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК С ТРАНСФИЦИРОВАННЫМ ГЕНОМ ФЛЮОРЕСЦИРУЮЩЕГО БЕЛКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Майбородин И.В., Матвеева В.А., Маслов Р.В., Оноприенко Н.В.,
Кузнецова И.В., Частикин Г.А.

*Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, e-mail: imai@mail.ru*

Методами флюоресцентной световой микроскопии изучали реакции регионарных лимфатических узлов крыс, обусловленные имплантацией аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костномозгового происхождения (АММСККП) для ускорения регенерации дефекта кости нижней челюсти. После внедрения в участок повреждения кости нижней челюсти полигидроксикапраната с адсорбированными АММСККП с трансфицированным геном GFP в лимфоидных узелках субмандибулярных лимфатических узлов появляются многочисленные крупные макрофаги с множеством овальных светящихся включений в цитоплазме. Численность таких макрофагов нарастает в течение 2 недель после операции, а далее начинает уменьшаться. Видимо, введенные таким способом АММСККП частично поглощаются макрофагами. При разрушении структур, сформированных из АММСККП, детрит также фагоцитируется макрофагами. В том и другом случае эти макрофаги оказываются в герминативных центрах лимфоидных узелков лимфатических узлов, где не исключена инициация иммунитета против ДНК и белка GFP.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, лимфатические узлы, макрофаги, флюоресценция макрофагов

THE MACROPHAGES WITH THE LUMINESCENCE IN LYMPH NODES AFTER INTRODUCTION OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS WITH THE TRANSFECTED GENE OF GREEN FLUORESCING PROTEIN IN EXPERIMENT

Mayborodin I.V., Matveeva V.A., Maslov R.V., Onoprienko N.V.,
Kuznetsova I.V., Chastikin G.A.

*The Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine,
The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, e-mail: imai@mail.ru*

The reactions of rat regional lymph nodes, caused by implantation of the autologous multipotent mesenchymal stromal cells of a bone marrow origin (AMMSCBM) for acceleration of bone defect regeneration in bottom jaw experiment were studied by methods of fluorescent light microscopy. After introduction in an injury site of a bottom jaw bone of polyhydroxyalkanoate with adsorbed AMMSCBM with a transfected GFP gene the numerous large macrophages with a set of oval fluorescent inclusions in cytoplasm appear in lymph nodules of submandibular lymph nodes. The number of such macrophages increases within 2 weeks after operation, and further starts decreasing. Probably, entered via such way the AMMSCBM partially are phagocytized by macrophages. At destruction of the structures created from AMMSCBM, debris also are phagocytized by macrophages. In that and other case these macrophages appear in the germinative centers of lymph nodules in lymph nodes where initiation of immunity reactions against DNA and same GFP isn't excluded.

Keywords: multipotent mesenchymal stromal cells, lymph nodes, macrophages, macrophage fluorescence

Несмотря на развитие травматологии и ортопедии, полное восстановление костных тканей является проблемным, поскольку большие дефекты не могут спонтанно заживать. Использование стволовых клеток – это регенеративная биология и восстановительная медицина, являющиеся все более расширяющимися областями исследования с надеждой на успех терапевтических методов лечения ран и травм, на которые невозможно эффективно воздействовать современными хирургическими методами [5, 6].

В научной литературе имеется множество данных об эффективности использования прогениторных клеток (мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костномозгового происхождения (АММСККП)),

в стоматологии, травматологии и хирургии [1, 5]. Однако полностью отсутствуют результаты исследования лимфатических узлов после указанных способов воздействия на репаративную регенерацию костной ткани, тогда как именно эти органы являются маркером выраженности воспалительного процесса в регионе, по их изменениям можно точно оценивать результативность проведения тех или иных лечебных мероприятий, предсказывать развитие многих осложнений, а значит, и успешно принимать меры по их профилактике.

В связи с вышеизложенным была определена **цель исследования**: Установить реакции регионарных лимфатических узлов крыс, обусловленные имплантацией АММСККП в регионе лимфосбора.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на самцах крыс инбредной линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г.; Приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13 ноября 1984 г.). На каждую точку исследования было использовано не менее 6 крыс (от 6 до 12 особей, всего 62 животных).

Получение и культивирование АММСККП, а также их физические, морфологические, фенотипические признаки и дифференцировочный потенциал соответствовал описанным нами ранее [3, 4]. АММСККП 2 пассажа трансфицировали ДНК плазмиды pEGFP-N1. Подробный протокол трансфекции и способы оценки экспрессии введенного гена GFP в АММСККП изложены в наших более ранних работах [4].

ПГА (сополимер из 85 % полигидроксibuтирата и 15 % гидроксивалериата) в виде матриц холодного прессования (авторское название) диаметром и высотой 2 мм был предоставлен для исследования Институтом биофизики СО РАН (г. Красноярск). Полимер до адсорбции АММСККП стерилизовали замоченными в забуференном физиологическом растворе для культур клеток в автоклаве при 120 °С, давлении в 1 атмосферу в течение 20 минут. Непосредственно перед внедрением приготовленный для имплантации фрагмент ПГА для пассивной адсорбции клеток погружали в суспензию АММСККП в культуральной среде ($1 \cdot 10^6$ клеток в 1 мл суспензии) на 2 часа.

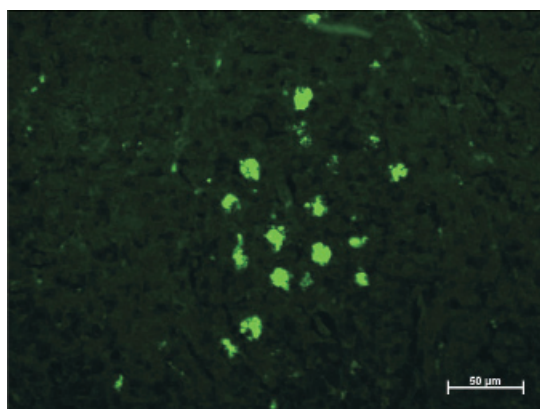
Модель дефекта костной ткани в эксперименте [2, 3]. Под общим ингаляционным эфирным наркозом, в условиях чистой операционной, при соблюдении правил асептики и антисептики, после обработки кожи спиртом скальпелем производили разрез кожи длиной 1,5–2 см по нижнему краю нижней челюсти.

Тупым способом при помощи распатора отслаивали жевательную мышцу и обнажали поверхность кости нижней челюсти в области ее угла. Стоматологическим бором делали круглое отверстие диаметром 2 мм в кости угла нижней челюсти, с полостью рта дефект кости не сообщался. После внедрения ПГА с адсорбированными АММСККП или без клеток (контроль) послойно ушивали рану викрилом.

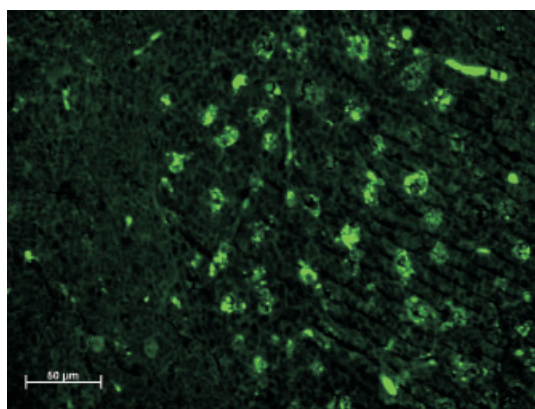
Спустя 1, 2, 3, 4 и 5 недель после операции субмандибулярные (регионарные к месту применения АММСККП) лимфатические узлы фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 24 часов, обезжизивали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Неокрашенные срезы толщиной 5–7 мкм изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз в режиме люминесценции с фильтром Alexa 488.

Результаты исследования и их обсуждение

Через 1 неделю после имплантации ПГА с адсорбированными АММСККП в дефект нижнечелюстной кости в регионарных (субмандибулярных) лимфатических узлах при исследовании в отраженном ультрафиолетовом свете были найдены овальные скопления ярко светящихся клеток. Эти клетки были очень крупными, до 20 мкм в диаметре, и такие клетки располагались в лимфоидных узелках. Во флуоресцирующих клетках светилась не вся цитоплазма, а разные по размерам овальные гранулы, то есть клетка представляла собой скопление ярко светящихся частиц с четкими ровными краями. Размер этих гранул достигал 10 мкм. Иногда было видно темное овальное ядро (рис. 1, а).



а



б

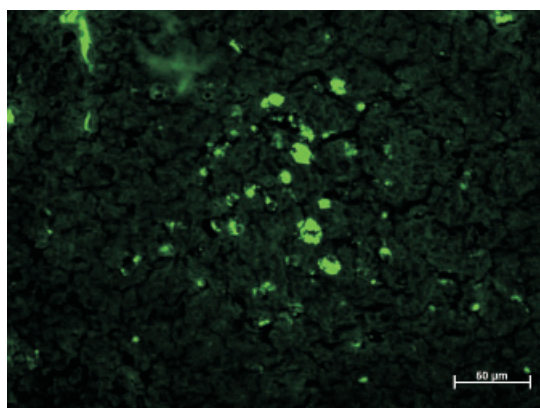
Рис. 1. Субмандибулярные лимфатические узлы крыс через 1 и 2 недели после имплантации ПГА с адсорбированными АММСККП с трансфицированным геном GFP в дефект кости нижней челюсти. Неокрашенные срезы в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488: а – через 1 неделю после операции в корковом веществе присутствуют овальные скопления ярко светящихся крупных клеток, которые достигают в размере 20 мкм. В их цитоплазме содержатся разные по размерам флуоресцирующие гранулы размером до 10 мкм, иногда видно темное овальное ядро; б – обширные скопления из крупных специфически светящихся клеток расположены в паренхиме коркового вещества спустя 2 недели после имплантации. Ткань овального скопления отличается по плотности и фоновой окраске от окружающих тканей и имеет четкую границу. Кроме того ярко светятся эритроциты во внутриузловых капиллярах

Спустя 2 недели после применения ПГА с АММСККП для воздействия на репарацию поврежденной нижней челюсти в лимфатических узлах количество крупных специфически светящихся клеток увеличилось. Причем увеличилось как число овальных скоплений таких объектов, так и число клеток в них. По-прежнему в таких клетках светилась не вся цитоплазма, а множество различных по размерам гранул (рис. 1, б).

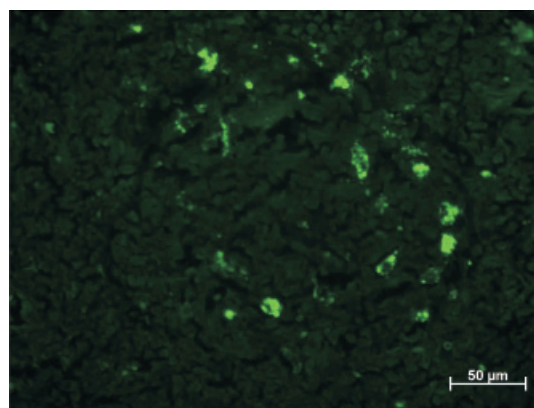
К следующему сроку наблюдения, к 3-й неделе, площадь скоплений крупных светящихся клеток значительно уменьшилась, также сократилось и количество кле-

точных элементов в них. Но вместе с этим резко возросло число флюоресцирующих клеток, расположенных поодиночке в структурах лимфатических узлов (рис. 2, а).

Этот процесс сокращения размеров скоплений светящихся клеток и числа самих объектов со свечением в них прогрессировал и на 4 и 5 неделях. К этому времени можно отметить неравномерное расположение крупных светящихся клеток в лимфоидных узелках, а выстраивание таких объектов по периферии узелков. Также следует обратить внимание на постепенное уменьшение количества светящихся гранул в указанных крупных клетках (рис. 2, б).



а



б

Рис. 2. Субмандибулярные лимфатические узлы крыс спустя 3 и 4 недели после внедрения ПГА с адсорбированными АММСККП с трансфицированным геном GFP в мандибулярный дефект. Неокрашенные срезы в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488:

а – к 3 неделе после имплантации площадь скоплений и число самих светящихся клеток в них значительно уменьшились;

б – на 4 неделе в единичных скоплениях только по периферии содержится небольшое число крупных клеток с различными по размерам флюоресцирующими гранулами

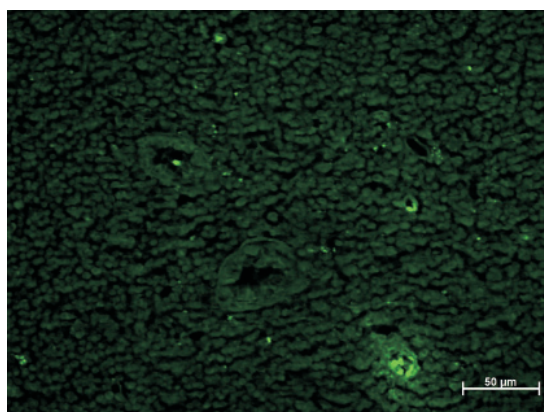


Рис. 3. Поднижнечелюстной лимфатический узел на 3 неделе после внедрения ПГА без АММСККП в участок повреждения нижнечелюстной кости в эксперименте. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488. Все флюоресцирующие клетки являются эритроцитами, расположенными во внутриузловых сосудах

На рис. 1, 2 четко видно, что ткань овальных скоплений светящихся клеток отличается по плотности и фоновой окраске от окружающих тканей и имеет четкую границу.

Кроме этого, на этих же рис. 1, 2 хорошо видна флюоресценция эритроцитов в сосудах, проходящих рядом со скоплением крупных светящихся клеток и внутри его. Эритроциты, согласно литературным данным, обладают аутофлюоресценцией [8].

В лимфатических узлах животных после применения ПГА без АММСККП светящиеся объекты отсутствовали как поодиночке, так и скоплениями. Иногда были видны единичные небольшие светящиеся объекты (клетки), но это были обладающие аутофлюоресценцией эритроциты во внутриузловых сосудах [8] (рис. 3).

В течение 5 недель после имплантации ПГА с адсорбированными АММСККП с трансфицированным геном GFP в дефект

кости нижней челюсти в субмандибулярных лимфатических узлах присутствовали овальные скопления ярко светящихся клеток. Эти клетки были очень крупными, до 20 мкм в диаметре.

Такие клетки с флюоресценцией располагались в лимфоидных узелках, в пользу чего свидетельствует то, что на некоторых препаратах четко видны различия в плотности тканей между скоплениями светящихся клеток и вокруг них, и то, что такие скопления имеют шаровидную форму и расположены только в корковом веществе недалеко от капсулы, то есть в корковом плато, а не в паракорткесе и не среди мозговых синусов в мязотных тяжах.

Скорее всего, светящиеся клетки в лимфатических узлах являются макрофагами. Такое заключение сделано на основании нескольких причин:

1. Размер клеток. Только очень немногие клетки могут превышать по размеру 20 мкм, и среди таких клеточных элементов – макрофаги.

2. Наличие множества разнокалиберных включений, которые, скорее всего, являются лизосомами.

3. Неправильная форма клеток.

4. Расположение в лимфатических узлах. В лимфатических узлах макрофагов очень много в герминативных центрах лимфоидных узелков, куда они представляют антигены для осуществления иммунных функций и где они фагоцитируют и лизируют клетки с признаками деструктивных изменений, множество которых образуется при делении и дифференцировке В-лимфоцитов.

В таком случае светящиеся разнокалиберные гранулы в макрофагах являются лизосомами с поглощенным флюоресцентным материалом.

Можно сделать предположение, что такие крупные светящиеся клетки в лимфатических узлах являются не просто макрофагами, а макрофагами, которые фагоцитировали введенные АММСККП или структуры, сформированные из таких клеток. В научной литературе имеются данные, указывающие на возможность флюоресценции макрофагов за счет свечения фагоцитированного и метаболизированного материала в их гранулах [7].

Вместе с лимфой в лимфатические узлы поступает и часть введенных АММСККП, тем более, что не все они жизнеспособны. В узлах макрофаги поглощают антигенный материал и, видимо, попавшие туда АММСККП вместе со светящимся белком GFP и их фрагменты. В таких случаях лизосомы макрофагов, в которых находится флю-

оресцентный белок, могут светиться в отраженном свете так же, как и сами АММСККП с трансфицированным геном GFP.

Таким образом, не исключено создание иммунной защиты против введенных АММСККП с трансфицированным геном GFP или самого светящегося белка. Не исключено, что после повторного введения клеток с трансфицированным геном GFP такие клеточные элементы будут очень быстро уничтожаться системой иммунитета и из них не будет формироваться никаких структур.

Постепенно введенные АММСККП замещаются собственными клетками и структурами. Вследствие того, что структур, построенных из имплантированных АММСККП, становится все меньше, в лимфатических узлах сокращается количество светящихся макрофагов, содержание светящихся гранул в них и интенсивность свечения.

Заключение

После внедрения в участок повреждения кости нижней челюсти ПГА с адсорбированными АММСККП с трансфицированным геном GFP в лимфоидных узелках регионарных лимфатических узлов появляются многочисленные крупные макрофаги с множеством овальных светящихся включений в цитоплазме. Численность таких макрофагов нарастает в течение 2 недель после операции, а далее начинает уменьшаться. Видимо, введенные таким способом АММСККП частично поглощаются макрофагами. При разрушении структур, сформированных из АММСККП, детрит также фагоцитируется макрофагами. В том и другом случае эти макрофаги оказываются в герминативных центрах лимфоидных узелков лимфатических узлов, где не исключена инициация иммунитета против ДНК и белка GFP.

Список литературы

1. Воложин А.И., Васильев А.Ю., Мальгинов Н.Н. и др. Использование мезенхимальных стволовых клеток для активизации репаративных процессов костной ткани челюсти в эксперименте // *Стоматология*. – 2010. – Т. 89. – № 1. – С. 10–14.
2. Майбородин И.В., Колесников И.С., Шевела А.И. и др. Влияние фибринового сгустка при повреждении кости нижней челюсти в эксперименте // *Стоматология*. – 2011. – Т. 90. – № 4. – С. 9–12.
3. Майбородин И.В., Матвеева В.А., Колесников И.С. и др. Регенерация поврежденной кости нижней челюсти крыс после использования аутологических стромальных стволовых клеток костномозгового происхождения, адсорбированных на фибриновом сгустке // *Морфология*. – 2011. – Т. 140. – № 6. – С. 79–85.
4. Майбородин И.В., Шевела А.И., Морозов В.В. и др. Особенности ангиогенеза после имплантации пленок из полигидроксикапеллата с адсорбированными мультипотент-

ными стромальными стволовыми клетками костномозгового происхождения // Морфология. – 2013. – Т. 143. – № 1. – С. 41–47.

5. Chanda D., Kumar S., Ponnazhagan S. Therapeutic potential of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells in diseases of the skeleton // J. Cell. Biochem. – 2010. – Vol. 111. – № 2. – P. 249–257.

6. Galle J., Bader A., Hepp P. et al. Mesenchymal stem cells in cartilage repair: state of the art and methods to monitor cell growth, differentiation and cartilage regeneration // Curr. Med. Chem. – 2010. – Vol. 17. – № 21. – P. 2274–2291.

7. Lei L., Tzekov R., Tang S., Kaushal S. Accumulation and autofluorescence of phagocytized rod outer segment material in macrophages and microglial cells // Mol. Vis. – 2012. – Vol. 18. – P. 103–113.

8. Watson J. Suppressing autofluorescence of erythrocytes // Biotech. Histochem. – 2011. – Vol. 86. – № 3. – P. 207.

References

1. Volozhin A.I., Vasil'ev A.Ju., Mal'ginov N.N. i dr. Ispol'zovanie mezenhimal'nyh stvolovyh kletok dlja aktivizacii reparativnyh processov kostnoj tkani cheljusti v jeksperimente // Stomatologija. 2010. T. 89. no. 1. pp. 10–14.

2. Majborodin I.V., Kolesnikov I.S., Shevela A.I. i dr. Vlijanie fibrinovogo sgustka pri povrezhdenii kosti nizhnej cheljusti v jeksperimente // Stomatologija. 2011. T. 90. no. 4. pp. 9–12.

3. Majborodin I.V., Matveeva V.A., Kolesnikov I.S. i dr. Regeneracija povrezhdennoj kosti nizhnej cheljusti kryс posle ispol'zovanija autologichnyh stromal'nyh stvolovyh kletok kostnomozgovogo proishozhdenija, adsorbirovannyh na fibrinovom sgustke // Morfologija. 2011. T. 140. no. 6. pp. 79–85.

4. Majborodin I.V., Shevela A.I., Morozov V.V. i dr. Oso-
bennosti angiogeneza posle im-plantacii plenok iz poligidroksi-

alkanoata s adsorbirovannyimi mul'tipotentnymi stromal'nyimi stvolovymi kletkami kostnomozgovogo proishozhdenija // Morfologija. 2013. T. 143. no. 1. pp. 41–47.

5. Chanda D., Kumar S., Ponnazhagan S. Therapeutic potential of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells in diseases of the skeleton. // J. Cell. Biochem. 2010. Vol. 111. no. 2. pp. 249–257.

6. Galle J., Bader A., Hepp P. et al. Mesenchymal stem cells in cartilage repair: state of the art and methods to monitor cell growth, differentiation and cartilage regeneration // Curr. Med. Chem. 2010. Vol. 17. no. 21. pp. 2274–2291.

7. Lei L., Tzekov R., Tang S., Kaushal S. Accumulation and autofluorescence of phagocytized rod outer segment material in macrophages and microglial cells // Mol. Vis. 2012. Vol. 18. pp. 103–113.

8. Watson J. Suppressing autofluorescence of erythrocytes // Biotech. Histochem. 2011. Vol. 86. no. 3. pp. 207.

Рецензенты:

Склянов Ю.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Новосибирск;

Талалаев С.В., д.м.н., заведующий кафедрой гистологии, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616.149.27:616.37-002

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ АЛКОГОЛЬНОГО И БИЛИАРНОГО ГЕНЕЗА

Малахова О.С., Голубев А.Г., Мосина Л.М., Давыдкин В.И.,
Вилков А.В., Матвеева Л.В., Казаков Р.Р.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,
Саранск, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

Повышение частоты заболеваемости острым панкреатитом началось во второй половине прошлого столетия и до сих пор имеет устойчивую тенденцию к росту. Гемодинамические нарушения появляются уже на ранних стадиях заболевания. Целью работы явилось изучение особенностей портального кровотока у больных острым панкреатитом путем применения ультразвуковой доплерографии. В группу исследования вошли 56 больных острым панкреатитом, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ РМ РКБ № 4 г. Саранска. Всем пациентам проводилось УЗИ-исследование на аппарате Toshiba Aplio. При алкогольном генезе острого панкреатита на всем протяжении наблюдения отмечаются выраженные гемодинамические расстройства в системе воротной вены, что сопровождается изменением линейной и объемной скорости кровотока. Линейная и объемная скорости кровотока восстанавливаются при отечной форме острого панкреатита к 12 суткам наблюдения. При панкреонекрозе нормализации показателей кровотока не наблюдается.

Ключевые слова: острый панкреатит, портальный кровоток, объемный кровоток, линейный кровоток, индекс гиперемии

HEMODYNAMIC CHANGES IN THE PORTAL VEIN IN ACUTE PANCREATITIS OF ALCOHOLIC AND BILIARY GENESIS

Malakhova O.S., Golubev A.G., Mosina L.M., Davydkin V.I., Vilkov A.V.,
Matveeva L.V., Kazakov R.R.

Mordovian State Medical University n.a. N.P. Ogarevsky, Saransk, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

Increase of frequency of incidence by the sharp pancreatitis (SP) began in the second half of last century and still having steady tendency to growth. Hemodynamic violations appear already at early stages of a disease. The purpose of work was studying of features of a portal blood-groove at patients with sharp pancreatitis with a way of application of an ultrasonic dopplerography. The group of research included 56 patients with sharp pancreatitis being on hospitalization GBUZ RM RKB № 4 of Saransk. All patients were researched at the Toshiba Aplio device. The hemodynamic frustration in system of a vena portae are expressed at alcoholic genesis of sharp pancreatitis throughout supervision that is accompanied by change of linear and volume speed of a blood-groove are noted. Linear and volume speeds of a blood-groove are restored at the sharp pancreatitis edematous form by 12 days of supervision. At pancreanecrosis normalization of indicators of a blood-groove it isn't observed.

Keywords: sharp pancreatitis, portal blood-groove, volume blood-groove, linear blood-groove, hyperemia index

Повышение частоты заболеваемости острым панкреатитом (ОП) началось во второй половине прошлого столетия и до сих пор имеет устойчивую тенденцию к росту. Трудоспособный возраст, длительность лечения и большие экономические затраты на его проведение, показатели летальности (до 20–45%) свидетельствуют о высокой социальной, медицинской и экономической значимости данного заболевания [1]. Известно, что при остром панкреатите страдает микроциркуляция и системная гемодинамика [5, 7]. Гемодинамические нарушения появляются уже на ранних стадиях заболевания и характеризуются возрастанием общего сосудистого сопротивления, снижением объема циркулирующей крови, уменьшением центрального венозного давления и нарушениями микроциркуляции [4, 6].

Использование импульсно-волновой доплерографии позволяет определять линейные скорости кровотока, индекс резистентности, косвенно судить об общем периферическом

сопротивлении в сосудах поджелудочной железы [2, 3]. Однако не разработана общепринятая методика ультразвуковой ангиографии портального кровотока, значения количественных показателей портальной гемодинамики различаются у разных авторов, до конца не определено место ультразвуковой ангиографии в диагностическом алгоритме обследования таких больных. Отсутствуют точные данные о динамическом изменении портального кровотока при прогрессировании патологического процесса.

Все вышеизложенное обосновывает актуальность проблемы и предопределяет цели и задачи нашего исследования.

Целью работы явилось изучение особенностей портального кровотока у больных острым панкреатитом путем применения ультразвуковой доплерографии.

Материалы и методы исследования

В группу исследования вошли 56 больных острым панкреатитом, находившихся на стационарном

лечении в ГБУЗ РМ РКБ № 4 г. Саранска. Пациенты были разделены в зависимости от этиологии, вызвавшей ОП на 2 группы: пациенты с ОП алкогольного и пациенты с ОП неалкогольного (холелитиаз и холедохолитиаз) генеза. В группу с алкогольным генезом ОП были включены 16 пациентов. Среди них мужчины составили 21,42% (16 человек), женщины 7,14% (4 человека). В группу пациентов неалкогольного (билиарного) генеза были включены 40 человек, среди них мужчины составили 32,13% (18 человек), женщины 39,27% (22 человека).

Всем пациентам проводилось УЗИ-исследование на аппарате Toshiba Aplio с определением размеров правой доли печени, поджелудочной железы, оценки формы процесса, линейного и объемного кровотока в селезеночной и воротной венах и измерением индекса гиперемии на 1, 3, 6, 9 и 12 сутки.

ИГ – это отношение площади поперечного сечения воротной вены к средней линейной скорости кровотока в ней.

$$\text{ИГ} = \text{ПС}_{\text{ВВ}} / \text{ЛСК}_{\text{ВВ}} \text{ (см} \cdot \text{с)},$$

где $\text{ПС}_{\text{ВВ}}$ – площадь сечения воротной вены, см^2 ; $\text{ЛСК}_{\text{ВВ}}$ – линейная скорость кровотока в воротной вене, см/с .

В норме составляет $0,03 \pm 0,01 \text{ см} \cdot \text{с}$. При циррозе печени и при идиопатической портальной гипертензии индекс гиперемии достоверно увеличивается [8].

Критерием включения пациентов в исследование послужило наличие установленного диагноза ОП, возраст от 20 до 70 лет. Критериями исключения служили: цирроз печени, злокачественные или доброкачественные новообразования печени.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении портального кровотока у больных ОП нами были выявлены следующие изменения. При алкогольном панкреонекрозе отмечалось достоверное увеличение диаметра воротной вены с момента поступления в стационар – $14,33 \pm 0,57 \text{ мм}$ (119,41%), которое сохранялось в течение всего периода наблюдения. Это отражало полисистемность поражения при ОП. При панкреонекрозе неалкогольного генеза наблюдалось достоверное увеличение диаметра воротной вены на 6 сутки до $14,50 \pm 1,52 \text{ мм}$ (120,83%), а к 12 суткам размер диаметра снижался до нормальных значений – $12,28 \pm 0,98 \text{ мм}$ (102,33%). При отечной форме ОП алкогольного генеза так же отмечалось увеличение диаметра воротной вены, причем достоверно к 9 суткам до $13,73 \pm 2,01 \text{ мм}$ (110,66%). У больных отечной формой ОП неалкогольного генеза диаметр воротной вены только на 1 сутки был достоверно повышен и составлял $14,16 \pm 1,48 \text{ мм}$ (118,00%), а с 9 суток отмечалось его снижение ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов с отечной формой ОП алкогольного генеза (табл. 1).

Таблица 1

Диаметр воротной и селезеночной вен в динамике

Сроки наблюдения	Диаметр вены (мм)	Панкреонекроз		Отечная форма	
		Алкогольного генеза	Неалкогольного генеза	Алкогольного генеза	Неалкогольного генеза
1 сутки	Воротная	$14,33 \pm 0,57 *$	$11,83 \pm 0,76 \#$	$12,13 \pm 1,61$	$14,16 \pm 2,48 \#*$
	Селезеночная	$6,76 \pm 0,68$	$6,8 \pm 0,59$	$8,00 \pm 1,00$	$8,6 \pm 2,07$
3 сутки	Воротная	$14,47 \pm 1,03 *$	$12,48 \pm 0,97 \#$	$13,16 \pm 1,25$	$11,26 \pm 0,64$
	Селезеночная	$6,98 \pm 0,83$	$6,42 \pm 0,47$	$7,50 \pm 1,51$	$8,33 \pm 1,52$
6 сутки	Воротная	$15,06 \pm 2,10 *$	$14,50 \pm 1,52 *$	$13,00 \pm 1,41$	$12,51 \pm 1,73$
	Селезеночная	$7,13 \pm 0,98$	$5,56 \pm 0,52 \#$	$6,98 \pm 0,82$	$7,81 \pm 0,72$
9 сутки	Воротная	$14,16 \pm 2,02 *$	$13,12 \pm 1,33$	$13,73 \pm 2,01 *$	$10,86 \pm 0,83 \#$
	Селезеночная	$5,33 \pm 0,31$	$5,65 \pm 0,28$	$7,37 \pm 1,02$	$6,92 \pm 0,52$
12 сутки	Воротная	$14,33 \pm 0,84 *$	$12,28 \pm 0,98 \#$	$13,10 \pm 1,15$	$10,18 \pm 0,25 \#$
	Селезеночная	$5,82 \pm 0,43$	$5,90 \pm 0,31$	$6,12 \pm 0,81$	$6,45 \pm 0,45$

Примечания: * – достоверность значений от нормы при $p < 0,05$; # – достоверность значений 2 группы пациентов от данных 1 группы при $p < 0,05$.

Исследование размеров диаметра селезеночной вены показало, что при ОП независимо от причины возникновения, выявлялась тенденция к уменьшению ее диаметра.

При панкреонекрозе как алкогольного, так и неалкогольного генеза диаметр селезеночной вены был в пределах нормы с 1 суток наблюдения и не превышал верхней границы нормы – $6,80 \pm 0,59 \text{ мм}$ (85,00%).

К 9 суткам при алкогольной этиологии панкреонекроза диаметр вены имел тенденцию к уменьшению до $5,33 \pm 0,31 \text{ мм}$ (66,62%), а при неалкогольной этиологии к 6 суткам наблюдения – тенденция к уменьшению до $5,56 \pm 0,52 \text{ мм}$ (69,50%). Диаметр селезеночной вены у больных отечной формой ОП алкогольного генеза к 6 суткам снижался до $6,98 \pm 0,82$ (87,40%). При отечной форме

ОП билиарного генеза диаметр селезеночной вены начинал снижаться с 9 суток наблюдения до $7,37 \pm 1,02$ (86,50%) (табл. 1).

Линейный кровоток в воротной вене у больных с панкреонекрозом алкогольного генеза достоверно увеличивался, начиная с 6 суток наблюдения, достигая максимума к 12 суткам – $33,35 \pm 4,95$ см/с (196,17%). При панкреонекрозе неалкогольного генеза линейный кровоток оставался повышенным весь период наблюдения, достигая максимума на 9 сутки – $33,00 \pm 5,38$ см/с (194,11%)

($p < 0,05$). При отечной форме ОП алкогольного генеза линейная скорость кровотока в ВВ была достоверно повышена с первых суток наблюдения и продолжала нарастать к 12 суткам до $29,65 \pm 3,88$ см/с (174,41%). Для больных с отечной формой ОП неалкогольного генеза линейный кровоток повышен с первых суток наблюдения – $23,06 \pm 6,81$ см/с (135,64%) ($p < 0,05$), а с 9 суток отмечалось его снижение, по сравнению с результатами первой группы – $19,29 \pm 3,17$ см/с (113,47%) ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Линейная скорость кровотока воротной и селезеночной вен у больных острым панкреатитом

Сроки наблюдения	Вена	Панкреонекроз		Отечная форма	
	Линейный кровоток (см/с)	Алкогольного генеза	Неалкогольного генеза	Алкогольного генеза	Неалкогольного генеза
1 сутки	воротная	$14,94 \pm 2,58$	$18,25 \pm 4,78 \#$	$21,64 \pm 3,32 *$	$23,06 \pm 6,81 *$
	селезеночная	$11,50 \pm 1,29$	$15,78 \pm 1,94 \#$	$12,76 \pm 1,09$	$20,95 \pm 3,27 \#*$
3 сутки	воротная	$19,00 \pm 3,65$	$21,50 \pm 1,91 *$	$23,70 \pm 2,75 *$	$24,20 \pm 2,38 *$
	селезеночная	$22,16 \pm 2,04 *$	$23,98 \pm 1,98 *$	$27,20 \pm 2,46 *$	$41,00 \pm 3,16 \#*$
6 сутки	воротная	$26,32 \pm 2,26 *$	$28,57 \pm 2,76 *$	$24,56 \pm 3,91 *$	$24,25 \pm 1,50 *$
	селезеночная	$43,06 \pm 6,33 *$	$46,83 \pm 5,76 \#*$	$29,50 \pm 4,58 *$	$59,00 \pm 5,22 \#*$
9 сутки	воротная	$30,82 \pm 4,25 *$	$33,00 \pm 5,38 *$	$27,58 \pm 4,25 *$	$19,29 \pm 3,17 \#$
	селезеночная	$21,16 \pm 2,91 *$	$26,74 \pm 2,79 \#*$	$32,66 \pm 5,53 *$	$58,0 \pm 5,74 \#*$
12 сутки	воротная	$33,35 \pm 4,95 *$	$30,20 \pm 2,38 *$	$29,65 \pm 3,88 *$	$19,62 \pm 3,99 \#*$
	селезеночная	$13,66 \pm 2,16$	$15,34 \pm 3,21$	$23,00 \pm 4,19 *$	$20,50 \pm 2,88 *$

Примечания: * – достоверность значений от нормы при $p < 0,05$; # – достоверность значений 2 группы пациентов от данных 1 группы при $p < 0,05$.

Линейная скорость кровотока в селезеночной вене при панкреонекрозе алкогольной этиологии достоверно повышалась с 3 по 9 сутки наблюдения (максимально на 6 сутки) до $43,06 \pm 6,33$ см/с (287,06%), а затем нормализовалась на 12 сутки – $13,66 \pm 2,16$ см/с (91,06%) ($p < 0,05$). При панкреонекрозе неалкогольного генеза на 1 сутки наблюдения выявлялось увеличение линейной скорости кровотока более выраженное, чем в группе больных панкреонекрозом алкогольного генеза. В последующие сроки наблюдения (с 3 по 9 сутки) отмечалось ее дальнейшее увеличение, достигающее максимума к 6 суткам наблюдения $46,83 \pm 5,76$ см/с (312,2%) ($p < 0,05$) (табл. 2). При отечной форме ОП алкогольного генеза линейный кровоток в селезеночной вене достоверно повышался с 3 по 12 сутки наблюдения, достигая максимума к 9 суткам $32,66 \pm 5,53$ см/с (217,73%). При отечной форме ОП неалкогольного генеза линейная скорость с 1 по 9 сутки была достоверно выше, чем в группе больных отечной формой ОП ал-

когольного генеза, достигала максимума на 6 сутки $59,00 \pm 5,22$ см/с (393,33%) и оставалась повышенной до 12 суток наблюдения $20,50 \pm 2,88$ см/с (136,66%) ($p < 0,05$).

Объемная скорость кровотока ВВ при панкреонекрозе алкогольного генеза и неалкогольного генеза, а также при отечной форме ОП алкогольной этиологии была достоверно повышена весь период наблюдения (рис. 1).

При отечной форме ОП неалкогольной этиологии объемный кровоток был достоверно повышен первые 9 суток наблюдения, а к 12 суткам достоверно снижался до практически нормальных значений $1289,20 \pm 117,57$ мл/мин (107,43%) (рис. 2).

Объемный кровоток в СВ у больных панкреонекрозом алкогольной этиологии в 1 сутки достоверно снижался до $243,50 \pm 36,61$ мл/мин (37,46%), затем возрастал к 6 суткам до $757,00 \pm 46,29$ мл/мин (116,46%) и к 12 суткам вновь снижался до $297,60 \pm 44,11$ мл/мин (45,78%) ($p < 0,05$). При панкреонекрозе неалкогольного генеза

объемный кровоток в СВ был достоверно выше, чем в группе пациентов с панкреонекрозом алкогольного генеза с момен-

та поступления в стационар и до 6 суток, а к 12 суткам снижался до $312,86 \pm 28,55$ ($158,92\%$) (рис. 3).

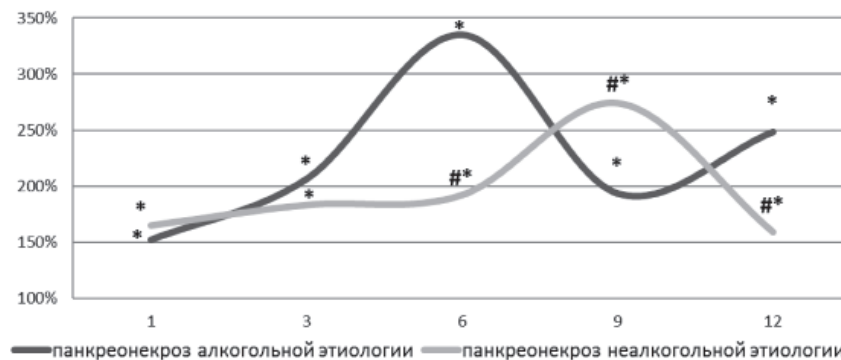


Рис. 1. Объемная скорость кровотока в воротной вене у больных острым панкреатитом.

Примечания: * – достоверность значений от нормы при $p < 0,05$;

– достоверность значений 2 группы пациентов от данных 1 группы при $p < 0,05$

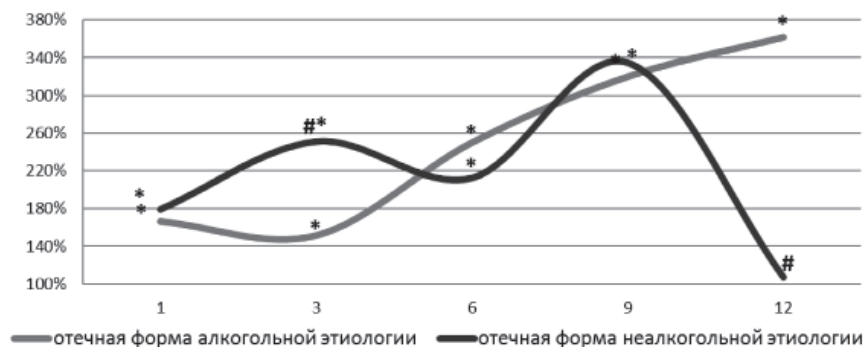


Рис. 2. Объемная скорость кровотока в воротной вене у больных отежной формой острого панкреатита.

Примечания: * – достоверность значений от нормы при $p < 0,05$;

– достоверность значений 2 группы пациентов от данных 1 группы при $p < 0,05$

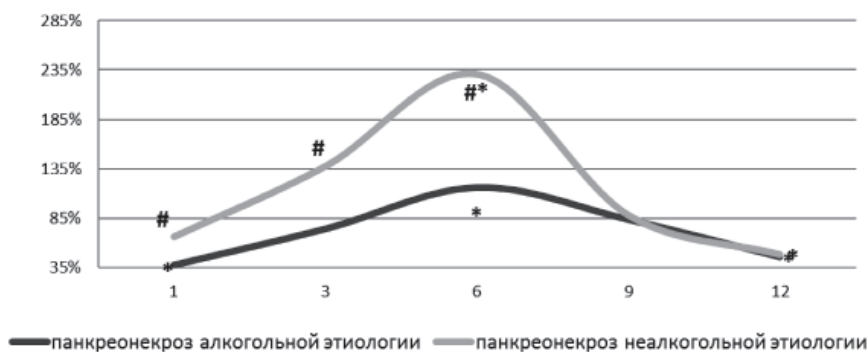


Рис. 3. Объемная скорость кровотока в селезеночной вене у больных ОП.

Примечания: * – достоверность значений от нормы при $p < 0,05$;

– достоверность значений 2 группы пациентов от данных 1 группы при $p < 0,05$

При отежной форме ОП алкогольной этиологии объемный кровоток изменялся так же, как в группе больных с панкреонекрозом, снижаясь к 12 суткам до $449,00 \pm 66,3$ мл/мин ($69,07\%$) ($p < 0,05$).

При отежной форме ОП неалкогольной этиологии объемный кровоток в СВ был достоверно повышен до 9 суток, а к 12 суткам снижался до $365,00 \pm 15,91$ мл/мин ($56,15\%$) (рис. 4).

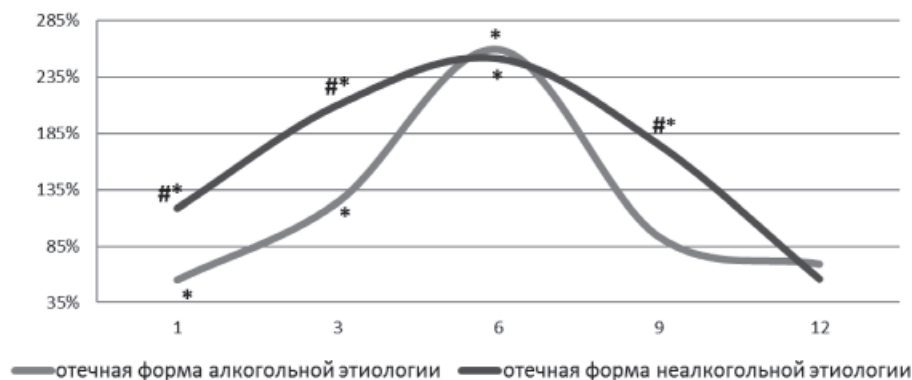


Рис. 4. Объемная скорость кровотока в селезеночной вене у больных острым панкреатитом.

Примечания: * – достоверность значений от нормы при $p < 0,05$;

– достоверность значений 2 группы пациентов от данных 1 группы при $p < 0,05$

При расчетах ИГ у больных с панкреонекрозом алкогольного генеза отмечалось наличие синдрома портальной гипертензии в течение всего периода наблюдения. У больных панкреонекрозом неалкогольного генеза и при отечной форме алкогольного генеза на

12 сутки наблюдения отмечалась нормализация показателей ИГ. У больных отечной формой ОП неалкогольного генеза портальная гипертензия выявлялась на 1 сутки наблюдения с последующим ее купированием к 3 суткам наблюдения (табл. 3).

Таблица 3

Индекс гиперемии у больных острым панкреатитом

ИГ, см·с	Панкреонекроз		Отечная форма	
	Алкольного генеза	Неалкогольного генеза	Алкольного генеза	Неалкогольного генеза
1 сутки	0,107 ± 0,009 *	0,06 ± 0,007 #*	0,054 ± 0,006 *	0,067 ± 0,007 *
3 сутки	0,089 ± 0,013 *	0,058 ± 0,008 #*	0,057 ± 0,009 *	0,041 ± 0,015 #
6 сутки	0,068 ± 0,0111 *	0,057 ± 0,006 #*	0,051 ± 0,013 *	0,046 ± 0,016 #
9 сутки	0,052 ± 0,009 *	0,041 ± 0,007 #*	0,054 ± 0,012 *	0,048 ± 0,016
12 сутки	0,048 ± 0,006 *	0,039 ± 0,005 #	0,045 ± 0,017	0,040 ± 0,016

Примечания: * – достоверность значений от нормы при $p < 0,05$; # – достоверность значений 2 группы пациентов от данных 1 группы при $p < 0,05$.

Заключение

При алкогольном генезе ОП на всем протяжении наблюдения отмечаются выраженные гемодинамические расстройства в системе воротной вены, что сопровождается изменением линейной и объемной скорости кровотока. Увеличение данных значений в *v. porte* и уменьшение в *v. lienalis*, возможно, связано с перераспределением кровотока через селезеночно-желудочные коллатерали. Более стойкие нарушения гемодинамики выявляются при некротической стадии ОП. Наличие синдрома портальной гипертензии подтверждено ростом ИГ, косвенно свидетельствующим о наличии у пациентов с алкогольным генезом ОП структурных изменений паренхимы печени. Неалкогольный (билиарный) генез ОП сопровождается менее выраженными, по сравнению с результатами

пациентов ОП алкогольного генеза, гемодинамическими расстройствами в системе воротной вены. Линейная и объемная скорости кровотока восстанавливаются при отечной форме ОП к 12 суткам наблюдения. При панкреонекрозе нормализации показателей кровотока не наблюдается. Синдром портальной гипертензии, согласно ИГ, на фоне билиарного генеза ОП при отечной форме не развивается, а при некротической форме выражен незначительно и к 9 суткам наблюдения купируется. Данные значения косвенно свидетельствуют о сохранности структурной организации ткани печени и поджелудочной железы.

Таким образом, цветное дуплексное сканирование имеет важное диагностическое значение в раннем выявлении и прогнозировании транзиторной портальной гипертензии у больных ОП.

Список литературы

1. Балныков С.И., Петренко Т.Ф. Прединдикторы высокой вероятности летального исхода у больных с изначально прогнозируемым легким течением панкреонекроза // Хирургия. – 2010. – № 3. – С. 37–40.
2. Ермолов А.С., Дубров Э.А. Комплексная инструментальная диагностика острых хирургических заболеваний органов брюшной полости // Актуальные вопросы неотложной хирургии. – М.: Изд-во НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2007. – С. 21–22.
3. Иванов В.А. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов билипанкреатодуоденальной зоны / В.А. Иванов, В.И. Малярчук. – М.: Камерон, 2004. – 136 с.
4. Канаян А.С. Патологическая анатомия и патогенез панкреатита (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук, – М., 2006. – 37 с.
5. Кузин М.И. Синдром системного ответа на воспаление // Хирургия. – 2006. – № 2. – С. 54–59.
6. Кукош М.В., Петров М.С. Острый деструктивный панкреатит. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2006. – 124 с.
7. Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом // Consilium-Medicum. – 2000. – Т. 2, № 7. – С. 12–16.
8. Хайт Г.Я., Сохач А.Я., Павлюк Н.Н. Ультразвуковое исследование при заболеваниях органов брюшной полости и забрюшинного пространства. – Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2006. – 223 с.

References

1. Balnykov S.I., Petrenko T.F. Prediktory vysokoy veroyatnosti letal'nogo ishoda u bol'nyh s iznachal'no prognoziruemym legkim techeniem pankreonekroza // Hirurgiya. 2010. no. 3. pp. 37–40.
2. Ermolov A.C., Dubrov Je.A. Kompleksnaja instrumental'naja diagnostika ostryh hirurgicheskikh zabol-

evanij organov brjushnoj polosti // V sbornike «Aktual'nye voprosy neotlozhnoj hirurgii» M., izd. NII skoroj pomoshhi im. N.V. Sklifosovskogo, 2007. pp. 21–22.

3. Ivanov V.A. Ul'trazvukovaja diagnostika zabolevanij organov bilipankreatoduodenal'noj zony / V.A. Ivanov, V.I. Maljarchuk. M.: Kameron, 2004. 136 p.

4. Kanajan A.C. Patologicheskaja anatomija i patogenez pankreatita (jeksperimental'noe issledovanie): Avtoref. diss. dokt. med. nauk, M., 2006. 37 p.

5. Kuzin M.I. Sindrom sistemnogo otveta na vospalenie. [Syndrome of the system answer to an inflammation] Surgery. 2006. no. 2. pp. 54–59.

6. Kukosh M.V., Petrov M.S. Ostrij destruktivnyj pankreatit. N.Novgorod: Izd-vo NGMA, 2006. 124 p.

7. Ohlobystin A.V., Ivashkin V.T. Algoritmy vedenija bol'nyh ostрым i hronicheskim pankreatitom // Consilium-Medicum. 2000. T. 2, no. 7. pp. 12–16.

8. Hajt G.Ja., Sohach A.Ja., Pavljuk N.N. Ul'trazvukovoe issledovanie pri zabolevanijah organov brjushnoj polosti i zabrjushinnogo prostranstva. Stavropol', Izd.: StGMA, 2006. 223 p.

Рецензенты:

Столярова В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Котляров А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Обнинский институт атомной энергетики, филиал ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 618.3-06:616.98

ЭКОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОТДЕЛЕНИИ ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л., Бабаев С.Ю., Журавлев Р.В.

ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Исследование посвящено изучению основных характеристик гнойно-септических инфекций, которое основывалось на ретроспективном анализе клинико-лабораторных данных, полученных из историй болезней стационарных больных, проходящих лечение в отделении торакальной хирургии многопрофильного стационара. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Microsoft Excel 2010. Установлено, что этиологическими агентами гнойно-септических инфекций в отделении торакальной хирургии в основном являются монокультуры *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., обладающие множественной антибиотикорезистентностью. Клинико-эпидемиологическими особенностями гнойно-септических инфекций у пациентов отделения торакальной хирургии являлись: старшая возрастная группа риска (40 лет и старше), преобладающие ГСИ – эмпиема плевры, абсцесс легкого, пневмония; основные виды оперативных и диагностических вмешательств, осложненных ВБИ: дренирование плевральных полостей, торакотомия; выше частота хирургических вмешательств и интенсивность антибиотикотерапии; длительная госпитализация (более 35 дней); ранние сроки возникновения; большое число проводимых инвазивных манипуляций. Полученные результаты исследований свидетельствуют о своеобразии ГСИ в отделении торакальной хирургии, что связано со специфическими особенностями контингента больных и организации лечебно-диагностического процесса, что требует разработки эффективных методов профилактики развития ГСИ.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, антибиотикорезистентность, отделение торакальной хирургии

ECOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN DEPARTMENT OF THORACIC SURGERY MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

Mitrofanova N.N., Melnikov V.L., Babaev S.Y., Zhuravlev R.V.

Penza State University, Penza, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Study examines the main characteristics of purulent-septic infections, which was based on a retrospective analysis of clinical and laboratory data obtained from medical records of inpatients treated at the Department of Thoracic Surgery multidisciplinary hospital. Statistical analysis was performed using the Microsoft Excel 2010 program. Established that the etiological agents of purulent-septic infections in the department of thoracic surgery are mostly monoculture *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., having multiple antibiotic resistance. Clinical and epidemiological features of nosocomial infections were: the senior age group at risk (40 years and over); leading purulent septic complication- empyema, lung abscess, pneumonia; main types of surgical and diagnostic procedures, complicated by HAI: thoracostomy, thoracotomy; higher frequency of surgical operations and intensity of antibiotic therapy; prolonged hospitalization (more than 35 days); the early stages of occurrence; conducted a large number of invasive procedures. The obtained results show the uniqueness of the purulent-septic infections in the department of thoracic surgery, which is associated with the specific features of patients and organization of diagnostic and treatment process that requires the development of effective methods of prevention development of purulent-septic infections.

Keywords: nosocomial infections, antibiotic resistance, department of thoracic surgery

Внутрибольничные инфекции представляют собой постоянную угрозу для здоровья госпитализированных больных и являются фактором значительного увеличения заболеваемости и смертности. Кроме того, они налагают экономическое бремя на больничный сектор в связи с длительной госпитализацией и увеличением расходов в здравоохранении [5]. Программы по контролю за нозокомиальными инфекциями, являются важными инструментами для предотвращения их распространения и уменьшения побочных эффектов, тем самым обеспечивая снижение риска возникновения ВБИ. Как широко описано в литературе стран с высоким уровнем дохода, в том числе США, заболеваемость нозокомиальными инфекциями может быть снижена на 30 %

и на 55 % в случае послеоперационных путем осуществления эффективного подхода к контролю за ними [7].

Стремительное развитие новых технологий в хирургии открыло широкие горизонты для выполнения сложных оперативных вмешательств. При этом сократилась продолжительность операций, снизилась травматичность и стали уходить в прошлое широкие оперативные доступы. Однако инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), составляющие 15–25 % всех нозокомиальных инфекций, остаются острой проблемой хирургии и на сегодняшний день [3].

ИОХВ способна свести на нет результаты любой, даже блестяще выполненной сложной операции. Согласно результа-

там эпидемиологических исследований, в структуре нозокомиальных инфекций частота послеоперационных гнойных осложнений составляет 24–38%. По экспертным оценкам, ежегодно в Российской Федерации эта патология наблюдается примерно у 700 тыс. пациентов [4].

В США, согласно отчету национальной системы по надзору за нозокомиальными инфекциями, в 2002 году было зарегистрировано более 290 тыс. ИОХВ только у госпитализированных больных, причем развившаяся инфекция послужила причиной смерти в более чем 8 тыс. случаев [1].

Согласно анализу за 2005–2010 год, включающему 30 стран, частота встречаемости послеоперационных инфекций в торакальной хирургии составила – 482 случая на 7880 операций (6,1%) [6].

В Пензенской области в 2012 г. зарегистрировано 678 случаев внутрибольничных инфекций. Показатель заболеваемости послеоперационными инфекциями в 2012 г. составил 3,99 на 1000 операций, что на 19,5% выше, чем в 2011 г. (3,34 на 1000 операций) и на 6,2% выше, чем в 2010 г. (3,76 на 1000 операций) [2].

Изменяющиеся представления о раневом процессе, динамичное развитие хирургии постоянно предъявляют строгие требования к алгоритмам микробиологической диагностики и эффективного лечения ИОХВ. На микробиологических исследованиях базируется рациональная антибиотикотерапия, проведение которой невозможно без современных знаний этиологической значимости и уровня антибиотикорезистентности возбудителей хирургических раневых инфекций в данном регионе и конкретном стационаре [4].

Цель работы – изучение эколого-эпидемиологических особенностей нозокомиальных инфекций в отделении торакальной хирургии.

