

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 7 2014
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 5
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 08.08.2014

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. 28,88.
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 Гаджихамедов Н.Э. (Дагестан)

Физико-математические науки

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

Экономические науки

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

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 7 2014
Part 5
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)
Zaretskiy A.D. (Krasnodar)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)
Shukin O.S. (Voronezh)

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Physical and mathematical sciences

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

Foreign members of an editorial board

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

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИТА <i>Агарков Н.М., Фролов М.В., Афанасова Е.П., Будник И.В., Луценко В.Д., Снопков В.Н.</i>	885
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИНІРОВ ПРИ РЕСТАВРАЦИИ ПЕРЕДНЕЙ ГРУППЫ ЗУБОВ <i>Алешина Н.Ф., Попова А.Н., Питерская Н.В., Крайнов С.В., Чаплиева Е.М.</i>	890
ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ИНВАЛИДНОСТИ ПО БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ СРЕДИ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ – АЛАНИЯ <i>Аликова З.Р., Бериева Л.М., Гатагонова Т.М., Бадоева З.А.</i>	894
ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ НА ОБЪЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ДНЕВНЫХ СТАЦИОНАРАХ <i>Аликова З.Р., Гетиגעжева А.З., Аликова Т.Т., Козырева Ф.У.</i>	899
НОВОЕ В ИЗУЧЕНИИ ПРОЦЕССОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ <i>Баицук В.В.</i>	903
ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО СТАТУСА КАК ФАКТОРА СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА <i>Баицук В.В.</i>	907
БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПАЗИЯ НА ФОНЕ МИКРОАСПИРАЦИИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ <i>Брыксина Е.Ю.</i>	911
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ У УМЕРШИХ ЛИЦ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЁЗ НА ФОНЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ НАРКОМАНИИ <i>Быхалов Л.С.</i>	916
ОПЫТ ПЕРИТУМОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ – ТИМОЗИНА-А1 ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IIВ-IIIВ СТАДИИ <i>Владимирова Л.Ю., Подзорова Н.А., Златник Е.Ю., Загора Г.И., Бахтин А.В., Мягкова В.С.</i>	921
ГИСТО-, ЦИТО- И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СФИНКТЕРНОГО АППАРАТА ШЕЙКИ МАТКИ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС <i>Григорьева Ю.В.</i>	927
СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИЙ ИНВАРИАНТ УДЕРЖАНИЯ РАВНОВЕСИЯ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ <i>Давыдов О.Д., Монтиле А.И., Марчук Ю.В., Монтиле А.А.</i>	931
ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ <i>Дзебисова Ф.С., Бораева Т.Т., Матвеева У.В., Хетагурова Ю.Ю., Туаева Л.С.</i>	940

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНФЕКЦИЕЙ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> <i>Елохина Е.В., Скальский С.В., Костенко М.Б.</i>	945
ПОДХОДЫ К ВВЕДЕНИЮ НОВЫХ УСЛУГ В ОБЛАСТИ АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЫ <i>Жабоева С.Л., Полев А.В., Прощаев К.И., Ильницкий А.Н.</i>	950
СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МУЛЬТИЦЕНТРОВЫХ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ <i>Зайцева М.А., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Скобелев Д.О., Чечеватова О.Ю., Пикалова Л.В.</i>	955
ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ НАРКОМАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ <i>Ковалев И.А., Шаркова В.А., Шиванова А.Ю., Кругляк С.П.</i>	960
СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЗВЕНЬЕВ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ <i>Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Шевченко А.Н., Швырев Д.А., Селезнев С.Г., Фаенсон А.В., Гончаров С.И., Погорелова Ю.А.</i>	964
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА В УСЛОВИЯХ КОМПРЕССИИ НЕРВНОГО СТВОЛА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОНОФОРЕЗА С ИРУКСОЛОМ <i>Колосова Е.Р., Липатов В.А., Привалова И.Л., Затолокина М.А., Гамазинов И.Н., Яковлева Е.Ю., Кукушкин А.Г.</i>	971
СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ И ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА <i>Конюченко Е.А., Ульянов В.Ю., Пучиньян Д.М., Норкин И.А., Дроздова Г.А.</i>	974
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ <i>Кузнецова Т.Ю.</i>	980
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Лоскутова К.С., Кириллина М.П., Иннокентьева А.С., Никитюк Д.Б., Непомнящих Л.М.</i>	983
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР ИНФЕКЦИЯМИ <i>Любошенко Т.М.</i>	988
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКОЗОВ СТОП У РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА <i>Мамедов К.А.</i>	993
КОНЦЕПЦИЯ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРА ПО ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ «МАЛЕНЬКАЯ МАМА» НА БАЗЕ СПБ ГБУЗ «РОДИЛЬНЫЙ ДОМ № 10» (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ) <i>Михайлин Е.С., Иванова Л.А.</i>	997

ОКАЗАНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В КРУПНОМ ГОРОДЕ <i>Мухаметзянов А.М., Шарафутдинова Н.Х., Зиганишин М.М.</i>	1002
НОВОЕ В ИЗУЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ГЕСТОЗОВ <i>Павлова Т.В., Селиванова А.В., Сырцева И.С., Сумин С.А., Петрухин В.А.</i>	1006
КРОВЬ КАК ТАРГЕТНАЯ СИСТЕМА ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ <i>Павлова Т.В., Башук В.В., Процаев К.И., Башук И.П.</i>	1010
АНТИТЕЛА К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ПРОГЕСТЕРОНУ И ЭСТРАДИОЛУ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО <i>Поленок Е.Г., Глушков А.Н., Титов В.А., Костянко М.В.</i>	1016
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE И MYCOPLASMA PNEUMONIAE: ДИАГНОСТИКА, РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА И ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ <i>Ружайжа М.С., Незабудкин С.Н., Коростовцев Д.С., Медведев Д.С.</i>	1020
НОВОЕ В ИЗУЧЕНИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ГЕСТОЗАХ <i>Селиванова А.В., Павлова Т.В., Сырцева И.С., Сумин С.А., Петрухин В.А.</i>	1025
ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ STARHYLOCOCCUS AUREUS <i>Тимохина Т.Х., Губин Д.Г., Паромова Я.И., Николенко М.В.</i>	1029
ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТЕЙ РАБОТНИЦ ПРОИЗВОДСТВ СТРОИТЕЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ <i>Хайруллина Л.Р., Юсупова Н.З., Хакимова Р.Ф., Даутов Ф.Ф.</i>	1034
ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ <i>Цветовская Г.А., Чикова Е.Д., Кох Н.В., Морозов В.В., Ковалёва Е.В., Лифшиц Г.И.</i>	1039
БАКТЕРИИ РОДА LERTOTRICHIA В МИКРОБИОМЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗУБОДЕСНЕВЫХ КАРМАНОВ ПРИ ПАРОДОНТИТАХ <i>Шаповаленко Е.С., Антонова А.А., Стрельникова Н.В.</i>	1044
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ SPECKLE TRACKING КОРОТКООСЕВЫХ ПОЗИЦИЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ДИАГНОСТИКЕ ПОСТИНФАРКТНЫХ ОЧАГОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА <i>Швец Д.А., Поветкин С.В.</i>	1048
МОРФОЛОГИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ КРЫС ПРИ КОРРЕКЦИИ РАННЕГО ПОСТКОМПРЕССИОННОГО ПЕРИОДА СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛЕНИЯ ПЕРФТОРАНОМ <i>Шугаева К.Я., Османова А.А., Магомедов М.А., Магомедов Х.М.</i>	1054
СИНДРОМЫ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БОЛЕЙ У ШКОЛЬНИКОВ СИБИРИ С СИНКОПАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ <i>Эверт Л.С., Реушева С.В., Зайцева О.И., Паничева Е.С., Терещенко С.Ю., Горбачева Н.Н.</i>	1060

ПРОБЛЕМА ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЯ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ
СОВРЕМЕННОГО РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА

Юрова И.Ю., Андриянова Е.А., Федорова Л.М., Масляков В.В.1065

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИСАХАРИДНОГО
КОМПЛЕКСА ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Якушева Е.Н., Сычев И.А., Кириченко Е.Е., Щулькин А.В.1070

ЭФФЕКТ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА
НА CD8-ПОЗИТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ялалетдинова Л.Р., Ястребова С.А., Сергеева В.Е.1075

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ1080

CONTENTS

Medical sciences

INFORMATIONAL SYSTEM FOR DIAGNOSIS, PREDICTION AND TREATMENT OF ENDOMETRITIS <i>Agarkov N.M., Frolov M.V., Afanasova E.P., Budnik I.V., Lutsenko V.D., Snopkov V.N.</i>	885
EFFECTIVENESS OF USING VENEERS IN RESTORATION THE FRONT GROUP OF TEETH <i>Aleshina N.F., Popova A.N., Piterskaya N.V., Kraynov S.V., Chaplieva E.M.</i>	890
FEATURES PREVALENCE AND DISABILITY ON BRONCHIAL ASTHMA AMONG THE RURAL POPULATION OF THE REPUBLIC NORTH OSSETIA-ALANIA <i>Alikova Z.R., Berieva L.M., Gatagonova T.M., Badoeva Z.A.</i>	894
THE INFLUENCE OF MORBIDITY ON THE AMOUNT OF MEDICAL CARE IN DAY CARE HOSPITALS <i>Alikova Z.R., Getigzheva A.Z., Alikova T.T., Kozyreva F.U.</i>	899
THE NEW IN RESEARCH OF PREMATURE AGING OF CARDIOVASKULAR SYSTEM <i>Bashuk V.V.</i>	903
THE ALTERATION OF INTERLEUKIN STATUS AS A FACTOR OF ORGANISM AGING <i>Bashuk V.V.</i>	907
BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AGAINST MICRO-ASPIRATION OF GASTRIC CONTENTS: COURSE SPECIFICS AND OUTCOMES <i>Bryksina E.Y.</i>	911
CHARACTERISTICS PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LUNGS OF DECEASED PERSONS WHEN TO INFECTION HIV/TB BACKGROUND INJECTING DRUG USERS <i>Bykhalov L.S.</i>	916
EXPERIENCE OF PERITUMORAL APPLICATION OF RECOMBINANT HYBRID PROTEIN OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA-THYMOSIN-ALPHA1 IN STAGE IIB-IIIB LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER <i>Vladimirova L.Y., Podzorova N.A., Zlatnik E.Y., Zakora G.I., Bakhtin A.V., Myagkova V.S.</i>	921
HISTOLOGICAL, CYTOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION IN RATTY UTERUS SPHINCTER <i>Grigoryeva Y.V.</i>	927
STABILOMETRIC INVARIANT EQUILIBRIUM IN NORMAL AND PATHOLOGY <i>Davydov O.D., Montile A.I., Marchuk Y.V., Montile A.A.</i>	931
QUESTIONS PATHOGENESIS, DIAGNOSTICUM AND TREATMENT CELIAC DISEASE <i>Dzebisova F.S., Boraeva T.T., Matveeva U.V., Khetagurova Y.Y., Tuaeva L.S.</i>	940