Материалы и методы исследования

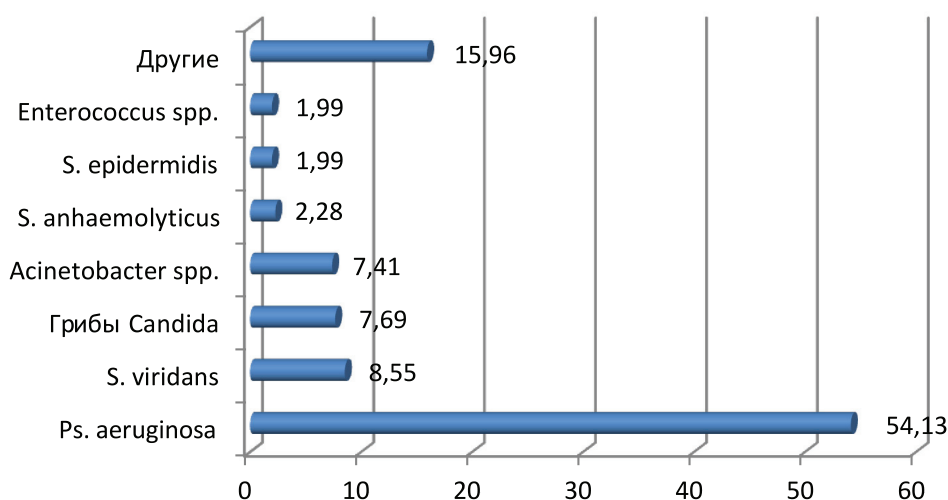
Было проведено трехлетнее исследование случаев возникновения внутрибольничных инфекций в отделении торакальной хирургии многопрофильного стационара. Материалом исследования являлись мазки из трахеи, бронхов, ран, смывы с дренажа, плевральная жидкость, мокрота. Выделение, идентификация, определение уровня антибиотикорезистентности микробных культур проводились по общепринятым методикам в соответствии с официально утверждёнными методическими указаниями (приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследований, применяемых в клинко-диагностических лабораториях ЛПУ»).

При анализе ассоциаций выделенных микробных культур использовали коэффициент Жаккарда, являющийся наиболее достоверным показателем экологического сродства различных видов микроорганизмов и коэффициент ассоциативности, как критерий степени участия бактерий в микробных ассоциациях.

Для сортировки и анализа полученных данных использовали программу WHONET 5.6

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования был выделен широкий спектр микроорганизмов (более 25 видов) в количестве 351 штамма. Преобладающими в микробиологическом пейзаже являлись грамотрицательные микроорганизмы, на их долю приходилось 72,37%. Грамположительные – 18,23%, грибы – 9,4%. Среди грамотрицательных преобладающими являлись: *Ps. aeruginosa* (54,13%), *Acinetobacter* spp. (7,41%). Среди грамположительных наибольший удельный вес составил *S. viridans* (8,55%) (рисунок).



Этиологическая структура нозокомиальных инфекций (в %)

При изучении компонентного профиля инфекций в отделении торакальной хирургии было установлено, что 85,2% из них являлись моноинфекциями и 14,8% – преимущественно двухкомпонентными полиинфекциями. Главным образом они были представлены ассоциациями *S. viridians*, *Ps. aeruginosa* и *Candida* с различными видами микроорганизмов.

Большинство видов микроорганизмов встречались преимущественно в виде монокультур, а не ассоциаций, т.е. их коэффициент ассоциативности был меньше 50%. Однако грибы рода *Candida* и грамотрицательные палочки встречались в большинстве случаев в ассоциациях и имели коэффициент ассоциативности 92,6 и 81,25% соответственно.

При анализе коэффициента Жаккарда было установлено, что в ассоциациях между микроорганизмами существуют антагонистические взаимоотношения, следовательно, они неустойчивы и способны существовать короткое время.

При оценке антибиотикорезистентности микроорганизмов, встречающихся в отделении торакальной хирургии было установлено, что *Ps. aeruginosa* наиболее резистентна к нетромицину (72,1%), карбенициллину (76,84%), цефоперазону (65,25%), ципрофлоксацину (72,1%) и полимиксину (76,32%). Полученные штаммы были чувствительны к имипенему, меропенему, цефепиму и цефтазидиму.

Среди грибов рода *Candida* наблюдалась устойчивость к клотримазолу (91,25%). Наибольшая чувствительность наблюдалась к нистатину, амфотерицину и флуконазолу.

Для бактерий рода *Acinetobacter* характерно наличие штаммов резистентных к гентамицину (60%), карбенициллину (60%) и нетромицину (70%). Наиболее чувствительны штаммы к ципрофлоксацину, левомицетину и доксициклину.

У *S. viridans* обнаружено наличие полирезистентных штаммов к оксациллину (83,33%), линкомицину (73,33%), клиндамицину (73,33%) и офлоксацину (70%). Наибольшая чувствительность наблюдается в отношении ванкомицина, фузидина, гентамицина и цефазолина.

В результате исследования установлены следующие клинико-эпидемиологические особенности нозокомиальных инфекций у пациентов отделения торакальной хирургии и факторы риска их развития:

В демографической структуре лиц с ВБИ в отделении торакальной хирургии преобладают мужчины – 92,45%.

В возрастной структуре пациентов достоверно преобладающей являлась старшая

возрастная группа (40 лет и старше), а средний возраст пациентов составил 46 лет.

В структуре гнойно-септических осложнений (ГСО) у пациентов отделения торакальной хирургии многопрофильного стационара преобладают: эмпиема плевры (29,81%), абсцесс легкого (28,3%), пневмония (22,64%), сепсис (3,77%) и флегмона (1,89%).

Основные виды оперативных и диагностических вмешательств, осложненных ВБИ: торакотомия (38,42%), торакоскопия (18,2%), дренирование плевральных полостей (15,16%).

Длительность госпитализации составила от 6 до 146 дней, в среднем 35 койко-дней, однако продолжительная госпитализация увеличивалась при наличии ГСО. Пик возникновения гнойных осложнений приходится на 1–4-й послеоперационный день и снижается к более поздним срокам.

Выводы

1. В этиологической структуре госпитальных инфекций в отделении торакальной хирургии преобладают грамотрицательные микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa* (54,13%), *Acinetobacter* spp. (7,41%), преимущественно в виде монокультур.

2. Установлено наличие госпитальных ассоциаций. Большинство ассоциаций, циркулирующих в стационаре, обладают низким коэффициентом экологического сродства, между ассоциантами преобладают антагонистические взаимоотношения.

3. При назначении стартовой антибиотикотерапии следует учитывать устойчивость грамотрицательных микроорганизмов к аминогликозидам (нетромицин, гентамицин), полусинтетическим пенициллинам (карбенициллин) и цефалоспорином III поколения (цефоперазон), для *S. viridans* – к оксациллину, линкомицину и клиндамицину.

4. Клинико-эпидемиологическими особенностями нозокомиальных инфекций у пациентов отделения торакальной хирургии являлись: старшая возрастная группа риска (40 лет и более), ведущие ГСО – эмпиема плевры, абсцесс легкого, пневмония; основные виды оперативных и диагностических вмешательств, осложненных ВБИ: дренирование плевральных полостей, торакотомия; выше частота хирургических вмешательств и интенсивность АБТ; длительная госпитализация (более 35 дней); ранние сроки возникновения; большое число проводимых инвазивных манипуляций.

Список литературы

1. Голуб А.В. Новые возможности профилактики инфекций области хирургического вмешательства // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 56–66.
2. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Пензенской области в 2012 году». – Пенза, 2013 – 275 с.
3. Кукош М.В. Периоперационная антибиотикопрофилактика. Обзор литературы / М.В. Кукош, Д.Л. Колесников, Т.Н. Цыбусова, В.А. Трухалев // Научно-практический журнал «Вестник экспериментальной и клинической хирургии». – Воронеж, 2012. – Т. 5, № 2. – С. 464–469.
4. Фадеева Т.В. и др. Микробиологическая оценка послеоперационной раневой инфекции в многопрофильной хирургической клинике // Инфекции в хирургии. – 2012. – Т. 10(№ 4) – С. 14.
5. Plowman R., Graves N., Griffin M.A. et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed // J HospInfect. – 2001. – № 47(3). – P. 198–209.
6. Rosenthal V.D. et al. Surgical Site Infections, Control Consortium (INICC) Report, Data Summary of 30 Countries, 2005–2010 // Infect Control HospEpidemiol. – 2013. – № 34. – P. 597–604.
7. Umscheid C.A., Mitchell M.D., Doshi J.A., Agarwal R., Williams K., Brennan P.J. Estimating the proportion of health-care-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs // Infect Control HospEpidemiol. – 2011. – № 32. – P. 101–114.

References

1. Golub A.V. New Opportunities for Prevention of Surgical Site Infections // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2011. T. 13. no. 1. pp. 56–66.

2. Gosudarstvennyy doklad «O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Penzenskoy oblasti v 2012 godu» Penza, 2013 275 p.

3. Kukosh M.V. Perioperatively antibiotic prophylaxis. Reviews of literature / M.V. Kukosh, D.L. Kolesnikov, T.N. Cybusova, V.A. Truhalev // Scientific and practical journal «Bulletin of Experimental and Clinical Surgery». Voronezh, 2012. T 5, no. 2. pp. 464–469.

4. Fadeeva T.V. et al. Microbiological estimation of postoperative wound infection in multifield surgical clinic // Infektsii v khirurgii. 2012. T. 10 (no. 4) pp. 14–20.

5. Plowman R., Graves N., Griffin M.A. et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed. J HospInfect, 2001. 47(3): pp. 198–209.

6. Rosenthal V.D. et al. Surgical Site Infections, Control Consortium (INICC) Report, Data Summary of 30 Countries, 2005–2010. Infect Control HospEpidemiol, 2013; 34: pp. 597–604.

7. Umscheid C.A., Mitchell M.D., Doshi J.A., Agarwal R., Williams K., Brennan P.J. Estimating the proportion of health-care-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. Infect Control HospEpidemiol 2011; 32: pp. 101–114.

Рецензенты:

Микуляк Н.И., д.м.н., зав. кафедрой «Физиология человека», ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза;

Рахматуллин Ф.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Внутренние болезни», ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 616.151.511-055.5/.7-055.26-074:575.083

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА СУБЪЕДИНИЦ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ГЛИКОПРОТЕИНА IIb/IIIa НА ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Муратова А.Ю., Бондарь Т.П.

ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский государственный университет»,
Ставрополь, e-mail: anna.murato@yandex.ru

В работе приведены результаты изучения влияния полиморфизма гена субъединиц рецепторов тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa на изменение параметров гемостаза у 408 родильниц по предложенному нами алгоритму обследования. Обследованные были разделены на группы: 1 – здоровые женщины с носительством нормального варианта гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa ($P1A1/P1A1$); 2 – здоровые женщины с гетерозиготным вариантом мутации ($P1A1/P1A2$); 3 – женщины с тромбофилиями и нормальным генотипом; 4 – пациентки с тромбофилиями и гетерозиготной мутацией ($P1A1/P1A2$); 5 – пациентки с тромбофилиями и гомозиготной мутацией $P1A2/P1A2$. При сравнении показателей здоровых женщин выявлено усиление активности внутреннего механизма коагуляции у пациенток с гетерозиготной мутацией гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa ($P1A1/P1A2$). Сравнивая показатели женщин с тромбофилиями, выявлена гиперкоагуляция, тромбинемия, снижение резерва естественных антикоагулянтов и снижение активности фибринолиза. О возможной роли генетического дефекта гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa в развитии тромбофилии свидетельствует тот факт, что наиболее выраженные изменения наблюдались в группе пациенток с гомозиготной мутацией этого гена. Установленные показатели плазменного гемостаза можно использовать как контрольные для оценки риска возникновения тромбогенных осложнений, обоснования для проведения терапии

Ключевые слова: плазменный гемостаз, полиморфизм гена рецепторов тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa, тромбофилия, гиперкоагуляция

EFFECT OF GENE POLYMORPHISM RECEPTOR SUBUNITS PLATELET GLYCOPROTEIN IIb/IIIa ON THE CHANGED PARAMETERS OF PLASMA HEMOSTASIS IN THE EARLY POSTPARTUM PERIOD

Muratova A.Y., Bondar T.P.

North Caucasian State University, Stavropol, e-mail: anna.murato @ yandex.ru

The results of studying the influence of gene polymorphisms of platelet receptor subunits glycoprotein IIb / IIIa to change parameters of hemostasis in 408 postpartum women on our proposed algorithm survey. Patients were divided into two groups: 1 – healthy women carriage normal gene variant subunits platelet receptor glycoprotein IIb/IIIa ($P1A1/P1A1$); 2 – healthy women heterozygous for this mutation ($P1A1/P1A2$); 3 – Women thrombophilia and normal genotype; 4 – patients with thrombophilia and a heterozygous mutation ($P1A1/P1A2$); 5 – patients with thrombophilia and homozygous mutation $P1A2/P1A2$. Comparing the performance of healthy women revealed upregulation of the internal mechanism of coagulation in patients with heterozygous mutation in the receptor subunits trombocitov glykoproteina IIb/IIIa ($P1A1/P1A2$). Comparing the figures of women with thrombophilia, hypercoagulable identified, thrombinemia, reduced reserve of natural anticoagulants and decreased activity of fibrinolysis. On the possible role of a genetic defect gene subunits platelet receptor glycoprotein IIb/IIIa in the development trombofilii evidenced by the fact that the most pronounced changes were observed in the group of patients with homozygous mutation of this gene. Established indicators of plasma hemostasis can be used as reference for assessing the risk of thrombogenic complications justification for therapy.

Keywords: plasma hemostasis, platelet receptor gene polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa, thrombophilia, hypercoagulable state

По данным Всемирной организации здравоохранения, тромбозы различной локализации являются основной причиной гибели человека. Ежегодно в странах Евросоюза смертность от венозных тромбоэмболических осложнений уносит жизни более полумиллиона человек [3].

Сегодня не вызывает сомнений, что тромботические эпизоды стали встречаться не только в зрелом, но и в молодом и даже детском возрасте [7, 15]. Учитывая адаптационные изменения в системе гемостаза во время беременности, проблема тромбо-геморрагических нарушений особое значение

приобретает в акушерской практике [5, 6]. В экономически развитых странах, где за последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от кровотечений, гестозов и сепсиса, тромбоэмболии заняли лидирующие позиции в ее структуре [2, 6, 9].

Успехи в области молекулярной генетики, биологии последних десятилетий позволили по-новому оценить многие факты, связанные с патологией гемостаза, включая наследственную предрасположенность к кровотечениям и тромбозам [4, 11]. Тромбофилические нарушения системы гемостаза являются одним из инициальных

моментов развития таких осложнений гестационного процесса, как невынашивание беременности, синдром потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения, задержка внутриутробного развития плода, гестозы второй половины беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [6].

В настоящее время установлено, что генетические аномалии гемостаза ответственны за развитие тромбозов в 80–90% случаев. Мутация FV Leiden выявляется у 20% пациентов с тромботическими осложнениями, другие дефекты антикоагулянтной системы (дефицит антитромбина – III, дефицит протеина S, дефицит протеина C) – в 20% случаев, синдром липких тромбоцитов – в 14% случаев, а АФС – в 25% [13].

Наследственные тромбоцитарные тромбофилии могут быть связаны с мутацией в гене гликопротеина IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Рецепторный комплекс GP IIb/IIIa является главным среди всех рецепторов Тр и входит в состав группы цитоадгезинов. Под влиянием определенных стимулов (аденозиндифосфата – АДФ, тромбина, тромбоксана, коллагена и др.) комплекс GP IIb/IIIa активируется и взаимодействует с различными лигандами (фибриногеном, фибронектином, фактором фон Виллебранда, витронектином, тромбоспондином), в результате чего происходит агрегация Тр [12]. В настоящий момент известны мутации в гене GPIIb, заключающиеся в нуклеотидной замене Т на G в положении 1585, что приводит к замене Leu на Arg в положении 40 аминокислотной последовательности белка и замена нуклеотида во втором экзоне гена, что приводит к замене лейцина на пролин в 33 положении. Вследствие мутации усиливаются сигнальные функции данного рецептора, ассоциированные с развитием тромбозов. Изменение структуры белка приводит к изменению его иммуногенных свойств, развивается аутоиммунная реакция, что в свою очередь является причиной нарушения свертываемости крови [8].

В настоящий момент в мировой литературе имеются данные об ассоциации наличия полиморфизма гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa с развитием артериальных и венозных тромбозов [10], а его связь с тромбофилитическими осложнениями в акушерской практике остается неясной.

Цель исследования – изучение активности коагуляционного гемостаза в первые сутки после родов у женщин с физиологическим течением беременности и родов и у пациенток с тромбофилиями, имеющих гетеро- и гомозиготную мутацию гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa.

Материалы и методы исследования

По предложенному нами алгоритму обследовано 408 женщин, находящихся в период родоразрешения в родильном отделении городской больницы г. Ставрополя. Возраст рожениц колебался от 20 до 35 лет, в среднем $25,2 \pm 0,6$ лет. Взятие крови проводилось в первые сутки после родов, с согласия лечащего врача при соблюдении правил преаналитического этапа исследования [1].

Обследованные условно были разделены на следующие группы: 1 – женщины с физиологическим течением беременности и родов, носительством нормального варианта гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa ($P1^{A1}/P1^{A1}$) ($n = 128$); 2 – здоровые родильницы с гетерозиготным вариантом мутации ($P1^{A1}/P1^{A2}$) ($n = 24$); 3 – пациентки с тромбофилиями и носительством нормального варианта гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa. ($P1^{A1}/P1^{A1}$) ($n = 163$); 4 – пациентки с тромбофилиями и гетерозиготной мутацией ($P1^{A1}/P1^{A2}$) ($n = 54$); 5 – пациентки с тромбофилиями и гомозиготной мутацией $P1^{A2}/P1^{A2}$ ($n = 39$). Из обследования были исключены пациентки с другими подтвержденными мутациями генов системы гемостаза.

На первом этапе проводили определение генотипа по полиморфизму $P1^{A1}/P1^{A2}$ амплификационно-рестрикционным методом. Источником для выделения ДНК служили пробы цельной крови, отобранной из вены пациентов в пробирки с 6% раствором ЭДТА (1:20). Выделение ДНК осуществляли сорбционным методом при помощи набора «ДНКсорб Б» в соответствии с инструкцией. Амплификационные смеси готовили на основе универсального набора реактивов и препаратов для ПЦР «Ампли Сенси-200-1» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Праймеры были синтезированы в ООО «Литех» в соответствии с последовательностями, описанными Bojesen S.E. et al., 2000. Идентификацию рестрикционных фрагментов ДНК проводили, сравнивая их размеры с эталонами в виде коммерческих маркеров молекулярных размеров фрагментов ДНК. Аллели генотипов определяли в соответствии с наборами рестрикционных фрагментов ДНК [10].

После установления генотипа исследовали показатели плазменного гемостаза на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACL 7000 фирмы Instrumentation Laboratory (США).

Методы исследования плазменно-коагуляционного звена гемостаза включали следующие тесты: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Саен, активированное время рекальцификации (АВР) по Идельсон Л.И., протромбиновый индекс (ПТИ) и протромбиновое время (ПВ) по Quick с тромбопластином; концентрацию фибриногена (Ф) в плазме по Clauss, определение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) ортофенантролиновым методом количественно, Определение D-диера – иммунотурбидиметрическим методом, XIIIa – зависимый лизис зуглобулинов по Еремину Г.Ф. и Архипову А.Г. (ХЗФ).

Для лабораторной оценки звена естественных ингибиторов свертывания крови использовались следующие методы: определение активности анти-тромбина III (АТ III) и протеина С методом хромогенного субстрата.

Степень достоверности различий изучаемых показателей определялась по критерию t-Стьюдента, уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении сравнительного анализа показателей плазменного звена гемостаза женщин без клинических проявлений тромбофилии (1 и 2 группы) выявлено, что они существенно не отличаются между собой.

Однако у женщин, имеющих полиморфизм P1^{A1}/P1^{A2} гена субъединиц рецепторов Tr GP IIb/IIIa, отмечено усиление активности внутреннего механизма свертывания крови, что находит отражение в достоверном укорочении показателей АПТВ и АВР ($p \leq 0,05$). Полученные данные представлены в таблице.

Изменение показателей плазменного гемостаза здоровых женщин и женщин с тромбо-геморрагическими осложнениями ($X \pm m$)

Показатели, единицы измерения	Группы родильниц				
	1 (n = 128)	2 (n = 24)	3 (n = 163)	4 (n = 54)	5 (n = 39)
Ф, г/л	4,8 ± 0,24	4,9 ± 0,25	5,7 ± 0,24***	5,8 ± 0,24***	6,51 ± 0,23*
АПТВ, с	26,1 ± 0,38	25,0 ± 0,36#	23,3 ± 0,33*	23,1 ± 0,34*	22,1 ± 0,31*
АВР, с	62,1 ± 1,57	57,2 ± 1,58#	55,6 ± 1,51***	54,8 ± 1,56**	53,2 ± 1,49*
ПТИ, %	107,5 ± 2,68	107,6 ± 2,71	112,5 ± 2,52	115,1 ± 2,63#	126,5 ± 2,9*
ПВ, с	11,2 ± 0,25	11,2 ± 0,32	10,4 ± 0,25#	9,7 ± 0,25*	8,7 ± 0,25*
РФМК, мкг/мл	4,5 ± 0,21	4,4 ± 0,24	5,6 ± 0,21*	5,9 ± 0,22*	6,5 ± 0,22*
D-димер, мг/дл	0,41 ± 0,01	0,43 ± 0,02	0,45 ± 0,02	0,46 ± 0,02#	0,54 ± 0,03*
АТ III, %	88,3 ± 1,82	88,5 ± 1,74	83,2 ± 1,79	82,4 ± 1,75#	79,1 ± 1,85*
Протеин С, %	93,5 ± 2,52	92,6 ± 2,5	88,5 ± 1,56	87,6 ± 1,57	83,5 ± 1,57*
ХЗФ, мин	9,7 ± 0,27	10,6 ± 0,33	10,4 ± 0,26	12,8 ± 0,35*	16,7 ± 0,45*

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с группой 1 ($p \leq 0,001$); ** – различия достоверны по сравнению с группой 1 ($p \leq 0,005$); *** – различия достоверны по сравнению с группой 1 ($p \leq 0,01$); # – различия достоверны по сравнению с группой 1 ($p \leq 0,05$);

В результате сравнения данных исследования плазменного гемостаза женщин без патологии гемостаза и женщин с клиническими проявлениями тромбофилии выявлено увеличение концентрации фибриногена у пациенток 3 и 4 группы на 19 и 21 % соответственно. Наибольшая достоверность изменения этого показателя ($p \leq 0,001$) отмечалась в 5 группе женщин с тромбофилиями и гомозиготным вариантом мутации гена рецепторов Tr GP IIb/IIIa (P1^{A2}/P1^{A2}). Ф является основным субстратом тромба, поэтому гиперфибриногемия в группах 3–5 следует рассматривать как фактор высокого риска возникновения тромбоза в родах и послеродовом периоде.

У женщин с клиническими проявлениями тромбофилии выявлено усиление активности внешнего пути коагуляции. У пациенток, не имеющих мутации в гене рецепторов Tr GP IIb/IIIa (P1^{A1}/P1^{A1}), отмечено увеличение ПТИ до 112,5 % и достоверное укорочение ПВ ($p \leq 0,05$). У пациенток с генотипом P1^{A1}/P1^{A2} ПВ укорочено до 9,7 с ($p \leq 0,001$), а ПТИ увеличен до 115 % ($p \leq 0,05$). Наибольшая степень достоверности изменений показателей активности внешнего пути коагуляции выявлена у женщин с гомозиготным вариантом мутации ($p \leq 0,001$).

Определение активности факторов внутреннего пути свертывания крови проводили методами АЧТВ и АВР. У женщин с клиническими проявлениями тромбофилии отмечается их достоверное укорочение АЧТВ ($p \leq 0,001$), что свидетельствует о гиперкоагуляционном сдвиге и рассматривается как фактор риска развития тромбозов. Укорочение показателя АВР свидетельствует об активации плазменных и тромбоцитарных факторов свертывания крови.

В группе женщин с тромбофилиями обнаружено повышение концентрации РФМК. У пациенток 3 группы этот показатель был выше на 24,4 %, у пациенток, имеющих гетерозиготную и гомозиготную мутацию в гене рецепторов Tr GP IIb/IIIa, этот показатель отличался на 31 и 44 % соответственно. РФМК это фибрин-мономеры и олигомеры, а также их комплексы с продуктами деградации фибрина, которые отражают активность тромбина *in vivo*. Благодаря количественному выражению результатов, тест позволил произвести динамический контроль за содержанием РФМК в плазме и наблюдение за эффективностью лечебных мероприятий.

Уровень D-димера указывает на интенсивность процессов тромбообразования и фибринолиза. В группе женщин

с тромбофилиями, с нормальным генотипом отмечено увеличение D-димера до 0,45 мг/дл и было недостоверным, у пациенток 4 группы отмечалось достоверное увеличение этого показателя до 0,46 мг/дл ($p \leq 0,05$), а у пациенток 5 группы – 0,54 мг/дл ($p \leq 0,001$).

У женщин с тромбофилиями наряду с гиперкоагуляцией отмечено снижение резерва естественных антикоагулянтов. У пациенток, не имеющих мутации в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa ($P1^{A1}/P1^{A1}$), отмечено недостоверное снижение активности АТ III и протеина С по сравнению с данными здоровых женщин. У пациенток с генотипом $P1^{A1}/P1^{A2}$ активность АТ III была снижена на 7% ($p \leq 0,05$), активность протеина С – на 6,5%. Обследование женщин с генотипом $P1^{A2}/P1^{A2}$ показало, что дефицит АТ III и протеина С составил в среднем 11% ($p \leq 0,001$) в сравнении с пациентками 1 группы.

Сравнив степень выраженности изменения ХЗФ пациенток с клиническими проявлениями тромбофилии, установили, что наиболее ярко этот показатель изменялся у пациенток с клиническими проявлениями тромбофилии и полиморфизмом в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa ($p \leq 0,001$), а у пациенток 1–3 групп не прослеживалось четкой динамики изменения ХЗФ.

Закключение

Анализ данных гемостаза здоровых женщин указывает на активизацию внутреннего пути свертывания крови пациенток с гетерозиготной мутацией в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa в сравнении с пациентками, имеющими генотип $P1^{A1}/P1^{A1}$. Возможно, это связано с потреблением на инактивацию активированных факторов свертывающей системы крови в родах. Также отмечается незначительное угнетение фибринолиза в группе пациенток, имеющих полиморфизм $P1^{A1}/P1^{A2}$, что является основной причиной сдвига гемостатического баланса к гиперкоагуляции. Выявленные изменения показателей системы гемостаза, возможно, носят компенсаторно-приспособительный характер, способствующий общим механизмам адаптации к родам, и соответствуют данным Макацария А.Д., 2004 г., и Mufson D., 2008 г.

При проведении сравнительного анализа данных исследования плазменного звена гемостаза женщин с тромбофилиями выявлены изменения показателей коагуляционного гемостаза, характеризующиеся гиперкоагуляцией, тромбинемией и снижением резерва естественных антикоагулянтов, а также снижением активности

фибринолиза. О возможной роли генетического дефекта гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa в развитии тромбофилии свидетельствует тот факт, что наиболее выраженные изменения наблюдались в группе пациенток с гомозиготной мутацией этого гена.

Так как гетерозиготный вариант мутации ($P1^{A1}/P1^{A2}$) встречался у здоровых женщин, не имеющих клинических проявлений тромбофилии, то можно предположить, что генетический полиморфизм субъединиц рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa не обязательно ведет к состоянию болезни, возможно, действуют другие провоцирующие факторы, например, экстрагенитальная патология, применение гормональных контрацептивов. Обнаружение мутации в гене является показанием к мониторингу состояния системы гемостаза, так как наличие мутации в гене субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa может ассоциироваться с риском развития тромбофилии. Наличие клинической картины тромбофилии у женщин с носительством нормального варианта гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa, свидетельствует о полиэтиологичности заболевания.

Установленные показатели плазменного гемостаза могут быть использованы как контрольные для оценки риска возникновения тромбогенных осложнений, обоснования целенаправленного применения противотромботических препаратов и антикоагулянтов, так как результаты проведенных исследований системы гемостаза у женщин с тромбофилиями имеют прогностическое значение и подтверждают клиническую картину тромбогенных осложнений.

Список литературы

1. ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила проведения преаналитического этапа.
2. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М.: МЕД пресс-информ, 2008. – 272 с.
3. Баранов А.А., Лапин Ю.Е. Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практики: монография. – М., 2009 – 188 с.
4. Бондарь Т.П., Муратова А.Ю. Влияние полиморфизма гена субъединиц рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa на изменение показателей тромбоцитарного гемостаза в акушерской практике // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 46–49
5. Бондарь Т.П., Муратова А.Ю., Цатурян Е.О. Динамика показателей плазменного гемостаза у женщин с тромбогенными осложнениями беременности и родов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 3. – (июль-сентябрь). – С. 720–723.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбозмболии в акушерско-гинекологической практике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбозмболических осложнений: рук.

для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 1064 с.

7. Рябинина Е.А., Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф. Определение факторов риска развития тромбоз-ассоциированных заболеваний у детей в центрах здоровья // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 7 (часть 2). – С. 440–444.

8. Сироткина О.В. Новая мутация гена GPIIIa в российской популяции – Leu40Arg, сцепленная с Leu33Pro / О.В. Сироткина [и др.] // *Генетика: журнал Российской академии наук*. – 2005. – Т. 41, № 6. – С. 838–843.

9. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al.; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. 2008 Jun; 133 (6 Suppl): 844S–886S.

10. Bojesen S.E., Juul K., Schnohr P. et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa P1A2/ P1A2 Homozygosity Associated With Risk of Ischemic Cardiovascular Disease and Myocardial Infarction in Young Men // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42. – № 4. – P. 661–667.

11. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // *Thrombosis a. Haemostasis*. – 1999. – Vol. 82. – № 2. – P. 634–641.

12. Bussel J.B., Kunicki T.J., Michelson A.D., Platelets: new understanding of platelet glycoproteins and their role in disease. Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ Program), 2000, P. 222–240.

13. Kitchens K.S. Consultative haemostasis and thrombosis / K.S. Kitchens, B.M. Alving, C.M. Kessler. – Elsevier Science, 2002. – 617 p.

14. Mufson D. Pathophysiology: Pretest Self-Assessment & Review. – Hill, 2008.

15. Nowak-Gottl U., Kurnik K. et al. Thrombophilia in the young // *Hamostaseologie*. – 2008. – Т. 28. – № 1–2. – P. 16–20.

References

1. GOST R 53079.4-2008 Tehnologii laboratornye klinicheskie. Obespechenie kachestva klinicheskikh laboratornykh issledovanij. Chast' 4. Pravila provedenija preanaliticheskogo jetapa.

2. Ajlamazjan Je.K., Mozgovaja E.V. Gestoz: teorija i praktika. M.: MED press-inform, 2008. 272 p.

3. Baranov A.A., Lapin Ju.E. Gosudarstvennaja politika v oblasti ohrany zdorov'ja detej: voprosy teorii i praktika: monografija. M., 2009 188 p.

4. Bondar' T.P., Muratova A.Ju. Vlijanie polimorfizma gena subedinic receptorov trombocitov GPIIb/IIIa na izmenenie pokazatelej trombocitarnogo gemostaza v akusherskoj praktike // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2012. no. 2. pp. 46–49.

5. Bondar' T.P., Muratova A.Ju., Caturjan E.O. Dinimika pokazatelej plazmennogo gemostaza u zhenshhin s trombogennymi oslozhnenijami beremennosti i rodov // *Saratovskij nauch-*

no-medicinskij zhurnal. 2012. Tom 8, no. 3. (ijul'sentjabr). pp. 720–723.

6. Makacarija A.D., Bicaдзе V.O., Akin'shina C.B. Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy praktike: Molekularno-geneticheskie mehanizmy i strategija profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhnenij: Ruk. dlja vrachej. M.: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2007. 1064 p.

7. Rjabinina E.A., Strozhenko L.A., Lobanov Ju.F. Opredelenie faktorov riska razvitiya tromboz-associirovannyh zabolevanij u detej v centrakh zdorov'ja // *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013. no. 7 (chast' 2). pp. 440–444.

8. Sirotkina O.V. Novaja mutacija gena GPIIIa v rossijskoj populjacii Leu40Arg, sceplennaja s Leu33Pro / O.V. Sirotkina [i dr.] // *Genetika : zhurnal Rossijskoj akademii nauk*. 2005. T. 41, no. 6. pp. 838–843.

9. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al.; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. 2008 Jun; 133(6 Suppl): 844S–886S.

10. Bojesen S.E., Juul K., Schnohr P. et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa P1A2/ P1A2 Homozygosity Associated With Risk of Ischemic Cardiovascular Disease and Myocardial Infarction in Young Men // *Journal of the American College of Cardiology*. 2003. Vol. 42. no. 4. pp. 661–667.

11. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // *Thrombosis a. Haemostasis*. 1999. Vol. 82. no. 2. pp. 634–641.

12. Bussel J.B., Kunicki T.J., Michelson A.D., Platelets: new understanding of platelet glycoproteins and their role in disease. Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ Program), 2000, pp. 222–240.

13. Kitchens K.S. Consultative haemostasis and thrombosis / K.S. Kitchens, B.M. Alving, C.M. Kessler. Elsevier Science, 2002. 617 p.

14. Mufson D. Pathophysiology: Pretest Self-Assessment & Review. Hill, 2008.

15. Nowak-Gottl U., Kurnik K. et al. Thrombophilia in the young // *Hamostaseologie*. 2008. T. 28. no. 1–2. pp. 16–20.

Рецензенты:

Гладилин Г.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «СГМУ имени В.И. Разумовского» МЗ и СР РФ, г. Саратов;

Алиева Е.В., д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии ИН и ПДО, ГБОУ ВПО СГМУ, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 616.12-007.2-089:616-092.19

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИЙ МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИОБРЕТЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

**Понасенко А.В., Хуторная М.В., Антонова Л.В., Кондюкова Н.В.,
Головкин А.С., Григорьев Е.В.**

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук,
Кемерово, e-mail: ponasenkoav@list.ru*

Клиническое выражение системного воспалительного ответа после кардиохирургических операций в определённой степени обусловлено ишемией и последующей реперфузией тканей вследствие использования искусственного кровообращения. В исследовании представлены данные о динамике молекул адгезии, отражающие активность эндотелия до и после операций по протезированию клапанов сердца у пациентов с инфекционным эндокардитом. Концентрации селектинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа трёхкратно. Определено, что у всех пациентов концентрации Р-селектина были высокими. До операции в группе без осложнений количество Р-селектина равнялось 213,00 (88,23; 458,00) нг/мл, во 2-й – 259,70 (66,35; 486,00) и 342,60 (70,34; 453,00) нг/мл в 3-й группе. В 1-е сутки концентрации составляли 356,15 (73,69; 414,00) нг/мл, 366,75 (78,88; 453,40) нг/мл и 266,10 (76,96; 420,90) нг/мл соответственно. Концентрации Е-селектина у пациентов всех групп увеличивались в 1-е и снижались к 7-м суткам. В группе СВО с ПОН Е-селектин имел самые высокие уровни (137,75 (62,00; 176,15) нг/мл, 153,60 (89,86; 188,60) и 87,6 (45,10; 120,20) нг/мл соответственно трём временным точкам, $p < 0,01$). Концентрации L-селектина в группе без осложнений были самыми низкими (3,41 (2,81; 3,45) нг/мл) против 3,5 (3,23; 4,04) нг/мл 2-й и 4,23 (3,65; 4,83) нг/мл 3-й групп. В дальнейшем динамика L-селектина в группе без осложнений и группе СВО с ПОН характеризовалась снижением уровней в 1-е сутки и возвращением к исходным на 7-е. В группе осложненного СВО динамических изменений зарегистрировано не было. Таким образом, концентрации молекул адгезии отражают эндотелиальную дисфункцию и имеют взаимосвязь с вариантами течения системного воспаления после операций по коррекции приобретённых пороков сердца.

Ключевые слова: молекулы межклеточной адгезии, селектины, системный воспалительный ответ, инфекционный эндокардит, приобретённые пороки сердца

DYNAMICS OF CONCENTRATION OF CELL ADHESION MOLECULES AT FORMATION SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AFTER SURGERY ACQUIRED HEART DISEASES

**Ponassenko A.V., Khutorная M.V., Antonova L.V., Kondyukova N.V.,
Golovkin A.S., Grigorev E.V.**

*Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»,
Siberian Department of Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, e-mail: ponasenkoav@list.ru*

Clinical expression of the systemic inflammatory response after cardiac surgery to a certain extent due to ischemia and subsequent reperfusion tissue through the use of cardiopulmonary bypass. The aim was explore the dynamics of adhesion molecules, reflecting the activity of endothelium before and after surgery for heart valve replacement in patients with infective endocarditis. Concentrations of selectins were determined by ELISA in triplicate. It is determined that all patients P-selectin concentrations were high. Before surgery in the group without complications amount equal to P-selectin 213,00 (88,23; 458,00) ng/ml, in the 2nd – 259,70 (66,35; 486,00) ng/ml and 342,60 (70,34; 453,00) ng/ml in the third group. In 1st day concentrations were 356,15 (73,69; 414,00) ng/ml, 366,75 (78,88; 453,40) ng/ml and 266,10 (76,96; 420,90) ng/ml, respectively. E-selectin concentrations in patients of all groups increased in the 1st and declined to 7th day. SIRS with MOD E-selectin had the highest levels (137,75 (62,00; 176,15) ng/mL, 153,60 (89,86; 188,60) and 87,67 (45,10; 120,20) ng/ml on three time points, respectively, $p < 0,01$). The concentrations of L-selectin in the group without complications were the lowest (3,41 (2,81; 3,45) ng/ml) versus 3,5 (3,23; 4,04) and 2nd 4,23 (3,65; 4,83) ng/ml 3rd groups. Dynamics of L-selectin in the future in the group without complications and group SIRS with MOD characterized by decreased levels in the 1st day and return to the original on the 7th. Dynamic changes have been recorded in group SIRS with complications. Thus, the concentration of adhesion molecules in endothelial dysfunction reflect and have flow relationship with embodiments of systemic inflammation after surgery for correction of acquired heart disease.

Keywords: intercellular adhesion molecule, a systemic inflammatory response, infectious endocarditis, selectins, acquired heart

В процессе проведения протезирования клапанов аппарата сердца используется аппаратное экстракорпоральное (искусственное) кровообращение (ИК). Применение ИК позволяет осуществлять операции на открытом сердце, однако сопровождается

длительной ишемией тканей. Последующая реперфузия вызывает изменения в активности эндотелиальных клеток и интенсивности миграции лейкоцитов к очагу поражения. Воспалительный и окислительный каскады, опосредованные ишемией

и реперфузией, проявляют наиболее выраженные эффекты в отношении травмы эндотелия на микроциркуляторном уровне. [6]. Одновременно активация эндотелия и лейкоцитов в процессе реперфузии оказывает неконтролируемый прокоагулянтный и провоспалительный эффект, который в конечном итоге приводит к нарушениям функций эндотелия, микротромбообразованию и неспособности регулирования местного кровотока в жизненно важных органах [4], итогом является последующее формирование органных дисфункций [5].

Здоровый эндотелий представляет собой неадгезивную поверхность. Первичные контакты клеточных элементов с сосудистой стенкой выражаются в эффекте скольжения лимфоцитарной клетки вдоль эндотелия. В категории молекул, стимулирующих неактивированные полиморфноядерные лимфоциты к созданию первичных контактов с эндотелиальным слоем, наиболее активным семейством являются селектины. [9]. Р-селектин, Е-селектин и L-селектин являются основными молекулами адгезии, обеспечивающими контакт с эндотелием и миграцию лейкоцитов. Селектины обеспечивают «прилипание» лейкоцитов к эндотелию, их проникновение через стенки сосуда и трансэндотелиальную миграцию в ткани [3]. В результате усиления адгезионной активности процесс «скольжения» замедляется, увеличивается время контакта лейкоцитов с эндотелием и медиаторами воспаления. Регистрируемый избыток адгезивных молекул свидетельствует о нарушении механизмов регуляции воспаления [2]. Однако имеющиеся публикации, посвященные этой проблеме, не отражают значения динамических изменений молекул адгезии для развития системного воспаления в раннем послеоперационном периоде у данной категории пациентов.

Цель — изучить динамику Р-, Е- и L-селектинов при различных вариантах системного воспалительного ответа у пациентов с приобретёнными пороками сердца после оперативной коррекции клапанного порока в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы исследования

Исследование являлось когортным ретроспективным. В качестве модели выбран инфекционный эндокардит как один из этиологических факторов приобретённых пороков сердца. В исследование включено 110 пациентов (71 мужчина (64,5%) и 39 женщин (35,5%)) в возрасте 50 (36; 58) лет с верифицированным диагнозом инфекционный эндокардит, подвергшихся оперативному вмешательству на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения в объёме клапанного протезирования на базе ФГБУ «НИИ КИССЗ» СО РАМН г. Кемерово, Россия, с 2010 по 2013 годы.

Критериями включения в группу исследования являлись установленный клинически и инструментально диагноз инфекционного эндокардита, возраст не менее 20 и не более 70 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании; критериями исключения служили: смена диагноза по результатам морфологического исследования удаленных тканей, сочетанные операции, наличие в анамнезе злокачественных новообразований, отказ от участия в исследовании, развитие в послеоперационном госпитальном периоде (до момента выписки) осложнений инфекционного генеза (сепсис и другие похожие состояния).

Диагноз инфекционного эндокардита установлен на основании клинической картины, анамнестических данных и клинико-лабораторных методов исследования (трехкратные бактериологические исследования посевов крови, данные ЭХО-кардиографии, результаты гистологического исследования удалённых во время операции клапанов сердца).

Все пациенты прошли предоперационную подготовку (в том числе курс антибиотикотерапии), находились в «холодном периоде» основного заболевания (степень активности инфекционного эндокардита на момент операции минимальна), были компенсированы по степени ХСН (не более IIБ стадии по Василенко — Стражеско, ФК ХСН от II до III), и подверглись оперативному вмешательству в объёме протезирования клапана сердца в условиях ИК. Длительность ИК при проведении операции составила 115 (85; 150) минут, а время пережатия аорты 81 (60; 109) минут.

Летальность во всей анализируемой группе составила 2,72% (3 человека). Летальные исходы являлись результатом прогрессирования осложнений синдрома системного воспалительного ответа, развития необратимых вариантов полиорганной недостаточности и зарегистрированы на 13, 15 и 21 сутки после операции.

По характеру течения раннего послеоперационного периода пациенты были разделены на три группы. Наличие СВО в послеоперационном периоде оценивали по критериям R. Bone (Bone R.C. 1992), степень тяжести состояния пациента — по шкале APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) (Knaus W.A., 1985), степень полиорганной недостаточности (ПОН) по шкале SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) (J.-L. Vincent et al., 1996).

В 1-ю группу (без осложнений) вошли 38 (34,6%) пациентов — не более 2-х признаков СВО по R. Bone, APACHE II 0–1 балл, SOFA — 0–1 балл. Во 2-ю группу (осложнённый СВО) вошли 47 (42,7%) пациентов — 3 и более критерия по R. Bone, APACHE II 2–3 балла SOFA — 1–2 балла в 1-е сутки. И 25 человек (22,7%) (включая 3-х пациентов с летальным исходом) составили 3-ю группу (СВО с ПОН) — 3 и более признака СВО по R. Bone, APACHE II 3–4 балла и более 3 баллов по шкале SOFA.

Кровь забирали из центральной локтевой вены в вакуумные коммерческие пробирки с активатором свёртывания. Кровь центрифугировали, сыворотку аликвотировали, хранили при -70°C . Концентрацию селектинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «Human-sL selectin», «Human-sE selectin» и «Human-sP selectin» BenderMed Systems (USA), предназначенных для научных исследований. Концентрации определялись до операции, в 1-е и на 7-е сутки после операции. Использовали пакет программного обеспечения

Statistica 6.0. (StatSoftInc., США Серийный номер: AXXR003E608729FAN10). Статистический анализ проводили непараметрическими методами. Результаты выражали в виде медианы (МЕ) и 25 и 75 % межквартильных отклонений (25Q; 75Q). Различия считали значимыми при уровне $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Определили, что на всем протяжении наблюдения в концентрации Р-селектина между группами не имелось достоверных

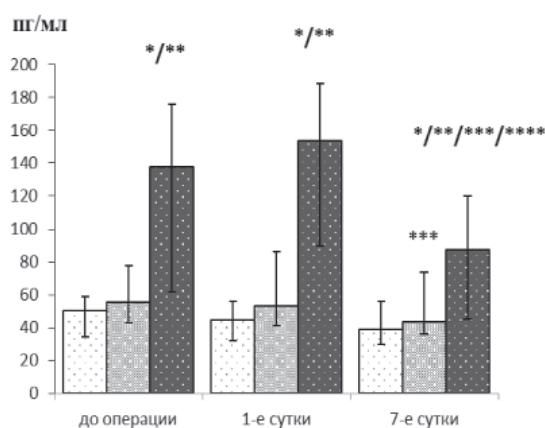
различий ($H = 3,23$, $p = 0,19$ до операции, $H = 3,05$, $p = 0,22$ в 1-е сутки и $H = 5,54$, $p = 0,06$ на 7-е) (таблица). Известно, что высокие сывороточные концентрации Р-селектина определяют в острую фазу воспаления, являясь одним из звеньев патогенеза воспалительного процесса [8]. Р-селектин опосредует адгезию моноцитов к эндотелию посткапиллярных венул и связан с формированием синдрома диссеминированного сосудистого свёртывания [1].

Концентрации Р-селектина у пациентов с инфекционным эндокардитом после хирургической коррекции порока клапана сердца, нг/мл

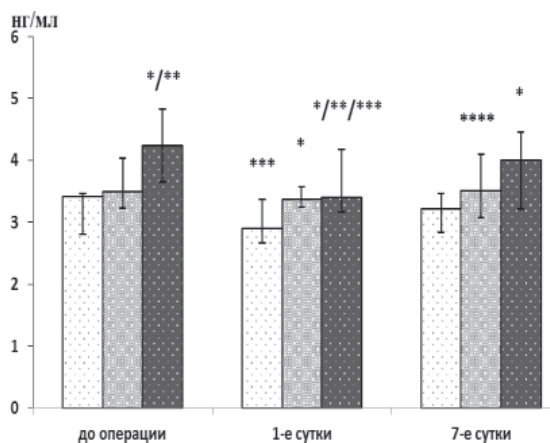
Группа	Время взятия крови для исследования		
	До операции	1-е сутки	7-е сутки
1 ($n = 26$)	213,00 (88,23; 458,00)	259,70 (66,35; 486,00)	342,60 (70,34; 453,00)
2 ($n = 26$)	356,15 (73,69; 414,00)	366,75 (78,88; 453,40)	266,10 (76,96; 420,90)
3 ($n = 16$)	122,4 (46,26; 280,70)	112,00 (65,67; 254,70)	74,47 (59,47; 162,40)

Соответственно, одинаковый уровень Р-селектина во всех группах связан с ранее сформированным, в результате развития основного заболевания, нарушением реологии крови. Отсутствие значимых изменений в концентрациях указывает на продолжающуюся в течение всего периода наблюдения дискоординацию адгезии иммунокомпетентных клеток к эндотелию, не имеющую разрешения к 7-м суткам ни в одной из изучаемых групп.

Значимые отличия между анализируемыми группами были выявлены в ходе анализа динамики Е-селектина. Так, на дооперационном этапе концентрации в группе СВО и ПОН находились на уровне (137,75 (62,00; 176,15) пг/мл) и превышали таковой как 1-й (50,38 (34,42; 59,05) пг/мл, $p < 0,00001$), так и 2-й группы (55,55 (42,70; 77,75) пг/мл, $p = 0,00003$). Между уровнями первых двух групп значимые отличия отсутствовали ($p = 0,13$) (рисунок).



sE-селектин



sL-селектин

□ – 1-я группа; ▒ – 2-я группа; ■ – 3-я группа

- * – $p < 0,01$ по отношению к группе без осложнений в данное время
- ** – $p < 0,01$ по отношению к группе с осложнённым СВО в данное время
- *** – $p < 0,01$ по отношению к дооперационному уровню
- *** – $p < 0,01$ по отношению к 1-м суткам
- **** – $p < 0,01$ по отношению к 1-м суткам после операции

Динамика молекул адгезии в течение периода наблюдения у пациентов с инфекционным эндокардитом, оперированных по поводу клапанного порока

Количество Е-селектина в 1-е сутки увеличилось до 153,60 (89,86; 188,60) пг/мл в группе СВО с ПОН, против 44,92 (32,32; 55,90) пг/мл в 1-й группе и 53,24 (41,10; 86,45) пг/мл во 2-й группе. Одновременно определялись достоверные отличия в уровнях между 1-й и 3-й ($p = 0,003$) и между 2-й и 3-й ($p = 0,005$) группами. А также регистрировались значимые отличия в уровнях между 1-й и 2-й группами (в последней количество Е-селектина в это время выше), однако установленный порог значимости не был достигнут ($p = 0,03$).

К 7-м суткам в 1-й группе изменений в уровнях Е-селектина не произошло (38,81 (29,66; 56,15) пг/мл, $p > 0,01$). При том, что после подъема в 1-е сутки в двух группах с осложнениями к 7-м наблюдается значимое их снижение ($p = 0,003$ для 2-й и $p = 0,002$ для 3-й). Но если у 2-й группы Е-селектин на 7-е сутки определялся на дооперационном уровне (43,26 (35,91; 73,65) пг/мл, $p = 0,12$), то в 3-й группе они опускались ниже дооперационных (87,67 (45,10; 120,20) пг/мл, $p = 0,003$). Одновременно количество Е-селектина у пациентов 3-й группы превышало таковое и 1-й ($p = 0,0002$) и у 2-й ($p = 0,0009$) групп.

Избыточная экспрессия молекул адгезии, как и повышенное «слушивание» их с поверхности клеток, свидетельствует о нарушении механизмов регуляции воспаления [2]. Опосредованное через Е-селектин повышение инициализации «прилипания» к эндотелию, усиление миграционной активности лейкоцитов приводит к микро-тромбообразованию, что находит отражение в клиническом проявлении органных дисфункций у группы СВО с ПОН.

В отношении L-селектина были выявлены некоторые особенности динамики в зависимости от варианта течения СВО. Так, до операции в группе без осложнений определялись самые низкие концентрации (3,41 (2,81; 3,45) нг/мл против 3,5 (3,23; 4,04) нг/мл 2-й и 4,23 (3,65; 4,83) нг/мл 3-й групп) из всех трёх групп наблюдения (рисунок). При этом регистрировались значимые отличия между концентрациями группы СВО с ПОН по отношению к 1-й ($p = 0,00007$) и 2-й ($p = 0,004$) группам. В дальнейшем количество L-селектина группы без осложнений снижалось в 1-е сутки (2,9 (2,67; 3,36) нг/мл, $p = 0,0009$) и возвращалось к исходному на 7-е (3,21 (2,84; 3,47) нг/мл), $p = 0,35$). В группе осложнённого СВО значимой динамики концентраций L-селектина на протяжении всего времени наблюдения не было (3,37 (3,25; 3,57) нг/мл и 3,5 (3,07; 4,10) нг/мл

соответственно в 1-е и 7-е сутки, $\chi^2 = 3,32$, $p = 0,19$). А в группе СВО с ПОН изменения были сходными с динамикой 1-й группы – снижение в 1-е сутки (3,4 (3,17; 4,17) нг/мл, $p = 0,01$) и возвращение к исходным на 7-е (4,01 (3,21; 4,46) нг/мл, $p = 0,08$). Однако количество L-селектина у группы СВО с ПОН было выше, чем у группы без осложнений ($p = 0,005$ в 1-е и $p = 0,0006$ на 7-е сутки), тогда как достоверных отличий от 2-й группы не было ($p = 0,44$ и $p = 0,06$ соответственно).

Высокие концентрации функционально-активного L-селектина в циркулирующем кровотоке могут приводить к повреждению эндотелия мелких сосудов за счёт увеличения адгезии полиморфноядерных нейтрофилов, последующего выхода лейкоцитарных ферментов и развитию воспаления в микрокапиллярах различных тканей и органов. Также, по литературным данным [7], в патогенезе органной недостаточности играет роль усиление тромбообразования и капиллярное постоперационное кровотечение. Высокие уровни L-селектина во всех группах исследования свидетельствуют об активности лейкоцитов на всем протяжении наблюдения, у группы СВО с ПОН степень активации выше, чем в двух первых группах. Состояние активности лейкоцитов ещё до операции, демонстрируемое количеством L-селектина, по-видимому, сформировано за счёт реализации воспаления в патогенезе основного заболевания. Следствием дисфункции в регулировании активности лейкоцитов является проявление недостаточности органов, имеющее наибольшие клинические проявления у пациентов группы СВО с ПОН.

Выводы

У пациентов с инфекционным эндокардитом до операции имеется повышенная активность лейкоцитов и эндотелия, характеризующаяся высокими уровнями L- и P-селектинов. В группе пациентов, у которых после оперативного лечения наблюдали осложнения системного воспалительного ответа с полиорганной недостаточностью, дисфункция дополняется высокими концентрациями Е-селектина. В дальнейшем наиболее выраженные изменения касаются увеличения количества Е-селектина в группе СВО с ПОН, которое значимо ($p < 0,01$) превышали значения таковых у пациентов двух других групп в 1-е сутки после операции. Проведённое исследование показало, что у данной категории пациентов дисфункция механизмов активации эндотелия формируется на этапе основного заболева-

ния, а развитие системного воспалительного ответа, индуцированного оперативным вмешательством в условиях искусственного кровообращения, является дополнительным стимулирующим фактором.

Ограничение исследования: полученные данные характеризуют группу лиц, имеющих диагноз «инфекционный эндокардит», и их следует с осторожностью интерпретировать для других категорий пациентов.

Список литературы

1. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдром // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 1(25). – С. 15–28.
2. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т.8. – № 4. – С. 95–101.
3. Шевченко Ю.Л. Молекулярные механизмы развития системного воспаления при кардиохирургических операциях / Ю.Л. Шевченко, О.А. Азизова, Ю.И. Гороховатский, М.Н. Замятин // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 1(2). – С. 70–74.
4. Adams A. J. Targeting the Endothelium // Signa Vitae. – 2010. – № 5 (1). – P. 17–23.
5. Gando S. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and endothelial cell injury // Nihon Rinsho. – 2004. – № 62(12). – P. 2244–2250.
6. Meisner M. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS / M. Meisner, K. Tschaikowsky, T. Palmaers, J. Schmidt // Critical Care. – 1999. – № 3. – P. 45–55.
7. Spertini O. ELISA for quantitation of L-selectin shed from leukocytes in vivo / O. Spertini, B. Shcleiffenbaum, C. White-Owen, P.Jr. Ruiz, T.F. Tedder // J. Immunol. Methods. – 1993. – № 156. – P. 115–123.
8. Ushiyama S. Structural and functional characterization of monomeric soluble P-selectin and comparison with membrane P-selectin / S. Ushiyama, T.M. Laue, K.L. Moore, H.P. Erickson, A. McEver // J. Biol. Chem. – 1992. – № 268. – P. 15229–15232.
9. Vestweber D. Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium // Immunol. Rev. – 2007. – Vol. 218. – P. 178–196.

References

1. Vitkovskij Ju. A., Kuznik B. I., Solpov A. V. Vzaimodejstvie lejkocitov i trombocitov s jendoteliem i DVS-sindrom // Tromboz, gemostaz i reologija. 2006. no. 1(25). pp. 15–28.
2. Litvickij P. F., Sinel'nikova T. G. Vrozhdenyj immunitet: mehanizmy realizacii i patologicheskie sindromy // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2009. T. 8. no. 4. pp. 95–101.
3. Shevchenko Ju.L. Molekuljarnye mehanizmy razvitiya sistemnogo vospaleniya pri kardiohirurgicheskikh operacijah / Ju.L. Shevchenko, O.A. Azizova, Ju.I. Gorohovatskij, M.N. Zamjatin // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. 2007. no. 1(2). pp. 70–74.
4. Adams A. J. Targeting the Endothelium // Signa Vitae. 2010. no. 5 (1). pp. 17–23.
5. Gando S. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and endothelial cell injury // Nihon Rinsho. 2004. no. 62(12). pp. 2244–2250.
6. Meisner M. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS / M. Meisner, K. Tschaikowsky, T. Palmaers, J. Schmidt // Critical Care. 1999. no. 3. pp. 45–55.
7. Spertini O. ELISA for quantitation of L-selectin shed from leukocytes in vivo / O. Spertini, B. Shcleiffenbaum, C. White-Owen, P.Jr. Ruiz, T.F. Tedder // J. Immunol. Methods. 1993. no. 156. pp. 115–123.
8. Ushiyama S. Structural and functional characterization of monomeric soluble P-selectin and comparison with membrane P-selectin / S. Ushiyama, T.M. Laue, K.L. Moore, H.P. Erickson, A. McEver // J. Biol. Chem. 1992. no. 268. pp. 15229–15232.
9. Vestweber D. Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium // Immunol. Rev. 2007. Vol. 218. pp. 178–196.

Рецензенты:

Лисаченко Г.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации, г. Кемерово;

Коростелёв А.А., д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии, ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 616.155.1:615.83:616.89-008.441.13

ВЛИЯНИЕ МИКРОВОЛНОВОЙ РЕЗОНАНСНОЙ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ

Прокопьева В.Д., Патышева Е.В., Бохан Н.А.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» СО РАМН,
Томск, e-mail: valyaprok@mail.ru

В эритроцитах больных алкоголизмом в состоянии абстиненции обнаружено повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и карбонилированных белков, выявлено увеличение амплитуды Ca^{2+} -зависимого гиперполяризационного ответа мембран эритроцитов, обусловленного Ca^{2+} -индуцированным выходом ионов калия через Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы. После курса микроволновой резонансной терапии (МВРТ) на фоне традиционной дезинтоксикационной терапии в течение 7 дней в эритроцитах пациентов происходит снижение продуктов ПОЛ и карбониллов белков, наблюдается нормализация Ca^{2+} -зависимого гиперполяризационного ответа мембран эритроцитов. В группе больных, которым МВРТ не проводили, через 7 дней дезинтоксикационной терапии достоверных изменений исследуемых параметров эритроцитов не обнаружено. Сделано заключение о способности электромагнитного излучения миллиметрового диапазона оказывать выраженное положительное действие на структурные и функциональные параметры мембран эритроцитов у больных алкоголизмом при микроволновой резонансной терапии.

Ключевые слова: белки, липиды, K^+ (Ca^{2+})-каналы эритроцитов, микроволновая резонансная терапия, алкоголизм

THE INFLUENCE OF MICROWAVE RESONANCE THERAPY ON STRUCTURAL- FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ALCOHOLIC'S ERYTHROCYTES

Prokopeva V.D., Patysheva E.V., Bokhan N.A.

Mental Health Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences,
Tomsk, e-mail: valyaprok@mail.ru

In erythrocytes of withdrawal alcoholics the increased content of lipid peroxidation products (LPP) and protein carbonyls as well as increase in the amplitude of the Ca^{2+} -induced hyper-polarization of erythrocytes membrane caused by Ca^{2+} -induced efflux K^+ over Ca^{2+} -sensitive K^+ -channel (K^+ (Ca^{2+})-channel) were revealed. After the 7-days course of microwave resonance therapy (MWRT) combined with traditional detoxicating therapy the content of LPP and protein carbonyls in the alcoholics' erythrocytes decreased, the Ca^{2+} -induced hyper-polarization of the erythrocyte membrane normalized. Significant changes of the erythrocytes characteristics were not revealed in the group of patients after the 7 days detoxicating therapy course without MWRT treatment. It was concluded that the millimeter range electromagnetic radiation has apparent positive impact on structural-functional characteristics of erythrocytes membrane of alcoholics undergoing the microwave resonance therapy.

Keywords: lipids, proteins, K^+ (Ca^{2+})-channel of erythrocyte, microwave resonance therapy, alcoholism

Микроволновая резонансная терапия (МВРТ) применяется для лечения различных заболеваний, в том числе алкогольного абстинентного синдрома [4]. Однако, несмотря на существование разных гипотез о молекулярных механизмах действия электромагнитного излучения (ЭМИ) миллиметрового диапазона (ММ-диапазона) на биологические объекты [1, 3], окончательного представления о механизмах и путях достижения благоприятного терапевтического эффекта МВРТ в настоящее время не существует.

При алкоголизме в организме формируется состояние окислительного стресса, наблюдается окислительная модификация белков (карбонилирование белков) и липидов (перекисное окисление липидов, ПОЛ) [2, 5, 9], изменяются функциональные параметры биологических мембран [7]. Существенно меняется работа ион-транспортующих систем клеточных мембран, в том числе и проводимость K^+ (Ca^{2+})-каналов эритро-

цитов [14]. Данный вид каналов играет важную роль в обеспечении деформируемости эритроцитов [10], которая необходима для предотвращения преждевременного разрушения клеток при их циркуляции в сосудах. Установлено, что регуляция K^+ (Ca^{2+})-каналов эритроцитов осуществляется через внутриклеточные сигнальные системы, связанные со вторичными посредниками, в частности с протеинкиназами А или С [11], определенную роль в регуляции K^+ (Ca^{2+})-каналов эритроцитов играет микровязкость липидного бислоя и состояние белков цитоскелета эритроцитов [14].

В процессе традиционной дезинтоксикационной терапии больных алкоголизмом, наряду с клиническими параметрами, улучшаются и метаболические показатели, снижается выраженность окислительного стресса [2, 5, 9]. Мы предположили, что при микроволновой резонансной терапии больных с алкогольной зависимостью, положительные клинические эффекты обеспечива-

ются, в частности, за счет благоприятного влияния микроволн на компоненты биомембран (белки и липиды), поврежденные в результате развития в организме больного окислительного стресса. Это предположение основано на данных литературы, согласно которым при облучении образцов крови ЭМИ ММ-диапазона *in vitro* повышается осмотическая устойчивость эритроцитов, снижается интенсивность ПОЛ [3], улучшаются реологические свойства крови и способность эритроцитов к деформации [8]. Методом проточной цитометрии показано, что после воздействия ЭМИ ММ-диапазона на эритроциты, в мембранах этих клеток происходит перераспределение фосфатидилсерина, что свидетельствует о существенных структурных перестройках в липидном бислое [15]. Есть данные о том, что ЭМИ ММ-диапазона способно влиять на липид-белковые взаимодействия в биологических мембранах [7].

Приведенные данные свидетельствуют о возможности с помощью ЭМИ миллиметрового диапазона изменять структурно-функциональное состояние биологических мембран. До настоящего времени систематических исследований влияния МВРТ на показатели, отражающие структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов у больных алкоголизмом, не проводилось. Такие исследования могут дать важную дополнительную информацию о механизмах положительного клинического эффекта МВРТ при лечении пациентов.

Целью настоящего исследования было изучение влияния МВРТ на структурно-функциональные показатели мембран эритроцитов больных алкоголизмом в состоянии абстиненции.

Материалы и методы исследования

В работе использовали отмытые эритроциты 46 мужчин, больных алкоголизмом II стадии (диагноз по МКБ 10 – F 10.2). Из них 30 человек на фоне традиционной дезинтоксикационной терапии прошли курс МВРТ из 7 процедур (основная группа). Другие 16 пациентов получали только традиционную дезинтоксикационную терапию в течение 7 дней, без МВРТ (группа сравнения). В контрольную группу вошли 15 здоровых мужчин. Группы доноров не различались достоверно по возрасту. У всех больных кровь для исследования брали дважды: при поступлении пациента в стационар в состоянии абстиненции (до начала лечения) и после 7 дней терапии. Для генерации миллиметровых волн применяли аппарат «Стелла-2» (ООО «Спинор», г. Томск), использовалось ЭМИ нетепловой интенсивности мощностью $< 3 \text{ мВт/см}^2$ в диапазоне частот 59–61 ГГц, что соответствует 5,1–4,7 мм. Использовали режим сканирования (повторяющиеся циклы нарастания частоты со скоростью 40 МГц/с). Воздействие осуществлялось через диэлектрический волновод (площадь контакта 0,64 мм²) на аурикуляр-

ную биологически активную точку АТ55 по 30 минут через каждые 24 часа.

Продукты ПОЛ определяли спектрофотометрически по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивные продукты, ТБК-РП), карбонилы белков – по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином.

Для оценки Ca^{2+} -зависимой калиевой проницаемости мембран эритроцитов использовали метод, предложенный Орловым С.Н. и соавт. [6], который заключается в измерении изменений мембранного потенциала эритроцитов в ответ на добавку в среду инкубации клеток Ca^{2+} -ионофора А23187 путем регистрации рН среды в присутствии протонофора карбонилцианид-*m*-хлорфенилгидразона. Данный метод подробно описан в статье [14]. Регистрацию рН проводили с помощью комбинированного рН-чувствительного электрода и рН-метра. Индуцированный А23187 входящий поток ионов кальция приводил к открыванию K^+ (Ca^{2+})-каналов и выходу из эритроцитов ионов калия, что обуславливало гиперполяризацию мембран эритроцитов. Оценивали максимальную амплитуду гиперполяризационного ответа эритроцитов (ΔE , мВ), параметра, который является основной характеристикой работы K^+ (Ca^{2+})-каналов [6, 12].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни, t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона для независимых и зависимых выборок, различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$. Проверку на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице. Обнаружено, что в эритроцитах больных алкоголизмом в состоянии абстиненции до начала лечения содержание продуктов ПОЛ и карбонилы белков повышено по сравнению со здоровыми донорами, что свидетельствует о развитии в организме данных пациентов окислительного стресса и согласуется с данными литературы [2, 5, 9].

В основной группе пациентов после воздействия МВРТ содержание ТБК-РП в эритроцитах снизилось практически до контрольного значения. У больных из группы сравнения, не получавших МВРТ, содержание ТБК-РП в эритроцитах после 7 дней традиционного лечения оставалось практически на том же уровне, что и до лечения. То есть микроволновая резонансная терапия оказывала выраженное положительное действие на содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах.

Уровень карбонилы белков после МВРТ в эритроцитах пациентов основной группы также достоверно снизился практически до контрольного уровня. В группе сравнения за то же время (7 дней) применения только традиционной дезинтоксикационной терапии данный показатель достоверно не изменился. То есть МВРТ способствует снижению карбонилы белков в эритроцитах.

Содержание продуктов ПОЛ (ТБК-РП) и карбониллов белков в эритроцитах и амплитуда Ca^{2+} -индуцированного гиперполяризационного ответа (ΔE) мембран эритроцитов доноров исследуемых групп

Параметры	Здоровые доноры (контрольная группа) ($n = 15$)	Пациенты в состоянии абстиненции до лечения ($n = 46$)	Пациенты после курса МВРТ (основная группа) ($n = 30$)	Пациенты после традиционной терапии (группа сравнения) ($n = 16$)
ТБК-РП в эритроцитах (нмоль/мл эритроцитов)	$3,624 \pm 0,038$	$3,969 \pm 0,106^*$	$3,623 \pm 0,152^\#$	$3,996 \pm 0,163^*$
Карбонилы белков в эритроцитах (нмоль/мг Hb ⁺)	$2,732 \pm 0,073$	$3,521 \pm 0,203^*$	$2,660 \pm 0,211^\#$	$3,888 \pm 0,324^*$
ΔE , (-мВ)	$34,9 \pm 1,1$	$44,4 \pm 2,1^*$	$39,2 \pm 1,4^\#$	$42,6 \pm 1,8^*$

Примечания: ⁺Hb – гемоглобин; * – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$); # – достоверные различия по сравнению с больными до лечения ($p < 0,05$); n – количество человек в группе.

Полученные результаты демонстрируют способность микроволновой резонансной терапии снижать количество окисленных белков и липидов в эритроцитах больных алкоголизмом, уровень которых до терапии оказывается повышенным в результате развития в организме пациентов окислительного стресса.

Для оценки действия МВРТ на функциональные свойства эритроцитов больных алкоголизмом проведено исследование влияния курсового применения микроволновой резонансной терапии на Ca^{2+} -зависимую калиевую проницаемость мембран эритроцитов больных алкоголизмом в состоянии абстиненции. Выявлено, что в этот период у пациентов существенно увеличена амплитуда гиперполяризационного ответа мембран эритроцитов на добавку в среду инкубации Ca^{2+} -ионофора, обусловленная Ca^{2+} -индуцированным выходом ионов калия через $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналы (см. таблицу). Этот результат согласуется с данными литературы [14] и свидетельствует об ускоренном выходе ионов калия из эритроцитов больных алкоголизмом через $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналы по сравнению с эритроцитами здоровых доноров. Данный факт, согласно литературе, может являться причиной снижения способности эритроцитов к деформации [10] и их гемолитической устойчивости [13], часто выявляемых у пациентов с алкогольной зависимостью.

В группе сравнения через 7 дней традиционной дезинтоксикационной терапии без МВРТ каких-либо достоверных изменений параметра, характеризующего проводимость $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналов, выявлено не было.

У пациентов основной группы после применения МВРТ на фоне дезинтоксикационной терапии в течение 7 дней обнаружено достоверное снижение максимальной

амплитуды гиперполяризационного ответа эритроцитов на добавку в среду инкубации Ca^{2+} -ионофора практически до контрольного значения. Полученные результаты демонстрируют способность МВРТ нормализовать повышенную у больных алкоголизмом в состоянии абстиненции проводимость Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов эритроцитов.

Известно, что в регуляции проводимости $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналов значительную роль играет система внутриклеточных вторичных посредников [11], а также белки цитоскелета и микровязкость липидного бислоя эритроцитов [14]. Окислительная модификация белков и липидов эритроцитов у больных алкоголизмом приводит к изменению функциональных свойств биомолекул, изменению жидкостности липидного бислоя и снижению способности мембранного каркаса клетки к обратимым деформациям. Это может быть одной из важных причин изменения проводимости $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналов у данных пациентов. Наши исследования показали, что применение МВРТ снижает уровень окислительной модификации белков и липидов эритроцитов. Это, вероятно, отражается и на функциональных параметрах мембраны эритроцита, в частности на проводимости $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналов. Таким образом, снижение выраженности окислительной модификации белков и липидов эритроцитов под действием МВРТ у пациентов с алкогольной зависимостью может быть одним из молекулярных механизмов нормализации проводимости $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналов их эритроцитов.

Список литературы

1. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Современные представления о механизмах воздействия низкочастотных миллиметровых волн на биологические объекты // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2001. – № 3. – С. 5–18.

2. Иванова С.А., Бойко А.С., Бурдовицина Т.Г., Гончикова И.А., Аболонин А.Ф., Асланбекова Н.В., Бохан Н.А. Активность аминотрансфераз сыворотки крови больных алкоголизмом в динамике фармакотерапии реамберином // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 4. – С. 10–14.

3. Корягин А.С., Ястребова А.А., Крылов В.Н., Корнаузов А.В. Влияние электромагнитного излучения на резистентность мембран эритроцитов, перекисное окисление липидов и активность ферментов плазмы крови // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2000. – № 2 (18). – С. 8–10.

4. Мандель А.И., Артемьев И.А., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Невидимова Т.И., Прокопьева В.Д., Аболонин А.Ф., Шушпанова Т.В. Биологические предикторы, клинко-патогенетические механизмы формирования и профилактика аддитивных состояний в различных социальных группах // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 4 (79). – С. 40–48.

5. Мингазов А.Х., Кривулин Е.Н., Бабин К.А., Шатрова Ю.М., Виноградов Д.Б. Гендерные особенности окислительной модификации белков плазмы крови больных алкоголизмом позднего возраста // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 3 (78). – С. 9–13.

6. Орлов С.Н., Петрова И.В., Покудин Н.И., Баскаков М.Б. Ca²⁺-активируемые калиевые каналы эритроцитов, исследованные методом регистрации Ca²⁺-индуцированных изменений мембранного потенциала // Биологические мембраны. – 1992. – Т. 9, № 9. – С. 885–903.

7. Патышева Е.В., Прокопьева В.Д., Кисель Н.И., Бохан Н.А. Действие миллиметровых волн на клетку и ее компоненты в норме и при алкоголизме // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 1. – С. 33–36.

8. Подоляко В.А., Макарич А.В., Янкевич Ю.Д. КВЧ-модуляция in vitro реологических свойств крови больных в остром периоде ишемического инсульта // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2000. – № 4 (20). – С. 53–55.

9. Ярыгина Е.Г., Прокопьева В.Д., Аржаник М.Б., Молькина Л.Г., Бохан Н.А. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения севитина у больных алкоголизмом на этапе формирования ремиссии. Сиб. мед. журн. – 2010. – Т. 25, № 4. – Вып. 1. – С. 84–88.

10. Apovo M., Benzard V., Galacteros F., Bachir D., Girand F. The involvement of the Ca²⁺-dependent K⁺-channel and of the KCl co-transport in sickle cell dehydration during cyclic deoxygenation // Biochim. Biophys. Acta. – 1994. – Vol. 1225. – P. 255–258.

11. Del Carlo B., Pellegrini M., Pellegrino M. Modulation of Ca²⁺-activated K⁺-channels of human erythrocytes by endogenous protein kinase C // Biochim. Biophys. Acta. – 2003. – Vol. 1612. – P. 107–116.

12. Macey R.I., Adorante J.C., Orme F.W. Erythrocyte membrane potentials determined by hydrogen ion distribution // Biochim. Biophys. Acta. – 1978. – Vol. 512. – P. 284–295.

13. Prokopieva V.D., N.A. Bohan N.A., Johnson P., Abe H., Boldyrev A.A.. Effects of carnosine and related compounds on the stability and morphology of erythrocytes from alcoholics // Alcohol and Alcoholism. – 2000. – Vol. 35, № 1. – P. 44–48.

14. Prokopieva V.D., Sitozhevskii A.V., Bokhan N.A., Johnson P. The role of the erythrocyte membrane and cytoskeleton in Ca²⁺-induced hyper-polarization in alcoholism and diabetes // Biological and Biomedical Reports. – 2012. – Vol. 2 (3). – P. 149–158.

15. Szabo I., Kappelmayer J., Alekseev S.I., Ziskin M.C. Millimeter wave induced reversible externalization of phosphatidylserine molecules in cells exposed in vitro // Bioelectromagnetics. – 2006. – Vol. 3. – P. 233–44.

References

1. Betskiy O.V., Lebedeva N.N. *Millimetrovye volny v biologii i meditsine*, 2001, no.3, pp. 5–18.

2. Ivanova S.A., Boyko A.S., Burdovitsina T.G., Gonchikova I.A., Abolonin A.F., Aslanbekova N.V., Bokhan N.A. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*, 2012, no. 4, pp. 10–14.

3. Koryagin A.S., Yastrebova A.A., Krylov V.N., Kornaukhov A.V. *Millimetrovye volny v biologii i meditsine*, 2000, no. 2 (18), pp. 8–10.

4. Mandel A.I., Artemev I.A., Vetlugina T.P., Ivanova S.A., Nevidimova T.I., Prokopeva V.D., Abolonin A.F., Shushpanova T.V. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*, 2013, no. 4 (79), pp. 40–48.

5. Mingazov A.Kh., Krivulin E.N., Babin K.A., Shatrova Yu.M., Vinogradov D.B. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*, 2013, no. 3 (78), pp. 9–13.

6. Orlov S.N., Petrova I.V., Pokudin N.I., Baskakov M.B. *Biologicheskie membrany*, 1992, tom.9, no. 9, pp. 885–903.

7. Patysheva E.V., Prokopeva V.D., Kisel N.I., Bokhan N.A. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*, 2009, no. 1, pp. 33–36.

8. Podolyako V.A., Makarchik A.V., Yankelevich Yu.D. *Millimetrovye volny v biologii i meditsine*, 2000, no. 4(20), pp. 53–55.

9. Yarygina E.G., Prokopeva V.D., Arzhanik M.B., Molkina L.G., Bokhan N.A. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2010, tom 25, no.4, vyp.1, pp. 84–88.

10. Apovo M., Benzard V., Galacteros F., Bachir D., Girand F. The involvement of the Ca²⁺-dependent K⁺-channel and of the KCl co-transport in sickle cell dehydration during cyclic deoxygenation // Biochim. Biophys. Acta. 1994. Vol. 1225. pp. 255–258.

11. Del Carlo B., Pellegrini M., Pellegrino M. Modulation of Ca²⁺-activated K⁺-channels of human erythrocytes by endogenous protein kinase C // Biochim. Biophys. Acta. 2003. Vol. 1612. pp. 107–116.

12. Macey R.I., Adorante J.C., Orme F.W. Erythrocyte membrane potentials determined by hydrogen ion distribution // Biochim. Biophys. Acta. 1978. Vol. 512. pp. 284–295.

13. Prokopieva V.D., N.A. Bohan N.A., Johnson P., Abe H., Boldyrev A.A.. Effects of carnosine and related compounds on the stability and morphology of erythrocytes from alcoholics // Alcohol and Alcoholism. 2000. Vol. 35, no. 1. pp. 44–48.

14. Prokopieva V.D., Sitozhevskii A.V., Bokhan N.A., Johnson P. The role of the erythrocyte membrane and cytoskeleton in Ca²⁺-induced hyper-polarization in alcoholism and diabetes // Biological and Biomedical Reports. 2012. Vol. 2 (3). pp. 149–158.

15. Szabo I., Kappelmayer J., Alekseev S.I., Ziskin M.C. Millimeter wave induced reversible externalization of phosphatidylserine molecules in cells exposed in vitro // Bioelectromagnetics. 2006. Vol. 3. pp. 233–44.

Рецензенты:

Семке А.В., д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск;

Невидимова Т.И., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616.31-022

ДИАГНОСТИКА ЭПИТЕЛИАЛЬНО ИНТЕГРИРОВАННОЙ НОРМОФЛОРЫ ПАРОДОНТА И СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

¹Разина И.Н., ²Чеснокова М.Г., ²Недосеко В.Б.¹БУЗОО «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 1», Омск, e-mail: ira241969@mail.ru;²ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Омск

Целью исследования являлся сравнительный анализ количественных показателей нормофлоры в различных участках биотопа пародонтального кармана и выявление взаимосвязи концентрации эпителиально интегрированных лактобацилл и бифидобактерий с клиническим состоянием тканей пародонта. Исследовалась вариабельность распределения и частота выявления лактобацилл и бифидобактерий в содержимом пародонтального кармана и тканевом биоптате, содержащем микроорганизмы, ассоциированные с эпителием, методом культурального посева. Установлено количественное превалирование эпителиально интегрированной нормофлоры по сравнению с показателями содержимого пародонтального кармана, относительная стабильность ее количественного состава, в большей степени характерная для лактобацилл. Выявлена чувствительность эпителиально интегрированной бифидофлоры к изменению условий в биотопе пародонтального кармана по мере прогрессирования заболевания и взаимосвязь ее количественного содержания с клиническими индексными показателями пародонтального статуса. Количественные показатели эпителиально интегрированной лактофлоры относительно стабильны, что определяет особую роль данных микроорганизмов в формировании экологического барьера на пути распространения пародонтальной инфекции. Полученные данные расширяют представление о механизмах колонизационной резистентности нормобиоты и обуславливают проведение соответствующей пробиотической терапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.

Ключевые слова: пародонтит, лактобациллы, бифидобактерии, воспаление, эпителиально интегрированная микрофлора

DIAGNOSTICS OF EPITHELIAL INTEGRATED NORMAL FLORA AND PERIODONTAL STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

¹Razina I.N., ²Chesnokova M.G., ²Nedoseko V.B.¹Municipal dental clinic № 1, Omsk, e-mail: ira241969@mail.ru;²Omsk State Medical Academy, Omsk

This article tested how clinical state of chronic periodontal patients depends on lactobacilli and bifidobacteria number as main representatives of normoflora. Allocation variability and frequency of lactobacilli and bifidobacteria disclosure in different parts of the periodontal pocket were examined too. This article proves that epithelially integrated representatives of normoflora is concentrated more in periodontal pocket than others microorganisms and their quantity is stable that characterizes lactobacilli. The epithelially integrated normoflora dependence on clinical state of chronic periodontal patients is determined, and article demonstrates how quantity of epithelially integrated normoflora representyatives correlates with clinical state of patients. The lactobacilli number is stable, that's why this indicator is very important for making patients resistant to periodontal disease. This article broaden our mind in question of normoflora colonization resistance mechanisms and proves probiotic therapy as periodontal patients treatment.

Keywords: periodontitis, lactobacilli, bifidobacteria, inflammation, epithelial integrated microflora

Воспалительные заболевания тканей пародонта, как правило, сопровождаются дисбиозом, выраженность которого соответствует степени поражения пародонта. Симбионтная микрофлора, адгезированная непосредственно к эпителию слизистой полости рта, формирует барьер колонизационной резистентности и препятствует проникновению патогенной микрофлоры [2, 3]. Однако в доступной нам литературе количественные параметры непосредственно эпителиально интегрированной нормофлоры ранее не изучались. Учитывая вышесказанное, представляет

интерес диагностика нормофлоры, ассоциированной с тканями пародонта, изучение ее количественных показателей и установление взаимосвязи данных показателей с клиническим состоянием пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП).

Среди представителей нормального микробиоценоза полости рта наибольшая физиологическая значимость принадлежит роду *Lactobacillus*, представленному более чем десятью видами [1, 2, 4]. Антагонизм лактобацилл в отношении других микроорганизмов обусловлен образованием

большого количества молочной кислоты, продукцией лизоцима, перекиси водорода, бактериоцинов – лактоцинов, короткоцепочных жирных кислот, диацетила. Существует взаимосвязь количественного содержания молочнокислых бактерий с бактериями рода *Bifidobacterium*. Общими свойствами данных микроорганизмов являются способность к интенсивному кислотообразованию и приспособленность к существованию в кислой среде [7]. Бифидобактерии вырабатывают витамины и антибиотические субстанции, подавляющие рост условно-патогенных микроорганизмов. Механизм подавления нормофлорой условно-патогенной и патогенной микрофлоры также обусловлен конкуренцией за питательные вещества, связыванием рецепторных структур эпителиальных клеток. При этом нормофлора эволюционно приспособлена к условиям полости рта, обладает высокой колонизационной активностью при отсутствии инвазивных свойств, являясь экологическим барьером на пути распространения инфекции [2, 4]. Следовательно, снижение ее концентрации может нарушать барьерные функции эпителия и усугублять воспаление тканей пародонта. Количественные показатели содержания именно представителей рода *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* служат одним из критериев определения степени дисбиоза полости рта [5]. Однако определение концентрации данных микроорганизмов у пациентов с ХГП при помощи стандартных методов забора и бактериологического посева биоматериала затруднено ввиду различного распределения представителей нормофлоры в биотопе пародонтального кармана (ПК), что может быть обусловлено выраженной адгезией к эпителиальным клеткам и особенностями их жизнедеятельности (анаэробы, оптимум pH лактобактерий 5,5–5,8, бифидобактерий – 6,0). Учитывая, что полость рта является начальным отделом пищеварительного тракта, оптимальным, по нашему мнению, является изучение «пристеночного» состава нормофлоры – эпителиально интегрированной (по аналогии с исследованиями микробиоценоза ЖКТ). Именно в данной части биотопа ПК формируется биопленка с особыми условиями жизнедеятельности микроорганизмов, при этом физиологические свойства микроорганизмов одного вида в составе биопленки и в свободном состоянии могут различаться [6]. Следовательно, представляет интерес изучение количественных показателей нормофлоры в местах ее возможной адгезии и установление взаимосвязи данных

показателей с клиническими критериями воспалительного процесса в пародонте.

Цель исследования – провести сравнительный анализ количественных показателей нормофлоры в содержимом ПК и тканевом биоптате. Выявить зависимость концентрации эпителиально интегрированной нормофлоры тканей пародонта с клиническими индексными показателями степени выраженности воспалительного процесса у пациентов с ХГП.

Материалы и методы исследования

На базе ГКСП № 1 г. Омска было обследовано 90 пациентов с диагнозом ХГП и контрольная группа – 20 человек с интактным пародонтом (всего 51 мужчина и 69 женщин в возрасте от 23 до 69 лет). В ходе исследования проводилась индексная оценка состояния тканей пародонта. Наличие, степень и интенсивность воспалительного процесса в десне оценивали по индексу РМА (модификации С. Parma, 1947), индексу кровоточивости десен Muhlemann (Muhlemann, 1971 модификация Коул, 1975) и йодному числу Свракова (1969). Наличие и степень деструкции тканей пародонта оценивали при помощи пародонтального индекса по Russel (1956). В комплексном обследовании пациентов проводилось микробиологическое исследование материала, полученного путём введения стерильных бумажных штифтов № 30 в ПК или десневую борозду (ДБ) (содержимое ПК – тубсер № 1). Также проводили забор десневого биоптата в области зубодесневого сосочка стерильным инструментом под местной анестезией (тканевой биоптат – тубсер № 2). Забор и лабораторная подготовка биоматериала биоптата предусматривали отделение просветных форм микроорганизмов. Лабораторный этап также включал дезинтеграцию биоматериала, двукратные серийные разведения полученного гомогената, высеив на питательные среды (для выделения лактобактерий использовали лактобакагар, для выделения бифидумбактерий – среду Блаурокка) и определение количественной обсеменности биосубстрата, выраженную через десятичный логарифм величины выросших колоний. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Bio Stat 2009, применялись непараметрические критерии сравнения выборок (парный критерий Вилкоксона, U-критерий Манна – Уитни, H-критерий Краскела – Уоллиса) и непараметрический корреляционный анализ по Спирмену с оценкой достоверности результатов по T-тесту. Результаты представлены как $M \pm SE$, где M – среднее выборочное, SE – стандартная ошибка среднего. За уровень статистической значимости был взят $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Представители нормофлоры – лактобациллы и бифидобактерии у пациентов с ХГП в содержимом ПК и тканевом биоптате, содержащем пристеночную часть нормофлоры, выявлялись с различной частотой, их концентрация также отличалась вариабельностью (табл. 1).

Таблица 1

Количественные показатели нормофлоры и ее распределение в содержимом ПК и тканевом биоптате у пациентов с ХГП различной степени тяжести (lg КОЕ/мл и %)

Микроорганизмы		ХГП легкой степени (<i>n</i> = 30)		ХГП средней степени (<i>n</i> = 30)		ХГП тяжелой степени (<i>n</i> = 30)	
		Частота выявления (количество пациентов %)					
Lactobacillus spp.	ПК	36,7 %		26,7 %		36,7 %	
	биоптат	56,6 %		63,3 %		86,7 %	
Bifidobacterium spp	ПК	20,0 %		20,0 %		10,0 %	
	биоптат	53,3 %		50,0 %		43,3 %	
		Концентрация микроорганизмов в lg КОЕ/мл (M ± SE) и %					
Lactobacillus spp.	ПК	0,53 ± 0,16*	18,5 %	0,57 ± 0,16	22,2 %	0,53 ± 0,16*	18,7 %
	биоптат	2,33 ± 0,26*◊	81,5 %	2,0 ± 0,19 ◊	77,8 %	2,30 ± 0,2*◊	81,3 %
Bifidobacterium spp	ПК	0,33 ± 0,14*	14,0 %	0,27 ± 0,13	17,5 %	0,17 ± 0,10*	29,8 %
	биоптат	2,03 ± 0,23*^◊	86,0 %	1,27 ± 0,20^	82,5 %	0,40 ± 0,15*^	70,2 %

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении показателей содержимого ПК и биоптата; ^ – $p < 0,0001$ в сравнении показателей при ХГП легкой, средней, тяжелой степени; ◇ – $p > 0,05$ в сравнении показателей пациентов с интактным пародонтом.

Лактобациллы обнаруживались у 33,4 % пациентов в содержимом ПК и у 68,9 % в пристеночной части биотопа ПК. Частота обнаружения бифидобактерий была ниже – 16,7 и 48,9 % соответственно, что может быть обусловлено их меньшей приспособленностью к микробиологическим условиям биотопа ПК. Однако в тканевом биоптате данные микроорганизмы обнаруживались в 2,9 и 2,1 раз соответственно чаще, чем при исследовании содержимого ПК. Среднее количество эпителиально интегрированных лактобацилл и бифидобактерий было статистически значимо выше ($p < 0,0001$), чем в содержимом ПК. Отмечался значительный перевес в сторону пристеночной нормобиоты (80,2 % лактобацилл и 79,6 % бифидобактерий) по сравнению с показателями содержимого ПК (19,8 % лактобацилл и 20,4 % бифидобактерий). Данные факты выявили эпителиальную интеграцию нормофлоры и подтвердили ее роль в формировании устойчивости эпителиального барьера к проникновению инфекции. По мере утяжеления ХГП происходила статистически значимая убыль бифидобактерий в пристеночной части ПК ($H = 25,76$; $p = 0$). При этом количество лактобацилл было стабильно ($H = 1,25$; $p = 0,63$), что указывает на выраженную защитную, стабилизирующую функцию данных микроорганизмов в биотопе ПК. Стабильность эпителиально интегрированной лактофлоры также подтверждала отсутствие значимых различий ее показателей у пациентов с ХГП по сравнению с показателями интактного пародонта ($p = 0,68$), постоянство концентрации лактофлоры в пристеночном слое при ХГП

различной степени тяжести и рост частоты выявления данных микроорганизмов в биоптате с 54,5 % при легком пародонтите до 85,7 % при ХГП тяжелой степени. Увеличение частоты высева *Lactobacillus spp.* из биоптата по мере прогрессирования ХГП может быть обусловлено благоприятными условиями для данных микроорганизмов: нарастание ацидоза в биотопе ПК, достаточное количество благоприятного субстрата для адгезии (десквамированного эпителия) и питательной среды (гликогена). При этом количественные показатели бифидобактерий, выделенных из биоптата, сравнимы с показателями интактного пародонта только при ХГП легкой степени ($p = 0,72$). По мере прогрессирования ХГП частота обнаружения бифидобактерий в содержимом ПК уменьшалась в 1,9 раз, незначительно сокращалось количество просветной ($H = 0,65$; $p = 0,89$) и значимо – эпителиально интегрированной бифидофлоры ($H = 25,76$; $p = 0$). Полученные данные выявили большую чувствительность бифидофлоры к изменению условий в биотопе ПК по мере прогрессирования ХГП. Однако в пристеночной части сокращение частоты обнаружения данных микроорганизмов происходило в меньшей степени (с 54,5 до 42,9 %). Также немаловажно, что процентное содержание пристеночной бифидофлоры при ХГП легкой и средней степени было относительно стабильно (86,0 и 82,5 %), уменьшение в 1,4 раза происходило только при тяжелой степени заболевания. Таким образом, эпителиально интегрированная нормофлора отличается большей стабильностью своего количественного

состава, но обладает различной чувствительностью к изменению условий в биотопе ПК по мере прогрессирования ХГП. Определение концентрации именно пристеночной нормофлоры биотопа ПК при различной степени выраженности клинических проявлений ХГП позволило выявить зависимость данных показателей.

Как видно из представленных результатов, низкая концентрация нормофлоры (до 2 lg КОЕ/мл) соответствовала выраженной воспалительной реакции тканей пародонта, при этом статистически значимых различий показателей при полной ее элиминации и концентрации 2 lg КОЕ/мл не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Клинические индексные показатели состояния тканей пародонта при различной концентрации эпителиально интегрированной нормофлоры

Нормофлора lg КОЕ/мл		Индексы			
		РМА, %	ПИ, баллы	Свракова, баллы	Мюллемана, баллы
Лактобактерии	0	40,54 ± 6,09 *	4,92 ± 0,61 *	3,12 ± 0,31 *	1,26 ± 0,18 *
	2	52,87 ± 2,45 *	6,50 ± 0,23 *	3,05 ± 0,20 *	1,54 ± 0,08 *
	4	48,54 ± 4,53 *	5,00 ± 0,51 *	2,04 ± 0,23 *	1,51 ± 0,13 *
Бифидобактерии	0	57,89 ± 3,34 *	5,98 ± 0,33 *	3,39 ± 0,28 *	1,72 ± 0,12 *
	2	50,22 ± 3,41 *	5,14 ± 0,41 *	2,85 ± 0,17 *	1,51 ± 0,07 *
	4	27,61 ± 8,31 *	4,29 ± 0,31 *	1,20 ± 0,23 *	0,85 ± 0,11 *

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Следовательно, концентрации эпителиально интегрированной нормофлоры 2 lg КОЕ/мл и менее недостаточно для формирования устойчивости эпителиального барьера, что соответствует состоянию дисбиоза в биотопе ПК и подтверждает уже имеющиеся данные [5]. По мере возрастания концентрации нормобиоты в пристеночной части до 4 lg КОЕ/мл и более степень воспаления тканей пародонта снижалась, но выявленная зависимость была выражена в разной степени по отношению к лакто- и бифидофлоре. Так, сравнение индексных показателей при концентрации лактобацилл до 2 lg КОЕ/мл и при 4 lg КОЕ/мл в пристеночной части биотопа ПК выявило значимое уменьшение только индекса Свракова ($p = 0,0322$). Однако рост содержания бифидобактерий в пристеночной части биотопа ПК до 4 lg КОЕ/мл приводил к значимому уменьшению индекса РМА ($p = 0,0123$), индекса Мюллемана ($p = 0,0004$) и индекса Свракова ($p = 0,0011$). При этом статистически значимая обратная корреляционная зависимость средней силы выявлена в отношении концентрации пристеночной бифидофлоры с показателями индекса РМА ($R = -0,515$; $p = 0$), Мюллемана ($R = -0,4695$; $p = 0$) и Свракова ($R = -0,3904$; $p = 0,0002$). В отношении лактофлоры данной корреляционной зависимости не выявлено. Таким образом, изменение индексных показателей состояния пародонтального статуса в зависимости от концентрации нормофлоры в большей степени сопряжено с показателями содержания бифидофлоры, так как

количество эпителиально интегрированной лактофлоры относительно стабильно и в меньшей степени зависит от степени выраженности воспалительной реакции тканей пародонта.

Выводы

Сочетанное изучение просветного и пристеночного состава микробиоценоза ПК представляет значительный интерес. В биотопе ПК большая часть нормофлоры, обеспечивающая ее колонизационную резистентность, адгезирована к поверхности слизистой оболочки и сохраняет относительную стабильность своего количественного состава даже при возрастании степени тяжести заболевания. Данная закономерность в большей степени характерна для показателей лактофлоры, так как бифидофлора проявила чувствительность к изменению микрорексологических условий ПК по мере прогрессирования заболевания. Концентрация эпителиально интегрированной нормофлоры 4 lg КОЕ/мл и более характеризовала усиление устойчивости эпителиального барьера и, как следствие, приводила к снижению выраженности воспалительной реакции тканей пародонта. Количественные показатели бифидофлоры в большей степени сопряжены с клиническими показателями воспаления тканей пародонта, что наиболее информативно отражали показатели индекса РМА, Мюллемана и йодного числа Свракова. Концентрация эпителиально интегрированной лактофлоры относительно стабильна, что определяет ее ведущую роль

в формировании колонизационной устойчивости эпителиального барьера. Полученные данные расширяют представление о механизмах колонизационной резистентности нормобиоты и обуславливают использование соответствующей пробиотической терапии в комплексном лечении пациентов с ХГП.

Список литературы

1. Глушанова Н.А. Биологические свойства лактобацилл // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 4. – С. 50–80.
2. Горская Е.М. Повышение неспецифической резистентности макроорганизма при пероральном применении эубиотиков из лактобацилл // Иммунобиологические препараты: Сборник науч. трудов. – М., 1989. – С. 181–185.
3. Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Фоменко Е.В. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. – М.: Мед информ агентство, 2006. – С. 6.
4. Зеленова Е.Г., Заславская М.И., Салина Е.В., Рассанов С.П. Микрофлора полости рта: норма и патология: учебное пособие. – Н. Новгород: Издательство НГМА, 2004. – С. 158.
5. Хазанова В.В., Рабинович И.М., Земская Е.А., Рабинович О.Ф., Дмитриева Н.А. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта // Стоматология. – 1996. – Т. 75. – № 2. – 26 с.
6. Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E., Korber D.R., Lappin-Scott H. M. Microbial biofilms // Annu Rev Microbiol. – 1995. – № 49. – P. 711–745.
7. Orrhage K., Nord C.E. Bifidobacteria and lactobacilli in human health // Drugs exp. clin. res. – 2000. – № 3. – P. 95–111.

References

1. Glushanova N.A. Bjulleten sibirskoj mediciny, 2003, no 4, pp. 50–80.
2. Gorskaja E.M. *Povyshenie nespecificheskoy rezistentnosti makroorganizma pri peroralnom primenenii jeubiotikov iz laktobacill. Immunobiologicheskie preparaty* [Increased nonspecific resistance of microorganism with oral eubiotics of lactobacilli. Immunobiologicals], Moscow, 1989, pp. 181–185.
3. Grudyanov A.I., Dmitrieva N.A., Fomenko E.V. *Primene-nie probiotikov v kompleksnom lechenii vospalitelnykh zabolevanij parodonta* [Use of probiotics in treatment of inflammatory periodontal diseases], Moscow: Med. Inform. Agency, 2006, pp. 6–21.
4. Zelenova E.G., Zaslavsky M.I., Salina E.V., Rassanov S.P. *Mikroflora polosti rta: norma i patologiya* [Oral microflora: norm and pathology], N. Novgorod, 2004. pp. 158.
5. Hazanova V.V., Rabinovich I.M., Zemskaya E.A. *Stomatologiya*, 1996, no. 2, pp. 26.
6. Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E., Korber D.R., Lappin-Scott H.M. Microbial biofilms. *Annu. Rev. Microbiol.* 1995, no. 49, pp. 711–745.
7. Orrhage K., Nord C.E. Bifidobacteria and lactobacilli in human health. *Drugs exp. clin. Res.* 2000, Vol. 26, no 3, pp. 95–111.

Рецензенты:

Ломиашвили Л.М., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, ОмГМА, г. Омск;

Турчанинов Д.В., д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, ОмГМА, г. Омск.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК [612.143:612.166]:615.825

СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ПО ДАННЫМ РЕОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ) У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА С НОРМАЛЬНЫМ И ПОНИЖЕННЫМ ДАВЛЕНИЕМ

Совершаева С.Л., Юшманова Л.С.

ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства
Здравоохранения России, Архангельск, e-mail: yushm-lyudmila@yandex.ru

Изучали состояние мозгового кровообращения по данным реоэнцефалографии у лиц юношеского возраста с нормальным и пониженным давлением. Обследовано 60 человек в возрасте 18–21 года, студентов медицинского вуза г. Архангельска. Целью работы было установление особенностей мозговой гемодинамики в зависимости от уровня артериального давления (АД). Для достижения цели использовали косвенный осциллометрический метод измерения АД с помощью автоматического аппарата OMRON (Japan), а также реоэнцефалографию (функциональный диагностический комплекс «Валента»). Величину АД оценивали в соответствии с требованиями и критериями Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013) и XXI Европейского кардиологического конгресса (Барселона, 1999). Состояние гемодинамики бассейна вертебробазиллярных артерий оценивали по показателям реографии. Исследование проводили в группах практически здоровых девушек в условиях основного обмена. Получены результаты, свидетельствующие о наличии различий по показателям сосудистого тонуса и сопротивления в группах сравнения. Полученные данные могут быть полезны при анализе мозговой гемодинамики у лиц с артериальной гипотензией, понимании механизмов поддержания адекватного кровоснабжения мозга в условиях системной гипотензии.

Ключевые слова: артериальная гипотензия, реоэнцефалография, мозговое кровообращение, вертебробазиллярный бассейн, тонус вен, артерий, эластичность артерий, сопротивление кровотоку, венозный отток, гипотония венозной сети

CEREBRAL CIRCULATION (RHEOENCEPHALOGRAPHY) IN HEALTHY YOUNG PERSONS WITH NORMO- AND HYPOTENSION

Sovershaeva S.L., Yushmanova L.S.

Northen State Medical University Troitsky Ministry of Public Health,
Arkhangelsk, e-mail: yushm-lyudmila@yandex.ru

We studied cerebral blood circulation (by rheoencephalography) in healthy normotensive and hypotensive young people. Sixty persons aged 18–21 years were examined. The main objective was to study cerebral blood flow in relation to arterial blood pressure. For this purpose we used oscillometric method of blood pressure measurement and rheoencephalography of cerebral blood flow evaluation (diagnostic station «Valenta»). Blood pressure was evaluated in concordance to ESH/ESC (2013). Hypotension was diagnosed according to ESC congress (Guidelines, 1999). The hemodynamic in vertebrobasilar circulation was evaluated by rheoencephalography. Volunteers were at a resting metabolic rate during examination. Normotensive and hypotensive groups exhibited clear differences in vasomotor tone and vascular resistance. These data may be useful in better understanding of mechanisms of cerebral circulation in individuals with systemic hypotension.

Keywords: arterial hypotension, rheoencephalography, cerebral circulation, vertebrobasilar circulation, venous and arterial tone, arterial elasticity, vascular resistance, venous outflow, venous hypotension

Несмотря на выраженную автономность регуляции мозгового кровообращения от системных регуляторных факторов [10] в настоящее время имеется значительное количество публикаций, свидетельствующих о снижении работоспособности и качества жизни у лиц с артериальной гипотензией [4, 6]. Наряду с этим, в последних рекомендациях ESH/ESC [7] указывается на роль этого состояния в развитии ишемических поражений сердца и мозга [2, 3, 5]. Исследователи также отмечают, что в ряде случаев лица с артериальной гипотензией, установленной в юношеском возрасте, в зрелом возрасте приобретают гипертензию, начальные этапы развития которой долгое время остаются незамеченными в связи с пограничными значениями АД. Большинство работ посвящены ортоста-

тической артериальной гипотензии лиц пожилого и старческого возраста [9, 11], а также симптоматическим гипотензиям [8, 9, 10, 11]. Таким образом, изучение различных аспектов артериальной гипотензии у практически здоровых молодых лиц представляет собой актуальную, недостаточно изученную проблему.

Цель работы: в группах практически здоровых лиц юношеского возраста с нормо- и гипотензией проанализировать кровотоки в бассейнах вертебробазиллярных артерий, ответственных за кровоснабжение задних отделов мозга, включающих центры регуляции системной гемодинамики.

Материал и методы исследования

Обследовано 60 девушек в возрасте 18–21 года. Критерии включения в группы: юношеский возраст

(18–21 год), отсутствие хронических заболеваний системы кровообращения, эндокринной и неврологической патологии, а также острых заболеваний на момент обследования и в предыдущие 2 месяца, отсутствие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, прием наркотиков). В целях минимизации различий в гормональном статусе отбор проводили в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла. Все измерения осуществлялись в условиях основного обмена (в состоянии физического и эмоционального покоя, при температуре комфорта окружающей среды, через 2 часа после приема пищи, в отсутствие приема стимулирующих или седативных препаратов).

Из числа обследованных были сформированы 2 группы сравнения: 1 группа (30 человек) – с артериальной гипотензией, 2 группа (30 человек) – с нормальными значениями АД.

Измерение давления проводили осциллометрическим методом с помощью автоматического тонометра фирмы OMRON с соблюдением протокола ESH/ESC [7]. Критерии установления границ нормального артериального давления базировались на рекомендациях ESH/ESC (2013), а наличие гипотензии ($AD \leq 100/60$ мм рт. ст.) основывалось на рекомендациях XXI Европейского кардиологического конгресса в Барселоне в 1999 г.

Оценка параметров мозговой гемодинамики основывалась на данных реоэнцефалографии, записанной на автоматическом анализаторе «Валента». Учитывались следующие параметры мозговой гемодинамики: состояние артериального русла (пульсовое кровенаполнение, сосудистый тонус артериол и прекапилляров, сосудистое сопротивление, эластичность сосудов, наличие сосудистого спазма, асимметрия показателей), а также венозного кровотока (состояние венозного оттока, наличие гипотонии в венозной сети). Все параметры гемодинамики рассматривались в отношении бассейна позвоночных артерий (вертебробазилярный бассейн), ответственных за кровоснабжение задних отделов мозга, включающих в том числе и центры регуляции системной гемодинамики.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Фишера ($\phi^*_{эмп}$) для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего исследователя эффекта. Достоверность различий рассматривали как находящиеся в зоне незначимости ($p > 0,05$, $\phi^*_{эмп} < 1,64$), в зоне неопределенности ($0,05 < p < 0,01$, $1,64 < \phi^*_{эмп} < 2,31$), в зоне значимости ($p < 0,01$, $\phi^*_{эмп} > 2,31$).

Результаты исследования и их обсуждение

В обеих анализируемых группах обследованных не обнаружено значимых различий пульсового кровенаполнения сосудов вертебробазилярного бассейна, а также отсутствует асимметрия в кровоснабжении. Однако в зоне неопределенности по показателю снижения кровенаполнения находится более 50 % лиц с артериальной гипотензией ($0,05 < p < 0,01$, $\phi^*_{эмп} = 1,851$), в то время как для группы 2 – лишь 30 %.

У практически здоровых лиц с нормотензией большая часть обследованных имела нормальные значения эластичности сосудов (73,3 %), среди гипотензивных лиц в равной степени присутствовали как лица с нормальной, так и со сниженной (50 %, 50 %) эластичностью ($0,05 < p < 0,01$, $\phi^*_{эмп} = 1,878$).

У лиц с гипотензией выявлен более высокий тонус артериол и прекапиллярных сфинктеров ($p < 0,01$, $\phi^*_{эмп} = 2,936$). Большая часть представителей группы 1 (86,7 %) имела высокие показатели тонуса сосудов сопротивления в сравнении с группой 2 (53,3 %). Лишь 13,3 % обследованных 1 группы имели нормальный сосудистый тонус. В то же время у нормотоников эти значения составили 46,7 %. В научной литературе известно, что повышение тонуса мозговых сосудов у детей и подростков коррелирует с развитием синдрома минимальной мозговой дисфункции [1].

Наличие существенных отличий в состоянии гемодинамики в сравниваемых группах подтверждают данные о присутствии реографических признаков сосудистого спазма, который имел место в 53,3 % случаев при гипотензии и лишь в 13,3 % случаев при нормотензии ($p < 0,01$, $\phi^*_{эмп} = 2,31$).

Данные, полученные нами в процессе реографического исследования мозгового кровотока, свидетельствуют о наличии предпосылок к ограничению кровоснабжения задних отделов мозга, что рассматривается рядом авторов как один из механизмов начального этапа развития хронической недостаточности мозгового кровообращения [3, 8].

Распределение обследованных по показателям нормальных значений периферического сосудистого сопротивления – группы 1 и 2 соотносятся как 13,3 и 36,7 %, соответственно, что относится к зоне неопределенности обнаруженных различий ($0,05 < p < 0,01$, $\phi^*_{эмп} = 2,15$). Доля лиц с повышенным сопротивлением кровотоку значимо больше среди представителей группы 1 (53,3 %) в сравнении с группой 2 (13,3 %), что находится в зоне значимости ($p < 0,01$, $\phi^*_{эмп} = 3,447$).

Состояние венозного русла оценивали по параметрам венозного оттока и тонуса сосудов. Получены следующие результаты: в обеих группах имело место затруднение венозного оттока (53,5 и 73,3 % в группах 1 и 2 соответственно; $p > 0,05$, $\phi^*_{эмп} = 1,623$), гипотония венозного русла значимо выше была у лиц 2 группы (6,7 % и 43,3 % в 1 и 2 группах соответственно; $p < 0,01$, $\phi^*_{эмп} = 3,532$).

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о наличии достоверных различий по ряду показателей мозговой гемодинамики в бассейне позвоночных артерий в группах сравнения. Установлено, что у лиц с артериальной гипотензией в целом выше тонус сосудов сопротивления, выше периферическое сосудистое сопротивление. По параметрам эластичности сосудов, пульсового кровенаполнения и состояния венозного оттока группы сравнения не имели значимых различий.

Список литературы

1. Животова В.А. Сравнительный анализ реоэнцефалографических показателей детей в норме и при минимальных мозговых дисфункциях: дис. ... канд. биол. наук. – Ростов-на-Дону, 2011. – С. 162.
2. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика повторного ишемического инсульта // Consilium Medscum Ukraina. – 2008. – № 2, Т. 2. – С. 30–32.
3. Литовченко Т.А., Зинченко Е.К. Артериальная гипотония — начальный этап формирования хронической недостаточности мозгового кровообращения (особенности лечения) // Международный неврологический интернет-журнал. – 2011. № 6 (44). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22793>.
4. Самохвалов В.Г., Исаева И.Н., Булынина О.Д. Особенности адапционных и восстановительных процессов у лиц молодого возраста с артериальной гипотензией // Экспериментальная клиническая медицина. – 2010. – № 4 (49). – С. 103–106.
5. Тюрина Т.В. Артериальная гипотензия как фактор риска смертности // Системные гипертензии. – 2008. – № 3. – С. 14–18.
6. Юшманова Л.С., Соловьева Н.А., Совершаева С.Л. Качество жизни в зависимости от величины артериального давления и индекса массы тела у лиц юношеского возраста // Фундаментальные исследования интернет-журнал. – 2012. – № 9 часть 2. URL: <http://www.fr.rae.ru>.
7. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. – 2013. – № 31 (7). – P. 1281–1357.
8. Enrique Guijarro, Juan J. Pérez, Member IEEE, Enrique Berjano and Pedro Ortiz. Sensitivity of rheoencephalographic measurements to spatial brain // Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference (New York City, USA, Aug 30-Sept 3) – 2006. – P. 6088–6091.
9. Kate N. Thomas, James D. Cotter. Initial orthostatic hypotension is unrelated to orthostatic tolerance in healthy young subjects / Sean D. Galvin, Mishael J.A. Williams, Chris K. Willie and Philip N. Ainslie // J. Appl Physiology. – 2009. – № 107. – P. 506–517.
10. Philip N. Ainslie, Kurt J. Smith. Integrated human physiology: breathing, blood pressure and blood flow to the brain // J. Physiology. – 2011. – № 589.12. – P. 2917.
11. Sathyapalan T., Aye M.M., Atkin S.L. Postural hypotension // BMJ. – 2011. – № 342. – P. 3128.