CLINICAL-PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO IMPROVEMENT OF ERADICATION THERAPY OF PATIENTS WITH PEPTIC ULCER ASSOCIATED WITH INFECTION <i>HELICOBACTER PYLORI</i> <i>Elokhina E.V., Skalskiy S.V., Kostenko M.B.</i>	945
APPROACHES TO THE IMPLEMENTATION OF NEW SERVICES IN THE SPHERE OF AGE-PROOF MEDICINE <i>Zhaboeva S.L., Polev A.V., Praschaev K.I., Ilnitskiy A.N.</i>	950
QUALITY MANAGEMENT OF MULTI-SITE PRECLINICAL STUDIES <i>Zaytseva M.A., Bonitenko E.Y., Ivanov M.B., Skobelev D.O., Chechevatova O.Y., Pikalova L.V.</i>	955
CYTOKINE SPECTRUM OF HIV-PATIENTS ON DIFFERENT STAGES OF OPIOID ADDICTION <i>Kovalev I.A., Sharkova V.A., Shivanova A.Y., Kruglyak S.P.</i>	960
STATUS OF CERTAIN LINKS OF HORMONAL HOMEOSTASIS IN PATIENTS HAVING PROSTATE CANCER <i>Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Shevchenko A.N., Shvyrev D.A., Seleznev S.G., Faenson A.V., Goncharov S.I., Pogorelova Y.A.</i>	964
MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF NERVOUS-MUSCULAR APPARATUS AFTER COMPRESSION OF NERVOUS INJURY ON THE BACKGROUND OF APPLICATION PHONOPHORESIS WITH IROXAL <i>Kolosova E.R., Lipatov V.A., Privalova I.L., Zatolokina M.A., Gamazinov I.N., Yakovleva E.Y., Kukushkin A.G.</i>	971
COMPARATIVE ANALYSIS OF CONTENT NEUROSPECIFIC PROTEINS AND CYTOKINES IN SERUM OF THE PATIENTS IN THE ACUTE AND EARLY PERIODS TRAUMATIC SPINAL CORD DISEASES <i>Konyuchenko E.A., Ulyanov V.Y., Puchinyan D.M., Norkin I.A., Drozdova G.A.</i>	974
GENETIC FEATURES OF THE ISCHEMIC STROKE IN VARIOUS ETHNIC GROUPS LIVING IN THE TERRITORY OF THE REPUBLIC OF MORDOVIA <i>Kuznetsova T.Y.</i>	980
IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS OF THE PRIMARY NEUROENDOCRINE BREAST CANCER <i>Loskutova K.S., Kirillina M.P., Innokenteva A.S., Nikityuk D.B., Nepomnyaschikh L.M.</i>	983
COMPARATIVE EVALUATION CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH CYTOMEGALOVIRUS AND CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTIONS <i>Lyuboshenko T.M.</i>	988
OPTIMIZATION OF TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT TEENAGERS IN AZERBAIJAN <i>Mamedov K.A.</i>	993
CONCEPT OF DEVELOPMENT OF THE CENTRE FOR MANAGEMENT OF PREGNANCY AND DELIVERY IN MINORS «LITTLE MOTHER» BASED IN SPGBUZ «MATERNITY HOSPITAL № 10» (ST. PETERSBURG) <i>Mikhaylin E.S., Ivanova L.A.</i>	997

MERGENCY MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH ACUTE DISORDER OF CEREBRAL CIRCULATION IN A LARGE CITY <i>Mukhametzyanov A.M., Sharafutdinova N.K., Ziganshin M.M.</i>	1002
NEW IN THE STUDY OF HEAVY GESTOSIS <i>Pavlova T.V., Selivanova A.V., Syrtseva I.S., Sumin S.A., Petrukhin V.A.</i>	1006
BLOOD AS A TARGET SYSTEM OF AGING <i>Pavlova T.V., Bashuk V.V., Proschaev K.I., Bashuk I.P.</i>	1010
ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, PROGESTERONE AND ESTRADIOL MEN AND WOMEN WITH LUNG CANCER <i>Polenok E.G., Glushkov A.N., Titov V.A., Kostyanko M.V.</i>	1016
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE AND MYCOPLASMA PNEUMONIAE: THEIR DIAGNOSING AND INFLUENCE ON WHEEZING DEVELOPMENT AND BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION <i>Rukuyzha M.S., Nezabudkin S.N., Korostovtsev D.S., Medvedev D.S.</i>	1020
NEW IN LEARNING PERINATAL PATHOLOGY IN SEVERE GESTOSIS <i>Selivanova A.V., Pavlova T.V., Syrtseva I.S., Sumin S.A., Petrukhin V.A.</i>	1025
CHRONOBIOLOGY OF PROLIFERATION AND HEMOLYTIC ACTIVITY IN STAPHYLOCOCCUS AUREUS <i>Timokhina T.K., Gubin D.G., Paromova Y.I., Nikolenko M.V.</i>	1029
RISK FACTORS AND CLINICAL FEATURES OF ALLERGIC DISEASES OF CHILDREN BUILDING MATERIALS PRODUCTION WORKERS <i>Khayrullina L.R., Yusupova N.Z., Khakimova R.F., Dautov F.F.</i>	1034
THE VALUE OF MOLECULAR-GENETIC METHODS OF DIAGNOSTICS IN THE PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE <i>Tsvetovskaya G.A., Chikova E.D., Kokh N.V., Morozov V.V., Kovaleva E.V., Lifshits G.I.</i>	1039
BACTERIA OF THE GENUS LEPTOTRICHIA IN THE MICROBIOME OF PATHOLOGICAL PERIODONTAL POCKETS IN PERIODONTITIS <i>Shapovalenko E.S., Antonova A.A., Strelnikova N.V.</i>	1044
SUPPLEMENTARY RESOURCES OF SPECKLE TRACKING FOR SHORT-AXIS POSITION OF THE LEFT VENTRICLE OF HEART BY THE DIAGNOSTICS OF POSTINFARCTION FOCAL MYOCARDIAL CHANGES <i>Shvets D.A., Povetkin S.V.</i>	1048
MORPHOLOGY OF THE LYMPH NODES OF RATS AT EARLY CORRECTION POST COMPRESSION LONG PERIOD IN CRUSH – SYNDROME BY PERFTORANE <i>Shugaeva K.Y., Osmanova A.A., Magomedov M.A., Magomedov K.M.</i>	1054
RECURRENT PAIN SYNDROMES IN SCHOOLCHILDREN SIBERIA WITH SYNCOPAL STATES <i>Evert L.S., Reusheva S.V., Zaytseva O.I., Panicheva E.S., Tereschenko S.Y., Gorbacheva N.N.</i>	1060
THE PROBLEM OF HEALTH SAVING AMONG RURAL POPULATION OF MODERN RUSSIAN SOCIETY <i>Yurova I.Y., Andriyanova E.A., Fyodorova L.M., Maslyakov V.V.</i>	1065

STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF POLYSACCHARIDE
COMPLEX FLOWERS OF TANSY

Yakusheva E.N., Sychev I.A., Kirichenko E.E., Schulkin A.V.1070

CHORIONIC GONADOTROPIN EFFECT ON THE STRUCTURES
OF THYMUS EXPRESSING CD8

Yalaletdinova L.R., Yastrebova S.A., Sergeeva V.E.1075

RULES FOR AUTHORS.....1080

УДК 614.8:078.351(46 + 782.54) + 231/.44 + 072

**ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИТА****Агарков Н.М., Фролов М.В., Афанасова Е.П., Будник И.В.,
Луценко В.Д., Снопков В.Н.***ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет», Курск, e-mail: Nikiti4007@mail.ru*

Для совершенствования диагностики, лечения и прогнозирования эндометрита разработана и апробирована на 128 больных эндометритом информационная система, представленная подсистемами ЗППП, демографических показателей, медико-экономических стандартов, текущей оценки характеристик качества медицинской помощи, ретроспективного контроля качества медицинской помощи больным эндометритом, анализа временных рядов и математического прогнозирования, выработки рекомендаций. Клинические испытания автоматизированной системы поддержки принятия решений врача, осуществляющего ведение больных эндометритом, показали ее результативность и приемлемое качество формируемых рекомендаций. Использование информационной системы существенно сокращает время на составление плана обследования и лечения больных эндометритом, позволило уменьшить число случаев с низкими показателями качества медицинской помощи на 25,4%, снизить время на оценку его уровня и обеспечить прогнозирование репродуктивных осложнений.

Ключевые слова: информационные системы, эндометрит, прогнозирование эндометрита**INFORMATIONAL SYSTEM FOR DIAGNOSIS,
PREDICTION AND TREATMENT OF ENDOMETRITIS****Agarkov N.M., Frolov M.V., Afanasova E.P., Budnik I.V., Lutsenko V.D., Snopkov V.N.***FGBOU VPO «South-West state university», Kursk, e-mail: Nikiti4007@mail.ru*

To improve diagnosis, treatment and prognosis of endometritis informational system was developed and it tested 128 patients with endometritis. It provided subsystems STDs, demographics, medical and economic standards, the current assessment of quality characteristics of medical care, a retrospective quality control of medical care to patients with endometritis, analysis of time series and mathematical forecasting, production of recommendations. Clinical research of the automated decision-making support system, treating the patients endometritis, showed its results and good quality of recommendations made. The use of informational system significantly reduces the time for planning the survey and treatment of endometritis, helped to reduce the number of low indicators of quality of care by 25,4%, reduced time to evaluate its level and provided forecasting of reproductive complications.

Keywords: informational systems, endometrit, prediction of endometrit

Внедрение в клиническую практику различных специалистов информационных технологий позволяет существенно повысить качество принимаемых решений при ведении пациентов [2, 4, 5, 8, 10]. Компьютерные системы в современных условиях активно реализуются не только для диагностики общей соматической патологии, но и в специализированной медицинской службе для выявления и прогнозирования соответствующих заболеваний [1, 7, 9]. Однако при лечении и диагностике больных эндометритом различной этиологии практически не применяются средства интеллектуальной поддержки, что, на наш взгляд, снижает качество оказания специализированной медицинской помощи и не позволяет учесть ассоциации с этиологическими агентами и, в частности, с заболеваниями, передающимися половым путём (ЗППП), выявляемыми у женщин. ЗППП, согласно литературным данным, при эндометрите встречаются в 71,4% случаев и более часто при других воспалительных заболеваниях органов малого таза [3, 6]. Компьютерное моделирование воздействия ЗППП на рас-

пространенность острого и хронического эндометрита демонстрирует тесную связь с частотой хламидиоза, уреаплазмоза и гарднереллёза у женщин [6]. При эндометрите среди ЗППП достоверно чаще встречаются микстинфекции, хламидии и гонококки [7].