References

1. Zhivotova V.A. Sravnitel'nyj analiz reoencefalograficheskikh pokazatelej detej v norme i pri minimal'nyh mozgovykh disfunkcijah: dis.kand.biol.nauk. Rostov-na-Donu, 2011. pp. 162.
2. Kadykova A.S., Shahparanova N.V. Profilaktika povtornogo ishemicheskogo insul'ta. Consilium Medscum Ukraina. 2008. no. 2, T.2. pp. 30–32.
3. Litovchenko T.A., Zinchenko E.K. Arterial'naja gipotonija – nachal'nyj etap formirovanija hronicheskoj nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashhenija (osobennosti lechenija). Mezhdunarodnyj nevrologicheskij internet-zhurnal. 2011. no. 6(44). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22793> (data obrashhenija 03.04.2014).
4. Samohvalov V.G., Isaeva I.N., Bulynina O.D. Osobennosti adaptacionnyh i vosstanovitel'nyh processov u lic molodogo vozrasta s arterial'noj gipotenziej. Jeksperimental'naja klinicheskaja medicina. 2010. no. 4 (49). pp. 103–106.
5. Tjurina T.V. Arterial'naja gipotenzija kak faktor riska smertnosti. Sistemnye gipertenzii. 2008. no. 3. pp. 14–18.
6. Yushmanova L.S., Solov'eva N.A., Sovershaeva S.L. Kachestvo zhizni v zavisimosti ot velichiny arterial'nogo davlenija i indeksa massy tela u lic junosheskogo vozrasta. Fundamental'nye issledovanija internet-zhurnal. 2012. no. 9 chast' 2. URL: <http://www.fr.rae.ru>.
7. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. 2013. 31 (7). pp. 1281–1357.
8. Enrique Guijarro, Juan J. Pérez, Member IEEE, Enrique Berjano and Pedro Ortiz. Sensitivity of rheoencephalographic measurements to spatial brain // Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference (New York City, USA, Aug 30-Sept 3) – 2006/P.6088-6091
9. Kate N. Thomas, James D. Cotter. Initial orthostatic hypotension is unrelated to orthostatic tolerance in healthy young subjects / Sean D. Galvin, Mishael J.A. Williams, Chris K. Willie and Philip N. Ainslie // J. Appl Physiology. 2009. 107. pp. 506–517.
10. Philip N. Ainslie, Kurt J. Smith. Integrated human physiology: breathing, blood pressure and blood flow to the brain // J. Physiology. 2011. 589.12. pp. 2917.
11. Sathyapalan T., Aye M.M., Atkin S.L. Postural hypotension // BMJ. 2011. 342. pp. 3128.

Рецензенты:

Соловьева Н.В., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Архангельск;

Игнатъева С.Н., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Архангельск.

Работа поступила в редакцию 05.05.2014.

УДК 616.65 – 002:616-036.8

**РЕАБИЛИТАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ**

Старокожко Л.Е., Чеботарев В.В., Крашенинников В.Л., Деревянко Т.И.
*ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
Ставрополь, e-mail: sgmakvd@mail.ru*

В статье представлена сравнительная оценка различных методов терапии 120 больных хроническим бактериальным простатитом. Отмечены наиболее эффективные методики реабилитационного лечения данной категории лиц. Установлено, что наибольшая эффективность была достигнута в двух основных группах, пациентам которых назначали ректальные свечи с густым экстрактом корня солодки, разработанные авторами. При сравнении результатов лечения первой и второй основных групп выявлено, что включение в комплекс терапии общих минеральных ванн слабоуглекислых сульфатно-карбонатных оказывало более выраженное влияние на эффективность терапии, что подтверждалось объективными исследованиями – ультразвуковое сканирование простаты, показатели лейкоцитов в соке простаты, его pH, динамикой показателей половых гормонов, данными спермограммы. В группе сравнения пациентам, которым не назначали ректальные свечи, эффективность терапии оказалась по указанным показателям ниже, в сравнении с основными группами. Ректальные свечи «Суппэксол» можно назначать и в монотерапии в связи с выраженным их противовоспалительным эффектом.

Ключевые слова: простатит, ректальные свечи, лечение, минеральные ванны

**REHABILITATION TREATMENT OF PATIENTS
WITH CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS**

Starokozhko L.E., Chebotarev V.V., Krasheninnikov V.L., Derevyanko T.I.
Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: sgmakvd@mail.ru

The article presents a comparative evaluation of different methods of therapy of 120 patients with chronic bacterial prostatitis. The most effective methods of rehabilitation treatment of this category of patients were noted. It was found that the greatest efficiency was achieved in two main groups of patients, to whom rectal suppositories with thick extract of licorice root developed by the authors were administered. When comparing the results of treatment of the first and second main groups it was revealed that the inclusion of weak carbonic acid sulphate carbonate baths into a complex therapy of common mineral baths had a stronger effect on the effectiveness of the therapy, that was confirmed by objective researches using an ultrasound scan of the prostate, indices of leukocytes in the prostate juice, its pH, dynamics of sex hormones indices, and data of spermiogram. In the comparison group of patients who were not administered rectal suppositories, the effectiveness of therapy for these indices was lower in comparison with the main groups. Rectal suppositories «Suppeksol» can be administered during monotherapy due to their marked anti-inflammatory effect.

Keywords: prostate, rectal suppositories, treatment, mineral baths

Хронический бактериальный простатит (ХБП) занимает наибольший удельный вес среди других причин поражения простаты [1, 2]. Предлагаемые методы и средства терапии направлены как на ликвидацию причиннозависимого инфекционного агента, так и устранение хронического воспалительного процесса [9, 10, 11]. С этой целью назначают препараты, проникающие в предстательную железу (фторхинолоны, макролиды, тетрациклины).

Указанная терапия приводит к определенному успеху в ближайшие сроки, но не обеспечивает стойкой реабилитации больных, что определяет поиски включения в реабилитационный комплекс естественных курортных факторов и фитотерапевтических.

Наше внимание привлёк густой экстракт корня солодки (ГЭКС) [3, 4]. Известно, что он обладает антибактериальным, иммуномодулирующим, вазоактивным и антиоксидантными свойствами, изменяет

характер продукции тестостерона, не влияя на уровень цАМФ и концентрацию прогестерона. ГЭКС подавляет превращение андростендиола в тестостерон, снижая активность 17 β -гидрооксистерон-дегидрогеназы и тестостерон-5 α -редуктазы [5, 6]. Кроме этого, он, повышая текучесть клеточных мембран, может оказывать не только выраженное общее, но и местное воздействие, в частности при трансректальном способе введения, которое приобретает все большую популярность [7, 8].

Цель исследования – разработать прописи ректальных свечей с густым экстрактом корня солодки и оценить их эффективность в комплексном реабилитационном лечении больных ХБП в условиях курорта.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 120 мужчин, которые были разделены на 3 группы. Первую основную группу (ОГ-1) составили 20 больных, которым

назначали ректальные свечи с ГЭКС по одной 2 раза в день в течение 10 дней. Второй основной группе (ОГ-2) наблюдаемых из 60 пациентов ректальные свечи с ГЭКС + общие минеральные ванны со слабо-углекислой сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой водой температуры 36-37°C, продолжительностью 12-15 мин, в количестве 8 процедур. Группа сравнения (ГС) состояла из 40 мужчин с ХБП, которые принимали общие минеральные ванны. Общим для пациентов трех групп был прием внутрь минеральной воды Славяновского источника по 200 мл внутрь за 30 мин до еды и массаж предстательной железы № 8.

При разработке прописи свечей с ГЭКС удалось найти композицию с гидрофильной основой (ПЭГ-6000 и полиэтиленгликольстеаратом), которая отвечает всем требованиям и стандартам XI и XII Государственной фармакопеи. Указанные суппозитории обеспечивают и высокий уровень биодоступности глюкокортикостероидов (ГК).

Изучали в динамике основные симптомы заболевания, состояние предстательной железы при пальпаторном исследовании и ультразвуковом сканировании, показатели сока простаты, pH, спермограммы, гормональный спектр.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ Statistica 7,0 и SPSS 16.0 for Windows. Использовали непараметрический критерий Уилкоксона и критерий Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Под влиянием проведенного лечения отмечалась положительная динамика основных симптомов заболевания.

Успешным оказались все варианты проводимой терапии, однако лишь комплексное курортное лечение в комбинации с ректальными суппозиториями и массажем простаты обладало наиболее выраженным обезболивающим действием. Так, если до лечебного воздействия в ОГ-2 боли отмечали $77,0 \pm 6\%$ пациентов, то по его завершению аналогичные жалобы не регистрировались ($0 \pm 0\%$), $P < 0,001$. В ОГ-1 – у $98,0 \pm 9\%$ и $23,0 \pm 2\%$, $P < 0,001$ соответственно; в ГС – у $85,0 \pm 6\%$ и $50,0 \pm 8\%$, $P < 0,01$ соответственно.

Существенное позитивное влияние на половую функцию установлено в ОГ-2 ($57,0 \pm 7\%$ – $25,0 \pm 6\%$), $P < 0,001$ и в ОГ-1 ($95,0 \pm 5\%$ – $55,0 \pm 11\%$), $P < 0,001$. Пациенты ГС не замечали благоприятных изменений ($65,0 \pm 8\%$ и $63,0 \pm 8\%$ соответственно, $P > 0,8$). Динамика дизурических нарушений также была более предпочтительна в ОГ-2 – $63,0 \pm 6\%$ и $10,0 \pm 0,4\%$; $P < 0,001$. Однако она оказалась положительной и в ОГ-1 ($55,0 \pm 12\%$ – $15,0 \pm 8\%$, $P < 0,01$), и в ГС-1 ($85,0 \pm 6\%$ – $63,0 \pm 8\%$, $P < 0,05$ соответственно).

Весьма показательны сведения о динамике основных типов половых нарушений.

Так, если преждевременную эякуляцию значительно реже отмечали после окончания лечения лица из ОГ-1 – $75,0 \pm 10\%$ – $20,0 \pm 9\%$, $P < 0,001$ и ОГ-2 – $43,0 \pm 7\%$ и $25 \pm 6\%$, $P < 0,05$ соответственно, то в ГС она существенно не менялась ($65,0 \pm 8\%$ – $63,0 \pm 8\%$, $P > 0,8$). Неполноценную эрекцию ранее отмечали лишь наблюдаемые ОГ-1, причем в процессе лечения она стала значительно реже: $95,0 \pm 5\%$ и $55,0 \pm 11\%$, $P < 0,01$. Половое влечение восстанавливалось более выражено у больных ОГ-2 ($57,0 \pm 7\%$ – $25 \pm 6\%$, $P < 0,001$) и ГС ($58,0 \pm 8\%$ – $35,0 \pm 8\%$, $P < 0,05$), при $30,0 \pm 11$ и $15 \pm 8\%$, $P > 0,2$, что, очевидно, связано с определенным влиянием естественных природных факторов в курортном лечебном комплексе.

Во всех группах исследования, хотя и в разной степени, уменьшалась асимметрия конфигурации железы ($P < 0,02$ – $P < 0,001$). Причем этот показатель изменялся более выражено в группах с курортным лечебным комплексом: ГС – $93,0 \pm 4\%$ – $20,0 \pm 6\%$, $P < 0,001$ и ОГ-2 – $90,0 \pm 4\%$ – $0 \pm 0\%$, $P < 0,001$ соответственно. Контур простаты и бороздка становились более четкими во всех группах исследований ($P < 0,001$), а болезненность при пальпаторном давлении более динамично снижалась у пациентов ОГ-1 и ОГ-2: в ОГ-1 – $90,0 \pm 7\%$ и $5,0 \pm 5\%$, ($P < 0,001$); в ОГ-2 – $97,0 \pm 2$ и $12 \pm 4\%$, ($P < 0,001$), в ГС – $95,0 \pm 4\%$ и $58,0 \pm 8\%$, $P < 0,001$ соответственно. Для получения более полной характеристики изменения морфологической картины простаты под влиянием лечения нами проведен статистический анализ полученных в результате УЗИП данных.

В группе ОГ-1 отмечалась выраженная тенденция к восстановлению нормальных размеров простаты. Если продольный размер до лечения был равен $51,1 \pm 0,04$ мм, то по его завершению стал $45,8 \pm 0,09$ мм ($P < 0,001$); поперечный – $46,0 \pm 0,06$ и $43,3 \pm 0,08$ мм ($P < 0,01$); передне-задний – $36,6 \pm 0,05$ мм и $33,2 \pm 0,09$ ($P < 0,001$) соответственно. В группах ОГ-2 и ГС – $50,8 \pm 0,09$ мм – $48,4 \pm 0,09$ мм ($P > 0,05$); $44,5 \pm 0,09$ мм – $42,1 \pm 0,09$ мм ($P > 0,05$), $39,1 \pm 0,11$ мм – $35,8 \pm 0,1$ ($P < 0,05$) и $54,7 \pm 0,15$ мм – $51,2 \pm 0,12$ мм ($P > 0,05$), $46,5 \pm 0,14$ мм – $43,4 \pm 0,09$ мм ($P > 0,05$), $45,8 \pm 0,11$ мм – $43,3 \pm 0,11$ мм ($P > 0,1$) соответственно. Таким образом, под влиянием изучаемых методов терапии больных ХБП более существенные изменения всех размеров органа отмечались в группе ОГ-1, только продольный – в ОГ-2, и в группе ГС достоверных отличий не установлено. Наряду

с морфологическими изменениями предстательной железы регистрировались положительные показатели сока простаты. Количество лейкоцитов достоверно изменялось во всех группах. В ОГ-1 – с $12,9 \pm 0,9$ до $7,7 \pm 0,6$ ($P < 0,01$); в ОГ-2 – с $15,7 \pm 0,7$ до $7,9 \pm 0,2$ ($P < 0,001$); в ГС – с $17,8 \pm 1,6$ до $12,2 \pm 1,2$ ($P < 0,01$) соответственно. Активная реакция среды достигала нормального уровня (рН 7,7–8,5) только у лиц, которым назначали свечи: с $6,6 \pm 0,08$ до $7,9 \pm 0,09$ ($P < 0,001$), в ОГ-2 – с $6,7 \pm 0,04$ до $7,2 \pm 0,02$ ($P < 0,001$), а в ГС – с $7,1 \pm 0,1$ до $7,4 \pm 0,05$ ($P < 0,01$), т.е. установлена лишь тенденция к восстановлению нормального уровня рН.

Полученные данные весьма информативны и свидетельствуют о том, что результаты лечения в основных группах оказались предпочтительными. На это указывают более выраженное снижение времени разжижения эякулята: в ОГ-1 с $56 \pm 1,9$ до $49 \pm 2,0$ мин ($P < 0,05$); в ОГ-2 с $31 \pm 1,0$ до $21 \pm 1,0$ мин ($P < 0,001$), в ГС с $39 \pm 3,0$ до $33 \pm 3,0$ ($P > 0,1$). Число патологических сперматозоидов снижалось: в ОГ-1 с $25 \pm 1,0$ до $17 \pm 1,0$ ($P < 0,001$); в ОГ-2 – с $22 \pm 1,0$ до $19 \pm 1,0$ ($P < 0,05$), в ГС-1 – с $25 \pm 2,0$ до $23 \pm 1,0$ ($P > 0,7$). В то же время у всех наблюдаемых регистрировался существенный противовоспалительный эффект с нормализацией количества лейкоцитов: в ОГ-1 их число снизилось с $10,8 \pm 0,58$ до $5,5 \pm 0,42$ ($P < 0,001$); в ОГ-2 – с $14,9 \pm 1,1$ до $7,6 \pm 0,33$, ($P < 0,001$), в ГС – с $9,28 \pm 0,72$ до $6,43 \pm 0,48$ ($P < 0,02$).

Под влиянием проводимого лечения гормональный спектр изменялся неоднозначно. Так, в ГС позитивные сдвиги не были зарегистрированы: тестостерон – с $6,2 \pm 0,6$ до $7,0 \pm 0,7$ нмоль/л, $P > 0,1$; ФСГ – с $1,5 \pm 0,2$ до $2,1 \pm 0,3$ МЕ/мл, $P > 0,1$; пролактин с $6,55 \pm 8,8$ до $6,43 \pm 0,48$ МЕд/л, $P > 0,7$ и ЛГ – с $2,5 \pm 1,2$ до $2,9 \pm 1,2$ МЕд/л, $P > 0,8$. Тогда как в ОГ-1 отмечалось существенное увеличение уровня тестостерона ($4,5 \pm 0,5$ – $7,6 \pm 0,7$ нмоль/л, $P < 0,001$). Еще более выраженный гормонопродуцирующий потенциал обнаружен в ОГ-2, в которой был установлен подъем концентрации не только тестостерона ($5,1 \pm 0,2$ – $6,9 \pm 0,2$ нмоль/л, $P < 0,001$), но и ФСГ ($2,1 \pm 0,3$ – $3,1 \pm 0,3$ МЕ/мл, $P < 0,05$) и пролактина ($59,1 \pm 5,1$ – $74,1 \pm 5,2$ МЕд/л, $P < 0,05$). Кроме того, была установлена корреляционная связь в ОГ-1 и ОГ-2 между повышением уровня пролактина и болями в области промежности соответственно ($r = -0,63$ и $r = -0,71$). Последнее, очевидно, связано с тем, что указанный гормон оказывает влияние на порог болевых ощу-

щений, а также с обезболивающим действием самого густого экстракта корня солодки.

Выводы

1. В арсенал средств восстановительного лечения целесообразно включить суппозитории «Суппэксол», содержащие 0,75 г густого экстракта корня солодки и 1,25 г полиэтиленгликоля 6000 и 0,25 полиэтиленгликоля стеарата.

2. Лечебный реабилитационный комплекс в условиях курорта должен состоять из общих минеральных ванн с слабоуглекислой сульфатно-гидрокарбонатной водой температуры 36–37°C, продолжительностью 12–15 мин, в количестве 8 процедур, массажа простаты через день № 8 и ректальных суппозиториях по одной 2 раза в день в течение 10 дней.

3. При ХБП суппозитории «Суппэксол» могут использоваться в качестве монотерапии, для обеспечения противовоспалительного эффекта, что подтверждается данными УЗИП, нормализацией рН спермы, теста арборизации, увеличением количества активных сперматозоидов.

Список литературы

1. Асхаков М.С. Инфекционные уретриты и простатиты: современные методы лечения / М.С. Асхаков, В.В. Чеботарев // LAMBERT Academic Publishing. – 2012. – 175 с.
2. Ткачук В.Н. Хронический простатит. – М.: Медицина для всех, 2006. – 112 с.
3. Бережинская В.В. К фармакологии препаратов корня солодки голой / В.В. Бережинская с соавт. // Фармакол. и токсикол. – 1964. – С. 2–6.
4. Бондарев А.Н. Солодка (обзор) / А.Н. Бондарев, Ф.С. Зарудий, И.А. Русаков // Хим. фарм. журнал. – 1995. – Т. 29. – № 10. – С. 33–39.
5. Гундорова Л.В. Новое в лечении хронического простатита // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 6. – С. 372–374.
6. Муравьев И.А. К оценке индукции интерферона препаратами солодки голой / И.А. Муравьев, Л.Е. Старожило // 2 Междунар. симпозиум по реабилитации иммунной системы: тез. докл. – Дагомыс, 1990. – С. 263.
7. Гушин Б.Л. Применение $\alpha 1$ -адреноблокаторов при лечении хронического простатита / Б.Л. Гушин, А.Г. Мартов // Урология. – 2003. – № 3. – С. 62–66.
8. Степанова Э.Ф. Состояние исследований и перспективы использования травы солодки голой (обзор) / Э.Ф. Степанова, А.М. Сампиев // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31. – № 10. – С. 39–43.
9. Carion G.C. Plain-fosse. Correlation between radiography, ultasonography, computed tomography and patologic findings in prostatic disease / G. Carion, P. Voong-Nganq, S. Merran et al. // Urology, 1985. – Vol. 26. – № 6. – P. 599–602.
10. Krieger J.N. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis / J.N. Krieger, D.E. Riley, M.C. Roberts et al. // J Clin Microbiol, 1996. – Vol. 34. – P. 3120–3128.
11. Krieger J.N. Epidemiology of prostatitis / J.N. Krieger, Wen Shaun, Lee Huey et al. // Int. J. Antimicrob. Agents Suppl. – 2008. – № 31. – P. 104–107.

References

1. Ashakov M.S. Infekcionnye uretritы i prostatity: sovremennye metody lechenija / M.S. Ashakov, V.V. Chebotarev // LAMBERT Academic Publishing, 2012. 175 p.
2. Tkachuk V.N. Hronicheskij prostatit // M.: Medicina dlja vseh, 2006. 112 p.
3. Berezhinskaja V.V. K farmakologii preparatov kornja solodki goloj / V.V. Berezhinskaja s soavt. // Farmakol. i toksikol., 1964. pp. 2–6.
4. Bondarev A.N. Solodka (obzor) / A.N. Bondarev, F.S. Zarudij, I.A. Rusakov // Him. farm. zhurnal, 1995. T. 29. no. 10. pp. 33–39.
5. Gundarova L.V. Novoe v lechenii hronicheskogo prostatita / L.V. Gundarova // Russkij medicinskij zhurnal, 2003. no. 6. pp. 372–374.
6. Murav'ev I.A. K ocenke indukcii interferona preparatami solodki goloj / I.A. Murav'ev, L.E. Starokozhko // 2 Mezhdunar. simpoz. po reabilitacii immunnoj sistemy. Tez. dokl. Dagomys, 1990. pp. 263.
7. Gushhin B.L. Primenenie α 1-adrenoblokatorov pri lechenii hronicheskogo prostatita / B.L. Gushhin, A.G. Martov // Urologija, 2003. no. 3. pp. 62–66.
8. Stepanova Je.F. Sostojanie issledovanij i perspektivy ispol'zovanija travы solodki goloj (obzor) / Je.F. Stepanova, A.M. Sampiev // Him.-farm. zhurn., 1997. T. 31. no. 10. pp. 39–43.
9. Carion G.C. Plain-fosse. Correlation between radiography, ultasonography, computed tomography and patalogic findings in prostatic disease / G. Carion, P. Voong-Nganq, S. Merran et al. // Urology, 1985. Vol. 26. no. 6. pp. 599–602.
10. Krieger J.N. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis / J.N. Krieger, D.E. Rileу, M.C. Roberts et al. // J Clin Microbiol, 1996. Vol. 34. pp. 3120–3128.
11. Krieger J.N. Epidemiology of prostatitis / J.N. Krieger, Wen Shaun, Lee Huey et al. // Int. J. Antimicrob. Agents Suppl., 2008. no. 31. pp. 104–107.

Рецензенты:

Чумаков П.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь;

Базиков И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 618.14-006.5:612.018.2]-07-08(045)

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф., Тарламазян А.В.*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава РФ, Саратов, e-mail: stolyarova.ulyana@yandex.ru*

В статье рассмотрены особенности клинического течения различных форм наружного генитального эндометриоза в репродуктивном возрасте в зависимости от возраста больных и степени тяжести заболевания, менструальной функции, болевого синдрома, результатов гистологических исследований. Обследовано 160 женщин репродуктивного возраста с различной степенью распространенности наружного генитального эндометриоза. Выявлены особенности гонадотропной функции гипофиза и гормональной функции яичников у женщин с эндометриозом. При гистологическом исследовании эндометрия было выявлено, что для 65% больных с НГЭ характерными оказались изменения в эндометрии, соответствующие недостаточности второй фазы менструального цикла. У 25% пациенток эндометриоз протекал на фоне гиперпластических процессов в эндометрии. В зависимости от вышеуказанных данных проведен анализ проводимой больным послеоперационной гормональной терапии генитального эндометриоза у женщин в репродуктивном возрасте и проведено сравнение эффективности различных методов послеоперационного гормонального лечения данной патологии.

Ключевые слова: эндометриоз, гормональная терапия, репродуктивный возраст

PRINCIPLES ENDOMETRIOSIS TREATMENT DEPENDING ON THE CLINICAL, HORMONAL AND MORFOLOGICAL TESTS

Stolyarova U.V., Khvorostukhina N.F., Tarlamazyan A.V.*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: stolyarova.ulyana@yandex.ru*

The article describes the clinical features of the various forms of external genital endometriosis during their reproductive years, depending on the age of patients and the severity of the disease, menstrual function, pain, results of histological studies. Surveyed 160 women of reproductive age with varying degrees of prevalence of external genital endometriosis. The features of pituitary gonadotrophic function and hormonal function of the ovaries in women with endometriosis. Histological examination of the endometrium was found that 65% of patients with EGE were characteristic changes in the endometrium, the corresponding failure of the second phase of the menstrual cycle. In 25% of patients endometriosis occurring against the backdrop of hyperplastic processes in the endometrium. Depending on the above data, the analysis carried out by the patient postoperative hormonal treatment of endometriosis in women of reproductive age and compared the effectiveness of different methods of postoperative hormonal treatment of this pathology.

Keywords: endometriosis, hormonal therapy, reproductive age

Эндометриоз является хроническим, гормонозависимым, прогрессирующим и рецидивирующим заболеванием, поражающим 12–60% женщин репродуктивного возраста, которое характеризуется эктопическим разрастанием эндометрия [1, 6, 8, 15].

В настоящее время существует множество нерешенных аспектов, касающихся этиологии, патогенеза, патофизиологии и, следовательно, тактики ведения больных генитальным эндометриозом. «Эндометриоз остается феноменом, который, как Мона Лиза, обладает способностью скрывать свое настоящее лицо, и нет ничего удивительного в том, что исследователи этого заболевания продолжают высказывать по поводу него различные точки зрения» [2, 3, 16].

Эндометриоз является одной из самых распространенных причин болевого синдрома, проявляется дисменореей, диспареунией и приводит к бесплодию [5, 9, 13, 14].

Известно, что развитие различных форм эндометриоза происходит на фоне наруше-

ний функционирования «гипоталамо-гипофизарно-яичниковой» системы. Кроме того, обнаружено, что чувствительность рецепторов стероидных гормонов в эктопических очагах снижена или изменена, что проявляется резистентностью некоторых очагов эндометриоза к действию гормональных препаратов [7, 10, 11].

Цели и задачи исследования

1. Охарактеризовать особенности клинического течения различных форм наружного генитального эндометриоза в репродуктивном возрасте (в зависимости возраста больных и степени тяжести заболевания, менструальной функции, болевого синдрома, результатов гистологических исследований).

2. Изучить особенности гонадотропной функции гипофиза и гормональной функции яичников у женщин с эндометриозом.

3. Проанализировать проводимую больным послеоперационную гормональную терапию генитального эндометриоза у женщин в репродуктивном возрасте и сравнить

эффективность различных методов после операционного гормонального лечения НГЭ.

Материалы и методы исследования

В ходе настоящей работы в МУЗ «ПЦ» г. Энгельса было обследовано 160 женщин репродуктивного возраста с различной степенью распространенности наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Диагноз у всех больных был подтвержден во время лапароскопии или чревосечения, а также результатами гистологического исследования. Степень распространенности процесса определяли в баллах по пересмотренной классификации Американского Общества Фертильности (R-AFS), оценивающей глубину инвазии, площадь эндометриoidных очагов и выраженность спаечного процесса.

I степень эндометриоза – минимальная (1–5 баллов), II степень заболевания – легкая (6–15 баллов), III степень – средняя (16–40 баллов) и IV степень – тяжелая (более 40 баллов).

Для составления клинической характеристики изучали жалобы больных, акушерско-гинекологический и соматический анамнез. Всем пациенткам проводилось общеклиническое и гинекологическое обследование, выполнялось УЗИ органов малого таза, больные перед операцией осматривались терапевтом и анестезиологом, по показаниям – эндокринологом.

Гормональное обследование включало определение в сыворотке крови уровней фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина, эстрадиола на 5–7 дни менструального цикла.

Определение уровней ФСГ, ЛГ, пролактина, прогестерона производилось иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов («Алкор-Био», Россия). Определение уровня эстрадиола выполнялось иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов «Adaltis».

Результаты исследования и их обсуждение

Была выявлена следующая степень распространенности наружного генитального эндометриоза: I степень была обнаружена у 64 (40%) больных, II степень – у 40 (25%), III степень – у 24 (15%), IV – у 32 (20%) пациенток. Возраст обследованных больных находился в пределах от 19 до 45 лет (в среднем $31,4 \pm 2,3$ лет). Анализ возраста обследованных пациенток показал, что максимальное их количество приходилось на интервал 31–35 лет (59 больных – 37%) и 26–30 лет (51 больная – 32%). 34 пациентки (21%) находились в возрастном интервале 19–25 лет, 10 пациенток (6%) были в возрасте от 36 до 40 лет и 6 женщин (4%) – в возрасте от 41 до 45 лет. При распределении больных НГЭ по возрасту в зависимости от степени распространенности эндометриоза было отмечено, что более тяжелые формы заболевания чаще встречались у пациенток старших возрастных групп. Полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что эндометриоз является прогрессирующим заболеванием.

Время наступления менархе у больных НГЭ находилось в пределах от 10 до 16 лет (в среднем $11,6 \pm 1,2$). Средняя продолжительность менструального цикла составила $26,8 \pm 1,4$ дней. Продолжительность менструального кровотечения в среднем была $5,4 \pm 2,3$ дней. У 101 больной НГЭ (63%) отмечена дисменорея. Регулярный менструальный цикл преобладал у большинства больных 123 (77%), нарушения менструального цикла были выявлены у 37 пациенток (23%). Пройоменорея отмечена у 6 (4%) женщин, нарушения менструального цикла по типу опсоменореи – у 8 (5%), межменструальные кровянистые выделения у 23 больных (14,4%). Гипоменорея отмечена у 4 (2,5%) пациенток, умеренные менструации наблюдались у 100 (62,5%) больных, гиперменорея выявлена у 56 (35%) женщин. Мажущие кровянистые выделения до и/или после менструации наблюдались у 104 больных с НГЭ (65%). Не было выявлено достоверной разницы между временем наступления менархе, средней продолжительностью менструального цикла и длительностью менструального кровотечения у больных с различной степенью распространенности эндометриоза. Возрастание болезненности и обильности менструаций отмечено по мере прогрессирования заболевания, оно достигло наиболее высоких значений при III степени распространенности эндометриоза.

Болевой синдром различной степени выраженности отмечался у 69 (43%) больных. Из 64 пациенток с I-й степенью НГЭ болевой синдром присутствовал у 23 (36%), из 40 больных со 2-й степенью эндометриоза жалобы на боли предъявляли 16 женщин (40%), в группе пациенток с 3-й степенью распространенности процесса, которая состояла из 24 человек, болевой синдром был выявлен у 12 больных (50%), из 32 пациентки с 4-й степенью НГЭ тазовые боли отмечали 24 женщины (75%). Приведенные данные показывают, что с увеличением тяжести заболевания возрастает число больных, предъявляющих жалобы на тазовые боли. Боли во время половых контактов (диспареуния) отмечены у 115 (72%) больных. Не было найдено закономерности между увеличением тяжести эндометриоза и интенсивностью болевого синдрома. Из 69 пациенток с тазовыми болями большинство 55 женщин (80%) отмечали тупые боли тянущего или ноющего характера и только 14 (20%) больных предъявляли жалобы на сильные схваткообразные боли, причем в эту группу входили также пациентки с I и II стадиями заболевания. Четкую связь между болевым синдромом и менструальным циклом отметили 26 пациенток (38%).

Согласно результатам гормонального обследования больных НГЭ репродуктивного периода у 51% отмечалась нормогонадотропная недостаточность яичников, у 49% женщин – полноценный овуляторный менструальный цикл. Нормогонадотропная овариальная недостаточность у 78% больных проявлялась недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, у 22% женщин – ановуляцией. У пациенток с НГЭ ФСГ составило $4,54 \pm 0,6$ МЕ/мл, ЛГ – $5,81 \pm 0,4$ МЕ/мл, эстрадиол – $510,2 \pm 0,4$ пмоль/л, пролактин – $584,3 \pm 22,1$ мМЕ/л, прогестерон – $3,7 \pm 0,6$ нмоль/л.

Был проведен анализ гистологического исследования 120 образцов эндометрия, полученных у больных НГЭ во время оперативных вмешательств. У 65 из обследованных 120 (54%) больных наблюдалась гистологическая картина отставания секреторных превращений эндометрия от дня менструального цикла. У 19 (16%) пациенток состояние эндометрия соответствовало дню менструального цикла. У 30 (25%) женщин эндометриоз протекал на фоне гиперпластических процессов в эндометрии: у 42 больных (35%) обнаружена картина железистой гиперплазии, у 36 (30%) – железисто-кистозная гиперплазия, у 30 (25%) пациенток выявлены полипы эндометрия. У 6 (5%) больных на основании результатов гистологического исследования был обнаружен хронический эндометрит. При гистологическом исследовании эндометрия было выявлено, что для 65% больных с НГЭ характерными оказались изменения в эндометрии, соответствующие недостаточности второй фазы менструального цикла. У 25% пациенток эндометриоз протекал на фоне гиперпластических процессов в эндометрии.

Оценка проводимой послеоперационной терапии и ее эффективности

Выбор гормонального препарата, дозы и длительности лечения определялся многими факторами – возрастом больной, локализацией и распространенностью эндометриоза, клиническими проявлениями заболевания, переносимостью и наличием побочных эффектов препаратов. Лечебная тактика, кроме того, зависела от репродуктивных планов, особенностей хирургического лечения, состояния внутренних органов, свертывающей системы крови, центральной нервной системы. Важным аспектом выбора метода гормональной терапии является ее эффективность.

Послеоперационное гормональное лечение проводилось гестагенами, агонистами Гн-РГ, препаратами КОК:

1 группа пациенток: 40% (64 женщины) – принимали агонисты Гн-РГ (бусерелин, Люкрин-Депо 3,75 мг 1 раз в 28 дней № 6). Побочные эффекты на фоне применения агнРГ больных НГЭ беспокоили «приливы» – 70% (45 женщин), потливость отмечена у 44% (28 женщин), сухость во влагалище у 24% (15 женщин).

2 группа: 35% (56 женщин) – принимали комбинированный оральный контрацептив «Жанин» по трехцикловой схеме. Побочные эффекты на фоне применения КОК: головные боли – у 16% (9 женщин), альгоменорея – у 9% (5 женщин), тошнота у 25% (14 женщин)

3 группа 25% (40 женщин) – получали гестагены (дюфастон, утрожестан с 15 по 25 день цикла в стандартных дозах). Побочные эффекты повышение массы тела наблюдалось у 40% (16 женщин), эффекты «андрогенного характера» 25% (10 женщин).

Через 6 месяцев после проводимого лечения в исследуемых группах проводилось контрольное обследование, включающее УЗИ в 100% случаев. В первой группе по результатам УЗИ улучшение наблюдалось в 70% (45 женщин), во второй группе в 60% (34 пациенток), в третьей группе – в 68% (27 пациенток).

Выводы

1. При распределении больных НГЭ по возрасту в зависимости от степени распространенности эндометриоза было отмечено, что более тяжелые формы заболевания чаще встречались у пациенток старших возрастных групп.

2. При изучении менструальной функции не было выявлено достоверной разницы между временем наступления менархе, средней продолжительностью менструального цикла и длительностью менструального кровотечения у больных с различной степенью распространенности эндометриоза. При этом было отмечено увеличение интенсивности менструальных выделений у больных НГЭ, причем эти различия у пациенток с II, III и IV степенями эндометриоза носили достоверный характер. Также наблюдалось возрастание болезненности и обильности менструаций по мере прогрессирования заболевания, достигающее наиболее высоких значений при III степени распространенности эндометриоза.

3. При оценке болевого синдрома у пациенток было выявлено, что с увеличением тяжести заболевания возрастает число больных, предъявляющих жалобы на тазовые боли. Боли во время половых контактов (диспареуния) отмечены у 115 (72%) больных. Не было найдено закономерности между увеличением тяжести эндометриоза и интенсивностью болевого

синдрома, не была выявлена взаимосвязь болевого синдрома с менструальным циклом.

4. По результатам гормонального обследования больных НГЭ репродуктивного периода у 51% отмечалась нормогонадотропная недостаточность яичников, у 49% женщин — полноценный овуляторный менструальный цикл. Нормогонадотропная овариальная недостаточность у 78% больных проявлялась недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, у 22% женщин — ановуляцией.

5. Результаты гистологического исследования эндометрия также подтверждали, что для 65% больных с НГЭ характерными оказались изменения в эндометрии, соответствующие недостаточности второй фазы менструального цикла. У 25% пациенток эндометриоз протекал на фоне гиперпластических процессов в эндометрии.

6. Выбор препарата для послеоперационной гормональной терапии требует индивидуального подхода. Препаратами выбора для женщин репродуктивного возраста являются аГнРг, обладающие наибольшей клинической эффективностью, однако применение этой группы препаратов вызывает большое количество побочных эффектов. В то же время КОК с диеногестом в качестве гестагенного компонента по эффективности сравнимы с аГнРг и имеют минимальные побочные эффекты от их применения. Прогестагены для лечения эндометриоза могут быть препаратами выбора для больных, заинтересованных в наступлении беременности и имеющих гормональную недостаточность яичников, проявляющуюся неполноценностью лютеиновой фазы (сниженный уровень секреции прогестерона во вторую фазу цикла, признаки НЛФ по тестам функциональной диагностики и данным гистологического исследования).

Список литературы

1. Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф., Характеристика прогестин и агонистов гонадотропин-релизинг гормонов при наружном генитальном эндометриозе, Материалы IX mezinardni vedecko-prakticka conference «Veda a vznik — 2012/2013», 27.12.2012 — 05.01.2013. — Dil 29 Lekarstvi. — Praga, 2013.
2. Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis // Cochrane Database Syst Rev. — 2009. — № 2. — P. CD004753.
3. Ballard K., Lowton K., Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis // Fertil Steril. — 2006. — № 86. — P. 1296–1301.
4. Bischoff F.Z., Simpson J.L. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis // Hum Reprod Update. — 2000. — № 6. — P. 37–44.
5. Eskenazi B., Warner E.L. Epidemiology of endometriosis // Obstet Gynecol Clin North Am. — 1997. — № 21. — P. 235–258.
6. Farquhar C. Endometriosis // BMJ. — 2007. — № 334. — P. 249–253.
7. Hummelshøj L., Prentice A., Groothuis P. Update on endometriosis // Women's Health. — 2006. — № 2. — P. 53–56.
8. Kennedy S., Bennett S., Weeks D. Genetics and infertility II: Affected sib-pair analysis in endometriosis // Hum Reprod Update. — 2001. — № 4. — P. 411–418.

9. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // Hum Reprod. — 2005. — № 20. — P. 2698–2704.
10. Mounsey A.L., Wilgus A., Slawson D.C. Diagnosis and management of endometriosis // Am Fam Phys. — 2006. — № 74. — P. 594–600.
11. Nnoaham et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries // Fertil Steril. — 2011. — № 96. — P. 366–73.
12. Nouri K., Ott J., Krupitz B., Huber J.C., Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study // Reprod Biol Endocrinol. — 2010. — № 8. — P. 85–91.
13. Sinaii N., Plumb K., Cotton L. et al. Differences in characteristics of 1,000 women with endometriosis based on extent of disease // Fertil Steril. — 2008. — № 89. — P. 538–545.
14. Taylor M.M. Endometriosis — a missed malady // AORN J. — 2003. — № 77. — P. 298–303.
15. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis // Fertil Steril. — 2008. — № 90. — P. S260–S269.
16. Winkel C. Evaluation and Management of Women With Endometriosis // Obstet Gynecol. — 2003. — № 102. — P. 397–408.

References

1. Stoljarova U.V., Hovorostuhina N.F., Charakteristika progestinov i agonistov gonadotropin-releasing hormonov pri naruzhnom genital'nom jendometriozе, Materialy IX mezinardni vedecko-prakticka conference «Veda a vznik — 2012/2013», 27.12.2012 — 05.01.2013. Dil 29 Lekarstvi. Praga, 2013
2. Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (2): CD004753.
3. Ballard K., Lowton K., Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. Fertil Steril 2006; 86:1296–1301.
4. Bischoff F.Z., Simpson J.L. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. Hum Reprod Update 2000; 6: 37–44.
5. Eskenazi B., Warner E.L. Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1997; 21: 235–258.
6. Farquhar C. Endometriosis. BMJ 2007; 334: 249–253.
7. Hummelshøj L., Prentice A., Groothuis P. Update on endometriosis. Women's Health 2006; 2: 53–56.
8. Kennedy S., Bennett S., Weeks D. Genetics and infertility II: Affected sib-pair analysis in endometriosis. Hum Reprod Update 2001; 4: 411–418.
9. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 2005; 20: 2698–2704.
10. Mounsey A.L., Wilgus A., Slawson D.C. Diagnosis and management of endometriosis. Am Fam Phys 2006; 74: 594–600.
11. Nnoaham et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. Fertil Steril 2011; 96: 366–73.
12. Nouri K., Ott J., Krupitz B., Huber J.C., Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. Reprod Biol Endocrinol 2010; 8: 85–91.
13. Sinaii N., Plumb K., Cotton L. et al. Differences in characteristics of 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. Fertil Steril 2008; 89: 538–545.
14. Taylor M.M. Endometriosis — a missed malady. AORN J 2003; 77: 298–303.
15. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril 2008; 90: S260–S269.
16. Winkel C. Evaluation and Management of Women With Endometriosis. Obstet Gynecol. 2003; 102: 397–408.

Рецензенты:

Василенко Л.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов;

Глухова Т.Н., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 612.1/8

ВЛИЯНИЕ ТИПА КОНСТИТУЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОГО 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 влияния типа конституции на функциональное состояние нервной системы у больных в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта в динамике реабилитационного процесса. Работа основана на наблюдениях за 90 пациентами мужского пола с последствиями геморрагического инсульта и 90 практически здоровыми мужчинами в возрасте 50–60 лет, проживающими в условиях Севера и Крайнего Севера. Для оценки функционального состояния нервной системы использовались проба Воячека (оценка устойчивости вестибулярного аппарата), Ромберга (выявление наличия и оценка выраженности статической атаксии), Ашнера (оценка возбудимости парасимпатического отдела вегетативной нервной системы) и Теппинг-тест (оценка свойств нервной системы по психомоторным показателям). Выявлено, что применяемое в составе стандартных реабилитационных мероприятий неврологическое лечение у людей всех типов конституции, перенесших геморрагический инсульт, недостаточно эффективно восстанавливает устойчивость вестибулярного аппарата и снижает выраженность статической атаксии у пациентов. Доказано, что гиперстенический тип конституции у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, оказывает неблагоприятное влияние на восстановление возбудимости парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: инсульт, нервная система, реабилитация, морфофункциональные особенности

INFLUENCE ON THE CONSTITUTION IS FUNCTIONING OF THE NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS IN THE RECOVERY PERIOD AFTER SUFFERING A HEMORRHAGIC STROKE 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 influence of the type of the constitution on the functional state of the nervous system in patients in the recovery period after suffering a hemorrhagic stroke in the dynamics of the rehabilitation process. The work is based on observations of 90 male patients with the consequences of hemorrhagic stroke and 90 healthy men aged 50–60 years living in the North and Far North. To assess the functioning of the nervous system used sample Voyachek (sustainability assessment of the vestibular apparatus), Romberg (Identification and assessment of severity of statistical ataxia), Aschner (assessment of excitability of the parasympathetic division of the autonomic nervous system) and Tapping Test (assessment of nervous system psychomotor performance). Revealed that the composition of the standard used in neurological rehabilitation treatment in people of all types of constitution undergoing hemorrhagic stroke underperforms restores stability of the vestibular apparatus and reduces the severity of statistical ataxia patients. We prove that the type of constitution hypersthenic patients are in the recovery period after suffering a hemorrhagic stroke has an adverse effect on the recovery of excitability of the parasympathetic division of the autonomic nervous system.

Keywords: stroke, nervous system, rehabilitation, morphofunctional features

Нервная система регулирует течение всех физиологических процессов в организме и обеспечивает их синергизм [4]. В основе патоморфологии геморрагического инсульта лежат, возникающие вследствие кровоизлияния нарушения функционирования участков головного мозга, которые обуславливают возникновение нарушений функций организма и их дисбаланс [1]. Поэтому изучение функционального состояния нервной системы у людей, находящихся в восстановительном периоде после

перенесённого геморрагического инсульта, в зависимости от типа конституции в динамике, безусловно, крайне важно для успешности реабилитации у данного контингента больных [3; 5]. 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

[2; 6]. Таким образом, актуальность изучения в динамике реабилитационного процесса влияния типа конституции на функциональное состояние нервной системы у больных в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, проживающих в условиях Севера и Крайнего Севера.

Цель исследования – изучить в динамике реабилитационного процесса влияние типа конституции на функциональное состояние нервной системы у больных в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, проживающих в условиях Севера и Крайнего Севера.

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. Они были разделены нами в зависимости от типа конституции на три равные по численности клинические группы по 30 человек в каждой. В I клиническую группу вошли больные с астеническим типом конституции, во II – гиперстеническим, а в III – нормостеническим. С целью выявления контрольных значений оценки выраженности психологических ограничений 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 Черноруцкому М.В., 1938 [7].

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).

Для оценки функционального состояния нервной системы мы использовали пробу Воячека (оценка устойчивости вестибулярного аппарата), пробу Ромберга (выявление наличия и оценка выраженности статической атаксии), Теппинг-тест (оценка свойств нервной системы по психомоторным показателям), пробу Ашнера (оценка возбудимости парасимпатического отдела вегетативной нервной системы).

Оценка функционального состояния нервной системы у больных, перенесших геморрагический инсульт, выполнялась в начале исследования, а также в динамике через 6 и 12 месяцев. Она проводилась в баллах от 0 до 5 баллов, где 0 баллов – максимально возможный неудовлетворительный результат, а 5 баллов – максимально возможный положительный результат.

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

Динамика значений оценки функционального состояния нервной системы (в баллах) у больных, находящихся в восста-

новительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта представлена в таблице.

Анализ данных, приведённых в таблице, показывает, что во всех клинических группах на протяжении исследования значения балльной оценки пробой Воячека устойчивости вестибулярного аппарата были статистически достоверно ($p < 0,01$) ниже контрольных показателей. У больных II клинической группы значения балльной оценки пробы Воячека через 6 и 12 месяцев наблюдения были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в начале исследования.

Достоверной ($p < 0,01$) разницы между значениями балльной оценки пробы Воячека среди обследованных, входящих в различные контрольные группы, мы не констатировали.

Во всех клинических группах на протяжении исследования значения балльной оценки пробой Ромберга выраженности статической атаксии были статистически достоверно ($p < 0,01$) ниже контрольных показателей. В I и во II клинических группах значения балльной оценки пробой Ромберга выраженности статической атаксии через 12 месяцев наблюдения были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в начале исследования. Через 6 месяцев наблюдения значения балльной оценки пробой Ромберга выраженности статической атаксии в I клинической группе отмечались достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем через 12 месяцев исследования.

Значения балльной оценки пробы Ромберга в начале исследования в III клинической группе были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в I. Достоверной ($p < 0,01$) разницы между значениями балльной оценки пробы Ромберга среди обследованных, входящих в различные контрольные группы, мы не выявили.

В I клинической группе значения балльной оценки Теппинг-теста только в начале исследования были достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем контрольные показатели. Значения балльной оценки Теппинг-теста у больных III клинической группы в начале и через 6 месяцев наблюдения отмечались достоверно ($p < 0,01$) ниже контрольных показателей. В начале исследования в III клинической группе значения балльной оценки Теппинг-теста были достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем через 6 и 12 месяцев наблюдения.

Значения балльной оценки Теппинг-теста у больных III клинической группы в начале и через 6 месяцев наблюдения отмечались достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у пациентов I и III клинических групп.

Динамика значений оценки функционального состояния нервной системы
(в баллах) у больных, находящихся в восстановительном периоде
после перенесённого геморрагического инсульта ($M \pm m$)

Клинические группы	Время исследования			Контрольные значения (в баллах)
	в начале исследования	через 6 месяцев	через 12 месяцев	
Проба Воячека				
I	3,05 ± 0,23	3,24 ± 0,27	3,43 ± 0,22	4,67 ± 0,38 ¹²³
II	2,81 ± 0,18	3,27 ± 0,25 ⁴	3,29 ± 0,20 ⁵	4,46 ± 0,40 ¹²³
III	3,20 ± 0,26	3,29 ± 0,19	3,42 ± 0,24	4,55 ± 0,32 ¹²³
Проба Ромберга				
I	2,24 ± 0,27	2,61 ± 0,25	3,26 ± 0,30 ⁵⁶	4,42 ± 0,38 ¹²³
II	2,45 ± 0,22	2,86 ± 0,28	3,22 ± 0,27 ⁵	4,66 ± 0,33 ¹²³
III	2,88 ± 0,29 ⁸	3,03 ± 0,24	3,23 ± 0,20	4,84 ± 0,36 ¹²³
Теппинг-тест				
I	2,83 ± 0,17	3,02 ± 0,23	3,25 ± 0,28	3,42 ± 0,21 ¹
II	3,66 ± 0,22 ⁷⁹	3,83 ± 0,27 ⁷⁹	3,87 ± 0,32	3,89 ± 0,38
III	2,61 ± 0,19	3,06 ± 0,24 ⁴	3,29 ± 0,30 ⁵	3,84 ± 0,29 ¹²
Проба Ашнера				
I	3,25 ± 0,27	3,41 ± 0,25	3,63 ± 0,20	3,69 ± 0,35
II	3,22 ± 0,24	3,47 ± 0,21	3,66 ± 0,28	4,88 ± 0,40 ¹²³
III	3,28 ± 0,29	3,65 ± 0,26	3,82 ± 0,28	3,89 ± 0,37

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.

Достоверной ($p < 0,01$) разницы между значениями балльной оценки Теппинг-теста среди обследованных входящих в различные контрольные группы, мы не констатировали.

Во II клинической группе на протяжении исследования значения балльной оценки возбудимости парасимпатического отдела вегетативной нервной системы пробой Ашнера были статистически достоверно ($p < 0,01$) ниже контрольных показателей.

Других достоверных ($p < 0,01$) различий при анализе полученных в ходе проведения исследования значений балльной оценки проб Воячека, Ромберга, Теппинг-теста и Ашнера у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, нами не отмечено.

Таким образом, у больных всех типов конституции на протяжении исследования результаты балльной оценки устойчивости вестибулярного аппарата и выраженности

статистической атаксии были ниже, чем в соответствующих контрольных группах. У гиперстеников значения балльной оценки возбудимости парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на протяжении исследования были также ниже контрольных показателей. Значения балльной оценки Теппинг-теста у астеников и нормостеников только в начале исследования были ниже, чем в соответствующих контрольных группах. Положительной динамики значений балльной оценки пробы Воячека у пациентов с астеническим и нормостеническим типом конституции перенесших геморрагический инсульт на протяжении исследований не констатировалось. Отмечалась положительная динамика значений балльной оценки пробы Ромберга у пациентов с астеническим и гиперстеническим типом конституции перенесших геморрагический инсульт, через 12 месяцев наблюдения по сравнению

с началом исследования. Только у нормостеников была выявлена положительная динамика значений балльной оценки Теппинг-теста через 6 и 12 месяцев по сравнению с началом исследования. У гиперстеников значения балльной оценки Теппинг-теста в начале и через 6 месяцев наблюдения констатировались выше, чем у астеников и нормостеников. Значения балльной оценки пробы Ашнера у астеников и гиперстеников на протяжении исследования не отличались от контрольных показателей, в то же время у гиперстеников они были ниже, чем в контрольной популяции на всех этапах наблюдения.

Заключение

Гиперстенический тип конституции у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, оказывает неблагоприятное влияние на восстановление возбудимости парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Применяемое в составе стандартных реабилитационных мероприятий неврологическое лечение у людей всех типов конституции, перенесших геморрагический инсульт, недостаточно эффективно восстанавливает устойчивость вестибулярного аппарата и снижает выраженность статической атаксии у пациентов.

Список литературы

1. Алифиров В.М. Инсульт (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / В.М. Алифиров, О.М. Антухова. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2008. – 250 с.
2. Денисова О.А. Морфофункциональные характеристики у мужчин с ишемическим инсультом среднего и пожилого возраста // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 5. – С. 107–111.

3. Сковцова В.И. Геморрагический инсульт / В.И. Сковцова, В.В. Крылов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 361 с.

4. Суслина З.А. Частная неврология / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова. – М.: Практика, 2012. – 272 с.

5. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. – М.: Миклош, 2003. – 176 с.

6. 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.

7. 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 «Pechatnaja manufaktura», 2008. 250 p.

2. Denisova O.A. Bjulleten' sibirskoj mediciny, 2008, no. 5, pp. 107–111.

3. Skvortsova V.I., Krylov V.V. Gemorragicheskij insul't. M.: GJeOTAR-Media, 2007. 361 p.

4. Suslina Z.A., Maksimova M.Ju. Chastnaja nevrologija. M.: Praktika, 2012. 272 p.

5. Kadykov A.S. Reabilitacija posle insul'ta. M.: Miklosh, 2003. 176 p.

6. Mal'chevskij V.A., Filimonov V.N., Petrov S.A. Fundamental'nye issledovanija, 2013, no. 9, Vol. 6, pp. 1049–1052.

7. Prokop'ev N.Ja., Nikitina T.V. Fiziologicheskie vozrastno-pоловые 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 04.06.2014.

УДК 612.1/8

ВЛИЯНИЕ ТИПА КОНСТИТУЦИИ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОЗНИКАЮЩИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОГРАНИЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, 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 реабилитационного процесса влияния типа конституции на выраженность появившихся после перенесённого геморрагического инсульта психологических ограничений эмоционального состояния, физической, жизненной и социальной активности у пациентов, находящихся в восстановительном периоде. 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 у больных со всеми типами конституции на протяжении исследования выраженность психологических ограничений эмоционального состояния, физической, жизненной и социальной активности была всегда выше, чем в контрольной популяции. Доказано, что у пациентов с нормостеническим типом конституции, перенесших геморрагический инсульт, выраженность психологических ограничений эмоционального состояния и жизненной активности была на всех этапах наблюдения меньше, чем у астеников и гиперстеников. Самая низкая выраженность психологических ограничений физической активности в начале исследования отмечалась у астеников. В ходе проведения исследования влияния типа конституции на выраженность психологических ограничений социальной активности у пациентов, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, выявлено не было.

Ключевые слова: инсульт, психологические ограничения, реабилитация, морфофункциональные особенности

EFFECT OF CONSTITUTION FOR EXPRESSION OF TYPE ARISING AFTER SUFFERING A HEMORRHAGIC STROKE PSYCHOLOGICAL LIMITATIONS PATIENTS LIVING IN THE NORTH AND THE 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 the rehabilitation process influence on the expression of type constitution emerged after suffering a hemorrhagic stroke psychological limitations emotional state, physical, life and social activity in patients being in the recovery period. The work is based on observations of 90 male patients with the consequences of hemorrhagic stroke and 90 healthy men living in the North and Far North. Found that patients with all types of constitution for the severity of psychological research restrictions emotional state, physical, life and social activity was always higher than in the control population. Proved that in patients with type normostenicheskaya constitution underwent hemorrhagic stroke severity of psychological and emotional state restrictions vitality was at all stages of observation less than astenikov and hypersthenics. Most low expression of the psychological constraints of physical activity at baseline was observed in astenikov. During the study, the influence of the type of constitution on the severity of psychological limitations of social activity in patients being in the recovery period after suffering a hemorrhagic stroke were identified.

Keywords: stroke, psychological limitations, rehabilitation, morphological and functional features

Психологический настрой человека во многом определяет его уровень «качества жизни» [3; 5]. Для больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, он является важнейшим фактором, определяющим успех или неудачу проводимых реабилитационных мероприятий [1; 4]. У всех людей, перенесших геморрагический инсульт, возникают различной степени выраженности психологические ограничения [2; 3]. Основой для успешной реабилитации пациента, находящегося в восстановитель-

ном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, является учет при составлении плана реабилитационных мероприятий его индивидуальных морфофункциональных особенностей в зависимости от типа конституции [4; 6]. В доступных нам специальных литературных источниках нам не удалось обнаружить данных о влиянии типа конституции на выраженность психологических ограничений у данной категории больных. Таким образом, актуальность изучения в динамике реабилитационного процесса влияния типа конститу-

ции на выраженность появившихся после перенесённого геморрагического инсульта психологических ограничений у пациентов, находящихся в восстановительном периоде, не подлежит сомнению.

Цель исследования: изучить в динамике реабилитационного процесса влияние типа конституции на выраженность появившихся после перенесённого геморрагического инсульта психологических ограничений у пациентов, находящихся в восстановительном периоде.

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. Они были разделены нами в зависимости от типа конституции на три равные по численности клинические группы по 30 человек в каждой. В I клиническую группу вошли больные с астеническим типом конституции, во II – гиперстеническим, а в III – нормостеническим. С целью выявления контрольных значений оценки выраженности психологических ограничений 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).

В восстановительном периоде у данной категории пациентов наиболее распространены психологические ограничения эмоционального состояния, физической, жизненной и социальной активности. Оценка их степени выраженности осуществлялась самим пациентом, так как она в данном случае более объективна, чем выполненная врачом. Если по состоянию здоровья сам больной это сделать не мог – оценивал реабилитолог. Выраженность каждого психологического ограничения оценивается от 0 до 5 баллов, где 0 баллов – максимально возможный неудовлетворительный результат, а 5 баллов – максимально возможный положительный результат. Оценка выраженности психологических ограничений проводилась в начале исследования, а также в динамике 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

Динамика значений оценки выраженности психологических ограничений (в баллах) у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, представлена в таблице.

Из данных, приведённых в таблице, видно, что во всех клинических группах на протяжении исследования значения балльной оценки эмоционального состояния были статистически достоверно ($p < 0,01$) ниже контрольных показателей. У больных всех клинических групп значения балльной оценки эмоционального состояния через 6 месяцев наблюдения были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в начале исследования. Через 12 месяцев наблюдения значения балльной оценки эмоционального состояния у пациентов, перенесших геморрагический инсульт, отмечались достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в начале и через 6 месяцев исследования.

У больных II клинической группы значения балльной оценки эмоционального состояния в начале наблюдения были достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в I. Значения балльной оценки эмоционального состояния в III клинической группе через 6 месяцев наблюдения были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в I. На протяжении всего исследования у пациентов II клинической группы значения балльной оценки эмоционального состояния отмечались достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в III.

Достоверной ($p < 0,01$) разницы между значениями балльной оценки эмоционального состояния среди обследованных, входящих в различные контрольные группы, мы не констатировали. Других достоверных ($p < 0,01$) различий при анализе полученных в ходе проведения исследования значений балльной оценки эмоционального состояния у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, нами также не выявлено.

Во всех клинических группах на протяжении исследования значения балльной оценки физической активности были статистически достоверно ($p < 0,01$) ниже контрольных показателей. У больных всех клинических групп значения балльной оценки физической активности через 6 месяцев наблюдения были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в начале исследования. Через 12 месяцев наблюдения значения балльной оценки физической активности у пациентов, перенесших геморрагический инсульт, отмечались достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в начале и через 6 месяцев исследования.

У больных II и III клинических групп значения балльной оценки физической активности в начале наблюдения были достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в I. Достоверной ($p < 0,01$) разницы между значениями балльной оценки физической активности среди обследованных, входящих в различные

контрольные группы, нами отмечено не было. Других достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями балльной оценки физической

активности у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, мы не выявили.

Динамика значений оценки выраженности психологических ограничений (в баллах) у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта ($M \pm m$)

Клинические группы	Время исследования			Контрольные значения (в баллах)
	в начале исследования	через 6 месяцев	через 12 месяцев	
Эмоциональное состояние				
I	1,25 ± 0,07 ⁷	1,51 ± 0,09 ⁴	2,65 ± 0,25 ⁵⁶	4,68 ± 0,28 ¹²³
II	0,83 ± 0,04	1,67 ± 0,11 ⁴	2,42 ± 0,23 ⁵⁶	4,29 ± 0,41 ¹²³
III	1,31 ± 0,12 ⁹	2,05 ± 0,18 ⁴⁸⁹	3,09 ± 0,39 ⁵⁶⁹	4,67 ± 0,32 ¹²³
Физическая активность				
I	0,84 ± 0,04 ⁷⁸	1,21 ± 0,13 ⁴	1,68 ± 0,18 ⁵⁶	5,00 ± 0,00 ¹²³
II	0,46 ± 0,02	1,28 ± 0,10 ⁴	1,61 ± 0,17 ⁵⁶	5,00 ± 0,00 ¹²³
III	0,56 ± 0,11	1,39 ± 0,19 ⁴	1,85 ± 0,14 ⁵⁶	5,00 ± 0,00 ¹²³
Жизненная активность				
I	0,83 ± 0,06 ⁷	1,86 ± 0,13 ⁴⁷	2,85 ± 0,22 ⁵⁶	4,78 ± 0,19 ¹²³
II	0,46 ± 0,03	1,49 ± 0,10 ⁴	2,87 ± 0,25 ⁵⁶	4,46 ± 0,34 ¹²³
III	1,61 ± 0,18 ⁸⁹	2,67 ± 0,21 ⁴⁸⁹	3,45 ± 0,29 ⁵⁶⁸⁹	4,49 ± 0,36 ¹²³
Социальная активность				
I	1,52 ± 0,31	2,64 ± 0,25 ⁴	3,41 ± 0,32 ⁵⁶	5,00 ± 0,00 ¹²³
II	1,66 ± 0,22	2,69 ± 0,28 ⁴	3,22 ± 0,30 ⁵⁶	5,00 ± 0,00 ¹²³
III	1,64 ± 0,30	2,62 ± 0,33 ⁴	3,87 ± 0,36 ⁵⁶	5,00 ± 0,00 ¹²³

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.

На протяжении исследования во всех клинических группах значения балльной оценки жизненной активности были статистически достоверно ($p < 0,01$) ниже контрольных показателей. Через 6 месяцев исследования значения балльной оценки жизненной активности у пациентов во всех клинических группах были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в начале исследования. У больных всех клинических групп значения балльной оценки жизненной активности через 12 месяцев наблюдения отмечались достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в начале и через 6 месяцев исследования.

Достоверной ($p < 0,01$) разницы между значениями балльной оценки жизненной активности среди обследованных контрольных групп мы не констатировали. У па-

циентов II клинической группы значения балльной оценки жизненной активности в начале и через 6 месяцев наблюдения были достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в I. Значения балльной оценки жизненной активности в III клинической группе отмечались на всех этапах исследования достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в I и во II. Других достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями балльной оценки жизненной активности у больных, находящихся в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта, мы не выявили.

Статистически достоверно ($p < 0,01$) значения балльной оценки социальной активности во всех клинических группах на протяжении исследования были ниже контрольных показателей. У больных всех кли-

нических групп значения балльной оценки социальной активности через 6 месяцев наблюдения были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в начале исследования. Через 12 месяцев наблюдения значения балльной оценки социальной активности у пациентов, перенесших геморрагический инсульт, отмечались достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в начале и через 6 месяцев исследования.

Достоверных ($p < 0,01$) различий между значениями балльной оценки социальной активности среди обследованных контрольных групп не отмечалось. Ни на одном этапе наблюдения достоверной ($p < 0,01$) разницы между значениями балльной оценки социальной активности у пациентов различных клинических групп мы не выявили.

Заключение

Таким образом, можно прийти к заключению, что у больных со всеми типами конституции на протяжении исследования выраженность психологических ограничений эмоционального состояния, физической, жизненной и социальной активности была всегда выше, чем в контрольной популяции. Следовательно, возникшие у больных после перенесённого геморрагического инсульта в восстановительном периоде психологические ограничения могут отрицательно влиять на результаты их реабилитации в целом. Это обуславливает необходимость введения в состав стандартных реабилитационных мероприятий у данного контингента больных психотерапии, направленной на нивелирование возникающих у них психологических ограничений.

У пациентов с нормостеническим типом конституции, перенесших геморрагический инсульт, выраженность психологических ограничений эмоционального состояния и жизненной активности была на всех этапах наблюдения меньше, чем у астеников и гиперстеников. Самая низкая выраженность психологических ограничений физической активности в начале исследования отмечалась у астеников. В ходе проведения исследования влияния типа конституции на выраженность психологических ограничений социальной активности у пациентов, находящихся в восстановительном периоде после пере-

несённого геморрагического инсульта, выявлено не было.

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. Аристова И.В. Коррекция эмоциональных нарушений у больных с артериальной гипертензией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 11. – С. 88–90.
3. Иванова Н.В. Распространенность тревожно-депрессивного синдрома у мужчин и женщин с артериальной гипертензией / Н.В. Иванова, Л.А. Фоменко, Б.Б. Фишман, В.Р. Вебер, С.В. Жмайлова, М.Н. Копина, В.Е. Куликов, Т.Н. Хайбуллин, И.В. Шепотко, Г.И. Шварцман // Медицинский академический журнал. – 2006. – Т. 6, № 2. – С. 111–116.
4. Кадыков 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 «Pechatnaja manufaktura», 2008. 250 p.
2. Aristova I.V. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova, 2013., no. 11, pp. 88–90.
3. Ivanova N.V., Fomenko L.A., Fishman B.B., Veber V.R., Zhmajlova S.V., Kopina M.N., Kulikov V.E., Hajbullin T.N., Shepot'ko I.V., Shvarcman G.I. Medicinskij akademicheskij zhurnal, 2006, Vol. 6, no. 2, pp. 111–116.
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 razvitiya 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 04.06.2014.

УДК 617-089

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОДОНТОГЕННОЙ ГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Харитонов Ю.М., Фролов И.С.

*Воронежская государственная медицинская академия
им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, e-mail: krot86@list.ru*

Проблема гнойной хирургии лица и шеи сохранила свою актуальность в настоящее время. В значительной степени это обусловлено не только ростом числа больных, но и более тяжелым течением заболевания с распространением воспалительного процесса на многочисленные клетчаточные пространства лица и шеи. К настоящему времени разработаны программы комплексного лечения больных с воспалительными заболеваниями лица и шеи и их осложнениями, обеспечивающие достаточно высокие результаты. Приоритетным направлением лечения больных с острыми воспалительными заболеваниями лица и шеи является применение современных медицинских технологий (СМТ). Это позволяет проводить хирургическую реабилитацию, которая включает в себя реконструктивно-пластические операции, а также использование современных антисептических средств, действующих на расширенный спектр возбудителей гнойной инфекции. Среди созданных в последние годы препаратов этим требованиям отвечает пронтосан, относящийся к средствам антисептического действия новейшего поколения. В отделении челюстно-лицевой хирургии БУЗ ВО ВОКБ № 1 проведено клиническое исследование эффективности препарата «ПРОНТОСАН®». В процессе местного лечения больных с осложненным течением одонтогенной гнойной инфекции «ПРОНТОСАН®» показал высокую эффективность, что подтверждается клиническими, инструментальными, лабораторными данными; «ПРОНТОСАН®» прост в применении, не вызывает клинически значимых побочных эффектов.

Ключевые слова: «ПРОНТОСАН®», одонтогенная гнойная инфекция, заболевания лица и шеи

NEW TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ODONTOGENIC PURULENT INFECTION

Haritonov Y.M., Frolov I.S.

Voronezh state medical Academy N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: krot86@list.ru

The problem of purulent surgery face and neck retained its relevance in the present time. This is largely due not only to the increasing number of patients, but more severe disease, the spread of the inflammatory process in many cellular spaces of the face and neck. To date, the program developed a comprehensive treatment of patients with inflammatory diseases of the face and neck and their complications, providing enough high results. A priority treatment of patients with acute inflammatory diseases of the face and neck is the use of modern medical technology (SMT). This allows surgical rehabilitation, which includes reconstructive – plastic surgery, as well as the use of modern antiseptics, acting on an extended range of pathogens of purulent infection. Among created in recent years drugs prontosan these requirements are met, funds belonging to the newest generation antiseptic action. In the department of oral and maxillofacial surgery BUZ IN VOKB number 1 a clinical study of the efficacy of the drug «PRONTOSAN ®». During the topical treatment of patients with complicated odontogenic purulent infection «PRONTOSAN ®» has proved highly effective, as evidenced by clinical, instrumental and laboratory data; «PRONTOSAN ®» easy to use, does not cause clinically significant side effects.

Keywords: «PRONTOSAN ®», odontogenic purulent infection, disease face and neck

Проблема гнойной хирургии лица и шеи сохранила свою актуальность в настоящее время. В значительной степени это обусловлено не только ростом числа больных, но и более тяжелым течением заболевания с распространением воспалительного процесса на многочисленные клетчаточные пространства лица и шеи, с разрушением больших массивов мягких тканей, нередко приводящих к генерализации инфекции [1, 2, 3, 4].

К настоящему времени разработаны программы комплексного лечения больных с воспалительными заболеваниями лица и шеи и их осложнениями, обеспечивающие достаточно высокие результаты [3, 4].

Хирургическое лечение и медикаментозная терапия гнойной раны не являются конкурирующими методами. Их необходимо рассматривать как дополняющие друг

друга компоненты комплексной терапии гнойной раны.

В комплексном лечении гнойной раны ведущая роль должна принадлежать хирургическому вмешательству. Этот принцип является основополагающим для лечения гнойной раны любого генеза – первичной, образовавшейся после рассечения абсцесса или флегмоны, и вторичной – возникшей вследствие нагноения травматической или послеоперационной раны. Известно, что все гнойные раны независимо от их этиологии заживают по единым биологическим законам. Однако различие заключается в степени выраженности и длительности течения раневого процесса.

Челюстно-лицевая область и шея являются важными образованиями человеческого тела. Анатомо-физиологические особенности органов, расположенных в этой зоне,

представляют собой уникальный комплекс, от работы которого зависит выполнение жизненно важных функций – фонетика, глотание, жевание.

Это определяет особенности проведения реабилитационных мероприятий у больных с воспалительными процессами челюстно-лицевой области и шеи. Этапность процесса позволяет возвращать пациентов к полноценной жизни и создавать условия комфортного существования.

Приоритетным направлением лечения больных с ОВЗ лица и шеи является применение современных медицинских технологий (СМТ). Это позволяет проводить хирургическую реабилитацию, которая включает в себя реконструктивно-пластические операции, а также использование современных антисептических средств, действующих на расширенный спектр возбудителей гнойной инфекции.

Вместе с тем потенциальные возможности местного лечения гнойных ран как составной части комплексной терапии далеко не исчерпаны, а применяемые в повседневной практике составы не всегда способствуют достижению желаемого результата. Частота развития осложнений инфекционного генеза у больных с осложнениями одонтогенной инфекции настоящее время достигает 24% [3].

До последнего времени считалось, что требования к лекарственным препаратам для местного лечения ран предъявляются в зависимости от фазы раневого процесса [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Исследования последних десятилетий, связанные с ролью биопленок, выполненные благодаря развитию и применению новых микробиологических и молекулярно-биологических методов, заставили по новому рассматривать роль местно применяемых препаратов.

Биопленки являются причиной неэффективности антибиотиков, антисептиков, дезинфицирующих средств. Появляется все больше данных, показывающих, что образуются эти структуры не за счет механического слипания, а в результате достаточно сложного, управляемого клетками процесса [7, 9, 10, 11]. Такое положение дел побуждает к разработке и использованию в клинике более эффективных, качественно новых композиций, содержащих в составе элемент, разрушающий защитный биополлимерный матрикс и открывающий доступ к бактериям.

Среди созданных в последние годы препаратов этим требованиям отвечает пронтосан, относящийся к средствам антисептического действия новейшего поколения [10, 11].

В отделении челюстно-лицевой хирургии БУЗ ВО ВОКБ № 1 проведено клиническое исследование эффективности препарата «ПРОНТОСАН®».

Цель исследования – оценить эффективность применения «ПРОНТОСАН®» в лечении больных с осложнениями одонтогенной гнойной инфекции.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность применения «ПРОНТОСАН®» в процессе местного лечения больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи.

2. Проанализировать результаты использования «ПРОНТОСАН®» при проведении перевязок у больных с осложненным течением одонтогенной гнойной инфекции.

3. Изучить антисептическую активность препарата.

4. Оценить переносимость «ПРОНТОСАН®», частоту развития побочных эффектов.

Для реализации цели и поставленных задач были использованы данные у 23 больных, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии БУЗ ВО ВОКБ № 1 с мая 2013 г. по февраль 2014 г.

Критериями включения больных в исследование являлись:

- неблагоприятное течение раневого процесса с развитием местных инфекционных осложнений или высокая вероятность их манифестации;

- возраст более 18 лет;

- информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

- индивидуальная непереносимость компонентов препарата;

- беременность или вероятность беременности, период лактации;

Методика применения «ПРОНТОСАН®»: в процессе ежедневных перевязок после туалета ран (антисептическая обработка) последняя закрывалась марлевой салфеткой, смоченной раствором «ПРОНТОСАН®», после чего осуществлялось бинтование стерильным перевязочным материалом. У трех больных с острым перфоративным одонтогенным верхнечелюстным синуситом использовалась специально изготовленная пластмассовая защитная пластина, которая фиксировалась в области слизистой оболочки твердого неба. Последняя позволяла фиксировать марлевую салфетку, на которую наносился «ПРОНТОСАН®».

В группу исследования вошли больные с неблагоприятным течением раневого процесса. Подавляющее большинство из них – мужчины (18), 5 пациентов – женщины.

При анализе сопутствующих заболеваний наиболее часто диагностировались ИБС, ЦВБ, гипертоническая болезнь,

хронический бронхит; сахарный диабет (II типа). Остальные заболевания носили единичный характер (язвенная болезнь желудка, хронический панкреатит).

В ходе работы использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Динамическая оценка раневого процесса осуществлялась на ежедневных перевязках, в ходе которых фиксировались количество и характер отделяемого, скорость очищения от некротических масс и эпителизация, интенсивность формирования грануляций, выраженность перифокального воспаления.

Препарат использовался на фоне стандартной общей терапии, которая включала в себя анальгетические и антигистаминные препараты при выраженном болевом синдроме или гипертермии, антибактериальную терапию с учетом чувствительности высеваемых микроорганизмов к антибиотикам. Кроме того, пациенты получали назначаемую соответствующим специалистом комплексную терапию сопутствующей патологии.

Ни в одном случае применения «ПРОНТОСАН®» не было зарегистрировано развития побочных эффектов, потребовавших прекращения лечения препаратом.

Местно во всех наблюдениях использовался закрытый метод лечения. Предшествующее назначению «ПРОНТОСАН®» местное лечение включало вариант с наложением влажно-высыхающих повязок, пропитанных растворами или мазями различных современных антисептических препаратов. Используемые мазевые композиции имели водорастворимую основу.

В ходе работы изучалось влияние «ПРОНТОСАН®» на течение раневого процесса. При этом анализировались жалобы больных с оценкой выраженности болевого синдрома в межперевязочный период, а также болезненности смены повязок.

По нашему мнению, зарегистрированная динамика может косвенно свидетельствовать о постепенном купировании воспалительных процессов в зоне воспаления, со снижением концентрации биологически активных веществ, стимулирующих раздражение нервных окончаний.

Купирование болевой афферентации в ходе лечебного процесса приводило к повышению психоэмоционального фона, улучшению качества жизни пациентов, что положительно влияло на течение раневого процесса.

Приведенные данные свидетельствуют, что при использовании в процессе перевязок «ПРОНТОСАН®» формируются гранулирующие раны, обладающие оптимальными свойствами в аспекте дальнейшего заживления и использования местно

пластического материала для закрытия образовавшегося дефекта покровной ткани в челюстно-лицевой области. При анализе лабораторных показателей было выявлено, что применение «ПРОНТОСАН®» не повлияло на большинство исследуемых показателей у больных: уровень АсТ, АлТ, билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка оставался в пределах нормальных значений.

Результаты исследования химического состава, физических свойств и микроскопической картины осадка мочи показали, что величины всех исследуемых показателей были в пределах нормы, за исключением умеренно повышенного содержания лейкоцитов в осадке мочи у ряда пациентов.

Одновременно осложненное течение раневого процесса закономерно влияло на количество лейкоцитов в клиническом анализе крови, а также отражалось на лейкоцитарной формуле в большинстве наблюдений.

На фоне применения «ПРОНТОСАН®» при последующих перевязках отмечено снижение среднего количества лейкоцитов до $8,1 \pm 2,27 \cdot 10^9/\text{мл}$, сдвиг формулы в сторону юных форм зафиксирован только в двух анализах. Процент нормальных показателей возрос до 63 %. Данная тенденция сохранялась и в дальнейшем.

Культуральная микробиологическая диагностика проводилась в режиме мониторинга, для определения чувствительности к антибиотикам использован полуколичественный диско-диффузионный метод, оценка результатов осуществлялась с помощью микробиологического анализатора «Labsystems». Микроорганизмы анаэробной группы идентифицировались по наличию в ране специфических конечных продуктов метаболизма – летучих жирных кислот (ЛЖК). Исследованию подвергался раневой экссудат или, при его отсутствии, участок пораженной ткани. Материал помещался в герметичную капсулу. Исследовался воздух, бывший в контакте с клиническим материалом. Парафазный газохроматографический анализ проводился на газовом хроматографе «Цвет». Обилие ЛЖК на хроматограмме интерпретировалось как наличие анаэробов в исследуемом материале. У части больных проводили бактериологическое исследование с использованием специальных сред для точной идентификации бактерий анаэробной группы.

В спектре выделенных возбудителей среди Gr+ микроорганизмов доминировали стафилококки (преимущественно *Staphylococcus aureus*) – 68,2 %, бактерии рода *Streptococcus* обнаружены в 5,7 % случаев.

Группа Гр- микроорганизмов в основном была представлена бактериями рода *Proteus*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* sp.

Возбудители анаэробной инфекции выделены в 29,6% случаев. При этом клостридиальная флора выделена у 6,3% больных с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи. Возбудители неклостридиальной анаэробной инфекции (НАИ) выявлены были у 23,3% больных от общего числа выделенных возбудителей анаэробной инфекции.

Наиболее часто возбудители НАИ были представлены бактериями рода *Reptostreptococcus* и *Bacteroides*.

На фоне применения «ПРОНТОСАН®» отмечено снижение микробного числа во всех наблюдениях до уровня, не превышающего 105 мл, с дальнейшим сохранением данной тенденции к последующим перевязкам.

Таким образом, анализ результатов исследования показал эффективность применения «ПРОНТОСАН®» у больных с осложненным течением раневого процесса, что подтверждается клиническими, инструментальными и лабораторными данными.

Выводы

1. В процессе местного лечения больных с осложненным течением одонтогенной гнойной инфекции «ПРОНТОСАН®» показал высокую эффективность, что подтверждается клиническими, инструментальными, лабораторными данными.

2. «ПРОНТОСАН®» способствовал оптимизации раневого процесса при лечении гнойных и гнилостно-некротических ран.

3. «ПРОНТОСАН®» показал высокую антисептическую активность как в отношении Гр(+), так и Гр(-) микроорганизмов, в том числе полирезистентных штаммов, что подтверждают результаты микробиологического мониторинга раневой поверхности.

4. «ПРОНТОСАН®» прост в применении, не вызывает клинически значимых побочных эффектов.

Список литературы

1. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г. Местное использование антимикробных средств для лечения ожоговых ран // Комбустиология (электронный журнал). – 2011. – № 45.
2. Губин М.А. Прогрессирующие флегмоны челюстно-лицевой области и шеи: дис. ... д-ра. – 1987. – 316.
3. Зубко М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. – М.: Изд-во МГУП. – С. 2002–272 с.
4. Робустова Т.Г. с соавт. Острая одонтогенная инфекция. – М., 2005. – С. 455.
5. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г. и соавт. Практические аспекты современной клинической микробиологии. – М.: ТОО «ЛАБИНФОРМ», 1997. – 184 с.

6. Назаренко Г.И., Сугурова И.Ю., Глянец С.П. Рана. Повязка. Больной. – М.: Медицина, 2002.

7. Толстов А.В., Филимонов А.А. Сравнительная оценка эффективности антисептиков при местном лечении ожогов // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: материалы конференции. – Часть 2. – Нижний Новгород, 2001. – С. 184–185.

8. Гинцбург А.Л. Фундаментальные и прикладные проблемы хронических инфекций // Материалы IX съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 26 апреля 2007.

9. Barrand N., Hassert D.J., Sung-Hei Hwang, Rice Scott, Kjelleberg S., Webb J.S. // Journal of Bacteriology, Nov. – 2006. – P. 7344–7353.

10. Lyte R.D., Freestone P.P. et al Stimulation of Staf. Epidermidis growth and biofilm formation by catecholamine inotropes // Lancet. – 2003. – 361 с. 130–5.

11. Хирургические инфекции: практическое руководство // под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. – М.: Литтерра, 2006. – С. 161–168.

References

1. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E., Krutikov M.G. Local use of antimicrobial agents for the treatment of burn wounds // Combustiology (e-zine), 2011, no. 45.
2. Gubin M.A. Progressive cellulitis of the maxillofacial area and neck // Diss.doktor. 1987. 316.
3. Zubco M.N. Practical Guide to Clinical Microbiology and Antimicrobial therapy for physicians stationary pomoschi. M., 2002 – 272 p. Publisher MGUP.
4. Robustova T.G. et al. Acute infection obontogennaya // M., 2005., pp. 455.
5. Rock L.Z., S.V. Sidorenko S.V., Nekhorosheva A.G. et al. Practical aspects of modern clinical mikrobiologii. M.: LLP «LABINFORM», 1997. 184 p.
6. Nazarenko G.I. Sugurova I.Y., Glyantsev S.P. Rana. Bandage. Sick // M., Medicine, 2002.
7. Tolstov A.V., Filimonov A.A. Comparative evaluation of the effectiveness of antiseptics in the topical treatment of burns // Proceedings of the Conference «Actual problems of traumatology and orthopedics», part 2, Nizhny Novgorod, 2001, pp. 184–185.
8. Gunzburg A.L. Fundamental and applied problems of chronic infections // Proceedings of the IX Congress of the Russian Society epidemic, epidemiology, microbiology and parasitology, Moscow, April 26, 2007.
9. Barrand N., Hassert D.J., Sung-Hei Hwang, Rice Scott, Kjelleberg S., Webb JS // Journal of Bacteriology, Nov. 2006 pp. 7344–7353.
10. Lyte R.D., Freestone P.P. et al Stimulation of Staf. Epidermidis growth and biofilm formation by catecholamine inotropes // Lancet, 2003, 361: 130–5.
11. Surgical infections: a practical guide // Ed. Eryuhina I.A., Gelfand B.R., Shlyapnikova S.A. M.: Litterra 2006. pp. 161–168.

Рецензенты:

Харитонов Д.Ю., д.м.н., профессор кафедры, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж;

Губин М.А., д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии ИДПО, Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616.12-089:616.27-002-089.48

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ СРЕДИННОЙ СТЕРНОТОМИИ****Чарышкин А.Л., Юдин А.Н.***ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»,
Ульяновск, e-mail: charyshkin@yandex.ru*

Исследовано 45 больных с диагнозом ишемическая болезнь сердца в период с 2012 по 2014 год. Средний возраст больных у мужчин $56,1 \pm 6,6$ лет, у женщин $59,3 \pm 5,9$ лет. В работе описан разработанный способ обезболивания и профилактики воспалительных осложнений у больных после срединной стернотомии (заявка на изобретение № 2014104048). Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от способа послеоперационного лечения. Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. Проведена оценка способа обезболивания и профилактики воспалительных осложнений у больных после срединной стернотомии. Применение предложенного способа обезболивания и профилактики воспалительных осложнений у больных после срединной стернотомии позволяет осуществить эффективное послеоперационное обезболивание, уменьшить количество экссудативно-воспалительных осложнений, исключить дополнительные финансовые затраты на лечение.

Ключевые слова: срединная стернотомия, способ обезболивания**COMPARATIVE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT
OF PATIENTS AFTER MEDIAN STERNOTOMY****Charyshkin A.L., Yudin A.N.***Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: charyshkin@yandex.ru*

45 patients with the diagnosis coronary heart disease during the period from 2012 to 2014 are investigated. Average age of patients at men $56,1 \pm 6,6$ years, at women $59,3 \pm 5,9$ years. In work the developed way of anesthesia and prevention of inflammatory complications at patients after a median sternotomy (the demand for the invention No. 2014104048) is described. Patients were divided into 2 groups depending on a way of postoperative treatment. Between groups it wasn't revealed significant distinctions on a sex, age, character of accompanying pathology. The assessment of a way of anesthesia and prevention of inflammatory complications at patients after a median sternotomy is carried out. Application of the offered way of anesthesia and prevention of inflammatory complications for patients after a median sternotomy allows to carry out effective postoperative anesthesia, to reduce number of exsudativno-inflammatory complications, to exclude additional financial costs of treatment.

Keywords: median sternotomy, way of anesthesia

В России, по данным Госкомстата, от сердечно-сосудистых заболеваний в 2012 г. погибли 1 045 430 человек. Среди сердечно-сосудистых заболеваний лидирующее место занимает ишемическая болезнь сердца — 49,3% [1]. Самым эффективным способом лечения больных ИБС, как известно, является прямая реваскуляризация миокарда [3, 10].

Основным хирургическим доступом при коронарном шунтировании в РФ и в мире является срединная стернотомия [4, 7].

По данным отечественных и зарубежных авторов у больных после срединной стернотомии проблема воспалительных осложнений в тканях передней грудной стенки и средостения является актуальной [3, 9]. Это существенно влияет на исходы лечения, увеличивая срок госпитализации и летальность [4]. Частота переднего медиастинита после срединной стернотомии, несмотря на современные достижения в области антибактериальной терапии, иммунокоррекции и хирургических технологий, колеблется в пределах от 0,4 до 5% [4, 8].

Развитие переднего гнойного медиастинита приводит к значительному увеличению продолжительности лечения,

сопровождается диастазом грудины, остеомиелитом, осложняется сепсисом и в конечном итоге может служить причиной летального исхода [3].

По данным некоторых авторов стоимость лечения больных с осложнениями после срединной стернотомии составляет около 500 тыс. долларов в год [10].

Выполнение срединной стернотомии и оперативные вмешательства на органах грудной клетки всегда сопровождаются болевым синдромом в послеоперационном периоде, боль вызывает ряд физиологических изменений, которые способны влиять на функции большинства органов и систем. Стандартным методом послеоперационной анальгезии является внутримышечное введение наркотических анальгетиков. Для данного обезболивания характерна высокая частота развития ряда побочных эффектов, которые способны значительно ухудшить послеоперационный период [2, 5, 6].

Создание и внедрение новых методов обезболивания и профилактики воспалительных осложнений после срединной стернотомии позволят повысить качество лечения больных с сердечно-сосудистыми

заболеваниями и заболеваниями органов дыхания. Все вышеперечисленное указывает на актуальность данной проблемы.

Целью нашего исследования явилось улучшение результатов хирургического лечения больных после срединной стернотомии путем применения разработанного способа обезболивания и профилактики воспалительных осложнений.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», на кафедре факультетской хирургии.

Исследование ретроспективное, проспективное, поисковое. Сроки проведения исследования 2012–2014 гг. Число вошедших в анализ пациентов – 45.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст 18 лет и старше, пол мужской и женский, ИБС, срединная стернотомия, искусственное кровообращение (ИК), коронарное шунтирование.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет, острые нарушения мозгового кровообращения.

В работе представлены результаты обследования и лечения хирургических больных с диагнозом ИБС, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Ульяновска в период с 2012 по 2014 годы.

Для решения поставленных задач были использованы клинико-лабораторные, рентгенологические, статистические методы исследования.

В лабораторных исследованиях определяли общий анализ крови, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) вычисляли по формуле Б.А. Рейса.

Для оценки интенсивности послеоперационной боли была использована визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ), состоящая из 11 пунктов от 0 – боли нет, 1–3 – слабая боль, 4–6 – умеренная боль, 7–9 – сильная боль, 10 – «худшая боль, какую можно представить». Данная шкала наиболее удобна для использования на практике и хорошо понимается большинством людей [5, 6].

Уровень сатурации периферической крови определялся лабораторным методом во время нахождения пациентов в палате интенсивной терапии в течение 2-х суток после операции, акцентировались этапы экстубации и удаления дренажей как наиболее стрессовые.

Всем больным выполнено: Срединная стернотомия. Маммарокоронарное шунтирование. Аортокоронарное шунтирование в условиях ИК и фармакохолодовой кардиopleгии.

В зависимости от способа установки дренажей и применяемого лечения в послеоперационном периоде пациенты были разделены на 2 группы. Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии, объему основного оперативного вмешательства.

1 группа – 30 пациентов, выполнено дренирование переднего средостения и полости перикарда, остеосинтез грудины Z-образными швами капроновой монофиламентной нитью «МедИнж». Получали стандартное лечение – обезболивающие препараты (промедол, трамадол), антибактериальную терапию (цефотаксим).

2 группа – 15 пациентов, выполнено дренирование переднего средостения и полости перикарда,

osteosинтез грудины Z-образными швами капроновой монофиламентной нитью «МедИнж». По разработанной нами методике (заявка на изобретение № 2014104048. Авторы: А.Л. Чарышкин, А.Н. Юдин) после ушивания грудины на ее переднюю поверхность устанавливали пластмассовый катетер, имеющий несколько отверстий, через контрапертуру (отверстие) кожи. На фоне базового лечения, аналогичного 1 группе больных: обезболивающие (промедол), антибактериальная терапия (цефотаксим). Дополнительно по катетеру вводили местный анестетик 0,25 % новокаин в количестве 2 мл для обезболивания каждые 6 часов и антибиотик гентамицин по 80 мг каждые 8 часов на протяжении 3-х суток.

Все больные давали информированное добровольное согласие на хирургическое вмешательство и проводимое в послеоперационном периоде лечение.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета программ Statistica 6. При сравнении полученных параметров нами использовался t-критерий Стьюдента для независимых парных выборок и χ^2 -тест. Статистически значимыми признавались различия с уровнем доверительной вероятности не менее 95 % с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты исследования и их обсуждение

Во второй группе больных выявлена высокая степень обезболивания у пациентов с первых по 5-е сутки после операции (табл. 1).

Наиболее наглядным эффектом обезболивания во второй группе больных было практически полное отсутствие боли, неприятных ощущений при удалении дренажей из переднего средостения и полости перикарда на 2-е сутки: ВАШ – $2,9 \pm 0,6$, в сравнении с больными первой группы – ВАШ – $6,6 \pm 0,9$.

Послеоперационная анестезия предложенным способом у больных после срединной стернотомии в 2 раза уменьшает интенсивность (ВАШ) боли в сравнении с традиционной анальгезией.

Наиболее низкие показатели сатурации зарегистрированы непосредственно после экстубации и в 1-е сутки после операции. Значимая и статистически достоверная ($p < 0,05$) разница в насыщении кислородом периферической крови выявлена в период после удаления перикардального и переднесредостенного дренажей и, вероятно, обусловлена также достоверной разницей болевого компонента на данном этапе в представленных группах (рисунок).

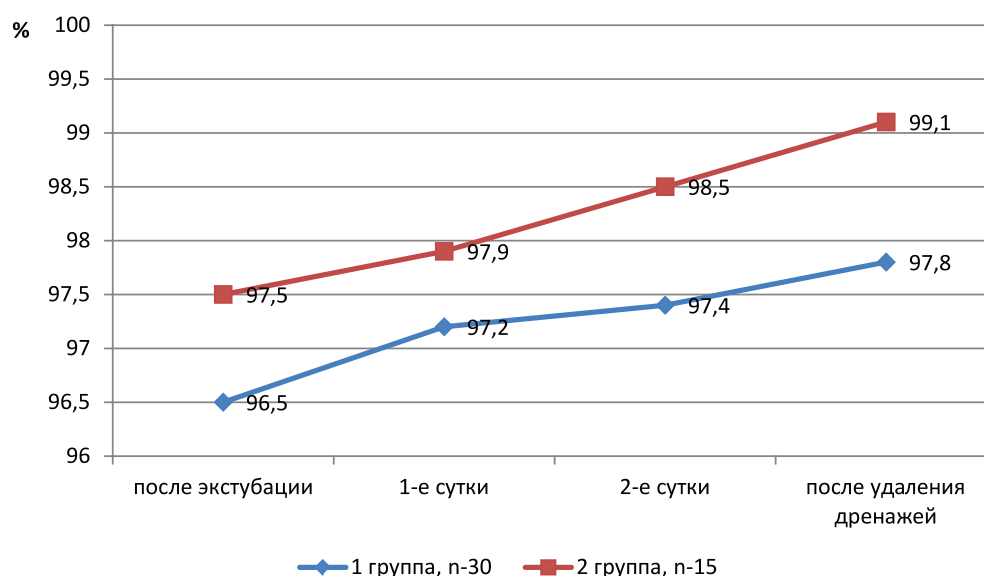
По результатам лабораторных исследований на 8-е сутки после операции во 2-й группе достоверно ниже показатели общего количества лейкоцитов и СОЭ, что наглядно характеризует активность воспалительных реакций в раннем послеоперационном периоде (табл. 2).

Таблица 1

Оценка обезболивания с помощью визуально-аналоговой шкалы боли

После операции (сутки)	Группа больных $n = 45$	
	1 группа ($n = 30$) Показатель эффективности ВАШ, баллы	2 группа $n = 15$ Показатель эффективности ВАШ, баллы
1-е сутки	$4,8 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,9 \bullet 1$
2-е сутки	$4,0 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,8 \bullet 1$
Период удаления дренажей	$6,6 \pm 0,9$	$2,9 \pm 0,6 \bullet 1$
3-е сутки	$3,9 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,5 \bullet 1$
4-е сутки	$3,5 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,5 \bullet 1$
5-е сутки	$3,1 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,5 \bullet 1$

Примечание. • – межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$). Номер группы сравнения указан после значка.



Показатели сатурации крови в динамике

Таблица 2

Лабораторные показатели крови

Сутки	Группа больных $n = 45$					
	1 группа $n = 30$			2 группа $n = 15$		
	СОЭ, мм/ч	Le, $10 \cdot 9/l$	ЛИИр	СОЭ, мм/ч	Le, $10 \cdot 9/l$	ЛИИр
До операции	$13,1 \pm 7,9$	$8,4 \pm 1,9$	$1,3 \pm 0,4$	$12,3 \pm 6,0$	$8,0 \pm 1,7 \bullet 1$	$1,1 \pm 0,3 \bullet 1$
2-е сутки	$25,6 \pm 12,3$	$14,0 \pm 5,6$	$3,1 \pm 1,0$	$24,2 \pm 4,4$	$12,5 \pm 2,7$	$3,4 \pm 1,1 \bullet 1$
8-е сутки	$37,6 \pm 11,6$	$11,3 \pm 2,9$	$1,8 \pm 0,6$	$22,2 \pm 3,5 \bullet 1$	$8,7 \pm 1,8 \bullet 1$	$1,6 \pm 0,3$

Примечание. • – межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$). Номер группы сравнения указан после значка.

Количество ранних послеоперационных осложнений по группам было следующим: серома или нагноение послеоперационной раны – в первой группе у 7 (23,3%) больных, во второй данных осложнений не было (табл. 3).

У больных с развитием сером и нагноений требовалось разведение краев раны,

и дальнейшее длительное лечение по типу гнойного осложнения с последующим наложением вторичных швов, что приводило к значительному увеличению послеоперационного койко-дня и дополнительным финансовым затратам (табл. 4). Летальных исходов не было в обеих группах.

Таблица 3

Структура ранних послеоперационных осложнений у исследуемых больных

Послеоперационные осложнения	Группа больных $n = 45$	
	1 группа $n = 30$	2 группа $n = 15$
Серома или нагноение послеоперационной раны	7 (23,3%)	–

Таблица 4

Продолжительность пребывания в хирургическом стационаре

Койко-дни	Группа больных $n = 45$	
	1 группа $n = 30$	2 группа $n = 15$
Общие	$20,9 \pm 5,5$	$15,5 \pm 3,2 \bullet 1$
До операции	$7,7 \pm 4,6$	$5,5 \pm 3,4$
После операции	$13,1 \pm 3,6$	$10,1 \pm 0,9$

Примечание. • – межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$). Номер группы сравнения указан после значка.

Таким образом, анализ частоты развития ранних послеоперационных осложнений показал, что во второй группе предложенный способ обеспечивает не только эффективное обезболивание, но и профилактику воспалительных осложнений послеоперационной раны.

Выводы

1. Предложенный способ послеоперационной анестезии у больных после срединной стернотомии в 2 раза уменьшает интенсивность боли в сравнении с традиционной анальгезией.

2. Разработанный способ обезболивания у больных после срединной стернотомии позволяет уменьшить количество экссудативно-воспалительных осложнений со стороны послеоперационной раны, что значительно сокращает послеоперационный койко-день.

Список литературы

1. Бокерия Л.А. Особенности статистики службы сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии в РФ / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, Р.Г. Гудкова // Здравоохранение. – 2013. – № 5. – С. 22–32.
2. Горобец Е.С. Одноразовые инфузионные помпы – перспектива широкого внедрения продленной регионарной анальгезии (обзор проблемы) / Е.С. Горобец, Р.В. Гаряев // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2007. – Т. 1. – № 4. – С. 46–53.
3. Джорджикия Р.К. Пролонгированное микродренирование в профилактике медиастинита после срединной стернотомии у кардиохирургических больных / Р.К. Джорджикия, И.В. Билалов, Г.И. Харитонов // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86. – № 3. – С. 205–207.
4. Хайруллин Р.Н. Диагностика и лечение медиастинита и постперикардотомического синдрома после операции коронарного шунтирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – С. 23.
5. Чарышкин А.Л. Преперитонеальная блокада у больных после лапаротомии / А.Л. Чарышкин, С.А. Яковлев, В.Ю. Бекин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV. – № 2. – С. 354–355.
6. Чарышкин А.Л. Преперитонеальная блокада в профилактике послеоперационных осложнений у больных с аппендикулярным перитонитом / А.Л. Чарышкин, С.А. Яковлев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1; URL: www.science-education.ru/115-12261.
7. Bouchot O. et al. Reoperative off-pump coronary artery bypass grafting: analysis of early and late outcome // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2007. – Vol. 5, suppl. 1. – P. s45.

8. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M. et al. Assessment of pain // Brit. J. Anaesthes. – 2008. – Vol. 101, № 1. – P. 17–24.
9. Francel T.J., Kouchukos N.T. // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72. – P. 1411–1418.
10. Johnson C. Visual analog scale versus numeric pain scale: what is the difference? // J. Chiropr. Med. – 2005. – Vol. 4. – P. 43–44.

References

1. Bokerija L.A. Osobennosti statistiki sluzhby serdечно-сосудистой i rentgenjendovaskuljarnoj hirurgii v RF / L.A. Bokerija, I.N. Stupakov, R.G. Gudkova // Zdravoohranenie. 2013. no. 5. pp. 22–32.
2. Gorobec E.S. Odnorazovye infuzionnye pompy perspektiva shirokogo vnedrenija prodlennoj regionalnoj anal'gezii (obzor problemy) / E.S. Gorobec, R.V. Garjaev // Regionalnaja anestezija i lechenie ostroj boli. 2007. T. 1. no. 4. pp. 46–53.
3. Dzhordzhikija R.K. Prolongirovannoe mikrodrенирование v profilaktike mediastinita posle sredinnoj sternotomii u kardiohirurgicheskikh bol'nyh / R.K. Dzhordzhikija, I.V. Bilalov, G.I. Haritonov // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2005. T. 86. no. 3. pp. 205–207.
4. Hajrullin R.N. Diagnostika i lechenie mediastinita i post-perikardiotomicheskogo sindroma posle operacii koronarnogo shuntirovanija: Avtoref. diss. kand. med. nauk. M., 2002. pp. 23.
5. Charyshkin A.L. Preperitoneal'naja blokada u bol'nyh posle laparotomii / A.L. Charyshkin, S.A. Jakovlev, V.Ju. Bekin // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. 2011. Tom IV. no. 2. pp. 354–355.
6. Charyshkin A.L. Preperitoneal'naja blokada v profilaktike posleoperacionnyh oslozhnenij u bol'nyh s appendikulyarnym peritonitom / A.L. Charyshkin, S.A. Jakovlev // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2014. no. 1; URL: www.science-education.ru/115-12261.
7. Bouchot O. et al. Reoperative off-pump coronary artery bypass grafting: analysis of early and late outcome // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2007. Vol. 5, suppl. 1. pp. s45.
8. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M. et al. Assessment of pain // Brit. J. Anaesthes. 2008. Vol. 101, no. 1. pp. 17–24.
9. Francel T.J., Kouchukos N.T. // Ann. Thorac. Surg. 2001. Vol. 72. pp. 1411–1418.
10. Johnson C. Visual analog scale versus numeric pain scale: what is the difference? // J. Chiropr. Med. 2005. Vol. 4. pp. 43–44.

Рецензенты:

Белый Л.Е., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Островский В.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и оперативной хирургии, стоматологии, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 616.379-008.64-06: 616.127-005.4

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ РИСКА ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ВЫХОД НА КЛЮЧЕВЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

¹Чернышева С.Ю., ²Кузин А.И., ²Камерер О.В.¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Челябинск, e-mail: Svetlchern@mail.ru;²ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

В развитие кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 т) существенный вклад вносит каскад метаболических и сосудистых нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность (ИР), компенсаторная гиперинсулинемия, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия (ДЭ), артериальная гипертензия (АГ) и воспаление. В связи с чем целью исследования являлась оценка вклада ключевых показателей, формирующих метаболические и сосудистые нарушения, на риск ишемических событий по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т. Обследовано 90 пациентов с СД 2 т. Выявлено занижение риска сердечно-сосудистых осложнений у 77,78% пациентов, в среднем на 57,15% при использовании шкалы PROCAM. Проанализированы 2 методологических подхода к формированию риска ишемических событий. Первая модель (на основе регрессионного анализа) имеет плоскостной характер и четко ориентирована на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска и отражает лишь их количественные соотношения (ведущая роль толщины комплекса интима-медия общих сонных артерий (ТКИМ/ОСА), значимое влияние индекса атерогенности (ИА), диаметр ОСА (D, ОСА) и гликозилированного гемоглобина (HbA1c)). Вторая, пространственная модель, основанная на идее последовательного, этапного формирования конечного результата, характеризует как регулируемые процессы, так и их регуляторные механизмы. Системный, многоуровневый подход позволил сформулировать концепцию развития риска ишемических событий, выделив инициирующий (триггерный) уровень (стаж артериальной гипертензии (АГ), стаж СД, HbA1c, систолическое артериальное давление (САД), оксид азота (NO), каталаза эритроцитов) являющийся пусковым моментом развития, далее стабилизирующий (ТКИМ/ОСА, мочевая кислота, экскреция альбумина с мочой (ЭАМ)) и конечный в виде структурно-метаболического ремоделирования (D, ОСА, триглицериды (ТГ), общие полиеновые (Е 220 гпт.ф.)). Принципиально то, что получены 3 независимые вертикальные ветви формирования ишемических событий, одна из которых характеризует преимущественно сосудистые изменения (стаж АГ – ТКИМ/ОСА – D, ОСА), вторая ветвь отражает связь с комплексом метаболических нарушений (стаж СД – мочевая кислота – ТГ), третья ветвь характеризует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) (каталаза эритроцитов – диеновые конъюгаты гидроперекисей (Е 232/220изп.ф.) – Е 220гпт.ф.). Каждая из ветвей имеет равнозначное влияние на формирование прогноза.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, кардиометаболические факторы риска, многофакторная модель риска ишемических событий по PROCAM

CARDIOMETABOLIC FORMING PATTERN OF ISCHEMIC EVENT RISK IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II: APPEARANCE AT KEY METABOLIC FACTORS

¹Chernysheva S.Y., ²Kuzin A.I., ²Kamerer O.V.¹Federal Centre of Cardiovascular Surgery FCCS, Russian Federation Health Ministry, Chelyabinsk., e-mail: Svetlchern@mail.ru;²State Budget Educational Institution, Higher Professional Education (SBEI, HPE) South Ural State Medical University Russian Federation Health Ministry, Chelyabinsk

Metabolic and vascular imbalance stage which is the basis of insulinresistance, compensatory hyperinsulinemia, oxidizing stress, endothelial dysfunction, arterial hypertension and inflammation makes important contribution to the development of cardiovascular events at Type II diabetes mellitus patients. In this connection the objective of the study is valuation of key indices, forming metabolic and vascular imbalance on ischemic risk developments according to PROCAM scale at patients' Type II diabetes mellitus. 90 patients with Type II diabetes mellitus were examined. There revealed the decrease of cardio-vascular risk at 77,78% patients, on average in 57,15% patients with the help of PROCAM scale. Two methodological approaches were analyzed in forming cardiovascular events risk. The first model (on the basis of regression analysis) gives linear pattern and is clearly directed to traditional factors of cardio-vascular risk and reflects only their quantitative correlation (Intima-media thickness (IMT) of carotid arteries leading role, significant effect of atherogenic index, D, common carotid arteries and HbA1c). The second, spatial model is founded on the series, staging final results generating defines both control processes and their control mechanisms. Systemic multilevel approach permits to formulate the concepts of ischemic risk events development. There distinguished initiating (triggering) level (history of arterial hypertension, history of Type II diabetes mellitus, HbA1c, systolic pressure, nitric oxide (NO), red blood cells catalase), being starting moment of evolution and stabilizing level (IMT of carotid arteries, uric acid, albuminuria) and final level as structurally- metabolic remodelling (D, common carotid arteries – triglycerides – common polyene (E 220 gpt.f.)). In principle, the fact is that 3 independent vertical branches of forming ischemic events were received. One of the branches defines predominantly vascular changes (history of arterial hypertension – IMT of carotid arteries – D, common carotid arteries), the second branch defines complex metabolic disorders connection (history of Type II diabetes mellitus – uric acid – triglycerides), the third branch reflects lipid peroxidation and antioxidant activity processes (red blood cells catalase – diene conjugates (E 232/220izp.f.) – E 220 gpt.f.)). Each branch has the same effect on prognosis forming.

Keywords: type II diabetes mellitus, ischemic event risk dynamics according PROCAM, metabolic disorders, methodology evaluation. cardiometabolic pattern

В развитие кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2 т существенный вклад вносит каскад метаболических и сосудистых нарушений, в основе которых лежат ИР, компенсаторная гиперинсулинемия, оксидативный стресс, ДЭ, АГ и воспаление, которые также рассматриваются в качестве независимых факторов кардиоваскулярного риска [1, 7, 8]. Одними из основных сердечно-сосудистых исходов являются ишемические события. С целью изучения влияния множественных факторов риска на оценку сердечно-сосудистого прогноза используются таблицы, шкалы, индексы, основанные на анализе традиционных модифицированных факторов риска, таких как АГ, гиперхолестеринемия (ГХС), курение, так и дополнительных: абдоминальное ожирение, алкоголь, стресс/депрессия, гиподинамия, нарушение углеводного обмена, низкий социальный и образовательный статус, а также немодифицируемых: пол, возраст, наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии параметров [2, 6, 10]. Традиционной моделью, используемой в России и в европейских странах с целью оценки риска ишемических событий для пациентов с СД 2 т, является шкала PROCAM. Однако шкала PROCAM имеет ряд ограничений в объективизации оценки, влияющих на ишемический прогноз [4, 5, 9]. К таким ограничениям относятся биполярная оценка нарушений углеводного обмена (наличие либо отсутствие СД), без таких значимых прогностических показателей, как уровни гликемии натощак (ГН), постпрандиальной гликемии (ППГ), HbA1c, индекс инсулинорезистентности (НОМА), а также их динамика в процессе терапии. Отсутствуют такие высокоинформативные параметры, как С-реактивный белок (СРБ), масса тела (МТ), индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ). В современных подходах к стратификации риска сердечно-сосудистого риска заболеваний выделены высокоинформативные критерии прогноза, такие как ТКМ/ОСА, ЭАМ, а также общепринятые параметры ДЭ: NO, эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), во многих исследованиях также отмечена весовая роль ПОЛ-АОС [3].

В связи с чем целью исследования являлась оценка вклада ключевых показателей, формирующих метаболические и сосудистые нарушения, на риск ишемических событий у пациентов с СД 2 т.

Материалы и методы исследования

Обследовано 90 пациентов с СД 2 т, в том числе 22 (24%) – мужчин и 68 (76%) – женщин, за период с 2006 по 2008 гг., диагноз сахарный диабет 2 типа

был верифицирован согласно диагностическим критериям сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999 г.). Из 90 пациентов 22 (24%) пациента было включено в исследование с впервые выявленным СД 2 т. Диагноз артериальной гипертензии был верифицирован у 88 пациентов согласно рекомендациям ВОЗ 1999 г. Продолжительность АГ у пациентов от 3 мес. до 46 лет. В изучаемой группе 13 (14,4%) пациентов курили. Средний возраст пациентов составлял $54,97 \pm 0,65$ лет, стаж СД 2 т $1,53 \pm 0,21$ лет.

Изучались параметры состояния липидного обмена: общий холестерин (ОХС), ТГ, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ИА; углеводного обмена: ГН, HbA1c, иммунореактивный инсулин (ИРИ); инсулинорезистентности: индекс НОМА-IR; ПОЛ в абсолютных значениях и единицах индекса окисления: общие полиеновые (ОП,Е220) гептановая / изопропанольная фазы (гпт/изп.фф.), диеновые конъюгаты гидроперекисей (ДК,Е232 гпт/изп.фф.), кетодиенов с сопряженными триеновыми (КДсСТ,Е278 гпт/изп.фф.), оснований Шиффа (ОШ,Е400 гпт/изп.фф.), малонового альдегида (МДА); АОС: каталаза эритроцитов и сыворотки, мочевая кислота (МК); нитрооксидергического статуса: NO, нитраты (NO₃), нитриты (NO₂); комплексной оценки функции эндотелия: эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая дилатация (ЭЗВД-30», -60», -90», ЭНВД), ТКМ/ОСА, ЭАМ; гемодинамические: САД, диастолическое артериальное давление (ДАД); маркера воспаления: СРБ, и антропометрические параметры: ИМТ, МТ, ОТ, отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) у наблюдаемых пациентов. Риск ишемических событий оценивался в соответствии со шкалой PROCAM. Критериями включения в исследование были: СД 2 типа у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, с индексом массы тела $25,0\text{--}39,9$ кг/м², без инсулинотерапии; согласие пациента и подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были: СД 1 типа и СД 2 типа, инсулинопотребный у пациентов, наличие у пациентов с СД 2 т документированных острых и хронических cerebro- и кардиоваскулярных нарушений; состояние кетоацидоза на момент исследования и в предыдущие 6 месяцев. Обработка данных выполнялась с использованием программ Statistica, статистического пакета SPSS, с проведением факторного, регрессионного, корреляционного анализа и методов вариационной статистики. Представлены связи с уровнем достоверности $p < 0,05$. Результаты исследования представлены в виде: $M \pm \delta$, ДИ.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходное значение риска ишемических событий по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т составило $14,25 \pm 15,74$ балла, ДИ $10,95\text{--}17,54$, находилось в диапазоне умеренного риска (до 20 баллов). В том числе у 70 (77,8%) пациентов риск ишемических событий по PROCAM менее 20 баллов и у 20 (22,2%) более 20 баллов (22,2%), что, возможно, объясняется наличием целевых уровней САД у 53,3%, ЛПВП у 38,9%, ТГ

у 54,4% пациентов и подавляющим количеством некурящих пациентов (86%) в группе. При этом в группе с умеренным риском выявлено бессимптомное поражение органов-мишеней: увеличение ТКИМ/ЛОСА у 74,29%, наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) у 34,29% и повышение ЭАМ у 48,57% пациентов, из них отмечено увеличение ТКИМ/ЛОСА и ЭАМ у 21,43%, увеличение ТКИМ/ЛОСА и наличие АСБ у 35,71%, увеличение ЭАМ и наличие АСБ у 18,57% пациентов, наличие всех 3 отягощающих факторов у 12,85% пациентов.