Цель настоящей работы – совершенствование лечебно-диагностического процесса при эндометрите и улучшение деятельности врача-гинеколога посредством созданной нами компьютерной системы, общая структура и взаимодействие отдельных подсистем представлены на рис. 1.

В данной системе информация о новых случаях выявленных ЗППП у больных эндометритом вводится в подсистему ЗППП. Информация формируется по годам и представляется в виде интенсивных величин в расчете на 100 000 женского населения. Данные об исходах беременности и родов, здоровье новорожденных и случаях смертности детей в антенатальном периоде, после родов поступают в систему через подсистему демографических показателей. После соответствующей обработки

исходная информация переводится в интенсивные демографические показатели.

Интегрирование информации, содержащейся в подсистемах ЗППП больных эндометритом и демографических показателей, и включение в работу подсистемы анализа временных рядов и математического прогнозирования приводит к построению различных графиков динамики

и таблиц показателей временных рядов ЗППП среди женского населения, математических моделей для прогнозирования демографических показателей. Подсистема анализа временных рядов и математического прогнозирования с помощью соответствующего программного обеспечения выполняет отбор адекватных прогностических моделей.

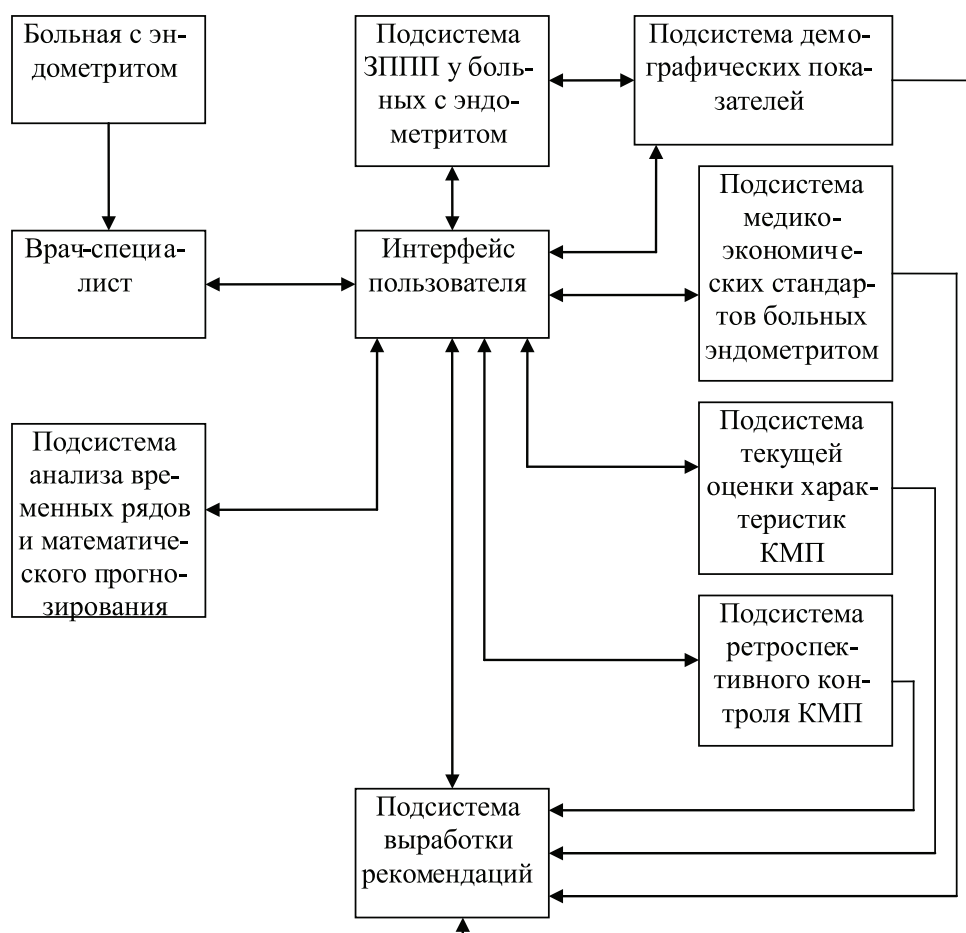


Рис. 1. Структурная схема системы поддержки принятия решений специалиста, осуществляющего ведение больных эндометритом

Связующим звеном как указанных подсистем, так и подсистемы медико-экономических стандартов больных эндометритом, подсистем текущей оценки характеристик и ретроспективного контроля качества медицинской помощи (КМП), выработки рекомендаций для пользователя служит интерфейс пользователя.

Программа медико-экономических стандартов больных эндометритом содержит перечень минимально необходимого объема диагностических, лечебных процедур и манипуляций, выполняемых в отношении пациентов, а также критерии результативности оказанных услуг после

их завершения. Подсистема помогает формировать электронный план обследования и лечения больных эндометритом. Оперативно же влиять на лечебно-диагностический процесс до его завершения врачу позволяет подсистема текущей оценки характеристик качества специализированной медицинской помощи.

Программное обеспечение подсистемы ретроспективного анализа включает электронный вариант карты экспертной оценки завершенных случаев лечения больных эндометритом. Функционирование подсистемы осуществляется в соответствии с разработанным нами алгоритмом текущей

и ретроспективной оценки качества медицинской помощи при эндометрите (рис. 2) и предусматривает последовательное определение интегрального показателя, уровня диагностических мероприятий, заключительного диагноза, лечебных мероприятий, исходов заболевания, рекомендаций по дальнейшему

лечению и профилактике, качества оформления медицинской документации, экспертизы временной нетрудоспособности, соблюдения прав больной. Отдельно проводится также анализ и определение среднего балла видов деятельности, входящих в структуру диагностических и лечебных мероприятий.