При проведении факторного анализа были выявлены 16 независимых переменных, из которых характеризуют функцию эндотелия: ЭЗВД-30», ЭЗВД-60», ЭНВД, САД; ПОЛ: E278гпт.ф., E232/220изп., E278/220изп.фф., МДА; АОС: МК; липидный статус: ЛНПН, ИА; нитроксидэргический баланс: NO, NO₃; структурную характеристику сосудистой стенки: ТКИМ/ЛОСА; антропометрические данные: МТ, ИМТ.

При проведении регрессионного анализа получена зависимость риска по шкале PROCAM от следующих независимых переменных:

$$\text{PROCAM} = -64,55 + 15,76\text{ТКИМ/ПОСА} + 4,33\text{ИА} + 2,73\text{D,ЛОСА} + 1,37\text{НвА1с} + 0,24\text{ДАД} - 0,03\text{ЭАМ}.$$

Все коэффициенты и константа значимы (таблица).

Таблица регрессионного анализа

№ п/п	Модель	Нестандартные коэффициенты		р	Доверительный интервал для В	
		В	Стандартная ошибка		Нижняя граница	Верхняя граница
1	Константа	-64,55	10,64	0,0001	-85,71	-43,39
2	ТКИМ/ПОСА, мм	15,76	4,58	0,001	6,64	27,87
3	ИА	4,33	0,50	0,0001	3,34	5,32
4	D, ЛОСА, мм	2,73	1,03	0,01	0,68	4,78
5	НвА1с, %	1,37	0,46	0,004	0,46	2,28
6	ДАД, мм рт.ст.	0,24	0,10	0,02	0,04	0,44
7	ЭАМ, мг/сут	-0,03	0,01	0,04	-0,06	-0,001

Согласно выявленной закономерности, ведущую роль в формировании риска ишемических событий имеет характеристика структурного ремоделирования сосудистой стенки (ТКИМ/ПОСА), значимое влияние оказывают показатель атерогенности липидного спектра (ИА), морфологический параметр сосуда (D,ЛОСА), интегральный показатель углеводного обмена (НвА1с), минимальное значение имеют циркуляторный показатель функции эндотелия (ДАД) и маркер структурного поражения эндотелия (ЭАМ).

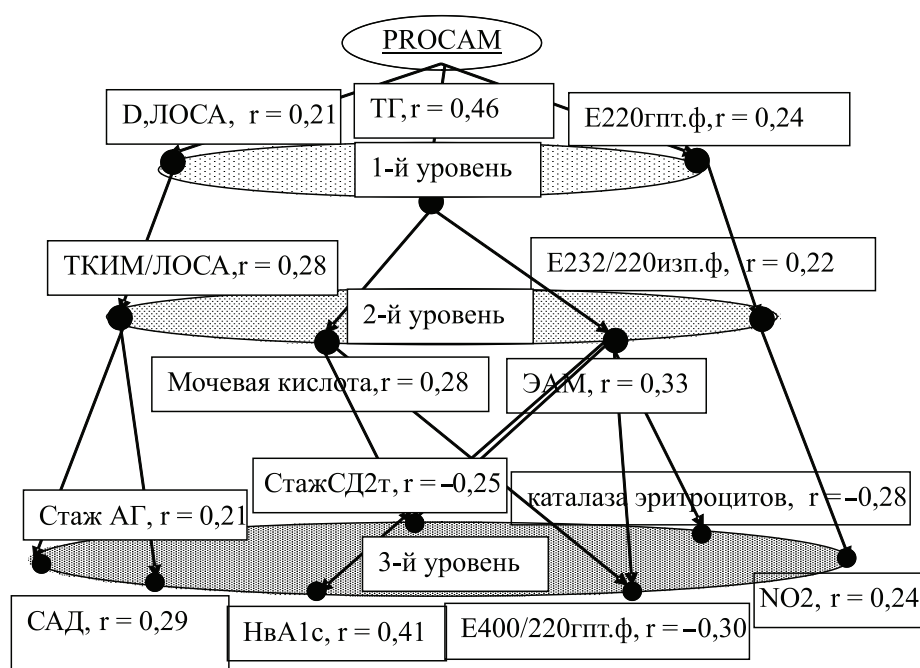
Установленный вклад показателей в развитии риска ишемических событий по шкале PROCAM, полученных при регрессионном анализе, не дает представления об их взаимосвязях и последовательности формирования. В связи с этим нами проведен пошаговый корреляционный анализ с использованием непараметрического критерия Спирмена, где в качестве системообразующего фактора выступает риск по PROCAM, а в качестве независимых переменных – анализируемые параметры функции эндотелия, углеводного и липидного обменов, ИР с попыткой максимально охва-

тить горизонтальные и вертикальные связи. При каждом последовательном шаге отбирались независимые параметры с наибольшим значением коэффициента корреляции и уровнем достоверности $p < 0,05$. Модель формирования риска ишемических событий представлена на рисунке. Полученная модель представлена 3 горизонтальными уровнями.

Базовый, 3-й уровень представлен 7 параметрами, которые можно распределить на 4 группы. Первая группа характеризует выраженность углеводных нарушений: НвА1с и стаж СД 2 т. Вторая группа акцентирует внимание на напряженность состояния ПОЛ-АОС: скорость окисления конечных продуктов перекисидации липидов (E400/220гпт.ф) и второй этап утилизации перекисей – каталаза эритроцитов. Третья группа отражает формирование циркуляторных и структурных нарушений сосудистой стенки: стаж АГ и САД. Четвертая группа характеризует состояние нитроксидэргического статуса: NO₂. Второй горизонтальный уровень представлен 4 показателями и продолжает преемственно

3-й уровень с акцентом на скорость окисления начальных продуктов пероксидации липидов (E232/220изп.ф), на состояние общей антиоксидантной активности (МК), на углубление эндотелиального поражения в виде структурного ремоделирования сосуда (ТКИМ/ЛОСА) и структурного поражения эндотелия (ЭАМ). Второй уровень завершает каскад метаболических процессов в итоговом горизонтальном уровне, с выходом на интегральные параметры сосудистого ремоделирования (D,ЛОСА), субстрата ПОЛ (E220гпт.ф), липидного обмена – ТГ. Интерес представляют и вертикальные связи, которые представлены 3-я ветвями.

Первая вертикальная ветвь характеризует связь PROCAM с комплексом структурно-функциональных характеристик сосуда (D,ЛОСА – ТКИМ/ЛОСА – Стаж АГ – САД). Вторая вертикальная ветвь характеризует связь PROCAM с комплексом, отражающим липидные нарушения и ассоциирующимся с активностью ПОЛ-АОС, состоянием углеводного обмена, ДЭ (ТГ – ЭАМ – МК – HbA1c – E400/220гпт.ф – Каталаза эритроцитов). Третья вертикальная ветвь характеризует связь PROCAM непосредственно с комплексом показателей, характеризующих состояние ПОЛ и нитрооксидэргического статуса (E220гпт.ф. – E232/220изп.ф. – NO₂).



Модель формирования риска ишемических событий по шкале PROCAM у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Примечание. Представлены анализируемые показатели, формирующие риск ишемических событий и значения коэффициента корреляции Спирмена (r)

Полученные результаты характеризуют 2 методологических подхода к созданию модели формирования риска ишемических событий. Первая модель имеет плоскостной характер и четко ориентирована на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, с устойчивыми характеристиками кардиометаболического статуса. Вторая, пространственная модель акцентирует внимание не столько на факторы кардиоваскулярного риска, сколько на их модуляторы, в качестве которых выступает ПОЛ. При оценке многоуровневого формирования ишемического риска представленным уровням можно придать определенный статус: 3-й уровень можно обозначить как ини-

цирующий (триггерный), являющийся пусковым моментом развития, 2-й как стабилизирующий и 1-й как состояние структурно-метаболического ремоделирования.

Выводы

1. В исследуемой группе пациентов при использовании традиционной модели формирования риска ишемических событий на базе PROCAM выявлено занижение риска сердечно-сосудистых осложнений у 77,78% пациентов, в среднем на 57,15%.

2. Регрессионная модель отражает иерархию формирования ишемического риска по интегральным характеристикам структурного и морфологического

сосудистого ремоделирования, а также липидных и углеводных нарушений. В данной регрессионной модели сосудистое ремоделирование занимает ведущее место.

3. Пространственная корреляционная модель ишемического риска отличается более фундаментальным подходом, в котором имеются как регулируемые процессы, так и их регуляторные механизмы, причем последние присутствуют на всех этапах формирования модели PROCAM. Принципиально то, что получены 3 независимые вертикальные ветви формирования ишемических событий, одна из которых характеризует преимущественно сосудистые изменения, вторая ветвь отражает связь с комплексом метаболических нарушений, третья ветвь характеризует процессы ПОЛ и АОС. Каждая из ветвей имеет равнозначное влияние на формирование ишемического риска.

4. Сходство в полученных моделях заключается в выявлении значимости одних и тех же показателей, в формировании ишемического риска, а различие – в наличии особой регуляторной ветви, характеризующей состояние ПОЛ-АОС, которая тождественна по силе как структурным, так и метаболическим ветвям формирования PROCAM.

5. В корреляционной модели ярко продемонстрирована этапность становления риска ишемических событий, в виде формирования АГ и СД 2 т и связанных с ними нарушений метаболизма. Далее следует стабилизация с формированием как начальной морфологической перестройки сосудистой системы, так и углубления метаболических нарушений в виде дисфункции эндотелия и оксидативного стресса. Конечный этап определяется непосредственными предшественниками ишемических событий в виде структурного метаболического ремоделирования с выходом на ключевой морфологический параметр сосудистой стенки и свободнорадикальное окисление ТГ.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений (Руководство для врачей) / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. – М.: Медицина, 2005. – 512 с.
2. Мамедов М.Н. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике, под редакцией академика РАМН Р.Г. Оганова / М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина. – М., 2007. – 40 с.
3. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике: Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (пересмотр 2012 г.). (European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice version 2012) / Российский кардиологический журнал. – 2012 – Т. 4, № 96, приложение 2 – 84 с.
4. Assman G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). European Heart Journal 1998. – Vol. 19. (Suppl. A.) – A2–A11.
5. Assmann G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM)

study / G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 310–315.

6. Global Programms on Evidence for Health Pollicy. WHO, World Health Report. 2002.

7. Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E., Ephross S.A., Brown J.B. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1879–1884.

8. Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z., Leor J., Boyko V., Mandelzweig L., Behar S. Status of glucose metabolism in patients with heart failure secondary to coronary artery disease // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P. 529–532.

9. Voss, R. Prediction of risk coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks / R. Voss, P. Cullen, H. Scule, G. Assmann // Int J Epidemiol. – 2002. – Vol. 31. – P. 1253–1262.

10. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. Lancet. 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.

References

1. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Mellitus diabetes type II and its complications therapy. (Physician's guide), Moscow: Medicine, 2005. 512 p.
2. Mamedov M.N., Chepurina N.A. Summary cardiovascular risk: from theory to practice, under the editorship of academician RAMN R.G. Oganova, Moscow, 2007. 40 p.
3. Cardiovascular disease prevention in clinical practice: European Guidelines cardiologist society (version 2012). Moscow. 2012. 84 p. (European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice version 2012).
4. Assman G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). European Heart Journal 1998. Vol. 19. (Suppl. A.) A2–A11.
5. Assmann G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study / G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // Circulation. 2002. Vol. 105. pp. 310–315.
6. Global Programms on Evidence for Health Pollicy. WHO, World Health Report. 2002.
7. Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E., Ephross S.A., Brown J.B. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. pp. 1879–1884.
8. Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z., Leor J., Boyko V., Mandelzweig L., Behar S. Status of glucose metabolism in patients with heart failure secondary to coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 90. pp. 529–532.
9. Voss R. Prediction of risk coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks / R. Voss, P. Cullen, H. Scule, G. Assmann // Int J Epidemiol. 2002. Vol. 31. pp. 1253–1262.
10. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. Lancet. 2004. Vol. 364. pp. 937–952.

Рецензенты:

Вардугина Н.Г., д.м.н., профессор кафедр клинической фармакологии и терапии факультета дополнительного профессионального образования, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск;
Шапошник И.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 618.12-089:612.613

КОЛЬЦЕВИДНЫЕ КЛЕММЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ТЕРМОМЕХАНИЧЕСКОЙ ПАМЯТЬЮ, ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ ЖЕНЩИН

¹Чернявская Г.И., ²Махмутходжаев А.Ш., ²Чернявский И.Я., ²Герасимов А.В.

¹ФГБУ «НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии» СО РАМН,

Томск, e-mail: chern1982@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, Томск

Из хирургических методов контрацепции наиболее простыми и надежными являются электрокоагуляция и клеммирование маточных труб. Стерилизация с помощью клемм менее травматична, но имеет недостатки, устранить которые позволит применение новых материалов и конструкций, обладающих биосовместимостью с тканями организма. В эксперименте был разработан новый метод хирургической стерилизации маточных труб с применением кольцевидных клемм, обладающих термомеханической памятью. В послеоперационном периоде оценивалась проходимость маточных труб методом пневмопрессии, проводилась обзорная рентгенография брюшной полости и морфологическое исследование срезов облитерированных участков маточных труб. Проведенные исследования убедительно свидетельствуют, что применение созданной клеммы для хирургической контрацепции создает надежные участки непроходимости яйцеводов, что позволяет гарантировать состоятельность операции со дня ее проведения.

Ключевые слова: аборт, хирургическая контрацепция, стерилизация, клеммы

ANNULAR CLAMPS WITH SHAPE MEMORY FOR SURGICAL CONTRACEPTION OF WOMEN

¹Chernyavskaya G.I., ²Makhmutkhodzhaev A.S., ²Chernyavskiy I.Y., ²Gerasimov A.V.

¹Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Siberian

Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, e-mail: chern1982@mail.ru;

²Siberian State Medical University, Tomsk

Electrocoagulation and clamping of uterine tubes are the most simple and reliable among surgical contraceptive methods. Sterilization with clamps is less traumatic, but it has shortcomings, which could be eliminated by means of new materials and usage of construction with tissues biochemical compatibility. New method of women's sterilization with annular shape memory clamps was developed in experiment. In postoperative period we appreciated uterine tube's permeability by means of pneumopression, we also carried out X-ray abdominal examination and morphological research of uterine tube's obliterating sections. According to research data application of developed annular clamps for surgical contraception creates reliable sites of uterine tube's obstruction, which guaranteed operation justifiability since the day of operation.

Keywords: abortion, surgical contraception, sterilization, clamps

Стерилизация женщин является высокоэффективным методом долговременной контрацепции, который заключается в создании искусственной непроходимости маточных труб при миолапаротомии, лапароскопии или гистероскопии [2, 3, 4, 5, 7, 9, 10]. В соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.11 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (статья 57) медицинская стерилизация как специальное вмешательство с целью лишения человека способности к воспроизводству или как метод контрацепции может быть проведена по письменному заявлению женщины/мужчины не моложе 35 лет или имеющих не менее двух детей, а при наличии медицинских показаний и согласия женщины/мужчины – независимо от возраста и наличия детей. Противопоказаний к операции хирургической стерилизации практически нет [1].

Механическая стерилизация клеммами Фильше и Хулка является наиболее распространенным методом хирургической

контрацепции в мире, конкурирующим с электрокоагуляцией [12]. Однако главными причинами возникновения послеоперационных осложнений при использовании механических методов стерилизации являются несовершенство конструкций существующих разновидностей клемм, сложность их строения (наличие замыкательной пружины, амортизирующей прокладки, шарнирного крепления). Наложение существующих клемм на маточные трубы невозможно при отсутствии специального вспомогательного инструментария (аппликатора). Особое значение имеет тот факт, что при использовании указанных клемм не выполняется условие их биомеханической совместимости с тканями, что может приводить к некрозу и обуславливать появление трубно-перитонеальных фистул.

Целью нашего исследования являлась разработка метода хирургической стерилизации маточных труб с применением кольцевидных клемм, обладающих термомеханической памятью.

Материал и методы исследования

С учетом существующей проблемы, при отсутствии отечественного аналога изделия для стерилизации труб, нами совместно с НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск) была создана клемма из никелида титана (патент РФ 2211673), обладающего биомеханической совместимостью с тканями человеческого организма [11], для проведения хирургической контрацепции женщин. Успех при использовании имплантата определяется в первую очередь его биомеханической и биохимической совместимостью с тканями. Это обусловлено тем, что ткани представляют собой не просто материал, а биологическую систему, которая реагирует на введение имплантата изменением собственной структуры. Биомеханическая совместимость означает отсутствие иммунных реакций, воспалительных процессов и, как следствие, отсутствие отторжения имплантата. В требования биологической совместимости материала включены: отсутствие канцерогенной активности, токсичности, коррозионной реакции, проявление химической и физической стойкости [11].

Использование клеммы при стерилизации маточных труб позволяет уменьшить величину повреждаемого фрагмента маточной трубы, что очень важно для безопасности операций подобного рода. В разработанной клемме, представляющей собой отрезок сомкнутой проволоочной спирали из сверхэластичного никелида титана с эффектом памяти формы, имеется три витка. Концы витков подогнуты параллельно оси спирали внутрь ее контура, касательно витков (рис. 1). В сомкнутом состоянии концы спирали ориентированы навстречу друг другу и служат ограничителем выдавливания ткани сжимаемого органа и фиксатором клеммы на нем. Достижимость результата обусловлена в основном цилиндрической формой клипсы. Круглая и не имеющая выступающих участков, клемма хорошо вписывается в просвет цилиндрического троакара для лапароскопии, не требует точной ориентации и сложных манипуляций в стесненных условиях при установке на пережимаемый орган. При этом два смежных витка середины спирали служат браншами устройства (рис. 2) и, стремясь к сомкнутому («холодному») со-

стоянию под действием сил термомеханической памяти формы и сверхэластичности, пережимают помещенный между ними полый орган. При срабатывании устройства витки-бранши смыкаются и сжимают стенки яйцеводов в двух точках на расстоянии, равном диаметру клеммы (рис. 3). Усилие компрессии благодаря свойству сверхэластичности адекватно величине, вызывающей ишемию ущемленной ткани и замещение ее в отдаленный период соединительной тканью.



Рис. 1. Кольцевидная клемма



Рис. 2. Кольцевидная клемма в раскрытом состоянии

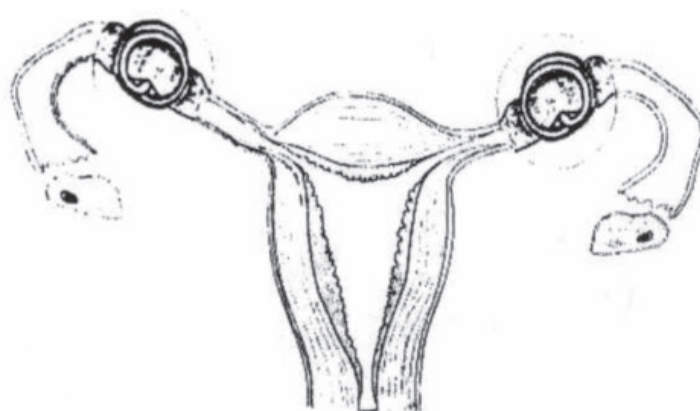


Рис. 3. Схема наложения на маточные трубы кольцевидных клемм

Эксперименты по использованию созданной клеммы были проведены на половозрелых самках кролика породы Шиншилла, разделенных на две равные группы. В I группе у 30 животных осуществ-

ляли двустороннее клеммирование яйцеводов с помощью разработанной модели кольцевидной клеммы. Во II группе 30 самкам кролика проводилась двусторонняя биполярная электрокоагуляция яйцеводов.

Подготовка к операции, анестезиологическое пособие и ведение послеоперационного периода у всех животных были одинаковыми. Выведение из опыта осуществляли на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 60-е сутки с последующим исследованием механической прочности участков окклюзии яйцеводов методом пневмопрессии.

В послеоперационном периоде животным, которым была проведена стерилизация яйцеводов кольцевидными клеммами, выполнялась обзорная рентгенография органов брюшной полости для определения места расположения клемм и выявления возможных внутрибрюшных осложнений. Проведение рентгенологического исследования позволило исключить соскальзывание клемм с яйцеводов и их миграцию в брюшной полости у всех животных.

Механическую прочность и физическую герметичность участков окклюзии яйцеводов у экспериментальных животных изучали в различные сроки после операции пневмопрессией по методике В.П. Матешука [6] после выведения кроликов из опыта и визуальной оценки состояния органов брюшной полости. После извлечения органокомплекса, состоящего из внутренних половых органов, его погружали в лоток с водой. В дистальном отделе маточного рога герметично фиксировали трубку, через которую нагнетали воздух. Давление регистрировали при появлении пузырьков воздуха. Участок окклюзии считался состоятельным, если внутрипросветное давление яйцевода достигало 50 мм рт.ст. Выше указанной величины давление не повышали в связи с необходимостью сохранения препарата для дальнейшего гистологического исследования. Удаленные у экспериментальных животных яйцеводы подвергались гистологическому исследованию. Участки маточных труб в непосредственной близости от места наложения клемм или зоны коагуляции вырезали из препарата в день проведения пневмопрессии, фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезживали в этиловом спирте возрастающей крепости и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, гематоксилином и пи-

крофуксином по методу Ван Гизона. Препараты исследовали в микроскопе «Primo Star» с программным обеспечением «Axio Vision 4.8.2» («Carl Zeiss», Германия) и цифровой фотокамерой G-10 («Canon», Япония). В извлечённых участках маточных труб оценивали морфологические изменения в срезе площадью 0,016 мм² (об. ×100, ок. ×10).

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка механической прочности участков окклюзии яйцеводов с помощью метода пневмопрессии показала, что после стерилизации яйцеводов кольцевидными клеммами в течение всего периода наблюдения отмечалась надёжная герметичность клеммированных участков, в то время как после электрокоагуляции вплоть до 60-х суток она все еще оставалась недостаточной.

У животных I группы на 3-и сутки в ответ на механическое сжатие стенки маточных труб в собственной пластинке слизистой оболочки, мышечной оболочке, серозной оболочке, подсерозной основе наблюдалось развитие венозного полнокровия. Складки слизистой оболочки деформировались, плотно прилегали друг к другу, обеспечивая окклюзию просвета органа. У животных II группы на 3-и сутки после коагуляции в выделенных фрагментах маточных труб проявлялись признаки неспецифического воспаления в ответ на термическое воздействие. Отмечалось венозное полнокровие, нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация, отёк внеклеточного матрикса, гидропическая дистрофия и некроз клеток соединительной ткани, гладкой мышечной ткани, однослойного столбчатого эпителия, десквамация эпителиоцитов (рис. 4).

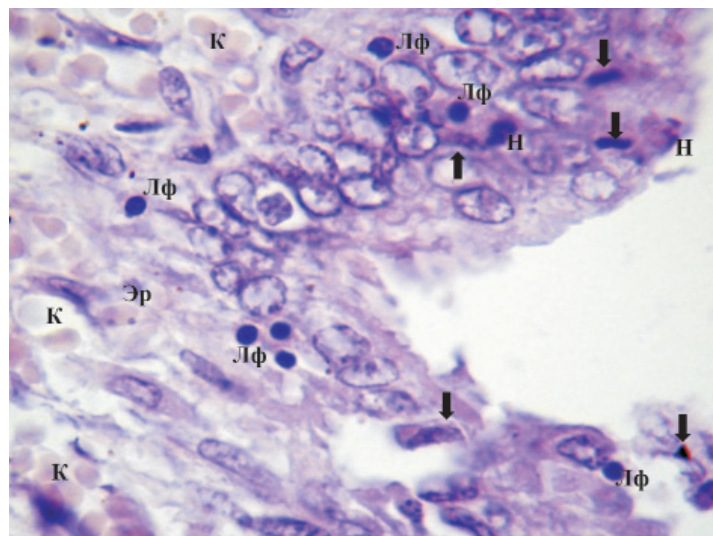


Рис. 4. Стаз в капиллярах, кровоизлияние, отёк, лейкоцитарная инфильтрация соединительной ткани собственной пластинки (Н – нейтрофил, ЛФ-лимфоцит, Эр-эритроцит, К-капилляр), десквамация, некроз (↓) клеток однослойного столбчатого эпителия слизистой оболочки. Коагуляция, 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Об. ×100, ок. ×10

На 7-е сутки после электрокоагуляции в рыхлой соединительной ткани стенки маточной трубы снижалась численная плотность нейтрофилов, чаще обнаруживались лимфоциты, моноциты и макрофаги, значительного размера достигали очаги некроза в слизистой оболочке. Складки слизистой, лишённые на участке воздействия сплошной эпителиальной выстилки, не обеспечивали полной окклюзии просвета яйцевода. У группы животных, которым выполнялось клеммирование яйцеводов, окклюзия просвета маточных труб за счёт деформации и плотного прилегания складок слизистой оболочки на 7-е сутки устойчиво сохранялась. Становился менее выраженным отёк внеклеточного матрикса соединительной ткани, восстанавливалась целостность мезотелия. В лейкоцитарных инфильтратах снижалась численная плотность базофилов, эозинофилов и лимфоцитов.

На 14 сутки у животных I группы в собственной пластинке слизистой оболочки, в мышечном и серозном слоях, подсерозной основе обнаруживались ново-

образованные капилляры, коллагеновые волокна и скопления фибробластов, расположенные в непосредственной близости от наложения на маточную трубу клеммы. Венозное полнокровие оставалось мало выраженным. В серозной оболочке яйцеводов животных данной группы целостность мезотелия проявлялась на всём протяжении, что также свидетельствовало о благоприятном разрешении реакции тканевых элементов на воздействие клеммы. У животных II группы на 14-е сутки наблюдения некротизированная слизистая оболочка яйцеводов в основном полностью облитерировала просвет маточной трубы, но при этом не обеспечивала надёжной её окклюзии. На участках, лишённых мезотелия, плотная соединительная ткань прорастала из серозной оболочки в наружный листок брюшины в виде спаек.

На 30–60-е сутки эксперимента у крольчих, составляющих I группу, наблюдалось разрастание плотной соединительной ткани, которая надёжно замуровывала просвет яйцевода (рис. 5).

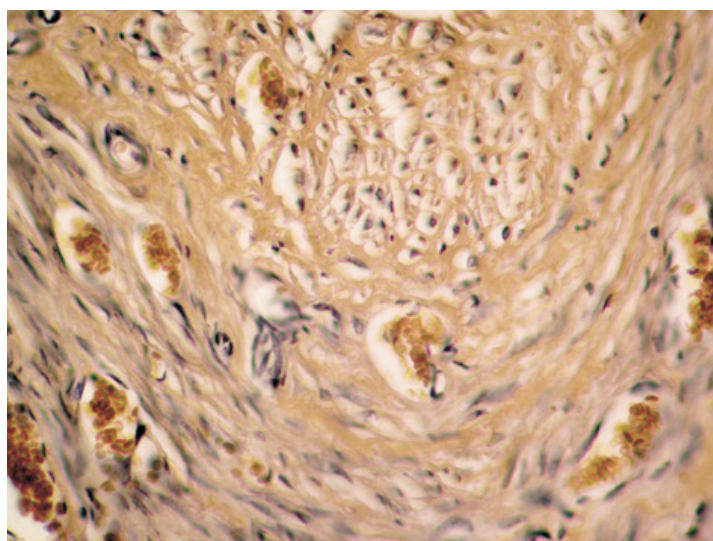


Рис. 5. Окклюзия просвета маточной трубы плотной соединительной тканью на 30-е сутки после клеммирования. Окраска гематоксилином и пикрофуксином по Ван Гизону. Об. $\times 40$, ок. $\times 10$

У животных II группы в маточной трубе, подвергнутой коагуляции, на 30–60-е сутки фиброзная ткань постепенно замещала тканевый детрит. На участках серозной оболочки, лишённых мезотелия, за счёт плотной соединительной ткани висцеральный и париетальный листки брюшины местами срастались, ограничивая подвижность органа.

Закключение

Таким образом, проведенные исследования убедительно свидетельствуют, что

применение созданной клеммы для хирургической контрацепции создает надежные участки непроходимости яйцеводов, что позволяет гарантировать состоятельность операции со дня ее проведения при минимальных их повреждениях.

Список литературы

1. Адамян Л.В. Хирургическая стерилизация женщин: основные методы / Л.В. Адамян, С.Ш. Джабраилова, С.Е. Белоглазова // Эндоскопия в гинекологии. – М., 1999. – С. 176–180.

2. Бахтина В.В. Лапароскопическая стерилизация женщин и ее роль в планировании семьи // Актуальные вопросы профпатологии и внутренней медицины. – Иркутск, 1994. – С. 240–242.
3. Ерофеева Л.В. Профилактика повторного аборта // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – М., 2010. – № 2. – С. 3–9.
4. Кеттинг Э. Контрацепция в Европе // Планирование семьи. – 1994. – № 1. – С. 8–12.
5. Кулаков В.И. Оперативная гинекология – хирургические энергии / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, О.А. Мынбаев. – М.: Медицина, Антидор, 2000. – 860 с.
6. Матешук В.П. Наш опыт применения однорядных шелковых швов с узелками со стороны слизистой // Труды Ярослав. мед. института. – 1957. – Т15. – С. 272–294.
7. Новиков М.А. Роль лапароскопии в лечении гинекологических больных / М.А. Новиков, М.Ю. Заруба, А.Н. Ряховский, Н.А. Краснолуцкий // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М.: Пантори, 2005. – С. 36–37.
8. Руководство по контрацепции / под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 400 с.
9. Хабаров С.В. Роль добровольной хирургической стерилизации в реализации концепции репродуктивного здоровья // Вестник медицинских технологий. – 1999. – Т. 6, № 1. – С. 91–92.
10. Deffieux X., Surroca M.M., Faivre E. et al. Tubal anastomosis after tubal sterilization: a review // Achieves of Gynecology and Obstetrics. – 2011. – Vol. 283. – № 5. – P. 1149–1158.
11. Gunter V.E. Delay law and new class materials and implants in medicine. – Northampton, 2000. – P. 131–157.
12. Klumper F., Peters A.A. Migrating clips: a complication following sterilization // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 1991, Feb. 9. – Vol. 135. – 6. – P. 233–235.

References

1. Adamyan L.V. Khirurgicheskaya sterilizatsiya zhen-schin: osnovnye metody [Surgical sterilization of women: main methods]. Moscow, 1999, pp. 176–180.
2. Bakhtina V.V. Laparoskopicheskaya sterilizatsiya zhen-schin i ee rol' v planirovanii sem'i [Laparoscopic sterilization of women and its role in family planning]. Actual'nye vo-procy profpatologii i vnutrenney meditsiny – Actual questions

of professional pathology and inner medicine, Irkutsk, 1994, pp. 240–242.

3. Erofeeva L.V. Profilaktika povtornogo aborta [Prevention of repeated abortion]. Moscow, 2010, no 2, pp. 3–9.

4. Ketting E. Kontratseptsiyav Evrope [Contraception in Europe]. Planirovaniesem'i – Family planning, 1994, no. 1, pp. 8–12.

5. Kulakov V.I. Operativnaya gynekologiya khirurgicheskoye energii [Operative gynecology – surgical energy]. Moscow, Medicine Antidor, 2000, 860 p.

6. Mateshuk V.P. Nash opyt primeneniya odnoryadnykh shelkovykh shvov s uze-kami so storony slizistoy [Our experience of one-row silk sutures with small knots from mucos]. Trudy Yaroslavmed. Univ. – Proceedings of the Yaroslavl Medical University, 1957, Vol. 15, pp. 272–294.

7. Novikov M.A. Rol' laparoskopii v lechenii ginekologicheskikh bolnykh [Role of laparoscopy in treatment of gynecological patients]. Sovremennyye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy – Modern technologies in diagnostics and treatment of gynecological diseases, Moscow, Pantori, 2005, pp. 36–37.

8. Priepskaya V.N. Rukovodstvo po kontratseptsiy [Guidance in contraception]. Moscow, Medpress-inform, 2006, 400 p.

9. Khabarov S.V. Rol' dobrovol'noy khirurgicheskoy sterilizatsii v realizatsii kontseptsii reproduktivnogo zdorov'ya [Role of voluntary surgical sterilization in realization of reproductive health conception]. Vestnik meditsynskikh tekhnologii – Herald of medical technologies, 1999, Vol. 6, no 1, pp. 91–92.

10. Deffieux X., Surroca M.M., Faivre E. et al. Tubal anastomosis after tubal sterilization: a review // Achieves of Gynecology and Obstetrics. 2011. Vol. 283. no. 5. pp. 1149–1158.

11. Gunter V.E. Delay law and new class materials and implants in medicine. Northampton, 2000. pp. 131–157.

12. Klumper F., Peters A.A. Migrating clips: a complication following sterilization // Ned. Tijdschr. Geneesk. 1991, Feb. 9. Vol. 135. 6. pp. 233–235.

Рецензенты:

Юрьев С.Ю., д.м.н., директор ООО «Центр перинатального здоровья», г. Томск;
Агаркова Л.А., д.м.н., главный врач МБЛПМУ «Родильный дом № 4», г. Томск.
Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 615.03:542.943-92'78:547.458:576.524:616.155.3:616-005.3-036.12-092.9:599.323.4

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АРАБИНОГАЛАКТАНА НА АДГЕЗИЮ ЛЕЙКОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС

Шаманаев А.Ю., Сидехменова А.В.

ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга» СО РАМН, Томск, e-mail: sham_man@mail.ru

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является широко распространенным и трудно корректируемым заболеванием, имеющим тенденцию к увеличению числа больных. Одним из главных патологических факторов развития ХВН является нарушение лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, что играет важную роль в запуске воспалительного каскада. Целесообразным в данном случае считается применение фармакологических средств с противовоспалительными, антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами. В данной работе используется модель ХВН с частичной окклюзией нижней полой вены у крыс, при которой создается устойчивая гипертензия, а также значимо повышается адгезионная активность лейкоцитов. Курсовой (14 дней) внутрижелудочный прием композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана (50 и 250 мг/кг, соответственно) восстанавливает значения адгезии лейкоцитов до показателей ложноперированных животных.

Ключевые слова: адгезионная активность лейкоцитов, хроническая венозная недостаточность, дигидрокверцетин, арабиногалактан

INFLUENCE OF THE DIHYDROQUERCETIN AND ARABINO GALACTAN COMPOSITION ON THE ADHESION OF LEUKOCYTES IN A CHRONIC RAT'S MODEL OF VENOUS INSUFFICIENCY

Shamanaev A.Y., Sidekhmenova A.V.

E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology SB RAMS, Tomsk, e-mail: sham_man@mail.ru

Chronic venous insufficiency (CVI) of lower limbs is widely prevalent and intractable disease with tendency of growing the number of patients. The pathogenesis of CVI involves changes in leukocyte-endothelial interactions, which plays the important role in triggering of the inflammation cascade. This is found appropriate to use of pharmacological agents with anti-inflammatory, antioxidant and membrane stabilizing properties. In this study we used a model of chronic venous insufficiency by partial occlusion of the inferior vena cava in rats. On this model has been created a stable hypertension, as well as significantly increased activity of leukocyte adhesion. Course (14 days) intragastrically of administration of the dihydroquercetin and arabinogalactan composition restored values of activity like in the sham-operated group.

Keywords: adhesive activity of leukocytes, chronic venous insufficiency, dihydroquercetin, arabinogalactan

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) является самым распространенным заболеванием вен, которое сопровождается такими симптомами, как отеки, судороги, ощущение тяжести, покалывания и скованность ног, а также на поздних стадиях пигментацией кожи и трофическими язвами [5]. Все это в значительной степени снижает качество жизни больных, приводит к снижению трудовой и социальной активности [9].

Одним из патологических проявлений ХВН является чрезмерная активация лейкоцитов, их адгезия к эндотелию сосудов и миграция в периваскулярное пространство. Активное высвобождение лейкоцитами ряда веществ приводит к повреждению эндотелия, развитию воспалительного процесса в тканях и привлечению новых лейкоцитов, что ведет к прогрессированию патологии [4]. В недавнем исследовании показана роль лейкоцитов в повреждении венозных клапанов и липодерматосклерозе [3].

Как известно, в фармакотерапии ХВН широко применяются флавоноиды и другие вещества, обладающие противовос-

палительными, антиоксидантными, мембраностабилизирующими свойствами [12]. Перспективным веществом, с этой точки зрения, является дигидрокверцетин (ДГК). В недавних экспериментах было показано, что при внутривенном введении ДГК способен снижать миграцию лейкоцитов в поврежденные ткани при моделировании ишемии головного мозга [15]. Вместе с тем известно, что использование ДГК в сочетании с арабиногалактаном (АГ) повышает его фармакологическую активность [1].

Целью данной работы стала оценка влияния композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана на адгезию лейкоцитов в условиях модели хронической венозной недостаточности.

Материалы и методы исследования

В работе использовали композицию, содержащую дигидрокверцетин и арабиногалактан в соотношении 1:5 (содержание ДГК и АГ 14,9 и 80,1% соответственно). Субстанция для исследования предоставлена ЗАО «Аметис».

Эксперименты выполнены на 17 аутобредных крысах-самцах сток Вистар массой 300–350 г. Животные содержались в стандартных условиях

вивария с 12/12 световым циклом и свободным доступом к воде и пище. Перед началом исследования было получено одобрение от Биоэтического комитета ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга» СО РАМН.

Хроническую венозную недостаточность у крыс моделировали путем ограничения кровотока в нижней полой вене. Для этого у животных под эфирным наркозом проводили лапаротомию, выделяли участок нижней полой вены проксимальнее правой почечной вены и подводили под него лигатуру. После чего в бедренную вену вводили гепарин в дозе 250 ед./кг и осуществляли частичную окклюзию нижней полой вены (на 2/3) при помощи иглы с диаметром сечения 0,8 мм, которую прикладывали к вене в месте лигирования. После перевязки сосуда частично восстанавливали его просвет, извлекая иглу. У ложнопериоперированных животных полностью повторяли оперативное вмешательство, но без этапа окклюзии сосуда.

Композицию дигидрокверцетина и арабиногалактана вводили животным опытной группы ($n = 6$) внутрижелудочно ежедневно в дозе 300 мг/кг (50 мг ДГК и 250 мг АГ) в виде взвеси в воде очищенной. Животные контрольной ($n = 6$) и ложнопериоперированной ($n = 5$) групп получали воду очищенную в эквивалентном количестве. Последнее введение веществ осуществляли за час до измерения параметров.

Измерение давления в полой вене проводили на 14-й день эксперимента. Перед измерением давления крыс наркотизировали диэтиловым эфиром, затем внутривенно вводили гепарин в дозе 250 ед./кг. Давление в нижней полой вене измеряли с помощью датчика TSD104A аппаратного комплекса «Віорас» (Віорас system, США). Доступ осуществляли через бедренную вену.

Для оценки адгезионной активности лейкоцитов пробы крови забирали у крыс из общей сонной артерии под эфирным наркозом. Фракцию лейкоцитов получали на градиенте плотности фиколл-верографина при центрифугировании. Для этого 4 мл цельной крови наслаивали на 1 мл смеси фиколла и верографина (7:16), после чего центрифугировали при 800 g в течение 25 мин. Полученное кольцо лейкоцитов собирали пипеткой и дважды отмывали в растворе Хэнкса без Ca^{2+} и Mg^{2+} (0,8% NaCl, 0,04% KCl, 0,035% NaHCO_3 , 0,006% Na_2HPO_4 , 0,006% KH_2PO_4 , 0,1% глюкоза, pH = 7,4) при 400g в течение 15 мин. После этого осадок ресуспендировали в 5 мл раствора Хэнкса без Ca^{2+} и Mg^{2+} . Полученную суспензию лейкоцитов помещали в капилляр, предварительно обработанный раствором Дюльбекко (0,8% NaCl, 0,013% $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 0,01% $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 0,02% KCl, 0,02% NaH_2PO_4 , 0,115% NaH_2PO_4 , pH = 7,4). Клетки инкубировали при 37 °C в течение 60 мин. Неадгезировавшие лейкоциты удаляли, поворачивая капилляр в вертикальное положение. После чего капилляр заполняли раствором Дюльбекко и при напряжении сдвига, создаваемом давлением 0,05 кгс/см², удаляли со стенок капилляра адгезировавшие лейкоциты. Число клеток подсчитали в исходной суспензии, а также в первом и втором смыве, используя камеру Горяева. Количество клеток в смывах выражали в процентах от числа лейкоцитов в исходной суспензии.

Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Mann – Whitney U test. Результаты исследований представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m –

стандартная ошибка среднего значения. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

У животных контрольной группы частичная окклюзия нижней полой вены приводила к развитию устойчивой гипертензии, что выражалось в повышении давления в 2,2 раза ($p < 0,01$) по сравнению с ложнопериоперированной группой (табл. 1). Вместе с тем в группе животных, получавших композицию ДГК и АГ, давление было достоверно ниже на 16% по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1

Давление в нижней полой вене у крыс на 14 день после ее частичной окклюзии

Группы животных	Венозное давление, мм рт.ст.
Ложнопериоперированные ($n = 5$)	$4,52 \pm 0,18$
Контроль ($n = 6$)	$9,74 \pm 0,33^*$
Дигидрокверцетин и арабиногалактан ($n = 6$)	$8,14 \pm 0,32^{*+}$

Примечание. * – достоверно по сравнению с ложнопериоперированными животными ($p < 0,05$); + – достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Из данных литературы известно, что используемая нами модель ХВН у животных характеризуется развитием стойкой, хотя и относительно умеренной, венозной гипертензии, которая, однако, провоцирует миграцию лейкоцитов в ткани [7]. При этом предварительная инъекция антител к белку ICAM-1 сильно ограничивает повышение уровня лейкоцитов [8].

В результате измерения адгезионной активности лейкоцитов было выявлено, что моделирование ХВН у крыс приводило к достоверному уменьшению доли неадгезировавших лейкоцитов в 2,6 раза и увеличению доли адгезировавших лейкоцитов в 1,7 раз по сравнению с ложнопериоперированной группой (табл. 2).

В опытной группе животных применение композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана ограничивало повышение адгезионной активности лейкоцитов (табл. 2). Доли неадгезировавших и адгезировавших лейкоцитов были близки к значениям в ложнопериоперированной группе, причем доля последних значимо отличалась от контроля.

Таблица 2

Влияние композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана на адгезию лейкоцитов в условиях ХВН у крыс

Группа животных	Неадгезировавшие лейкоциты, %	Адгезировавшие лейкоциты, %
Ложнооперированные, $n = 5$	$39,0 \pm 4,0$	$48,6 \pm 4,7$
Контроль, $n = 6$	$16,5 \pm 4,9^*$	$80,5 \pm 8,3^*$
Дигидрокверцетин и арабиногалактан, $n = 6$	$31,3 \pm 5,0$	$50,8 \pm 7,0^+$

Примечание. * – достоверно по сравнению с ложнооперированными животными ($p < 0,05$); + – достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

В соответствии с гипотезой лейкоцитарной активации при ХВН наблюдается усиление «прилипания» белых клеток крови к эндотелию сосудов, что объясняется снижением скорости кровотока и повышением экспрессии молекул адгезии, включая ICAM-1 и VCAM-1, эндотелиоцитами [2, 13]. Причем изменения в уровне молекул адгезии и лейкоцитарная инфильтрация тканей ног развиваются даже у здоровых людей в ответ на естественное повышение давления в венах, вызванное длительным нахождением в положении стоя [11]. Поэтому важным является не только уровень конкретного белка, но, в большей мере, баланс между воспалительными реакциями и защитными механизмами.

Как известно, флавоноиды, в том числе ДГК, способны оказывать противовоспалительное действие, ингибируя ферменты, вовлеченные в этот процесс [6, 12]. ДГК является ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа, локализованной в различных клетках, в том числе и в лейкоцитах [15]. Благодаря своим сильным антиоксидантным свойствам ДГК способен защищать ткани от свободных радикалов, активно продуцируемых лейкоцитами, что, в свою очередь, препятствует привлечению новых клеток [2]. Прямое действие ДГК может быть обусловлено его способностью снижать экспрессию молекул адгезии ICAM-1 в кератиноцитах и Mac-1-индуцированную адгезию нейтрофилов из периферической крови человека [2, 4]. Кроме того, на модели ишемии головного мозга было обнаружено, что применение ДГК ограничивало инфильтрацию лейкоцитов и вызванное этим повреждение тканей [1].

Выводы

Таким образом, на модели ХВН, вызванной частичной окклюзией нижней полой вены крыс, было показано выраженное повышение адгезионной активности лейкоцитов. Курсовой внутривенный прием композиции дигидрокверцетина и арабино-

галактана (50 и 250 мг/кг соответственно) восстанавливал адгезионную активность лейкоцитов до показателей ложнооперированных животных.

Список литературы

1. Патент РФ № 2421215, 15.04.2010.
2. Bergan J.J. Chronic Venous Disease // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, № 5. – P. 488–498.
3. Bergan J.J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency // Ann. Vasc. Surg. – 2007. – Vol. 21. – P. 260–266.
4. Bito T. Flavonoids differentially regulate IFN γ -induced ICAM-1 expression in human keratinocytes: molecular mechanisms of action // FEBS Letters. – 2002. – Vol. 520. – P. 145–152.
5. Boisseau M.R., de La Giclais B. Chronic venous diseases: roles of various pathophysiological factors // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2004. – Vol. 31, № 1. – P. 67–74.
6. Gupta M.B. Anti-inflammatory activity of taxofolin // Japan J. Pharmacol. – 1971. – Vol. 21, № 3. – P. 377–382.
7. Hahn T.L., Unthank J.L., Lalka S.G. Increased hindlimb leukocyte concentration in a chronic rodent model of venous hypertension // J. Surg. Res. – 1999. – Vol. 81. – P. 38–41.
8. Hahn T.L. Evaluation of the role of intercellular adhesion molecule 1 in a rodent model of chronic venous hypertension // J. Surg. Res. – 2000. – Vol. 88, № 2. – P. 150–154.
9. Kaplan R.M. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study // J. Vasc. Surg. – 2003. – Vol. 35, № 5. – P. 1047–1053.
10. Ojdana D. The inflammatory reaction during chronic venous disease of lower limbs // Folia Histochem. Cytobiol. – 2009. – Vol. 47, № 2. – P. 185–189.
11. Saharay M. Endothelial activation in patients with chronic venous disease // Eur. J. Vasc Endovasc. Surg. – 1998. – Vol. 15, № 4. – P. 342–349.
12. Sandra Marinović Kulišić, Dinko Lupi. Pharmacological treatment in patients with chronic venous disease // Acta. Dermatovenerol. Croat. – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 197–200.
13. Takase S. Leukocyte activation in patients with venous insufficiency // J. Vasc. Surg. – 1999. – Vol. 30, № 1. – P. 148–156.
14. Wang Y.H. Prevention of macrophage adhesion molecule-1 (Mac-1)-dependent neutrophil firm adhesion by taxifolin through impairment of protein kinase-dependent NADPH oxidase activation and antagonism of G protein-mediated calcium influx // Biochem. Pharmacol. – 2004. – Vol. 67, № 12. – P. 2251–2262.
15. Wang Y.H. Taxifolin ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through its anti-oxidative effect and modulation of NF-kappa B activation // J. Biomed. Sci. – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 127–141.

References

1. Patent RF № 2421215, 15.04.2010.
2. Bergan J.J. Chronic Venous Disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. no. 5. pp. 488–498.
3. Bergan J.J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency // *Ann. Vasc. Surg.* 2007. Vol. 21. pp. 260–266.
4. Bito T. Flavonoids differentially regulate IFN γ -induced ICAM-1 expression in human keratinocytes: molecular mechanisms of action // *FEBS Letters.* 2002. Vol. 520. pp. 145–152.
5. Boisseau M.R., de La Giclais B. Chronic venous diseases: roles of various pathophysiological factors // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004. Vol. 31. no. 1. pp. 67–74.
6. Gupta M.B. Anti-inflammatory activity of taxofolin // *Japan J. Pharmacol.* 1971. Vol. 21. no. 3. pp. 377–382.
7. Hahn T.L., Unthank J.L., Lalka S.G. Increased hindlimb leukocyte concentration in a chronic rodent model of venous hypertension // *J. Surg. Res.* 1999. Vol. 81. pp. 38–41.
8. Hahn T.L. Evaluation of the role of intercellular adhesion molecule 1 in a rodent model of chronic venous hypertension // *J. Surg. Res.* 2000. Vol. 88. no. 2. pp. 150–154.
9. Kaplan R.M. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study // *J. Vasc. Surg.* 2003. Vol. 35. no. 5. pp. 1047–1053.
10. Ojdana D. The inflammatory reaction during chronic venous disease of lower limbs // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2009. Vol. 47. no. 2. pp. 185–189.
11. Saharay M. Endothelial activation in patients with chronic venous disease // *Eur. J. Vasc Endovasc. Surg.* 1998. Vol. 15. no. 4. pp. 342–349.
12. Sandra Marinović Kulišić, Dinko Lupi. Pharmacological treatment in patients with chronic venous disease // *Acta. Dermatovenerol. Croat.* 2012. Vol. 20. no. 3. pp. 197–200.
13. Takase S. Leukocyte activation in patients with venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.* 1999. Vol. 30. no. 1. pp. 148–156.
14. Wang Y.H. Prevention of macrophage adhesion molecule-1 (Mac-1)-dependent neutrophil firm adhesion by taxifolin through impairment of protein kinase-dependent NADPH oxidase activation and antagonism of G protein-mediated calcium influx // *Biochem. Pharmacol.* 2004. Vol. 67. no 12. pp. 2251–2262.
15. Wang Y.H. Taxifolin ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through its anti-oxidative effect and modulation of NF-kappa B activation // *J. Biomed. Sci.* 2006. Vol. 13. no 1. pp. 127–141.

Рецензенты:

Плотникова Т.М., д.б.н., профессор кафедры фармакологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск;
 Суслов Н.И., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией психофармакологии, ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга» СО РАМН, г. Томск.
 Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 612.017;616.24-002;616.12-005.4-089.819

ОЦЕНКА РОЛИ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА В1 В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

¹Шкорик Е.В., ¹Маркелова Е.В., ²Силаев А.А., ¹Турмова Е.П., ¹Шелленберг П.В.¹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Владивосток, e-mail: lytkina.elena@inbox.ru;

²ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Иркутск, e-mail: silaevaa@mail.ru

Проведен анализ взаимосвязи уровня трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР- β 1) и осложнений у 47 пациентов обоего пола с ишемической болезнью сердца (ИБС) после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Группу сравнения составили 13 здоровых добровольцев. Определение концентрации ТФР- β 1 проводили иммуноферментным методом (R&D Systems, USA). Статистическая обработка данных выполнялась с помощью критерия Стьюдента. Обнаруженная ассоциация позволяет рассматривать высокий уровень ТФР- β 1 одним из факторов риска развития или возобновления симптоматики ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда. Полученные данные, связанные с более высоким уровнем экспрессии ТФР- β 1, могут указывать на доминирование проатерогенных функций этого цитокина. Повышенное содержание этого фактора на поздних сроках после операции отражает степень ремоделирования сосудов и миокарда. Нельзя исключить дефицит ТФР- β 1, вызванный снижением его продукции после воспаления и иммунной травмы и повышение его уровня в клетках сосудов после хирургической травмы при заживлении и продолжающихся атеросклеротических изменениях.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста, аортокоронарное шунтирование (АКШ), ишемия

PARTICIPATION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR B1 IN THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE BEFORE AND AFTER CORONARY BYPASS

¹Shkorik E.V., ¹Markelova E.V., ²Silaev A.A., ¹Turmova E.P., ¹Shellenberg P.V.¹Pacific state medical University of the Ministry of health of Russia,

Vladivostok, e-mail: lytkina.elena@inbox.ru;

²Irkutsk state medical University of the Ministry of health of Russia, Irkutsk, e-mail: silaevaa@mail.ru

The analysis of the relationship between the transforming growth factor β 1 (TGF-1) and complications of 47 patients of both sexes with coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass grafting (CABG). The comparison group consisted of 13 healthy volunteers. Determination of the concentration of TGF-1 was performed by ELISA (R&D Systems, USA). Statistical data processing was performed using student's criterion. Detected Association allows to consider the high level of TGF-1 risk factor for the development or renewal of symptoms of disease after surgical myocardial revascularization. The obtained data associated with a higher level of expression of TGF- β 1 may indicate the dominance of lipids functions of this cytokine. Elevated levels of this factor in the later stages after surgery reflects the extent of infarction and vascular remodeling. We can not exclude the deficit TGF- β 1, caused by reduction of its production after inflammation and immune injury and increase its level in vascular cells after surgical trauma during the healing and ongoing atherosclerotic changes.

Keywords: transforming growth factor, coronary artery bypass grafting (CABG), ischemia

Представители семейства трансформирующих ростовых факторов бета (ТФР- β) впервые были описаны в 1978 г., а выделены из тромбоцитов и охарактеризованы немногим более 15 лет назад [1]. Источниками ТФР- β являются преимущественно макрофаги и моноциты, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации [14]. Три изоформы ТФР- β имеют сходные биологические эффекты, однако наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов и миокарда обладает ТФР- β 1, поэтому именно эта изоформа представляет наибольший интерес для исследования. ТФР- β обычно секретируется в биологически неактивной форме, называемой латентным ТФР- β , который не

способен взаимодействовать с соответствующим рецептором [8]. В ответ на гемодинамическую перегрузку и ишемию миокарда кардиомиоциты синтезируют и секретируют ТФР- β 1 [7]. Кроме того, активация гена ТФР- β 1 происходит в ответ на повреждение тканей [8]. Существует мнение, что ТФР- β 1 способствует развитию атеросклеротических повреждений стенки сосудов на фоне усиления воспаления и снижения содержания коллагена, ведущих к ослаблению атеромы [13], но в то же время показано также, что ТФР- β 1 играет важную роль в стабилизации атеросклеротических бляшек путем подавления местного воспаления [9]. То есть выполняет как проатерогенную, так и антиатерогенную функцию. Отечественными учеными также было показано, что

ишемия миокарда сопровождается снижением уровня противовоспалительного цитокина ТФР-β1 в сыворотке крови, а операция КШ, по их мнению, не оказывает влияния на его содержание в раннем послеоперационном периоде [4].

В другом исследовании установлено, что более высокий уровень ТФР-β 1 в плазме крови был связан с повышенным риском инцидента сердечной недостаточности у пожилых людей [6], ассоциированный со стенозом сосудов и тромбообразованием, усиливая фиброз и подавляя регенерацию эндотелия. Аномальная экспрессия ТФР-β1 ассоциируется с болезнями, при которых имеют место процессы фиброза и рубцевания [10].

Важной задачей лечения острых форм ИБС является устранение патогенетических звеньев, лежащих в основе симптомов жизнеугрожающего заболевания. Одним из эффективных методов лечения ОКС в настоящее время считается коронарное шунтирование (КШ), позволяющее увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациента [5].

Исследователями кафедры патофизиологии получены результаты, что важным патогенетическим звеном неблагоприятного течения и прогноза является ранняя гиперактивация продукции цитокинов на фоне депрессии маркеров клеточно-опосредованной иммунной защиты, что приводит к резкому росту концентрации кислородных радикалов и оксида азота и способствует превалированию процессов апоптоза над маркерами активации [3]. Работы по оценке результатов КШ, включающие описание содержания ТФР-β1 в сыворотке крови у больных, перенесших данный тип операции, практически отсутствуют. Между тем эти сведения имеют важное значение для решения вопроса для прогнозирования осложнений и определения тактики ведения больных как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – проанализировать участие трансформирующего фактора роста ТФР-β1 в развитии осложнений у больных кардиохирургического отделения до и после АКШ.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 47 пациентов обоего пола до и после операции аортокоронарного шунтирования на фоне атеросклероза коронарных артерий, находившихся на лечении в кардиохирургическом отделении Приморской краевой клинической больницы № 1. Из них – 32 мужчины (68,1%), 15 женщин (31,9%). По возрасту пациенты распределены: 24 мужчины и 10 женщин (72,3%) III группы, со-

гласно классификации ВОЗ (60–74 лет) и 8 мужчин и 5 женщин (27,7%) – II группы (45–59 лет). Были сформированы группы: по давности возникновения инфаркта миокарда (ИМ). Из них: от 3 до 6 месяцев – 14 пациентов и более 12 месяцев – 20 пациентов. По результатам коронароангиографии с поражением двух коронарных артерий (КА) – 8 пациентов, трех КА – 22, четырех и более КА – 17 пациентов. Группа больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) составила 24 пациента и 23 пациента без ПИКС. По функциональному классу (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), согласно критериям, предложенным Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов, 33 пациента III ФК, из них 23 пациента мужского и 10 женского пола и 14 пациентов II ФК, из них 10 мужского и 4 женского пола.

Группу сравнения (контрольная группа) составили 13 здоровых добровольцев.

Забор крови обследуемым проводился утром между 8 и 9 часами из локтевой вены после 12-часового голодания до операции, на 1-е, 3, 10 сутки после операции. Сыворотку крови получали после центрифугирования в течение 10 минут при 1500 об/мин, полученные образцы разливали по 1,0 мл и хранили при – 36°C. Определение концентрации ТФР-β1 проводили иммуноферментным методом в строгом соответствии с инструкцией производителя (R & D Systems, USA).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа StatPlus 2009 Professional с помощью критерия Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $\leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты нашего исследования, содержание ТФР-β1 в сыворотке крови больных на всех сроках после операции значительно варьировало.

Выявлен значительно более высокий предоперационный уровень ТФР-β 1 в сыворотке крови у пациентов обоего пола, по сравнению со здоровыми людьми ($34,88 \pm 2,2$ нг/мл у пациентов до аортокоронарного шунтирования, против $26,05 \pm 4,24$ нг/мл в контрольной группе, $p < 0,05$) и первыми, третьими сутками послеоперационного периода ($27,37 \pm 2,15$ нг/мл в 1-е сутки и $21,92 \pm 2,13$ нг/мл на 3-и сутки после АКШ, $p < 0,05$) (рис. 1). Высокий уровень ТФР-β1 связан с наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов отделения кардиохирургии, а снижение синтеза данного цитокина в ранний послеоперационный период происходит в связи с развитием воспаления на фоне операционной травмы. Однако в одном из исследований установлено, что более высокий уровень ТФР-β 1 в сыворотке крови связан с повышенным риском инцидента сердечной недостаточности у пожилых людей [6], ассоциированный со

стенозом сосудов и тромбообразованием, усиливая фиброз и подавляя регенерацию эндотелия.

На десятые сутки зафиксировано повышение уровня ТФР-β 1 ($33,48 \pm 3,02$ нг/мл), что связано с процессом заживления ран и активацией фибробластов (рис. 1). Также можно предположить, что повышен-

ное содержание этого фактора на поздних сроках после операции отражает степень ремоделирования сосудов и миокарда. В ряде исследований описано увеличение его уровня в клетках сосудов после хирургической травмы при заживлении и продолжающихся атеросклеротических изменениях [11].

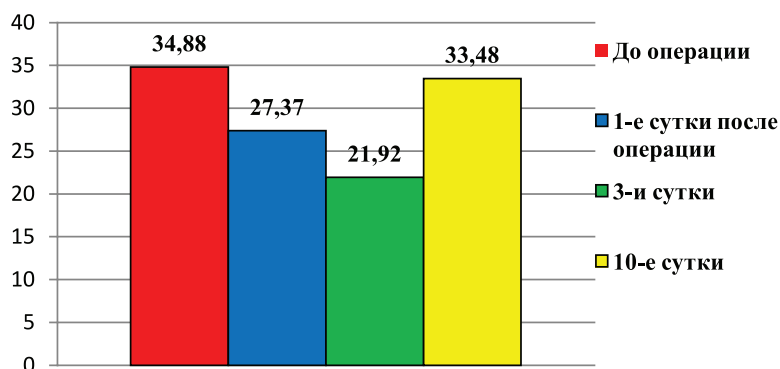


Рис. 1. Динамика уровня ТФР-β1 (нг/мл) у пациентов до и после АКШ

Уровень ТФР-β1 у пациентов мужского пола с коронарным атеросклерозом до реваскуляризации миокарда по сравнению с противоположным полом и контрольной группой пациентов был достоверно высок ($39,39 \pm 2,24$ нг/мл против $26,82 \pm 4,09$ нг/мл у пациентов женского пола до АКШ и $26,05 \pm 4,24$ нг/мл в контрольной группе, $p < 0,05$) (табл. 1). У пациентов до и после реваскуляризации миокарда методом АКШ уровень ТФР-β1 обратно коррелирует с динамикой изофермента креатинфосфокиназы (КФК-МВ), характерный для ткани сердечной мышцы (1-е сутки после АКШ: уровень ТФРβ1 у мужчин $24,75$ нг/мл против уровня КФК-МВ $43,52$ ед/л, $p < 0,05$, на 3-и сутки: $22,12$ нг/мл против $64,71$ ед/л

у мужчин и $20,63$ нг/мл против $77,75$ ед/л у женщин, $p < 0,05$), т.е. со степенью некроза сердечной мышцы. При повреждении клеток миокарда происходит высвобождение КФК-МВ и поступление этого фермента в кровь. При снижении уровня противовоспалительного цитокина TGF-β1 отмечается повышение КФК-МВ (рис. 2). Выраженное снижение уровня TGF-β1 на 3-и сутки после операции сопровождается выраженным повышением изофермента сердечной мышцы. На 10 суток отмечается практически равнозначные уровни как ТФР-β1, так и КФК-МВ, что свидетельствует о возникновении транзиторной ишемии миокарда на 3-и сутки, обусловленной самой операцией АКШ (рис. 2).

Таблица 1

Содержание ТФР-β1 у пациентов обоего пола II и III группы возрастного периодов до и после АКШ

	Количество клеток (М ± σ), нг/мл					
	М	Ж	Пациенты обоего пола	II группа	III группа	Контроль
До операции	$39,39 \pm 2,24^1$	$26,82 \pm 4,09^2$	$34,88 \pm 2,2$	$39,14 \pm 5,06^1$	$34,4 \pm 2,18$	$26,05 \pm 4,24$
1-е сутки после АКШ	$24,75 \pm 2,31$	$29,21 \pm 4,7$	$27,37 \pm 2,15$	$30,89 \pm 4,86$	$24,37 \pm 2,32$	
3-е сутки	$22,12 \pm 2,58$	$20,63 \pm 3,32$	$21,95 \pm 2,13$	$25,93 \pm 3,91$	$20,65 \pm 2,47$	
10-е сутки	$33,88 \pm 3,91$	$34,49 \pm 4,86$	$33,48 \pm 3,02$	$36,08 \pm 7,83$	$33,33 \pm 3,19$	

Примечания:

¹ – различие с контролем статистически значимо;

² – различие статистически значимо с группой пациентов мужского пола;

³ – различие статистически значимо между II и III группами возрастного периода.

Также нельзя исключить дефицит ТФР-β1, вызванный снижением его продукции после воспаления и иммунной травмы и повышение его уровня в клетках сосудов

после хирургической травмы при заживлении и продолжающихся атеросклеротических изменениях, что и отмечается на 10 сутки после операции.

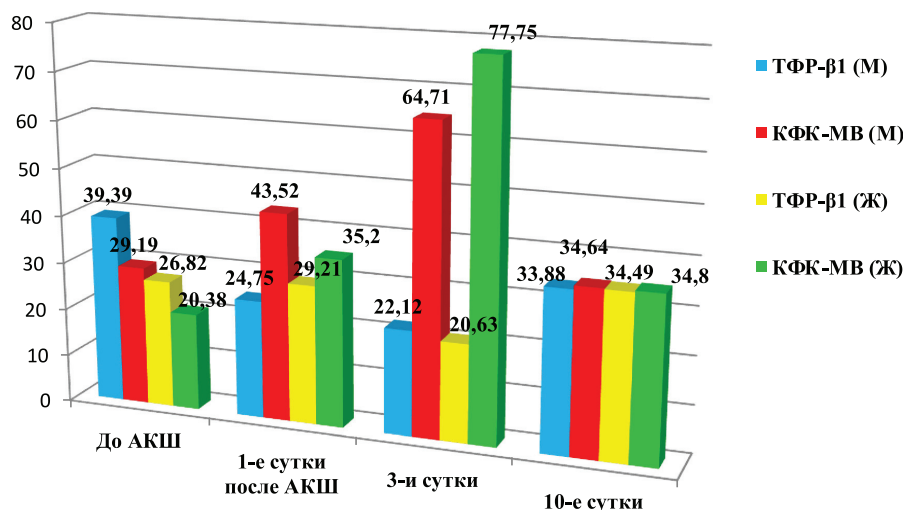


Рис. 2. Уровень ТФР-β1 (нг/мл) и КФК МВ (ед/л) у мужчин (М) и женщин (Ж) до и после операции АКШ

Отсутствовала достоверная корреляция между содержанием ТФР-β1 и количеством пораженных КА, но уровень ТФР-β1 на 10 сутки после операции у пациентов с поражением трех и более коронарных артерий по сравнению с поражением двух коронарных артерий был повышен ($33,34 \pm 3,04$ и $30,02 \pm 5,07$ нг/мл по сравнению с $22,34 \pm 6,08$ нг/мл у пациентов с поражением двух коронарных ар-

терий). Зарегистрирован достоверно высокий уровень ТФР-β1 у пациентов мужского пола III ФК до реваскуляризации миокарда в сравнении с уровнем данного цитокина у пациентов женского пола и здоровых добровольцев ($41,58 \pm 3,16$ нг/мл против $24,26 \pm 3,73$ нг/мл у пациентов женского пола и $26,05 \pm 4,24$ нг/мл у людей контрольной группы, $p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Содержание ТФР-β1 (нг/мл) у пациентов до и после АКШ в зависимости от давности инфаркта миокарда, наличия или отсутствия постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), количества пораженных коронарных артерий (КА)

	Количество клеток (М ± σ), нг/мл							Контроль
	ОИМ от 3 до 6 месяцев	ОИМ более 12 месяцев	ПИКС	без ПИКС	2 КА	3 КА	4 КА и более	
До операции	$32,69 \pm 4,27$	$36,42 \pm 3,10$	$33,55 \pm 2,75$	$37,94 \pm 3,01^1$	$32,73 \pm 4,44$	$38,28 \pm 3,54^1$	$34,16 \pm 3,32$	$26,06 \pm 4,24$
1-е сутки после АКШ	$27,54 \pm 3,41$	$29,45 \pm 3,83$	$29,76 \pm 3,44$	$23,94 \pm 2,31$	$30,51 \pm 4,03$	$30,07 \pm 3,59$	$22,46 \pm 2,73$	
3-е сутки	$21,75 \pm 2,49$	$22,10 \pm 3,79$	$21,33 \pm 3,38$	$21,34 \pm 2,97$	$16,14 \pm 3,93$	$25,84 \pm 2,97$	$18,47 \pm 3,61$	
10-е сутки	$38,76 \pm 6,41$	$28,78 \pm 3,49$	$26,81 \pm 3,69^3$	$39,12 \pm 4,62^1$	$22,34 \pm 6,08$	$33,34 \pm 3,04$	$30,02 \pm 5,07$	

Примечания:

¹ – различие с контролем статистически значимо;

² – различие с ОИМ от 3 до 6 месяцев статистически значимо;

³ – различие с группой пациентов без ПИКС статистически значимо.

Высокий уровень ТФР-β1 у пациентов III ФК до операции АКШ может свидетельствовать о риске инцидента острой сердечной недостаточности у пациентов с коронарным атеросклерозом.

А высокий уровень противовоспалительного цитокина на 10 сутки после АКШ указывает как на ремоделирование и фи-

брозирование сосудов и миокарда после реваскуляризации, так и на продолжающиеся атеросклеротические изменения, так как аортокоронарное шунтирование не прекращает атерогенез. Дефицит ТФР-β1, по данным литературы, является одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки [4].

Таблица 3

Содержание ТФР-β1 у пациентов до и после АКШ в зависимости от функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (СН) и характера течения послеоперационного периода

	Количество клеток (M ± m), нг/мл					
	II ФК		III ФК		Контроль	ОИМ после АКШ
	м	ж	м	ж		
До операции	37,69 ± 2,62 ¹	22,92 ± 4,98 ³	41,58 ± 3,16 ¹	24,26 ± 3,73 ²	26,05 ± 4,24	34,88 ± 6,12
1-е сутки после АКШ	27,54 ± 3,41	29,45 ± 3,83	29,78 ± 3,41	26,13 ± 5,88		26,61 ± 3,31
3-е сутки	21,95 ± 2,91	34,63 ± 4,9 ³	23,51 ± 3,6	19,35 ± 3,75		22,73 ± 3,49
10-е сутки	27,93 ± 3,71	37,62 ± 10,76	36,41 ± 5,25	31,26 ± 4,6		33,60 ± 7,85

Примечания:

¹ – различие с контролем статистически значимо;

² – различие с группой пациентов мужского пола III функционального класса статистически значимо;

³ – различие с группой пациентов мужского пола II функционального класса статистически значимо.

Заключение

Обнаруженная ассоциация между содержанием ТФР-β1 и развитием рецидива ишемии миокарда после коронарного шунтирования позволяет рассматривать высокий уровень ТФР-β1 одним из факторов риска развития или возобновления симптоматики ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда.

Однако сомнительно, что фактор роста может быть использован как маркер ишемии, так как его снижение может быть обусловлено ишемией других органов [12]. Но следует отметить, что уровень ТФР-β1 после реваскуляризации может отражать ишемию миокарда, вызванную самой процедурой реваскуляризации, то есть обусловлено транзиторной ишемией миокарда.

ТФР-β1 вовлечен в процесс ремоделирования сердца и миокарда, фиброза и рубцевания после реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования и в стабилизации атеросклеротических бляшек путем подавления местного воспаления, что было зарегистрировано по высокому уровню противовоспалительного цитокина ТФР-β1 до операции и на 10 сутки после АКШ.

Отсутствие корреляции между количеством пораженных КА и уровнем ТФР-β1 объясняется тем, что именно ишемия может

вызывать достоверное снижение уровня данного противовоспалительного цитокина, т.е. даже у больных с многососудистым поражением коронарного русла в условиях покоя ишемия миокарда может быть не выражена.

В развитии ССЗ существенная роль отводится факторам риска, среди которых основными являются такие, как артериальная гипертензия, избыточная масса тела, курение, нарушение липидного обмена, низкая физическая активность, способствующие развитию и прогрессированию атеросклероза, которые встречаются чаще у мужчин [2]. Нельзя исключить неприверженность мужчин к антигипертензивной, гиполипидемической, антиагрегантной терапии. Многие мужчины недооценивают серьезность заболевания и, соответственно, не выполняют в полном объеме рекомендации врача.

Полученные данные, связанные с более высоким уровнем экспрессии ТФР-β1, могут указывать на доминирование проатерогенных функций этого цитокина.

Таким образом, практический интерес вызывает возможность судить об успешности реваскуляризации миокарда и риске рецидива острой сердечной недостаточности по уровню факторов роста в крови. Для подобных рекомендаций необходимо продолжить исследование динамики факторов роста.

Список литературы

1. Гавришева Н.А., Панов А.В., Сесъ Т.П., и др. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 521–528.
2. Крюков Н.Н., Никольский Е.Н., Поляков В.П. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы). – Самара: ООО «ИПК» «Сотрудничество», 2010. – С. 1562.
3. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.И. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 24–29.
4. Моисеева О.М., Гончарова Н.С., Карелкина Е.В., и др. Патологическое ремоделирование миокарда: проблемы гипертрофии, воспаления и фиброза // Клиническая и экспериментальная кардиология. – Академический медицинский центр. – 2005. – С. 80–88.
5. Силаев А.А., Турмова Е.П., Раповка В.Г., и др. Изменение продукции цитокинов при развитии послеоперационных воспалительных осложнений у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 1(89). – С. 190–193.
6. Glazer N.L., Macy E.M., Lumley T., et al. Transforming growth factor beta-1 and incidence of heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study // Cytokine. – 2012. – Vol. 60 (2). – P. 341–345.
7. Ikeuchi M., Tsutsui H., Shiomi T., et al. Inhibition of TGF-beta signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction // Cardiovasc. Res. – 2004. Vol. 64. – P. 526–535.
8. Itman C., Mendis S., Barakat B., et al. All in the family: TGF-beta family action in testis development // Reproduction. – 2006. – Vol. 132, № 2. – P. 233–246.
9. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia // Immunology. – 2006. – Vol. 118(1). – P. 10–24.
10. Klass B.R. Transforming growth factor $\beta 1$ signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance // Postgraduate Medical Journal. – 2009. – Vol. 85. – P. 9–14.
11. Lebastchi A.H., Qin L., Khan S.F., et al. Activation of human vascular cells decreases their expression of transforming growth factor-beta // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 219(2). – P. 417–424.
12. Makin A.J., Chung N.A., Silverman S.H., et al. Vascular endothelial growth factor and tissue factor in patients with established peripheral artery disease: a link between angiogenesis and thrombogenesis? Clin. Sci. (Lond). – 2003. – Vol. 104(4). – P. 397–404.
13. Tsuchida K., Sunada Y., Noji S., et al. Inhibitors of the TGF-beta superfamily and their clinical applications // Mini Rev. Med. Chem. – 2006. – Vol. 6(11). – P. 1255–1261.
14. Zhang L., Yi H., Xia X.P., et al. Transforming growth factor-beta: an important role in CD4 + CD25 + regulatory T cells and immune tolerance // Autoimmunity. – 2006. – Vol. 39 (4). – P. 269–276.

References

1. Gavrisheva N.A., Panov A.V., Sesъ T.P., i dr. Transformirujushhij factor rosta $\beta 1$ pri razlichnom klinicheskom techenii ishemicheskoy bolezni serdca posle operacii koronarogo

shuntirovaniya. Medicinskaja immunologija, 2010, T. 12, no. 6, pp. 521–528.

2. Krjukov N.N., Nikol'skij E.N., Poljakov V.P. Ishemicheskaja bolezni serdca (sovremennye aspekty kliniki, diagnostiki, lechenija, profilaktiki, medicinskoj rehabilitacii, jekspertizy). Samara: ООО «ИПК» «Sotrudnichestvo», 2010, 1562 p.

3. Markelova E.V., Kostjushko A.V., Krasnikov V.I. Patogeneticheskaja rol' narushenij v sisteme citokinov pri infekcionno-vospalitel'nyh zabolevanijah. Tihookeanskij medicinskij zhurnal, 2008, no. 1, pp. 24–29.

4. Moiseeva O.M., Goncharova N.S., Karelkina E.V., idr. Patologicheskoe remodelirovanie miokarda: problem gipertrofii, vospaleniya i fibroza. Klinicheskaja i jekspperimental'naja kardiologija. Akademicheskij medicinskij centr, 2005, pp. 80–88.

5. Silaev A.A., Turmova E.P., Rapovka V.G., idr. Izmenenie produkcii citokinov pri razvitii posleoperacionnyh vospalitel'nyh oslozhenenij u pacientov s aterosklerozom koronarnykh arterij. Bjulleten' VSNC SO RAMN, 2013, no. 1(89), pp. 190–193.

6. Glazer N.L., Macy E.M., Lumley T., et al. Transforming growth factor beta-1 and incidence of heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study // Cytokine. 2012. Vol. 60 (2). pp. 341–345.

7. Ikeuchi M., Tsutsui H., Shiomi T., et al. Inhibition of TGF-beta signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction // Cardiovasc. Res. 2004. Vol. 64. pp. 526–535.

8. Itman C., Mendis S., Barakat B., et al. All in the family: TGF-beta family action in testis development // Reproduction. 2006. Vol. 132, no. 2. pp. 233–246.

9. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia // Immunology. 2006. Vol. 118(1). pp. 10–24.

10. Klass B.R. Transforming growth factor $\beta 1$ signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance // Postgraduate Medical Journal. 2009. Vol. 85. pp. 9–14.

11. Lebastchi A.H., Qin L., Khan S.F., et al. Activation of human vascular cells decreases their expression of transforming growth factor-beta // Atherosclerosis. 2011. Vol. 219(2). pp. 417–424.

12. Makin A.J., Chung N.A., Silverman S.H., et al. Vascular endothelial growth factor and tissue factor in patients with established peripheral artery disease: a link between angiogenesis and thrombogenesis? Clin. Sci. (Lond). 2003. Vol. 104(4). pp. 397–404.

13. Tsuchida K., Sunada Y., Noji S., et al. Inhibitors of the TGF-beta superfamily and their clinical applications // Mini Rev. Med. Chem. 2006. Vol. 6(11). pp. 1255–1261.

14. Zhang L., Yi H., Xia X.P., et al. Transforming growth factor-beta: an important role in CD4 + CD25 + regulatory T cells and immune tolerance // Autoimmunity. 2006. Vol. 39 (4). pp. 269–276.

Рецензенты:

Запорожец Т.С., д.м.н., зам. директора по научной работе, ФБГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» СО РАМН, г. Владивосток;

Кику П.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профилактической медицины школы биомедицины, Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.

УДК 616-008.9-092.19

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Юбицкая Н.С., Антонюк М.В., Веремчук Л.В.

Владивостокский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, e-mail: vfdnz@mail.ru

Цель исследования – на основании оценки данных углеводного, липидного обмена, процессов липопероксидации и воспаления, функционального состояния ССС, печени разработать прогнозную формулу риска развития и прогрессирования МС с использованием методов информационно-аналитического моделирования. Изучение метаболических, гемодинамических закономерностей при формировании метаболического синдрома, а также использование системного анализа позволило установить прогностические маркеры метаболического синдрома. Полученный с помощью регрессионной модели, прогностический индекс риска метаболического синдрома рассчитывается по параметрам липидтранспортной системы, процессов липопероксидации, функционального состояния печени, гемодинамики. Чем ниже значение прогностического индекса, тем ниже риск метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений. Применение прогностического индекса позволяет не только улучшить риск-стратификацию метаболического синдрома, но и своевременно проводить терапию для предотвращения прогрессирования метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, прогнозирование риска

PREDICTION OF THE RISK OF METABOLIC SYNDROME

Yubitskaya N.S., Antonyuk M.V., Veremchuk L.V.

Vladivostok Branch of the Federal State Budgetary Institution Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration under the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, e-mail: vfdnz@mail.ru

The aim of the study – based on evaluation of data carbohydrate, lipid metabolism, lipid peroxidation and inflammation, the functional state of the cardiovascular system, liver develop predictive formula and the risk of progression of the metabolic syndrome using the methods of information-analytical modeling. The study of metabolic, hemodynamic patterns in the formation of the metabolic syndrome, and the use of system analysis allowed to establish prognostic markers of the metabolic syndrome. Obtained by the regression model, prognostic index of risk of metabolic syndrome calculated by parameters of the lipid-transport system, lipid peroxidation, liver function, hemodynamics. The lower the value of prognostic index, the lower the risk of metabolic syndrome and cardiovascular complications. The use of prognostic index allows not only to improve risk stratification of the metabolic syndrome and timely treatment to prevent progression of the metabolic syndrome and cardiovascular complications.

Keywords: metabolic syndrome, prediction of the risk

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является актуальной медико-социальной проблемой в мире, требующей к себе большого внимания в диагностическом, профилактическом и лечебном планах. Несмотря на то, что МС нет в Международной классификации болезней, его выделение и своевременное вмешательство врача в лечение таких пациентов имеют очень большое клиническое значение. Это обусловлено тем, что практически все составляющие МС являются риск-факторами заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) [2, 11, 12]. У больных с МС ишемическая болезнь сердца развивается в 2,9–4 раза чаще, чем в общей популяции, смертность от ишемической болезни сердца в 2–3 раза выше при наличии МС. Это состояние является обратимым, то есть при соответствующем лечении и проведении своевременных профилактических меро-

приятий можно добиться исчезновения или по крайней мере уменьшения выраженности основных его проявлений [4, 8]. Важно установить прогностические маркеры, достоверно отражающие развитие МС.

Известны способы прогнозирования развития МС на основе математического моделирования: у женщин после искусственного аборта [1]; прогнозирование развития МС в подростковом возрасте [7]; а также у больных с хроническим холециститом [5], у мужчин при артериальной гипертензии [6]. Но данные способы применимы только к определенному кругу лиц и не могут быть использованы для всех категорий обследуемых пациентов. При определении риска развития МС не учитываются состояние центральной гемодинамики (кроме уровня артериального давления), функциональное состояние печени. При метаболическом синдроме печень являет-

ся одним из основных органов-мишеней: с одной стороны, при МС имеют место изменения печени, с другой – патологические изменения печени обуславливают нарушения липидного и углеводного обмена. Изменения гемодинамики выявляются на ранних этапах развития МС, артериальной гипертензии и тесно связаны с нарушением функций центральной нервной системы, легких, почек и других органов и систем.

Цель исследования – на основании оценки данных углеводного, липидного обмена, процессов липопероксидации и воспаления, функционального состояния ССС, печени разработать прогнозную формулу риска развития и прогрессирования МС с использованием методов информационно-аналитического моделирования.

Материалы и методы исследования

В исследовании использованы данные клинического наблюдения за 614 пациентами. Обследованные были разделены на пять групп: 1-я группа контроля – пациенты, у которых отсутствовали компоненты МС; 2-я группа включала лиц с 1–2 компонентами МС; 3-я группа включала больных с МС с нормальным индексом НОМА; в 4 – у группу вошли лица с МС, у которых диагностирована инсулинорезистентность (индекс НОМА > 2,7); в 5-ю группу вошли больные с МС, ассоциированным с ишемической болезнью сердца (77,4%), сахарным диабетом 2 типа (28,0%).

Для диагностики МС использовались критерии, разработанные Комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов (2009 г.). Обследование включало определение антропометрических показателей (вес, рост) с расчетом индекса Кетле (ИК) = вес(кг)/рост²(м), объема талии и бедер, измерение артериального давления и комплекс лабораторных методов (общеклинические, биохимические исследования). Содержание аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) определяли с помощью стандартных наборов (наборы фирмы «Ольвекс», Россия). Исследование углеводного обмена включало определение содержания глюкозы (набор «DRG – diagnostics») в сыворотке крови натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина (набор «DRG ELISA», Германия). Инсулинорезистентность оценивалась согласно критерию НОМА. Значение индекса НОМА больше 2,7 считалось повышенным и соответствовало состоянию инсулинорезистентности. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) сыворотки крови и концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) исследовали на биохимическом полуавтоматическом фотометре 5010V5+ (Германия) с помощью наборов фирмы Ольвекс (Россия). В сыворотке крови определяли содержание апоА1 и апо-В (набор «DiaSys»). Апопротеиновый коэффициент атерогенности вычисляли через соотношение апопротеинов – апоВ/апоА1. Концентрацию холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) рассчитывали по формулам Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПОНП} - \text{ХС ЛПВП};$$

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2.$$

Индекс атерогенности рассчитывали по формуле (ОХС–ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП. Общую антиоксидантную активность (АОА) плазмы крови оценивали по накоплению в модельной системе желточных липопротеинов – конечных продуктов перекисного окисления. В качестве инициатора реакции использовали сернокислородное железо. Содержание малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови определяли по методу М.С. Гончаренко, А.М. Латинова (1985), основанному на способности тиобарбитуровой кислоты в кислой среде взаимодействовать с низкомолекулярными диальдегидами с образованием окрашенного комплекса. Состояние гемодинамики большого круга кровообращения исследовалось методом компьютерной полирекардиографии по Кубичеку с помощью многофункционального компьютерного реографа «Рео-Спектр» («НейроСофт», Россия).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного пакета «Statistica 6» двумя модулями – «Факторный анализ» и «Множественная регрессия».

Результаты исследования и их обсуждение

Исследуемые параметры сгруппированы в 8 блоков: антропометрические данные, показатели углеводного обмена, липидного обмена, процессов липопероксидации, воспалительного процесса, параметры функционального состояния ССС (центральная гемодинамика); функционального состояния печени (биохимические, гемодинамические). Проведенное информационно-аналитическое моделирование позволило выявить особенности клинических, метаболических, функциональных нарушений на разных этапах формирования МС с определением достоверности параметров, повышающих риск инициации метаболического синдрома и разработкой прогнозной модели развития и прогрессирования МС.

На первом этапе с помощью факторного анализа проводилось сокращение числа переменных (редукция данных), а с помощью модуля анализа главных компонент выделялись приоритетные показатели в каждой группе. Для анализа главных компонент рассматривалось первоначально 8 факторных позиций, затем путем отбора наибольших факторных нагрузок число факторных позиций снизилось до 6 (блок антропометрических показателей, показателей углеводного и липидного обмена, функционального состояния печени, показателей липопероксидации и показателей центральной гемодинамики) (табл. 1). Были исключены показатели воспалительной реакции и параметров реогепатографии по причине малых значений факторных величин, что делает их малозначимыми в процессах моделирования.

В результате проведенного анализа установлен высокий факторный приоритет

как компонентов МС, так и параметров, характеризующих функционирование липидтранспортной системы, активность процессов липопероксидации, центральную гемодинамику и функциональное состояние печени. Среди показателей липидного обмена наибольший факторный приоритет принадлежит липидтранспортной системе (уровни апополипротеинов А1 и В), которая играет большое значение как в инициации, так и прогрессировании МС (табл. 1). Данный показатель является точным лабораторным критерием риска сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Высокие факторные значения индекса НОМА объясняются тем, что основным принципом формирования групп было наличие инсулинорезистентности (индекс НОМА более 2,7) (табл. 1). Следующим параметром, имевшим значимый факторный приоритет на всех стадиях формирования метаболического синдрома, оказался комплексный показатель из блока системы липопероксидации МДА/АОА (0,92–0,96). Как известно, гиперинсулинемия усиливает липогенез и подавляет окисление свободных жирных кислот, способствуя таким образом накоплению в печени токсичных свободных жирных кислот. Избыток свободных жирных кислот опосредует прогрессирование инсулинорезистентности многих тканей – мышечной, в том числе миокардиальной,

печеночной, адипозной, а также эндотелиальных клеток, способствует прогрессированию ишемических изменений в миокарде, в том числе изменений, связанных с нарушением бета-окисления жирных кислот в миокарде [10]. При этом активируется каскад перекисного окисления липидов, способствуя в том числе изменениям функционального состояния печени. Это является одной из причин установленного высокого факторного приоритета АлАТ (блок показателей функционального состояния печени), который по результатам функционально-системного моделирования активно участвует в инициации и прогрессировании МС.

Центральная гемодинамика – это та система показателей, которая наиболее активно реагирует на развитие МС на всех стадиях, причем с высокими показателями факторных весов (табл. 1). Факторный анализ установил высокую значимость почти всех гемодинамических показателей в процессе формирования МС, компоненты центральной гемодинамики явились тесно связанными между собой. На всех стадиях МС высокие факторные веса имеют показатели систолического артериального давления (САД) и сердечного индекса (СИ), изменение показателя последнего отражает начальные проявления дисфункций левого желудочка [3].

Таблица 1

Факторные приоритеты во всех группах

Силовые характеристики	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
1	2	3	4	5	6
Факторные нагрузки. Главные компоненты (нагрузки > 0,700000)					
Блок антропометрических показателей					
Масса тела	0,73	0,79	0,7	0,81	0,72
ИК		0,86	0,84	0,77	0,79
Объем талии	0,7	0,74	0,71	0,73	0,7
Общ.дис.	2,90	2,91	2,75	2,69	2,88
Доля общ.	0,48	0,49	0,46	0,45	0,48
Блок показателей углеводного обмена					
Глюкоза крови натощак			–0,85	–0,80	0,71
ТТГ	0,80		–0,82	–0,83	
Инсулин	0,85	0,80			–0,78
Индекс НОМА	0,91	0,90	–0,91	–0,81	
Общ.дис.	2,58	2,09	2,59	2,49	2,51
Доля общ.	0,43	0,35	0,43	0,42	0,42
Блок показателей липидного обмена					
ОХС		–0,71	0,7		0,73
ТГ	0,71		0,81		
ЛПОНП	0,79		0,7		
ЛПНП		–0,72			0,7
apoB/apoA		–0,76	0,91	0,84	0,79

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
Общ. дис.	2,64	3,04	3,66	3,15	2,41
Доля общ.	0,26	0,34	0,37	0,31	0,24
Блок показателей функционального состояния печени					
Общ. билирубин		0,72	-0,75	-0,73	-0,72
Прямой билирубин		0,76	-0,70	-0,73	-0,7
Непрямой билирубин	0,71	0,77	-0,81	-0,76	-0,73
АлАТ		0,86	-0,83	-0,84	-0,91
АсАТ		0,82	-0,79	-0,7	-0,7
Общ. дис.	2,23	2,12	2,88	2,88	2,67
Доля общ.	0,32	0,27	0,41	0,48	0,44
Блок показателей липопероксидации					
АОА		-0,76	-0,86	0,84	-0,86
МДА/АОА		0,93	0,92	-0,96	0,95
Общ. дис.	2,33	2,27	1,84	1,97	2,14
Доля общ.	0,39	0,38	0,31	0,33	0,36
Блок показателей центральной гемодинамики					
Систолическое АД		-0,78	0,97	0,79	-0,89
Диастолическое АД		-0,74		0,72	-0,8
Время систолы			0,79	-0,77	
Ударный объем крови	0,76	-0,77	0,78	-0,73	0,77
Минутный объем крови	0,73	-0,77	0,77		0,79
Ударный индекс	0,72	-0,77	0,78	-0,77	0,76
СИ	0,95	-0,96	0,96	-0,94	0,98
Общее периферическое сопротивление	0,72	0,7	-0,76	0,74	-0,85
Удельное периферическое сопротивление	0,81		-0,85		-0,85
Общ. дис.	6,18	5,50	7,00	5,38	6,24
Доля общ.	0,56	0,42	0,54	0,41	0,57

В результате проведенного анализа в каждой группе факторной позиции выделялись главные компоненты (факторные нагрузки $> 0,700000$), анализ которых позволил выделить 6 показателей (индекс массы тела, уровень САД, сердечный индекс, апопротеиновый коэффициент атерогенности (апоВ/апоА), показатель АлАТ, соотношение МДА/АОА) (табл. 1).

Для разработки прогнозной формулы использовался метод многомерной статистической обработки «Множественная регрессия», в основе которого лежит анализ связи между выбранными переменными

(X) (ИК, СИ, САД, АлТ, МДА/АОА, апоВ/апоА) и зависимой переменной (y) (интегральный показатель, характеризующий отклик организма на влияние перечисленных выше переменных на различной стадии метаболического синдрома). Итогом множественной регрессии для перечисленных переменных явилась адекватная модель с $R = 0,81370292$, $F(16,64) = 16,1169$, $p < 0,0000$, которая включала константу (свободный член) равной $-0,6$ и угловыми коэффициентами (регрессионный коэффициент), умноженными на показатели переменных X :

$$y = -0,6 + X_1 \cdot 0,04 + X_2 \cdot 0,65 + X_3 \cdot 0,18 - X_4 \cdot 1,4 + X_5 \cdot 0,015 - X_6 \cdot 0,09,$$

где y – прогностический индекс риска метаболического синдрома; X_1 – ИК; X_2 – апоВ/апоА; X_3 – АлТ; X_4 – МДА/АОА; X_5 – САД; X_6 – СИ.

Полученный с помощью регрессионной модели прогностический индекс риска метаболического синдрома позволил

оценить общую сформировавшуюся зависимость между переменными как в группе здоровых лиц, так и в группах с нарастающими нарушениями метаболического синдрома. В дальнейшем в каждой из рандомизированных групп были проведены расчеты прогностического индекса (y),

характеризующего стадию заболевания. Чем ниже значение прогностического индекса (y), тем ниже риск МС и сердечно-со-

судистых осложнений. В табл. 2 представлены результаты расчетов и распределение прогностического индекса (y).

Таблица 2

Распределение прогностического индекса (y) прогнозной модели по группам с МС

Группы	Нижняя граница	Верхняя граница	Риск
Группа здоровых	1,18	2,5	0
Группа лиц с компонентами МС	2,51	2,99	низкий
Группа с МС без инсулинорезистентности	3,0	3,24	средний
Группа с компонентами МС с инсулинорезистентностью	> 3,25		высокий

Значение прогностического индекса $y < 2,50$ свидетельствует об отсутствии риска метаболического синдрома, данное состояние не требует проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Значение y в пределах от 2,51 до 2,99 прогнозирует низкий риск метаболического синдрома, на этой стадии необходимо проведение профилактических мероприятий с целью предотвращения развития МС.

При значении $y \geq 3,00-3,24$ прогнозируют средний риск метаболического синдрома.

Значение $y > 3,25$ говорит о выраженных метаболических, сосудистых нарушениях и соответствует высокому риску МС.

Суммарное значение y от 3,0 и выше свидетельствует о необходимости назначения врачом лечебных мероприятий.

Разработанная формула направлена на выявление риска развития метаболического синдрома, может быть использована для диагностики МС на основании использования косвенных признаков, а также прогрессирования патологического процесса с учетом прогностического индекса. Представленные критерии дают врачам практического здравоохранения дополнительный «инструмент» для оценки риска развития и прогрессирования МС, что облегчит выбор лечебно-профилактической тактики. Применение прогностического индекса позволит не только улучшить риск-стратификацию МС, но и своевременно проводить терапию для предотвращения прогрессирования МС и сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Завалко А.Ф. Использование математического моделирования в прогнозировании развития МС у женщин после искусственного аборта // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 1. – С. 25–26.
2. Мамедов М.Н. Метаболический синдром – больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения: пособие для врачей. – М., 2006. – 48 с.
3. Мамедов М.Н., Горбунов В.М., Киселева Н.В., Оганов Р.Г. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование коронарного риска // Кардиология. – 2005. – С. 11–16.
4. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома / Н.В. Перова, В.А. Метельская, М.Н. Мамедов, Р.Г. Оганов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 4 (1). – С. 18–31.
5. Патент РФ № 2367950, 20.09.2009.
6. Патент РФ № 2403868, 20.11.2010.
7. Трушкина И.В. Прогнозирование развития МС в подростковом возрасте / И.В. Трушкина, Г.П. Филипов, И.В. Леонтьева // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 5. – С. 33–36.
8. Чазова Е.И., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2008. – 324 с.
9. Barter F. Effects of Inflammation on High-Density Lipoproteins // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2002. – Vol. 22. – P. 1062.
10. Hammarstedt A., Andersson C.X., V. Rotter Sopasakis, U. Smith The effect of PPAR γ ligands on the adipose tissue in insulin resistance // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. – 2005. – Vol. 73. – № 1. – P. 65–75.
11. Nesto R.W. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease // Rev. Cardiovasc. Med. – 2003. – Vol. 4, № 6. – P. S11–S18.
12. Treatment patterns and risk factor control in patients with and without metabolic syndrome in cardiac rehabilitation / A. Gitt, C. Jannowitz, M. Karoff et al. // Vasc. Health Risk Manag. – 2012. – Vol. 8. – P. 265–274.

References

1. Zavalko A.F. Ispol'zovanie matematicheskogo modelirovaniya v prognozirovanii razvitiya MS u zhenshhin posle

artifitsirovannogo aborta // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2011. T. XVIII, no. 1. pp. 25–26.

2. Mamedov M.N. Metabolicheskij sindrom bol'she, chem sochetanie faktorov riska: printsipy diagnostiki i lecheniya: posobie dlya vrachej. M., 2006. 48 p.

3. Mamedov M.N., Gorbunov V.M., Kiseleva N.V., Oganov R.G. Osobennosti strukturno-funktsional'nykh izmenenij miokarda i gemodinamicheskikh narushenij u bol'nykh s metabolicheskim sindromom: vklad arterial'noj gipertonii v formirovanie koronarnogo riska // Kardiologiya. 2005. pp. 11–16.

4. Metody rannego vyyavleniya i korrektsii metabolicheskogo sindroma / N.V. Perova, V.A. Metel'skaya, M.N. Mamedov, R.G. Oganov // Profilaktika zabolevanij i ukrepleniya zdorov'ya. 2001. no. 4 (1). pp. 18–31.

5. Patent RF no. 2367950, 20.09.2009.

6. Patent RF no. 2403868, 20.11.2010.

7. Trushkina I.V. Prognozirovanie razvitiya MS v podrostkovom vozraste / I.V. Trushkina, G.P. Filipov, I.V. Leont'eva // Pediatriya. 2010. T.89, no. 5. pp. 33–36.

8. CHazova E.I. Mychka V.B. Metabolicheskij sindrom. M.: Media Medika, 2008. 324 p.

9. Barter F. Effects of Inflammation on High-Density Lipoproteins // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2002. Vol. 22. pp. 1062.

10. Hammarstedt A., Andersson C.X., V. Rotter Sopasakis, U. Smith The effect of PPAR γ ligands on the adipose tissue in

insulin resistance. // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2005. Vol. 73. no. 1. pp. 65–75.

11. Nesto R.W. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease // Rev. Cardiovasc. Med. 2003. Vol. 4, no. 6. pp. S11–S18.

12. Treatment patterns and risk factor control in patients with and without metabolic syndrome in cardiac rehabilitation / A. Gitt, C. Jannowitz, M. Karoff et al. // Vasc. Health Risk Manag. 2012. Vol. 8. pp. 265–274.

Рецензенты:

Кику П.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профилактической медицины Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток;

Котельников В.Н., д.м.н., профессор учебного военного центра Тихоокеанского государственного медицинского университета, г. Владивосток;

Родионова Т.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 613.632

ВЛИЯНИЕ ВИНИЛХЛОРИДА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ

Дорогова В.Б., Шаяхметов С.Ф., Журба О.М.

ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН,
Ангарск, e-mail: labchem99@gmail.com

Дана краткая токсикологическая характеристика распространенного загрязнителя – винилхлорида, в связи с широким использованием полимерных материалов в строительстве, водоснабжении, судостроении, пищевой промышленности, изготовлении игрушек и т.д. В последние годы введены в эксплуатацию современные крупнотоннажные производства ПВХ с использованием новых технологий, что обусловило формирование комплекса неблагоприятных производственных факторов. Основными загрязнителями в данном производстве являются винилхлорид и 1,2-дихлорэтан, из которого синтезируется винилхлорид. Объектом наблюдения была выбрана группа работников крупного химического комплекса Иркутской области. С учетом анализа материалов санитарно-гигиенических исследований были выделены 3 группы технологических цехов, характерных по набору воздействующих веществ и дозовым нагрузкам, из которых были взяты группы рабочих для клинического обследования. Показаны клинические наблюдения у работников, контактирующих с ВХ в условиях производства ПВХ. Выявлены изменения со стороны нервной системы, сердечно-сосудистой системы. Освещены вопросы негативного влияния винилхлорида на организм работающих и в экспериментах на лабораторных животных.

Ключевые слова: химические производства, винилхлорид, производство винилхлорида, уровни воздействия химических соединений

EFFECT OF THE VINYL CHLORIDE ON HEALTH WORKERS

Dorogova V.B., Shayakhmetov S.F., Zhurba O.M.

Federal State Budgetary Institution East-Siberian Scientific Centre of Human Ecology, Siberian
Department of Russian Academy of Medical Sciences, Angarsk, e-mail: labchem99@gmail.com.

A brief toxicological characteristic common pollutants – vinyl chloride, due to the extensive use of polymeric materials in construction, water supply, shipbuilding, food processing, manufacture of toys, etc. Last years commissioned in modern large-scale production of PVC using new technology, which led to formation of a complex of unfavorable factors. The main pollutants in the production are vinyl chloride and 1,2-dichloroethane, vinyl chloride from which synthesized. Object of observation was selected group of workers of a large chemical complex of the Irkutsk region. An analysis of the materials of sanitary – hygienic studies were divided into 3 groups technological workshops, specific recruitment exposure and dose loads, which were taken from a group of workers for a clinical examination. Showing the clinical observations in workers exposed to VC in production of PVC. The changes in the nervous system, the cardiovascular system. The questions of the negative influence of chloride on the body work and experiments on laboratory animals.

Keywords: chemical productions, vinyl chloride, productions of polyvinyl chloride, levels of exposure to chemical compounds

В химической промышленности особую значимость приобрели производства винилхлорида (ВХ) и поливинилхлорида (ПВХ) в связи с широким использованием полимерных материалов. В последние годы введены в эксплуатацию современные крупнотоннажные производства ПВХ, что обусловило формирование комплекса неблагоприятных производственных факторов. Основными загрязнителями в данном производстве являются ВХ и 1,2-дихлорэтан.

ВХ – это нейротропный яд, вызывающий поражение центральной нервной системы (ЦНС), периферических нервов, обладает иммуноотоксичным действием, вызывает поражение кровеносных сосудов, репродуктивной функции, развитие опухолей и др. [1–3]. Об общетоксическом действии ВХ, изученном экспериментально, имеется обширная литература, указывающая в основном на его наркотическое свойство, поражение сердеч-

но-сосудистой системы и печени (В.А. Антонюженко, О.Ф. Кудрявцева, Среесч и др.) [1–3, 11]. Клинические наблюдения показывают, что у рабочих, контактирующих с ВХ в условиях производства, выявлены изменения со стороны нервной системы [9]. Еще ранее В.А. Антонюженко [1] получены материалы для обоснования нерогенного происхождения основных проявлений интоксикации винилхлоридом. Показано, что в основе его лежит поражение неспецифических структур мозга и в частности ретикулярной формации ствола, особенно чувствительного к действию ВХ. Однако в последнее время появились отдельные сообщения о наличии при интоксикации ВХ энцефалопатии, которая, по мнению авторов, может быть обусловлена поражением печени. Результаты клинико-динамических наблюдений в сопоставлении с показателями загрязненности ВХ воздушной среды помещений позволяют правильно оценить

место и значение каждого из клинических проявлений винилхлоридной болезни (ВБ), выяснить некоторые закономерности ее формирования, особенно на отдельных этапах развития [5].

С этой целью были проанализированы материалы, касающиеся 102 больных (52 мужчины и 50 женщин) работников производства винилхлорида, наблюдавшихся в течение длительного времени (7–26 лет). Так, 83 человека из 102 начинали работу в пусконаладочном периоде, когда концентрации ВХ в воздушной среде рабочих помещений достигали сотен мг/м³. В этот период отчетливо обнаруживалось токсическое действие ВХ на работающих. По окончании пуско-наладочного периода концентрации ВХ в воздушной среде рабочих помещений снизились на 2, а иногда и 3 порядка, и составляли обычно десятки мг/м³; острых интоксикаций среди рабочих не отмечалось. Первые признаки хронической интоксикации ВХ у описываемой группы больных появились в сроки от 3–4 мес. до 4 лет после начала работы. Наряду с этим у 18 человек из 25 появились головные боли, повышенная раздражительность, нарушение сна. Большинство больных этой группы (17 из 25 человек) обнаружили повышенную чувствительность к токсическому действию ВХ. В пуско-наладочном периоде у них неоднократно возникало субтоксическое состояние. У остальных 58 человек, работающих в тех же условиях, признаки хронической интоксикации ВХ появились через 1–4 года после начала работы и имели иной характер. Отмечались жалобы на боли и парестезии в конечностях, особенно в руках, усиливающиеся в ночное время, что давало основания расценивать выявлявшиеся патологические изменения, как проявления вегетативно-сенсорной полиневропатии. У всех 58 больных имели место неврозоподобные проявления. Остальные 19 человек из 102 приступили к работе после того, как пуско-наладочный период миновал. Признаки хронической интоксикации у этой группы больных появились через 5–10 лет и более после начала работы и проявлялись вегетативно-сенсорной полиневропатией, а также неврозоподобным синдромом, который в 3 случаях по данным экспериментально-психологического исследования носил органические черты (снижение памяти, замедление зрительно-моторных реакций). У 5 больных из 102 отмечено небольшое увеличение (на 1,5–2 см) и легкая болезненность печени без нарушения ее функций, у 13 – хронический гастрит (со снижением секреторной функции у 8),

у 5 человек – склонность к артериальной гипертензии (до 165/95 мм рт.ст.).

Представленные данные свидетельствуют о важной роли нервной системы в формировании винилхлоридной болезни и о зависимости ее проявлений от индивидуальной чувствительности заболевших. Изучение клинической картины интоксикации ВХ у наблюдавшихся нами больных в диагностике обнаружило обратимость ее наиболее ярких начальных проявлений, протекающих по типу синдрома Рейно и склеродермоподобного синдрома. Можно полагать, что эта обратимость обусловлена меньшим временем воздействия высоких концентраций ВХ, ограниченная пуско-наладочным периодом (2–3) года. В то же время продолжение работы в условиях воздействия даже сравнительно небольших концентраций ВХ может послужить причиной развития патологии нервной системы, постепенно приобретающей органические черты. Через 10 лет и более появляется органическая стволовая симптоматика. Грубой органной патологии, описываемой зарубежными авторами, у наблюдавшегося нами контингента больных не отмечалось. В 8% случаев появились изменения на ЭКГ, расценивавшиеся как проявления миокардиодистрофии. За период наблюдения у 2 больных обнаружены злокачественные новообразования: у мужчины 50 лет – астроцитомы левой височной доли мозга, у женщины 36 лет – рак желудка. Случаев ангиосаркомы печени не отмечено. Выявленные закономерности развития хронической интоксикации ВХ и ее отдаленных последствий позволяют прогнозировать течение и исход заболевания, правильно ориентироваться в вопросах экспертизы трудоспособности больных, строить лечебную тактику. В обзорной статье Могиленковой Л.А. [8] также подробно описано воздействие ВХ на ЦНС. Основной реакцией на воздействие ВХ является угнетение функции ЦНС. При низких концентрациях наблюдается головокружение и потеря ориентации. В легких случаях преднаркотическое состояние проходит на свежем воздухе. Случаи тяжелого острого отравления ВХ встречаются достаточно редко. Основным клиническим проявлением является потеря сознания. При своевременном оказании медицинской помощи пострадавшие быстро выходят из наркотического опьянения. Выздоровление наступает через 6–7 дней. В литературе описаны смертельные отравления, которые были вызваны вдыханием высоких концентраций ВХ в замкнутых пространствах (чистка контейнеров из-под хлористого винила). Летальные исходы наступали вследствие развития

токсической комы. Порог обонятельных ощущений колеблется от 0,66 до 2024 мг/м³, максимальная неощутимая концентрация – 0,58–1,78 мг/м³ [4].

В структуре общей заболеваемости (по МКБ-10) работающих на ВХ производстве на первом ранговом месте находились болезни органов дыхания, на втором – нервной системы и органов чувств. Заболевание нервной системы и органов чувств статистически значимо чаще наблюдались у персонала, работающего с ВХ (в 2 раза), чем у населения региона. В структуре болезней нервной системы и органов чувств ведущее значение имели болезни нервов и периферических ганглиев, функциональные расстройства нервной системы. Также отмечено повышение болезней органов пищеварения (3 ранговое место), болезней костно-мышечной системы и органов кровообращения (4–5 ранги). В формировании заболеваемости органов пищеварения имели болезни гепатобилиарной системы (гепатит, холецистит, холангит), гастрит и дуоденит, язвенная болезнь. В структуре заболеваний органов кровообращения преобладали гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. Оценка апостериорного (реального) риска показала, что формирование общей заболеваемости у мужчин происходило за счет сверхвысокого риска (относительного риска – RR – 3,6) болезней органов кровообращения, высокого риска болезней органов пищеварения, кожи и подкожной клетчатки, костно-мышечной системы (RR 2,8; 2,3; 2,2 соответственно), средней степени риска болезней нервной системы органов чувств (RR 1,8). У женщин повышен риск развития болезней мочеполовой системы (RR 3,6), болезней нервной системы и органов чувств (RR 2,4), органов дыхания (RR 1,8), кожи и подкожной клетчатки (RR 1,8).

По данным медико-психологического обследования, пограничные нервно-психические изменения зарегистрированы у 55,3 % лиц. Неврозы установлены в 16,5 % случаев, неврозоподобные расстройства в 38,8 % случаев. Практически все лица с пограничными психическими расстройствами страдали теми или иными соматическими заболеваниями. При стаже работы с ВХ до 3 лет случаи неврозов не были зарегистрированы. Увеличение стажа работы привело к росту числа неврозоподобных расстройств. У большинства работающих с ВХ зарегистрированы изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Так, более чем у половины обследованных лиц выявлены нарушения ЭКГ. У мужчин патологические сдвиги отмеча-

лись чаще, чем у женщин. Наиболее часто эти изменения развивались по типу нарушения проводимости. У мужчин и женщин, работающих с ВХ, более чем в 6 раз по сравнению с контрольным уровнем, наблюдалась гипертрофия отделов сердца, что может быть связано с повышением у них артериального давления [8].

В работе С.Ф. Шаяхметова с соавт. [10] также указывается на высокую общую заболеваемость при работе с ВХ, которая составила 162,4 случая. В структуре общей заболеваемости (по МКБ-10) отмечен рост заболеваемости нервной системы и органов чувств, кровообращения, пищеварения, костно-мышечной и эндокринной систем. Расчет стажевой нагрузки показал связь с накопленным воздействием ВХ с повышением артериального давления, ишемической болезни сердца, эндокринных нарушений печени. Клиническая картина острых и хронических интоксикаций обусловлена характером поражения стволовых структур мозга. Преимущественное вовлечение в патологический процесс этих отделов связано со способностью ВХ оказывать наркотическое действие.