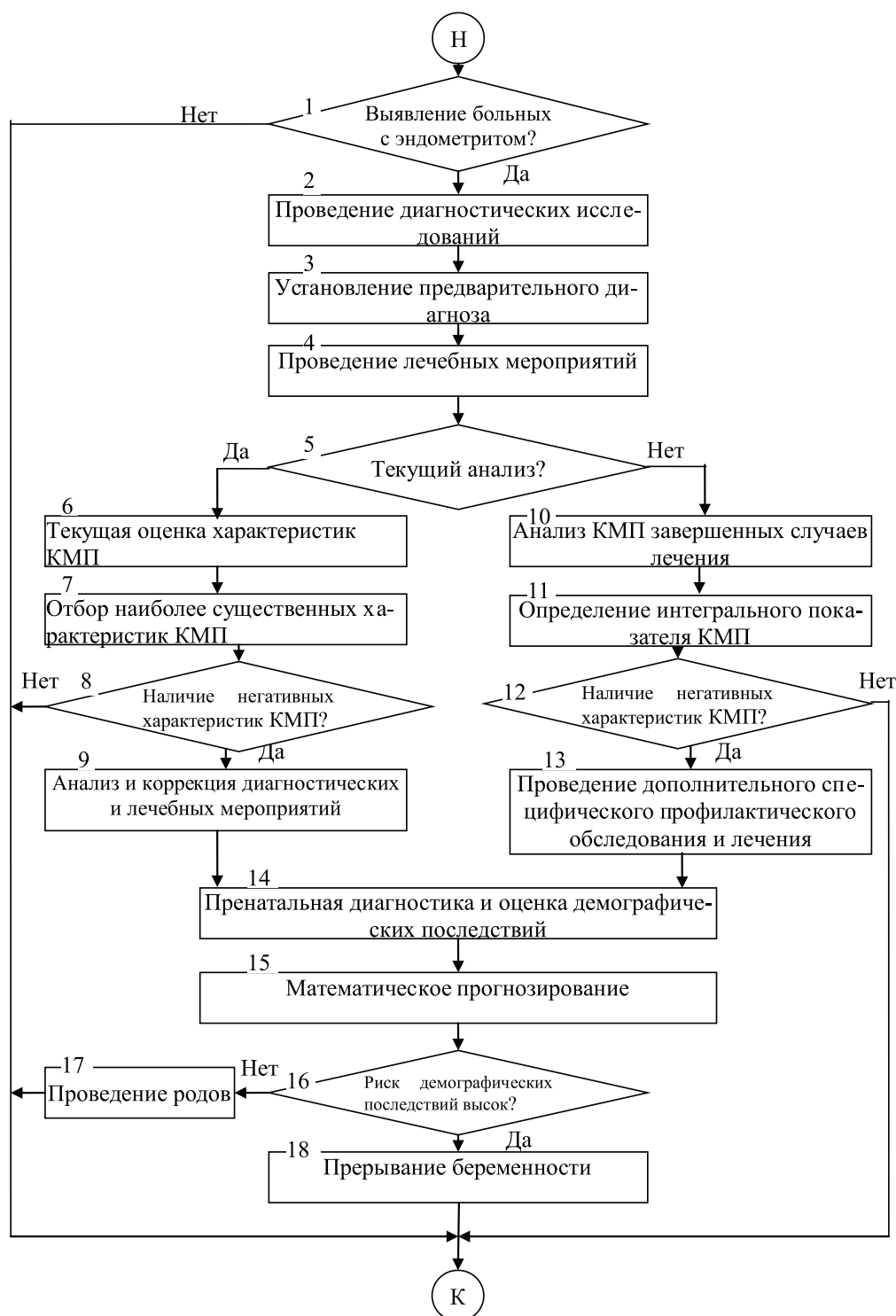


Рис. 2. Алгоритм текущей и ретроспективной оценки качества медицинской помощи больным с эндометритом

На основании информации, поступающей из рассмотренных подсистем в подсистему выработки рекомендаций, формируются соответствующие заключения, которые оцениваются специалистом и принимается лечебное или управленческое решение по рациональному ведению больных эндометритом.

Проведенные на 128 больных эндометритом клинические испытания автоматизированной системы поддержки принятия решений врача, осуществляющего ведение больных эндометритом, показали ее результативность и приемлемое качество формируемых рекомендаций по принятию управленческих решений для сотрудников специализированной акушерско-гинекологической службы.

Компьютерная система имеет практическое значение в ежедневной деятельности врачебного персонала, осуществляющего лечебно-диагностический процесс больных эндометритом, так как предоставляет пользователю в соответствии со стандартами лечения по конкретному пациенту необходимый для выполнения перечень диагностических и лечебных воздействий. Подсистема медико-экономических стандартов, реализующая данную информацию, сокращает время на составление плана обследования и лечения больных эндометритом с $12,6 \pm 1,3$ до $2,7 \pm 0,8$ мин. При этом одновременно повышается число больных, в отношении которых будут в полном объеме проведены указанные в соответствующем плане терапевтические и диагностические мероприятия. Исключается возможность формирования неполноценных планов обследования и лечения больных эндометритом, возрастает адекватность контроля их выполнения и качество оказываемых медицинских услуг.

В зависимости от стадии заболевания, вида ЗППП, имеющих в анамнезе демографических последствий, система предлагает также перечень превентивных видов помощи и сроки, в которые их необходимо выполнить.