В экспериментах на животных с хронической интоксикацией ВХ подтверждено поражение гипоталамической области мозга уже на ранних этапах воздействия. Установлено изменение биоэлектрической активности ядер гипоталамуса. Так, длительное воздействие ВХ на кроликов в течение 5 месяцев в концентрациях 9000–10000 мг/м³ по 4 часа каждый день привело через 2–3 месяца к изменению биоэлектрической активности ядер гипоталамуса. При этом наблюдались нарушения кровообращения (брадикардия, аритмия, выпадение сердечных циклов, повышение уровня кровяного давления, замедление линейного кровотока). Воздействие ВХ в течение 15 месяцев на белых крыс и кроликов в концентрации 30–40 мг/м³ вызывало через 20 дней от начала эксперимента изменения ЭКГ. Через 4 недели от начала затравок у животных отмечались изменения биоэлектрической активности гипоталамуса. При изучении влияния ВХ на сердечно-сосудистую систему в экспериментах на животных установлено, что ВХ в концентрации 300 мг/м³ вызывал первоначальную активацию симпатического отдела нервной системы, которая в дальнейшем сменяется усилением парасимпатических влияний. Хроническая интоксикация низкими концентрациями ВХ приводила к нейровегетативной и сердечно-сосудистой дисфункции, проявляющейся первоначально компенсированными нарушениями нейрогуморального

равновесия, а затем нарушением вегетативной регуляции с преобладанием парасимпатических реакций [1]. При хроническом действии ВХ характерными являются изменения психической сферы. Рядом авторов [7] разрабатывалась система профилактики профессиональных отравлений в результате комбинированного воздействия ртути и хлорированных углеводородов. Объектом наблюдения была выбрана группа рабочих крупного химического комплекса Иркутской области. С учетом анализа материалов санитарно-гигиенических исследований были выделены 3 группы технологических цехов, характерных по набору воздействующих веществ и дозовым нагрузкам, из которых были взяты группы рабочих для клинического обследования. I группу составили рабочие, занятые в цехах, где осуществляется процесс получения винилхлорида. II группа – рабочие производства ПВХ. III группа – рабочие, не контактирующие с токсическими веществами. При клинических исследованиях отмечены сдвиги в неврологическом статусе. Во всех трех группах, но преимущественно во второй, на первый план выступают признаки неустойчивости нейроциркуляторных процессов с преобладанием ваготонических и симпатонических реакций, на фоне которых появляются признаки повышенной возбудимости клеток в виде раздражительности, склонности к невропатическим реакциям. Во второй группе также отмечаются изменения корковой нейродинамики, которая характеризуется явлениями астении. Одинаково часто, но только в первых двух группах, встречаются признаки дисфункции вегетососудистой системы.

Показатели биохимических исследований имеют определенную зависимость также от возраста и стажа. В возрасте до 35 и стаже до 10 лет отличий изученных показателей обмена не обнаружено, но уровень β -липопротеидов и липопротеидных комплексов изменялся. В возрасте старше 35 лет и стаже более 10 лет прослеживаются сдвиги в обмене белков. Клинические и лабораторные данные подтверждают, что одностороннее снижение функционального состояния организма у рабочих технологических цехов имеет разную степень выраженности. В монографии [6] подробно рассмотрена профессиональная интоксикация винилхлоридом. Авторы отмечают, что для концентраций ВХ, составляющих десятки миллиграмм на метр кубический, характерно постепенное развитие вегетативной дистонии, в рамках которой выделяются астеновегетативный и периферический сосудисто-нейротрофический синдромы.

Первый из них на начальных этапах имеет парасимпатикотоническую, второй – симпатикотоническую направленность. Результаты исследования высших психических функций у пациентов, контактирующих с ВХ, свидетельствуют о снижении когнитивного функционирования. Выявлены достоверные различия по сравнению с контрольной группой между показателями, характеризующими долговременную память и реципрокную координацию. Для выявления наиболее информативных нейропсихологических показателей (критериев диагностики), для установления начальных признаков когнитивного дефицита этими же авторами был проведен дискриминантный анализ по показателям нейропсихологического тестирования в группах пациентов, работающих в контакте с ВХ, и здоровых пациентов, у которых отсутствовал контакт с нейротоксическими веществами.

Посредством нейропсихологического тестирования авторами данной работы выявлены характер когнитивных нарушений и особенности поражения специфических структур мозга при воздействии винилхлоридом, а также определены нейропсихологические показатели для диагностики ранних признаков нейроинтоксикации винилхлоридом. Таким образом, многочисленными исследованиями показано токсическое влияние винилхлорида на центральную нервную систему. Более подробно критерии диагностики воздействия винилхлорида изложены в Методических рекомендациях [5].

Список литературы

1. Антонюженко В.А. Винилхлоридная болезнь – углеводородный нейротоксикоз. – Горький: Волго-Вятское книжное издательство, 1980. – 183 с.
2. Антонюженко В.А. О профессиональной интоксикации винилхлоридом // Гигиена труда и профзаболевания. – 1968. – № 3. – С. 50–52.
3. Антонюженко В.А. Отдаленные последствия профессиональной интоксикации винилхлоридом // Гигиена труда и профзаболевания. – 1989. – № 2. – С. 39–41.
4. Басалаев А.В., Вазин А.Н., Кочетков А.Г. К патогенезу изменений, возникающих при длительном воздействии винилхлорида // Гигиена труда и профзаболевания. – 1972. – № 2. – С. 24–27.
5. Лахман О.Л., Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Русанова Д.В. Диагностические критерии поражения нервной системы при основных формах профессиональных интоксикаций. Методические рекомендации. – Иркутск, НЦРВХ СО РАМН, 2012. – 32 с.
6. Лахман О.Л., Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Рукавишников В.С. и др. Когнитивные нарушения профессионального токсического генеза: монография / под ред. В.С. Рукавишникова, О.Л. Лахмана. – Иркутск, РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 176 с.
7. Маняшин Ю.А., Потрохов О.И., Белик Г.А., Большедворский В.В. и др. Медицинская профилактика профессиональных интоксикаций в производстве поливинилхлорида //

Медицина труда и промышленная экология. – 1995. – № 8. – С. 25–28.

8. Могилenkova A.A. Воздействие винилхлорида на состояние здоровья работающих в производственных условиях // Профилактическая медицина. – 2011. – Т. 12. – С. 558–571.

9. Филатова В.С., Гронсберг Е.Ш., Радзюкевич Т.М., Резник Н.Д. и др. Гигиеническая оценка условий труда и состояния здоровья рабочих в производстве блочного ПВХ // Гигиена труда и профзаболевания. – 1974. – № 1. – С. 3–5.

10. Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Мешакова Н.М. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников предприятий химической промышленности // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 8. – С. 27–33.

11. Creech J.L., Makk L. Liver disease among polyvinyl chloride production workers // Ann. N. I. Acad. Sci. – 1975. – Vol. 246. – P. 88–94.

6. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Shevchenko O.I., Rukavishnikov V.S. i dr. *Monografiya*. Pod red. V.S. Rukavishnikova, O.L. Lakhmana. Irkutsk, 2013. 176 p.

7. Manyashin Yu.A., Potrokhov O.I., Belik G.A., Bol'shedvorskiy V.V. i dr. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya*. 1995. no. 8. pp. 25–28.

8. Mogilenkova A.A. *Profilakticheskaya meditsina*. 2011. T. 12. pp. 558–571.

9. Filatova V.S., Gronsberg E.Sh., Radzyukevich T.M., Reznik N.D. i dr. *Gigiena truda i profzabolevaniya*. 1974. no. 1. pp. 3–5.

10. Shayakhmetov S.F., D'yakovich M.P., Meshchakova N.M. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2008. no. 8. pp. 27–33.

11. Creech J.L., Makk L. Liver disease among polyvinyl chloride production workers // Ann. N. I. Acad. Sci. 1975. Vol. 246. P. 88–94.

References

1. Antonyuzhenko V.A. – Gor'kiy: Volgo Vyatskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1980. 183 p.

2. Antonyuzhenko V.A. *Gigiena truda i profzabolevaniya*. 1968. no. 3. pp. 50–52.

3. Antonyuzhenko V.A. *Gigiena truda i profzabolevaniy*. 1989. no. 2. pp. 39–41.

4. Basalaev A.V., Vazin A.N., Kochetkov A.G. *Gigiena truda i profzabolevaniya*. 1972. no. 2. pp. 24–27.

5. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Shevchenko O.I., Rusanova D.V. *Metodicheskie rekomendatsii*. Irkutsk, NSRVH SO RAMN, 2012. 32 p.

Рецензенты:

Игнатъева Л.П., д.б.н., профессор, зав. кафедрой коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, Иркутский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Иркутск;

Катаманова Е.В., д.м.н., зам. главного врача по медицинской части клиники, ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН, г. Ангарск.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

УДК 577,175,823:615.03

СЕРТОНИН: БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

¹Шур В.Ю., ¹Самотруева М.А., ¹Мажитова М.В., ¹Тризно Н.Н.,
²Файзиев Р.М., ³Петренко Л.В., ¹Шур Ю.В.

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия»

Минздрав России, Астрахань;

²ФГБОУ ВПО «Калмыцкий государственный университет», Элиста, e-mail: ms1506@mail.ru;

³МУЗ «Городская больница №3», Астрахань, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru

В статье представлен обзор литературных данных, касающихся использования в клинических условиях лекарственной формы серотонина – серотонина адипината – в качестве корректора таких патологических состояний, как функциональная кишечная непроходимость, сосудистая недостаточность и расстройства микроциркуляции, раневой процесс, нарушения иммунного статуса, острые отравления различной этиологии и др. Клиническое применение серотонина оправдано многообразием биологического действия амина, в частности его выраженными цитопротекторным и прорегенераторным эффектами, обусловленными способностью серотонина ингибировать процессы свободно-радикального окисления и регулировать интенсивность внутриклеточного метаболизма. Кроме того, в статье рассматривается концепция синдрома серотониновой недостаточности, основанная на роли серотонина и чувствительных к нему рецепторов в генезе дисфункции гладкой мускулатуры, коррекцию которой предлагается осуществлять экзогенным введением дополнительных доз серотонина в виде лекарственного препарата – серотонина адипината.

Ключевые слова: серотонин, серотониновая недостаточность, цитопroteкция, регенерация

SEROTONIN: BIOLOGICAL PROPERTIES AND PROSPECTS OF CLINICAL APPLICATION

¹Shur V.Y., ¹Samotrueva M.A., ¹Mazhitova M.V., ¹Trizno N.N.,
²Fayziev R.M., ³Petrenko L.V., ¹Shur Y.V.

¹Astrakhan state medical academy, Astrakhan;

²Kalmyk state university, Elista, e-mail: ms1506@mail.ru;

³City hospital № 3, Astrakhan, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru

The article presents a review of literature data concerning the clinical use of the dosage form of serotonin – serotonin adipinat – as proof of the pathological conditions such as functional bowel obstruction, vascular insufficiency and microcirculatory disorders, wound process, disorders of the immune status, acute poisoning of the various etiologies, etc. Clinical application of the serotonin is justified by variety of biological action of the amine, in particular its pronounced cytoprotective and proregenerative effects that stem from the ability of serotonin to inhibit the processes of free radical oxidation and adjust the intensity of intracellular metabolism. In addition, the article discusses the concept of serotonin deficiency syndrome, based on the role of serotonin receptors sensitive to it in the genesis of smooth muscle dysfunction, correction of which is proposed to exogenous administration of additional doses of serotonin in the form of the drug – serotonin adipinat.

Keywords: serotonin, deficiency of serotonin, cytoprotection, regeneration

Серотонин (5-гидрокситриптами), выполняющая функции нейротрансмиттера и тканевого гормона, участвует в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма в норме и при патологии, играя важную роль в поддержании гомеостаза [24]. Характеризуя широкий спектр биологического действия серотонина, следует отметить, что он модулирует процессы высшей нервной деятельности, вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, сосудов, оказывает выраженное влияние на миокард и другие органы и системы организма [22, 29]. Интересен тот факт, что первое сокращение сердца у эмбрионов вызывает серотонин [3].

В процессе онтогенеза одновременно с синтезом серотонина в тканях увеличивается и количество серотониновых ре-

цепторов; происходит их взаимодействие, приводящее к первоначальному сокращению гладкой мускулатуры, первичным проявлениям электрической активности центральной нервной системы (ЦНС) и сердца. Другими словами, без серотонина и серотониновых рецепторов невозможны возникновение и поддержание важнейших функций организма, что позволяет считать серотонин-реактивные структуры «рецепторами жизни», а серотонин – рассматривать в качестве унифицированного триггера для ЦНС, сердца и гладкой мускулатуры у различных видов живых существ [34].

Актуализирует интерес к серотонину и концепция о роли его и чувствительных к нему рецепторов в генезе дисфункции гладкой мускулатуры (ГМ), являющейся составной частью клинического

синдрома серотониновой недостаточности, сформулированной на основании результатов многолетних многоцентровых экспериментальных и клинических исследований [32, 36, 28, 43, 31, 39, 30, 19, 20]. Показательной данная концепция является на примере хирургической патологии, характеризующейся частым развитием в послеоперационном периоде функциональной кишечной непроходимости (ФКН), в основе которой лежат нарушения взаимоотношений между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы. Кроме того, в послеоперационном периоде нередко наблюдается развитие сосудистой недостаточности, сопровождающейся тотальными нарушениями микроциркуляции, приводящими к ухудшению репаративных процессов в повреждённых в ходе оперативных вмешательств тканях [39, 41]. Исходя из этого, применялись лекарственные препараты, действие которых было направлено на восстановление баланса между парасимпатической и симпатической системами; однако коррекции функций достичь удавалось не всегда.

На основании данных литературы и результатов собственных исследований группой авторов было высказано предположение о том, что в основе ФКН и сосудистой недостаточности прежде всего лежит нарушение нормальной сократительной функции ГМ различных систем организма в результате нарушения взаимодействия серотонина с серотониновыми рецепторами [32, 43]. Фактом, подтверждающим данную позицию, являются результаты исследований, проведённых на изолированных отрезках подвздошной кишки кроликов, проявляющих спонтанную сократительную активность. Авторами было выявлено её полное угнетение в результате добавления в питательный раствор кишки антагонистов серотонина, таких как гентамицин, новокаин, папаверин и др. Серотонина адипинат, введенный в питательный раствор на этом фоне, восстанавливал перистальтику отрезка кишечника. Было отмечено также, что увеличение дозы антагонистов серотонина требовало применения большей концентрации амина для её нейтрализации [27].

Согласно предложенной концепции, возникновение дисфункции ГМ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и сосудистом русле у больных в послеоперационном периоде связано с абсолютным или относительным дефицитом серотонина, приводящим к развитию функциональной кишечной непроходимости, сосудистой недостаточности, тканевой гипоксии, возможной несостоятельности швов анастомозов,

перитониту, моно- и полиорганной недостаточности.

Важным для понимания концепции является тот факт, что лекарственные препараты, применяемые в клинической практике до, во время и после операции (анестетики, антибиотики и др.) способны взаимодействовать с серотониновыми рецепторами ГМ, вызывая её дисфункцию. Кроме того, наблюдаемое при утяжелении состояния пациента увеличение концентрации лекарственных веществ, выступающих в роли лигандов, способных связываться с серотониновыми рецепторами ГМ, способствует прогрессированию её дисфункции [39]. Другими словами, воздействие лигандов серотониновых рецепторов обуславливает относительную недостаточность серотонина, которая в обычных условиях жизнедеятельности организма и при нормальном кровообращении в тканях в большинстве случаев компенсируется за счёт его дополнительной продукции энтерохромаффинными клетками ЖКТ и переноса серотонина тромбоцитами к тканям [36]. По мнению авторов концепции, для восстановления нарушенной функции ГМ требуется экзогенное введение дополнительных доз серотонина в виде лекарственного препарата – серотонина адипината, с тем, чтобы «очистить» серотониновые рецепторы от лигандов и тем самым нормализовать в миocyтах биохимические процессы [39].

Применение серотонина адипината способствовало восстановлению нарушенной функции гладкой мускулатуры, причём локализованной не только в желудочно-кишечном тракте, но и в сосудистой системе [14], а также оказывало положительное влияние на сократительную функцию миокарда [29]. Так, внутривенное капельное введение больным различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) раствора серотонина адипината приводило к усилению сократительной активности гипокинетических зон миокарда, что сопровождалось уменьшением конечного систолического объёма, увеличением ударного объёма и возрастанием фракции выброса желудочков. Под действием препарата улучшалась эндогенная вазомоторика в тканях миокарда, особенно в его гипокинетических зонах. Восстановление микроциркуляции в миокарде сопровождалось уменьшением выраженности гипоксии, оптимизацией метаболизма кардиомиоцитов, улучшением их функции и сократительной способности сердца в целом [29, 39, 41].

Обоснованием применения серотонина адипината в послеоперационном периоде у хирургических больных авторы концепции синдрома клинической серотониновой

недостаточности считают также развитие тканевой гипоксии, обусловленной (при сохранении нормальной функции миокарда и системы дыхания) тремя взаимосвязанными факторами: анемией, уменьшением объёма и качества циркулирующей плазмы и нарушениями физиологической функции ГМ (вазоплегия, спазм) микроциркуляторного русла [33, 36]. Введение серотонина адипината приводило к уменьшению исходной тканевой гипоксии, о чём свидетельствовало возрастание уровня внутриклеточного кислорода в среднем более чем на 50 %, который в единичных случаях даже достигал нормальных величин. Устранение или уменьшение тканевой гипоксии при введении серотонина способствовало усилению репаративных процессов в области операционных ран, препятствуя развитию неостаточности анастомозов, моно- и полиорганный недостаточности [13]. Показано также, что повышение на 40 % парциального напряжения кислорода в артериальной крови как у оперированных, так и у неоперированных больных с различными формами патологии, находящихся на режиме искусственной вентиляции лёгких, после внутривенного капельного введения 10 мг серотонина адипината, растворённого в 200–400 мл физиологического раствора в течение 30–60 минут, свидетельствовало об улучшении у них оксигенирующей функции лёгких [41].

Серотонин способствовал устранению сосудистой недостаточности даже в тех случаях, когда другие вазоконстрикторы оказались неэффективными [14, 9, 39]. Особо следует отметить, что серотонин адипинат нормализовал функцию ГМ как у больных с локальными нарушениями деятельности вегетативной нервной системы (различные виды ваготомий), так и с их региональными проявлениями (травматический разрыв спинного мозга). Это, по-видимому, обусловлено тем, что серотонин, воздействуя непосредственно на серотониновые рецепторы, локализованные в миоцитах ГМ, не оказывает влияния на рецепторный аппарат вегетативной нервной системы [7, 26].

Положительное воздействие на ГМ сосудистой системы и кишечника, достигаемое устранением абсолютной или относительной серотониновой недостаточности путём введения серотонина адипината, приводило к значительному улучшению состояния больных с ФКН и проявлениями нарушений микроциркуляции при шоке и таких локальных расстройств кровообращения, как «диабетическая стопа», язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ишемия миокарда [39].

Введение серотонина адипината эффективно устраняло дисфункцию ГМ ЖКТ, наблюдавшуюся при острых отравлениях психотропными и фосфорорганическими соединениями, являющимися антагонистами серотонина, при этом летальность больных снижалась более чем в 2 раза, по сравнению с показателями в контрольных группах [19, 14, 9, 41]. Эффективная стимуляция пропульсивной функции кишечника серотонином адипинатом послужила основанием для его использования в комплексе методов энтеральной детоксикации при острых отравлениях. Комплексное использование кишечного лаважа, энтеросорбции и фармакологической стимуляции кишечника серотонином обеспечивало 99–100 % результативность разрешения пареза кишечника и повышение темпа очищения ЖКТ от токсикантов, сопровождалось снижением частоты рецидивов интоксикации при тяжёлом отравлении барбитуратами и их профилактикой при других лекарственных осложнениях [18].

Установлено, что независимо от того, чем вызвана дисфункция ГМ, введение серотонина нормализует преобразование биохимической энергии ГМ, не имеющей гемоглобина, в электрическую и механическую. Восстановление автоматизма и сократительной активности ГМ под действием серотонина свидетельствует о том, что фармако-биохимические процессы, происходящие в миоцитах, в основном связаны с серотониновыми структурами, а не с кислородозависимыми системами [30].

Понимание генеза дисфункции ГМ позволило авторам уточнить классификацию гипоксических состояний, разделив циркуляторную гипоксию на гипоксию, определяемую дисфункцией сердечной мышцы, и гипоксию, обусловленную дисфункцией ГМ сосудистого русла [40].

Высокоэффективное действие серотонина адипината у больных с различными заболеваниями объясняется тем, что он начинает восстанавливать нарушенную функцию ГМ организма непосредственно во время его введения [7]. Это обусловлено тем, что в здоровом организме постоянно происходят периодические сокращения – расслабления ГМ микроциркуляторного русла, необходимые для поддержания нормального тканевого обмена. В литературе они получили различные названия, такие как эндогенная вазомоторика, вазомоторная активность, перистальтика сосудов, миогенная регуляция тонуса микрососудов. Эндогенная вазомоторика сохраняется при денервации, но угнетается различными химическими веществами, при этом

серотонина адипинат приводит к нормализации её состояния [41].

В норме концентрация серотонина в крови колеблется в широких пределах – от 20 до 300 мкг/л [21]. При возрастной и патологической деградации серотониновых рецепторов ГМ, количество циркулирующего в крови серотонина становится недостаточным для поддержания функции ГМ в рамках физиологических параметров. В стареющем организме также развивается относительная серотониновая недостаточность. В связи с этим было высказано предположение о том, что в основе возрастной, а также диабетической ангиопатии лежат не только морфологические нарушения интимы сосудов, но и нарушения микроциркуляции, вызванные серотониновой недостаточностью. Последняя определяется не снижением абсолютного количества серотонина в крови, а относительным уменьшением воздействия амина на серотониновые рецепторы ГМ, деградировавшие в результате многолетнего воздействия различных лигандов (например, свободного гемоглобина, образующегося при постоянном физиологическом эритродиерезе, а также других физиологических и патологических метаболитов). Деградация серотониновых рецепторов приводит к дисфункции ГМ как в целом организме, так и в отдельных его органах и тканях [41].

Поскольку серотонина адипинат эффективно устраняет дисфункцию ГМ большого количества миоцитов у больных с ФКН и/или у больных с сосудистой недостаточностью, было предложено использовать его с целью коррекции локальных нарушений микроциркуляции. Для этого больным с диабетической и возрастной ангиопатией, у которых в результате локального нарушения микроциркуляции возникла зона гипоксии и некроза тканей пальцев и/или стопы, внутривенно вводили серотонина адипинат со скоростью 5–10 мг/ч. Проведение 7–10 внутривенных инфузий серотонина адипината у 70% больных с данной патологией приводило к выраженному улучшению периферического кровообращения, одновременно повышая на 50–60%, а в некоторых случаях даже полностью нормализуя показатель транскутанного напряжения кислорода [41].

В свете рассматриваемой «серотониновой» теории развития многих заболеваний особый интерес представляют результаты исследований, проведенных Николаевым С.Б. с соавторами, изучавших состояние внутрисосудистой гемодинамики, локальной микроциркуляции, а также иммунного статуса у больных с критической

ишемией нижних конечностей (КИНК) и выяснявших возможность их коррекции включением в схему традиционной терапии серотонина адипината в сочетании с мексикором [23]. Известно, что КИНК характеризуется развитием системной воспалительной реакции (СВР), проявления которой связаны с гипоксией значительной массы мышечной ткани, способствующей повышению свёртываемости крови, развитию выраженных метаболических нарушений и усилению выработки нейтрофилов как основных эффекторов воспаления [1]. Повреждённые ткани вызывают ещё большую иммунологическую перестройку, приводящую к развитию СВР, замыкающую, таким образом, порочный круг патогенеза КИНК [11]. У больных КИНК на фоне активации процессов ПОЛ и снижения активности фермента антиоксидантной защиты каталазы наблюдалось развитие иммунодефицита, а повышение сорбционных свойств эритроцитов могло способствовать прогрессированию патологических изменений на местном уровне, индуцированных гипоксией за счёт усиления нарушения микроциркуляции [12].

С помощью метода лазерной доплеровской флуометрии у больных КИНК авторами отмечено достоверное уменьшение показателя $M_{исх}$, характеризующего состояние микроциркуляции до проведения окклюзионной пробы. Во время проведения данной пробы этот показатель ещё больше снижался. Отмечалось снижение резерва кровотока более чем в 2 раза, при этом время достижения максимального значения показателя микроциркуляции удлинялось в 3,3 раза, свидетельствуя о развитии патологии микроциркуляторного русла, обусловленной стазом и застоем в капиллярах в условиях КИНК [23].

Важно отметить, что у пациентов с КИНК выявлены также выраженные нарушения цитокинового статуса, проявляющиеся в значительном повышении в плазме крови таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- α и IFN- γ . На фоне традиционной терапии у больных сохранялись нарушения как микроциркуляции вазоплегического характера, так и дисбаланс показателей, характеризующих цитокиновый статус. Статистически достоверно уменьшались лишь концентрации TNF- α , IL-6, IL-8, однако и они не достигали уровня здоровых лиц. В группе больных, получавших сочетанное лечение серотонином адипинатом и мексикором, отмечалось достоверное увеличение исходного, окклюзионного и максимального показателей микроциркуляции. Но в отличие от группы с традиционной терапией

у этой категории больных наблюдалось значительное увеличение резервного кровотока и уменьшение времени достижения пиковых значений в пост-окклюзионный период. Выявленные изменения отражали процесс восстановления нарушенного в условиях КИНК физиологического механизма вазомоторики под воздействием серотонина адипината и мексикора. Результатом улучшения микроциркуляции в лимитирующей нижней конечности при лечении серотонином адипинатом и мексикором явилось увеличение транскутанного напряжения кислорода на стопе на 223 % [23].

В группе больных, получавших сочетанное лечение серотонином адипинатом и мексикором, наблюдалась также нормализация уровней TNF- α , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10 и достоверно уменьшалась концентрация IFN- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β [6]. Лазаренко В.А. с соавторами отметили, что сочетанное применение серотонина адипината и мексикора в терапии больных КИНК атеросклеротического генеза позволило нормализовать 14 из изученных ими 25 иммунологических показателей (CD3, CD4, CD22, CD16, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-4, IL-10, IgG, ЦИК, C3, C1-ингибитор, ФРН) и значимо скорректировать остальные 9 (CD8, CD95, IFN- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , C4, фактор Н, индекс активности фагоцитов ИАФ). При этом авторами наблюдалось снижение интенсивности процессов ПОЛ и повышение активности каталазы у исследуемой категории лиц [12].

Устранение или уменьшение проявлений тканевой гипоксии путём введения серотонина адипината способствует улучшению репаративных процессов в поверхностных ранах и язвах [13, 31, 39, 42, 17]. Внутримышечное введение серотонина в сочетании с местным применением α -токоферола и фотодинамической терапии с фотодитазинном способствовало очищению огнестрельных ран от раневого детрита и микробной обсеменённости, ускоряло переход от альтеративной фазы раневого процесса к фазе репарации и, благодаря этому, сокращало сроки заживления ран в 2–3 раза [2]. Данный факт был подтвержден экспериментально: отмечена выраженная ранозаживляющая активность серотонина адипината при его внутрибрюшинном введении животным с использованием моделей ушитой полнослойной линейной раны кожи и лапаротомной раны передней брюшной стенки, особенно в сочетании с NO-терапией раны, показаны высокие структурные и механические свойства рубцов, образовавшихся в результате использования данной методики лечения [45].

В последнее десятилетие в патогенезе раневого процесса важная роль отводится свободно-радикальным реакциям (СРР). В наибольшей степени их негативное влияние реализуется в первую стадию заживления ран, замедляя физиологический процесс тканевой репарации. При этом отмечается снижение активности антиоксидантных систем защиты в результате повреждающего действия свободных радикалов и метаболических нарушений, являющихся следствием тканевой гипоксии. В связи с этим несомненный интерес представляет использование в качестве корректоров нарушений местного и общего гомеостаза, наблюдаемых при раневом процессе и приводящих к замедлению тканевой репарации, не только различных экзогенных ингибиторов СРР, но и их сочетание с различными биологически активными веществами, в частности с серотонином, обладающим свойствами антиоксиданта [45, 46, 17].

Установлено, что коррекция местного и общего гомеостаза свободно-радикальных реакций, играющих важную роль в патогенезе раневого процесса, при использовании сочетаний серотонина и мексидола с NO-терапией ран в раннем послеоперационном периоде оказывает противовоспалительное и прорегенеративное действие, способствуя оптимизации продукции активных форм кислорода (АФК) и оксида азота фагоцитами крови, улучшая показатели микроциркуляции, что приводит к ускорению заживления асептических ран и уменьшению развития гнойно-септических осложнений у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости [16]. Покрытие плоскостных асептических ран сразу после их формирования β -гемостопаном-5 с последующим парентеральным введением серотонина адипината и облучением NO-содержащими газовыми потоками, на основании тензиометрических и морфологических данных, способствует более быстрому переходу раневого процесса в сторону рубцевания, вызывает формирование более прочного (в 2,5–6 раз) рубца, уменьшает признаки воспаления и проявления микроциркуляторных нарушений [17].

Высокая эффективность лечения огнестрельных ран с помощью серотонина адипината была также доказана экспериментально (на белых крысах): введение в раневую канал салфеток из диальдегидцеллюлозы (ДАЦ) с его раствором и внутримышечные инъекции 0,5 мл 0,1 % раствора серотонина адипината приводили к нормализации показателей микроциркуляции, амплитуды и частоты вазомоторики [2]. Полученные данные позволили автору

сделать вывод о том, что внутримышечное введение серотонина дважды в сутки на протяжении первых 3-х дней после ранения способствует нормализации микроциркуляторных нарушений в мягких тканях огнестрельных ран в более короткие сроки, по сравнению с местным лечением ран салфеткой ДАЦ с серотонином. Местное лечение огнестрельных ран с использованием салфеток ДАЦ с серотонином и α -токоферолом вызывало эффективное ингибирование процессов ПОЛ в гомогенатах тканей, изъятых из области раневого канала. Однако если при местном использовании серотонина через сутки после начала лечения торможение реакций ПОЛ усиливалось в 2 раза, α -токоферола – в 4,5 раза, то в случае применения внутримышечных инъекций серотонина адипината – реакции ПОЛ ингибировались более, чем в 5 раз, по сравнению с животными контрольной группы. В данной работе было показано, что изучаемые лекарственные средства при их местном использовании снижают уровень функциональной активности фагоцитов крови у крыс с огнестрельными ранениями. Из сравниваемых выше методик лечения внутримышечное введение серотонина адипината оказалось наиболее предпочтительным, обеспечивая самое выраженное положительное воздействие на активность фагоцитов периферической крови экспериментальных животных на ранних стадиях воспаления, что имеет весьма важное значение для регуляции процесса заживления ран [2].

По мнению В.В. Захарова с соавторами, для создания более физиологических условий течения воспалительных репаративных процессов в послеоперационных ранах целесообразно повысить концентрацию эндогенного серотонина и уменьшить уровень продуктов ПОЛ. При этом данную задачу нельзя решить простым введением экзогенного серотонина в рану, так как это вызывает резкую боль, чрезмерно выраженную сосудистую реакцию и экссудацию с последующим нарушением синтеза коллагена. Всех этих осложнений можно избежать за счёт применения стимуляторов обмена серотонина, в частности ингибиторов МАО. Анализируя эти сведения, можно сделать вывод, что для предупреждения и устранения процессов перекисного повреждения клеток в ходе развития раневого процесса целесообразно наряду с антиоксидантами использовать и избирательные ингибиторы МАО [8].

Механизмы положительного влияния серотонина на раневую процесс обусловлены, по мнению Ширинского В.Г., его участием в регуляции тонуса сосудов, восстановлении нарушений функции ГМ, нейрорегу-

ляторных реакциях, влиянием на синтез эндогенного NO и выраженной антиоксидантной активностью, что в совокупности лежит в основе стимуляции репаративной регенерации [45]. Помимо воздействия на сосудистый тонус и микроциркуляцию, серотонин способен стимулировать пролиферацию фибробластов и гладкомышечных волокон [2].

Несомненный интерес представляют результаты исследований, проведённых на собаках Горпинич А.Б. с соавторами. После произведённой лапаротомии, перед пережатием на 30 минут печёчно-двенадцатиперстной связки эластичным кишечным жомом животным внутривенно вводили раствор серотонина адипината, после устранения окклюзии тот же препарат вводили повторно. Брюшную полость затем послойно ушивали наглухо. Спустя сутки из печени брали материал для морфологического исследования. У контрольных животных, не получавших препарат, были обнаружены дистрофия и некроз гепатоцитов. В группе животных, у которых пережатие связки сочетали с введением серотонина адипината, при морфологическом исследовании видимых нарушений структуры печёчной ткани не было выявлено. Это обусловлено, по мнению авторов тем, что первоначально серотонин «очищал» серотониновые рецепторы, повышая их ёмкость, а при повторном введении вытеснял из них накопившиеся лиганды и тем самым восстанавливал «чувствительность» серотониновых рецепторов к эндогенным концентрациям серотонина, устранял дисфункцию ГМ, нормализовал вазомотию, региональный кровоток и тканевый обмен [5].

Положительное влияние серотонина на тканевый обмен объясняется его способностью индуцировать синтез эндогенной цистинин- β -синтазы, обеспечивающей торможение процессов образования активных форм кислорода [49], угнетать активность клеточных лизосомальных гидролаз [10], ингибировать апоптоз за счёт экспрессии внеклеточной регулируемой киназы $\frac{1}{2}$, киназы пируват-дегидрогеназы и увеличения трансмембранного потенциала митохондрий [48], нормализовать матричную активность хроматина [4], увеличивать интенсивность фосфорилирования суммарных гистонов в повреждённых клетках [25], стимулировать синтез РНК [44] и ДНК в регенерирующих тканях [47], а также оказывать и другие цитопротекторные эффекты.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что серотонин обладает многогранным, но до конца не изученным спектром биологического действия. В связи

с этим представляется целесообразным дальнейшее изучение свойств данного ами-на с целью расширения возможностей его применения в арсенале средств современной медицины.

Список литературы

1. Андрейчук К.А. Применение перфторана для кор-рекции системной воспалительной реакции при критиче-ской ишемии нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 23 с.
2. Ахмедов Б.А. Оптимизация методов лечения ране-ных с огнестрельными переломами костей конечностей: ав-тореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2010. – 46 с.
3. Блаттнер Р., Классен Х., Денерг Х., Деринг А. Экс-перименты на изолированных органах. – М.: Мир, 1983. – 186 с.
4. Блюм Я.Б., Исламова Л.И., Цудзевич Б.А., Кучерен-ко Н.Е. Биогенез хроматина в условиях облучения и защи-ты серотонином // Структура и генетическое значение бел-ков хроматина эукариот. – Киев: Наукова Думка, 1985. – С. 100–112.
5. Горпинич А.Б., Симоненков А.П., Должиков А.А. и др. Способ коррекции ишемического поражения печени в условиях её обескровливания // Патент России 2134576 от 11.03.1998.
6. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Систем-ное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, № 4. – С. 9–21.
7. Затолокин В.Д., Горпинич А.Б., Симоненков А.П. и др. Профилактика и лечение постваготомических нару-шений моторно-эвакуаторной функции желудка // Тезисы докл. 8-го Всеросс. съезда хирургов. – Краснодар, 1995. – С. 98–99.
8. Захаров В.В., Мамедов Л.А., Мещерякова С.А. и др. Взаимосвязь серотонина и продуктов липопероксидации в процессе заживления ран в эксперименте // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1989. – № 6. – С. 690–693.
9. Ильяшенко К.К., Маткевич В.А., Симоненков А.П. и др. Применение серотонина адипината в комплексной те-рапии нарушений гемодинамики при острых отравлениях психо-фармакологическими препаратами // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 6. – С. 36–38.
10. Кобылянский Л.Н. Влияние серотонина на лизо-сомальный аппарат клеток печени и активность гидролаз в крови при тяжёлой механической травме // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1982. – № 8. – С. 30–33.
11. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, № 3. – С. 14–19.
12. Лазаренко В.А., Николаев С.Б., Быстрова Н.А., Ко-нопля А.И. Коррекция иммуно-метаболических нарушений у больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза // Человек и его здоровье. – 2010. – № 2. – С. 77–83.
13. Лазаренко В.А., Симоненков А.П., Лазарев Е.В. Концепция применения серотонина у больных облитериру-ющим атеросклерозом сосудов нижних конечностей в ста-дии «критической ишемии» // Актуальные проблемы меди-цины и фармации. – Курск, 2001. – С. 307–309.
14. Лужников Е.А., Маткевич В.А., Савина А.С. и др. Влияние серотонина адипината на сердечно-сосудистую систему у больных с нарушениями кровообращения при острых отравлениях психофармакологическими препара-тами // Реаниматология на рубеже XXI века. – М., 1996. – С. 303–305.
15. Лупальцов В.И., Хаджиев О.Ч., Сенников И.А., Ягнюк А.И. Серотонин, как эндогенный фактор регуля-ции моторно-эвакуаторной функции гастро-дуоденального комплекса у больных с перфоративной язвой // Сб. научн. тр. сотрудников КМАПО им. П.Л. Шупика. – Киев, 2001. – С. 338–343.
16. Луцевич О.Э., Ширинский В.Г., Толстых М.П. и др. Регуляция свободнорадикальных реакций в раневом процес-се. Актуальные проблемы неотложной помощи в практиче-ском здравоохранении // Сб. научн. работ. – Мытищи, УПЦ «Талант», 2006. – Т.ХІІ. – С. 89–94.
17. Мамонтов П.Г. Сравнительная оценка методов сти-муляции заживления плоскостных асептических ран (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.
18. Маткевич В.А. Энтеральная детоксикация организ-ма при острых пероральных отравлениях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 49 с.
19. Маткевич В.А., Симоненков А.П., Остапенко Ю.Н. и др. Применение серотонина адипината при острых пе-роральных отравлениях // Анестезиология и реаниматоло-гия. – 1995. – № 3. – С. 16–20.
20. Маткевич В.А., Симоненков А.П., Савина А.С. и др. Применение серотонина адипината при тяжелых отравле-ниях препаратами группы опия // Человек и лекарство: тезисы докл. IV Росс. нац. конгр. – М., 8–12 апреля 1997. – С. 82.
21. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследова-ния в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
22. Молодцова Г.Ф., Лоскутова Л.В. Полушарные осо-бенности вовлечения серотонина в процесс обработки зна-чимой и малозначимой информации у крыс // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1996. – Т.121, № 3. – С. 279–281.
23. Николаев С.Б., Лазаренко В.А., Быстрова Н.А., Ко-нопля А.И. Фармакологическая коррекция нарушений ло-кальной внутрисосудистой гемодинамики, микроциркуля-ции и иммунного статуса у больных критической ишемией нижних конечностей // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 4. – С. 63–69.
24. Николаева А.А., Королёва С.В., Ашмарин И.П. До-фамин – серотонин – соматостатин: изучение взаимодей-ствий в этой системе обещает новые перспективы в теории и практике // Экспер. и клин. фармакология. – 2009. – Т.72, № 2. – С. 60–64.
25. Остапец Н.Н., Блюм Я.Б., Асламова Л.И. и др. Ин-тенсивность фосфорилирования индивидуальных гистонов после воздействия облучения и серотонина в синхронизи-рованных циклогексимидом in vivo гепатоцитах // Доклады АН УССР. Серия Б (Геология, химические и биологические науки). – 1986. – № 10. – С. 64–67.
26. Острейков И.Ф., Ильин А.В., Контакевич М.М. Об-щая анестезия и инфузионно-трансфузионная терапия при оперативных вмешательствах в позднем периоде травматиче-ской болезни спинного мозга у детей // Детская хирург-ия. – 2000. – № 5. – С. 15–17.
27. Симоненков А.П. Функциональная кишечная не-проходимость, диссеминированное внутрисосудистое свёр-тывание крови и симптомокомплекс, возникающий при отравлении психотропными препаратами, как клиническое проявление серотониновой недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 38 с.
28. Симоненков А.П. Аргументы в пользу уточнения классификации гипоксических состояний // Бюллетень экс-периментальной биологии и медицины. – 1999. – № 2. – С. 146–151.
29. Симоненков А.П., Ключев В.М., Ардашев В.Н. и др. Применение серотонина адипината для улучшения со-кратительной активности гипокинетических зон миокарда // Военно-медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 31–35.
30. Симоненков А.П., Ключев В.М. Синдром серотони-новой недостаточности. – М.: Изд-во Бином, 2013. – 96 с.
31. Симоненков А.П., Лазаренко В.А., Лазарев Е.В. и др. Новая концепция терапии критической ишемии ниж-них конечностей атеросклеротического генеза // Бюлл. Вос-

точно-Сибирского научн. центра СО РАМН. – 2001. – Т.3, № 17. – С. 101–104.

32. Симоненков А.П., Ступин В.А., Фёдоров А.В. Способ лечения послеоперационного пареза кишечника // Авторское свидетельство № 1319856 СССР. Открытия, изобретения, 1987, № 24. Приоритет от 27.02. 1985.

33. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Фёдоров А.В. и др. Механизм эндогенной вазомоторики и гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла // Вестник РАМН. – 1994. – № 6. – С. 11–15.

34. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Фёдоров А.В. и др. Являются ли серотониновые рецепторы «рецепторами жизни»? // Вестник РАМН. – 1995. – № 6. – С. 27–30.

35. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д. Общность клинических проявлений синдрома серотониновой недостаточности и интоксикационного синдрома // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1997. – № 6. – С. 604–613.

36. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д. Является ли хроническая серотониновая недостаточность основой диабетической и возрастной ангиопатии? // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1997. – № 1. – С. 103–110.

37. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д. О единстве тканевой гипоксии и шока // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 6. – С. 73–76.

38. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Клюжев В.М. и др. Способ улучшения сократительной функции миокарда у больных с ишемической болезнью сердца // Патент России 2200551 от 20.03.2002.

39. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 76–80.

40. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Клюжев В.М. и др. Уточнение классификации гипоксических состояний // Вестник РАМН. – 2004. – № 1. – С. 46–48.

41. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Клюжев В.М., Ардашев В.Н. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 1. – С. 53–57.

42. Толстых М.П., Будневский С.В., Гаджиев А.И. и др. Теоретическое обоснование применения серотонина в клинической практике // Альманах клинической медицины. Актуальные вопросы экстренной хирургии. – М., 2006. – Т. XI. – С. 133–138.

43. Фёдоров В.Д., Симоненков А.П. Концепция клинического применения серотонина адипината при лечении хирургических больных // Вестник хирургии. – 1998. – № 3. – С. 15–19.

44. Цудзевич Б.А. Влияние активаторов накопления цАМФ на отдельные этапы экспрессии генома в клетках при остром лучевом поражении организма. Сообщение 3. Сравнительное изучение свойств РНК, синтезированной в системе изолированных ядер клеток печени и селезенки облучённых крыс и животных, которым перед облучением вводили серотонин // Радиобиология. – 1982 – Т. XXII. – Вып.3. – С. 379–383.

45. Ширинский В.Г. Стимуляция заживления и профилактики гнойных осложнений послеоперационных ран передней брюшной стенки в неотложной абдоминальной хирургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 44 с.

46. Ширинский В.Г., Любичкий О.Б., Ильина С.Е. и др. Антиоксидантные свойства серотонина адипината, пролонгина, мексидола и их комбинации в экстренной хирургии // Актуальные вопросы экстренной хирургии: альманах клинической медицины. – М., 2006. – Т. XI. – С. 170–172.

47. Balasubramanian S., Paulose C.S. Induction of DNA synthesis in primary cultures of rat hepatocytes by serotonin: possible involvement of serotonin S2 receptor // Hepatology. – 1998. Vol. 27, № 1. – P. 62–66.

48. Liu Y., Tian H., Yan X. et al. Serotonin inhibits of pulmonary artery smooth muscle cells through 5-HT2A receptors

involved in the pulmonary artery remodeling of pulmonary artery hypertension // Exp. Lung Res. – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 70–79.

49. Talaei F., Bouma H.R., Van der Graaf A.C. et al. Serotonin and dopamine protect from hypothermia/rewarming damage through the CBS/H2S pathway // Plos. One. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. 56–68.

References

1. Andrejchuk K.A. The use of perfloran for correction of systemic inflammatory reaction in critical ischemia of the lower extremities: avtoref. diss. of the candidate of medical sciences [Primenenie perflorana dlja korrekcii sistemoj vospalitel'noj reakcii pri kriticheskoj ishemii nizhnih konechnostej: avtoref. diss.... kand. med. nauk]. Sankt-Peterburg, 2007. 23 p.

2. Ahmedov B.A. Optimization of methods of treatment of the wounded with a gunshot fractures of extremity bones: avtoref. diss. of doctor of medical sciences [Optimizacija metodov lechenija ranenyyh s ognestrel'nymi perelomami kostej konechnostej: avtoref. diss.... dokt. med. nauk]. Sankt-Peterburg, 2010. 46 p.

3. Blattner R., Klassen H., Denert H., Dering A. Experiments on isolated organs [Jeksperimenty na izolirovannyh organah]. Moscow: Mir, 1983. 186 p.

4. Bljum Ja.B., Islamova L.I., Cudzevich B.A., Kucherenko N.E. Structure and genetic importance of proteins of chromatin eukaryotes [Struktura i geneticheskoe znachenie belkov hromatina jeukariot]. Kiev: Naukova Dumka, 1985. pp. 100–112.

5. Gorpnich A.B., Simonenkov A.P., Dolzhikov A.A. et al. Method of correction of ischemic damage the liver in the conditions of her bleeding [Sposob korrekcii ishemicheskogo porazhenija pecheni v uslovijah ejo obeskovlivaniya]. Patent na izobretenie [Patent for invention] no. 2134576 or 11.03.1998.

6. Gusev E.Ju., Chereshev V.A., Jurchenko L.N. Cytokines and inflammation [Citokiny i vospalenie]. 2007. Vol. 6, no. 4. pp. 9–21.

7. Zatolokin V.D., Gorpnich A.B., Simonenkov A.P. et al. Abstracts of the 8-th all-Russia Congress of surgeons [Tezisy dokladov 8-go Vserossijskogo s'ezda hirurogov]. Krasnodar, 1995. pp. 98–99.

8. Zaharov V.V., Mamedov L.A., Meshherjakova S.A. et al. Bulletin of experimental biology and medicine [Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny]. 1989. no 6. pp. 690–693.

9. Il'jashenko K.K., Matkevich V.A., Simonenkov A.P. et al. Anesthesiology and resuscitation [Anestezilogija i reanimatologija]. 1998. no 6. pp. 36–38.

10. Kobyljanskij L.N. Bulletin of experimental biology and medicine [Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny]. 1982. no 8. pp. 30–33.

11. Kulikova A.N. Cytokines and inflammation [Citokiny i vospalenie]. 2007. Vol.6, no 3. pp. 14–19.

12. Lazarenko V.A., Nikolaev S.B., Bystrova N.A., Konopljaja A.I. Kurs scientific and practical Bulletin of the «People and health» [Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»]. 2010. no 2. pp. 77–83.

13. Lazarenko V.A., Simonenkov A.P., Lazarev E.V. «Actual problems of medicine and pharmacy» [Aktual'nye problemy mediciny i farmacii]. Kursk, 2001. pp. 307–309.

14. Luzhnikov E.A., Matkevich V.A., Savina A.S. et al. «Critical care medicine at the turn of the 21st century» [Reanimatologija na rubezhe 21 veka]. Moscow, 1996. pp. 303–305.

15. Lupalcov V.I., Hadzhiev O.Ch., Sennikov I.A., Jag-njuk A.I. Collection of scientific works of employees of KMAPE named. P.L. Shupik [Sbornik nauchnyh trudov sotrudnikov KMAPO im. P.L. Shupika]. Kiev, 2001. pp. 338–343.

16. Lucevich O.Je., Shirinskij V.G., Tolstyh M.P. et al. Regulation of free radical reactions in wound process. Pressing problems of emergency assistance in practical health / Coll. Scientific works [Reguljacija svobodnorodikal'nyh reakcij v ranevom processe. Aktual'nye problemy neotlozhnoj pomoshhi v praktiches-

kom zdravoohranienii // Sb. Nauchnyh rabot]. – Mytishhi, UPC «Talent», 2006. Vol. XII. pp. 89–94.

17. Mamontov P.G. Comparative evaluation of methods of stimulation of healing plane aseptic wound (experimental study): avtoref. diss. of the candidate of medical sciences [Sравnitel'naja ocenka metodov stimuljatsii zazhivlenija ploskostnyh asepticheskikh ran (jeksperimental'noe issledovanie): avtoref. diss... kand. med. nauk]. Moscow, 2009. 24 p.

18. Matkevich V.A. Jenteral'naja detoksikacija organizma pri ostryh peroral'nyh otravlenijah: avtoref. diss... dokt. med. nauk [Enteric detoxification in acute oral poisoning: avtoref. diss. of the doctor of medical sciences]. Moscow, 2013. 49 p.

19. Matkevich V.A., Simonenkov A.P., Ostapenko Ju.N. et al. Anesthesiology and resuscitation [Anesteziologija i reanimatologija]. 1995. no 3. pp. 16–20.

20. Matkevich V.A., Simonenkov A.P., Savina A.S. et al. Abstracts of the 4th Russian national Congress «Man and medicine» [Tezisy dokladov IV Rossijskogo nacional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo»]. Moscow, 8–12 April 1997. pp. 82.

21. Menshikov V.V. Laboratory methods of investigation in the clinic [Laboratornye metody issledovanija v klinike]. Moscow: Medicine, 1987. 368 p.

22. Molodcova G.F., Loskutova L.V. Bulletin of experimental biology and medicine [Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny]. 1996. Vol. 121, no 3. pp. 279–281.

23. Nikolaev S.B., Lazarenko V.A., Bystrova N.A., Kono-plja A.I. Basic research [Fundamental'nye issledovanija]. 2010. no 4. pp. 63–69.

24. Nikolaeva A.A., Koroljova S.V., Ashmarin I.P. Experimental and clinical pharmacology [Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija]. 2009. Vol. 72, no 2. pp. 60–64.

25. Ostapenko N.N., Bljum Ja.B., Aslamova L.I. et al. Reports of as USSR. Series B (Geology, chemical and biological sciences) [Doklady AN USSR. Serija B (Geologija, himicheskie i biologicheskie nauki)]. 1986. no 10. pp. 64–67.

26. Ostrejkov I.F., Il'in A.V., Kontakevich M.M. Pediatric surgery [Detskaja hirurgija]. 2000. no 5. pp. 15–17.

27. Simonenkov A.P. Functional intestinal obstruction, disseminated intravascular coagulation, and a syndrome that occurs in the poisoning of psychotropic drugs as a clinical manifestation of serotonin deficiency: avtoref. diss. of the doctor of medical sciences [Funkcional'naja kischechnaja neprohodimost', disseminirovannoe vnutrisosudistoe svjortyvanie krovi i simptomokompleks, voznikajushhij pri otravlenii psichotropnymi preparatami, kak klinicheskoe projavlenie serotoninovoj nedostatochnosti: avtoref. diss... dokt. med. nauk]. Moscow, 1992. 38 p.

28. Simonenkov A.P. Bulletin of experimental biology and medicine [Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny]. 1999. no 2. pp. 146–151.

29. Simonenkov A.P., Kljuzhev V.M., Ardashev V.N. et al. Military-medical journal [Voenno-meditsinskij zhurnal]. 2002. no 1. pp. 31–35.

30. Simonenkov A.P., Kljuzhev V.M. Syndrome serotonin deficiency [Sindrom serotoninovoj nedostatochnosti]. Moscow: izd-vo Binom, 2013. 96 p.

31. Simonenkov A.P., Lazarenko V.A., Lazarev E.V. et al. Bulletin of the East-Siberian scientific centre of SD of RAMS [Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN]. 2001. Vol. 3, no 17. pp. 101–104.

32. Simonenkov A.P., Stupin V.A., Fjodorov A.V. The method of treatment of postoperative PA-Reza bowel. Copyright certificate no. 1319856 the USSR. Discoveries, inventions, 1987, no. 24. The priority of 27.02. 1985 [Sposob lechenija posleoperacionnogo pareza kischechnika. Avtorskoe svidetel'stvo no. 1319856 SSSR. Ot-krytija, izobretenija, 1987, no. 24. Prioritet ot 27.02. 1985].

33. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D., Fjodorov A.V. et al. Bulletin of RAMS [Vestnik RAMN]. 1994. no 6. pp. 11–15.

34. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D., Fjodorov A.V. et al. Bulletin of RAMS [Vestnik RAMN]. 1995. no 6. pp. 27–30.

35. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D. Bulletin of experimental biology and medicine [Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny]. 1997. no 6. pp. C. 604–613.

36. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D. Bulletin of experimental biology and medicine [Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny]. 1997. no 1. pp. 103–110.

37. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D. Anesthesiology and resuscitation [Anesteziologija i reanimatologija]. 2002. no 6. pp. 73–76.

38. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D., Kljuzhev V.M. et al. A way to improve the contractile function of the myocardium in patients with coronary heart disease. Patent RU 2200551 20.03.2003. [Sposob uluchshenija sokratitel'noj funkcii miokarda u bol'nyh s ishemicheskoj bolezn'ju serdca].

39. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D. Surgery [Hirurgija]. 2003. no 3. pp. 76–80.

40. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D., Kljuzhev V.M. et al. Bulletin of RAMS [Vestnik RAMN]. 2004. no 1. pp. 46–48.

41. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D., Kljuzhev V.M., Ardashev V.N. Bulletin of intensive care [Vestnik intensivnoj terapii]. 2005. no 1. pp. 53–57.

42. Tolstyh M.P., Budnevskij S.V., Gadzhiev A.I. et al. Almanac of clinical medicine. Actual problems of emergency surgery [Al'manah klinicheskoy mediciny. Aktual'nye voprosy jekstrennoj hirurgii]. Moscow, 2006. Vol. XI. pp. 133–138.

43. Fjodorov V.D., Simonenkov A.P. Bulletin of surgery [Vestnik hirurgii]. 1998. no 3. pp. 15–19.

44. Cudzevich B.A. Radiobiology [Radiobiologija]. 1982 Vol. XXII, no 3. pp. 379–383.

45. Shirinskij V.G. Stimulation of healing and prophylaxis of purulent complications of surgical wounds of the anterior abdominal wall in urgent abdominal surgery: avtoref. diss. of doctor of medical sciences [Stimuljacija zazhivlenija i profilaktika gnojnyh oslozhnenij posle-operacionnyh ran perednej brjushnoj stenki v neotlozhnoj abdominal'noj hirurgii: avtoref. diss... dokt. med. nauk]. Moscow, 2007. 44 p.

46. Shirinskij V.G., Ljubickij O.B., Il'ina S.E. et al. Almanac of clinical medicine. Actual problems of emergency surgery [Al'manah klinicheskoy mediciny. Aktual'nye voprosy jekstrennoj hirurgii]. Moscow, 2006. Vol. XI. pp. 170–172.

47. Balasubramanian S., Paulose C.S. Hepatology. 1998. Vol. 27, no 1. pp. 62–66.

48. Liu Y, Tian H., Yan X. et al. Exp. Lung Res. 2013. Vol. 39, no 2. pp. 70–79.

49. Talaei F., Bouma H.R., Van der Graaf A.C. et al. Plos. One. 2011. Vol. 6, no 7. pp. 56–68.

Рецензенты:

Горст В.Р., д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань;

Курьянова Е.В., д.б.н., доцент, профессор кафедры физиологии и морфологии человека и животных, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.

(<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	KN	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 одномоментно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;
- сведения об авторах;
- копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);
- сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо **обязательно** (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

- копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подписи 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 мыслей или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

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 – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

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 heart 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.], 2005/2007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.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.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения – хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы – (не) информативны, избыточны.

Рисунки – приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата

Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключение составляют не переводимые на английский язык наименования фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГОУ ВПО...», «Национальный исследовательский...» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название**. В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:

Taganrogskiy Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по

объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», 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=hdac5rtdkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(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 uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'no 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 vrozozhdeniyu: 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. Николяямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:

1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по e-mail: edition@rae.ru.

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

Для физических лиц – 1150 рублей

Для юридических лиц – 1850 рублей

Для иностранных ученых – 1850 рублей

ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	Сч. №	40702810956000004029
	БИК	046311649
	к/с	30101810500000000649
Банк получателя Отделение № 8622 Сбербанк России, г. Саратов		

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.