Использование компьютерной системы поддержки принятия решений врачом-гинекологом при ведении больных эндометритом позволяет в соответствии с разработанными алгоритмами и системой критериев качества медицинской помощи в текущем режиме определять характеристики качества специализированной медицинской помощи, анализ которых выявляет низкие значения критериев. Это служит ориентиром для специалиста по принятию необходимых действий, направленных на коррекцию лечебно-диагностического процесса до его завершения и тем самым устраняются негативные последствия и повышается качество

предоставляемых медицинских услуг. Реализация такой процедуры позволила уменьшить за 2012 г. число случаев с низкими показателями качества медицинской помощи на 25,4%, что может повлиять на снижение неблагоприятных исходов беременности и родов у больных с эндометритом.

Автоматизированная система обеспечивает компьютерный суммарный и дифференцированный по отдельным составляющим анализ качества медицинской помощи больным эндометритом завершенных случаев лечения. В автоматическом режиме выделяются списки больных с низким интегральным показателем качества диагностики и лечения и виды деятельности, имеющие низкие величины и, следовательно, повлиявшие на ненадлежащее качество предоставленных медицинских услуг. В связи с этим достигается сокращение времени оценки уровня качества медицинской помощи. При традиционном расчете интегрального показателя и среднего балла по отдельным видам деятельности затрачивается $6,8 \pm 0,8$ минуты, тогда как при компьютерном варианте – $2,2 \pm 0,3$ минуты ($P < 0,001$). В результате повысилось число случаев лечения больных эндометритом, подвергнутых экспертной оценке на 13,2%. За 2012–2013 гг. доля случаев госпитализации, не прошедших внутриведомственную экспертизу в предусмотренные нормативными документами сроки, в течение 10 дней уменьшилась на 28,9%.

Наличие в компьютерной системе поддержки принятия решений подсистем ЗППП у женщин с эндометритом и демографических показателей привело к созданию на городском уровне мониторинга ЗППП женщин и демографических показателей с расчетом показателей временных рядов и визуализацией информации в виде различных трендов. Компьютерной системой выданы рекомендации по увеличению закупок диагностических систем для выявления урогенитального кандидоза и гарднереллеза, частота которых, по данным мониторинга, в десятки раз возросла за последние годы. Для дерматовенерологической и акушерско-гинекологической служб предложено повысить процент охвата беременных скрининговыми обследованиями на урогенитальный кандидоз и гарднереллез на ранних сроках беременности.

В связи с увеличением частоты осложненных родов акушерско-гинекологической службе также рекомендовано предусмотреть изменение материально-технического обеспечения.

Прогнозирование репродуктивных осложнений обеспечивает заблаговременное

планирование необходимого объема родовспомогательных мероприятий. Выполнение прогнозирования демографических показателей позволяет осуществлять упреждающее проведение лечебно-профилактических мероприятий среди женщин, больных или имевших в анамнезе ЗППП. Дерматовенерологическая и акушерско-гинекологическая службы с учетом результатов прогнозирования получают возможность в антенатальном периоде провести специфические профилактические и лечебные мероприятия.

Возможность прогнозирования демографических последствий обеспечивает оптимальное пребывание больных с эндометритом в специализированном стационаре. Поэтому сокращение сроков госпитализации в стационаре и диспансере даже на 1 день, исходя из 1000 прошедших больных и стоимости 1 койко-дня, равного в дерматовенерологической и акушерско-гинекологической службах 2240 и 2750 рублей в Курске в 2012 г., приведет к экономическому эффекту в размере 2822000–2950000 рублей в год.

Таким образом, эффективность разработанной компьютерной системы поддержки принятия решений специалиста, выполняющего ведение больных эндометритом, определяется тем, что она обеспечивает синтез математических моделей для прогнозирования демографических процессов, обладающих высокой вероятностью безошибочного прогноза. Система позволила создать множество адекватных прогностических моделей, верификация которых подтвердила высокое качество и практическое значение. Кроме того, достигается рационализация лечебно-диагностического процесса за счет сокращения времени составления плана обследования и лечения, повышается качество медицинской помощи больным эндометритом.

Список литературы

1. Агарков Н.М. Диагностика нейродермита с учётом информативности показателей разного биологического качества у подростков / Н.М. Агарков, Н.В. Артемян, А.П. Яковлев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10. – № 3. – С. 497–501.
2. Агарков Н.М. Компьютерное прогнозирование потребности лекарственных средств и уровня заболеваемости / Н.М. Агарков, И.В. Будник, М.Ю. Маркелов, и др. // Врач и информационные технологии. – 2011. – № 4. – С. 71–75.
3. Агарков Н.М. Рационализация диагностики неспецифического сальпингоофорита на основе анализа информативности и моделирования клинико-лабораторных показателей / Н.М. Агарков, И.В. Будник // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 46–49.
4. Агарков Н.М. Автоматизированная система поддержки решений врача-дерматолога / Н.М. Агарков, А.В. Иванов, В.А. Иванов, А.П. Яковлев // Врач и информационные технологии. – 2013. – № 3. – С. 71–74.
5. Агарков Н.М. Прогнозирование тяжелого гестоза на основе компьютерных технологий / Н.М. Агарков, М.В. Фролов, В.Н. Снопков, и др. // Врач и информационные технологии. – 2013. – № 5. – С. 26–30.
6. Будник И.В. Математическая оценка влияния заболеваний, передающихся половым путём, на частоту сальпингоофорита / И.В. Будник, А.В. Новиков, В.А. Иванов //

Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 756–758.

7. Гонтарев С.Н. Компьютерная система обеспечения принятия решений детского стоматолога / С.Н. Гонтарев, А.П. Яковлев, Л.В. Шульга, В.А. Иванов // Врач и информационные технологии. – 2013. – № 3. – С. 64–69.

8. Иванов А.В. Компьютерное и сетевое моделирование диагностики atopического нейродермита / А.В. Иванов, Н.В. Артемян, С.Н. Гонтарев // Известия Юго-Западного государственного университета. – 2012. – № 2. – Ч. 1. – С. 48–52.

9. Иванов А.В. Нейросетевое моделирование и математические алгоритмы в дифференциальной диагностике диабетической ретинопатии / А.В. Иванов, А.А. Насер, В.Н. Снопков // Известия Юго-Западного государственного университета. – 2012. – № 2(41). – Ч. 1. – С. 35–42.

10. Иванов В.А. Организация и ведение компьютерного банка данных по заболеваемости дерматозами у детей // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11. – № 4. – С. 1058–1061.

References

1. Agarkov N.M. Diagnostika neyrodermita s ucheto informatsionnykh pokazateley raznogo biologicheskogo kachestva u podrostkov / N.M. Agarkov, N.V. Artyanyan, A.P. Yakovlev // Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2011. T.10. no. 3. pp. 497–501.
2. Agarkov N.M. Kompyuternoe prognozirovaniye potrebleniya lekarstvennykh sredstv i urovnya zabolevaemosti / N.M. Agarkov, I.V. Budnik, M.Y. Markelov, i dr. // Vrach i infirmatsionnyye tekhnologii. 2011. no. 4. pp. 71–75.
3. Agarkov N.M. Ratsionalizatsiya diagnostiki nespeitsyicheskogo salpingooforita na osnove analiza informatsionnykh i modelirovaniya kliniko-laboratornykh pokazateley / H.M. Agarkov, I.V. Budnik // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2012. no. 4. pp. 46–49.
4. Agarkov N.M. Avtomatizirovannaya sistema podderzhki resheniy vracha-dermatologa / H.M. Agarkov, A.V. Ivanov, V.A. Ivanov, A.P. Yakovlev // Vrach i infirmatsionnyye tekhnologii. 2013. no. 3. pp. 71–74.
5. Agarkov N.M. Prognozirovaniye tyazelogo gestoza na osnove kompyuternykh tekhnologiy / H.M. Agarkov, M.V. Frolov, V.N. Snopkov, i dr. // Vrach i infirmatsionnyye tekhnologii. 2013. no. 5. pp. 26–30.
6. Budnik I.V. Matematicheskaya otsenka vliyaniya zabol-evaniy, peredayushchikhsya polovym putem, na chastotu salpingooforita / I.V. Budnik, A.V. Novikov, V.A. Ivanov // Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2011. T. 10. no. 4. pp. 756–758.
7. Gontarev S.N. Kompyuternaya sistema obespecheniya prinyatiya resheniy detskogo stomatologa / S.N. Gontarev, A.P. Yakovlev, L.V. Shulga, V.A. Ivanov // Vrach i infirmatsionnyye tekhnologii. 2013. no. 3. pp. 64–69.
8. Ivanov A.V. Kompyuternoe i setevoe modelirovanie diagnostiki atopicheskogo neyrodermita / A.V. Ivanov, N.V. Artyanyan, S.N. Gontarev // Izvestiya Ydo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. 2012. no. 2. Ch.1. pp. 48–52.
9. Ivanov A.V. Neyrosetevoe modelirovanie i matematicheskie algoritmy v differentsyalnoy diagnostike diabeticheskoy retinopatii / A.V. Ivanov, A.A. Naser, V.N. Snopkov // Izvestiya Ydo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. 2012. no. 2(41). Ch.1. pp. 35–42.
10. Ivanov V.A. Organizatsia i vedenie kompyuternogo banka dannykh po zabolevaemosti dermatozami u detey / V.A. Ivanov Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2012. T.11. no. 4. pp. 1058–1061.

Рецензенты:

Иванов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицины и логопедии, Курский государственный университет Министерства образования и науки, г. Курск;

Зарубина Т.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской кибернетики и информатики, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 03.07.2014.

УДК 616.314-002-08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИНИРОВ ПРИ РЕСТАВРАЦИИ ПЕРЕДНЕЙ ГРУППЫ ЗУБОВ

Алешина Н.Ф., Попова А.Н., Питерская Н.В., Крайнов С.В., Чаплиева Е.М.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград,

e-mail: krajnosergej@yandex.ru, kseni4ka91@bk.ru

В связи с высокой распространенностью кариеса и некариозных поражений зубов актуальной проблемой является качественное лечение этой патологии. Эффективность терапии во многом определяется наличием показаний и противопоказаний, соблюдением правил препарирования и техники выполнения реставраций. Вместе с тем использование современных технологий, к которым относится прямая адгезивная облицовка – винир, в значительной степени упрощает выполнение реставраций и позволяет добиться устойчивых хороших результатов при лечении передней группы зубов. Целью настоящего исследования являлось изучение преимуществ использования виниров на основе оценки подробных критериев их состояния при реставрации передней группы зубов. Результаты реставрации передних зубов с кариесом и некариозными поражениями у 37 пациентов в возрасте от 19 до 62 лет определили преимущества виниров в сравнении с традиционной техникой реставрации в отношении эстетики и долговечности.

Ключевые слова: стоматология, реставрация, передняя группа зубов, виниры

EFFECTIVENESS OF USING VENEERS IN RESTORATION THE FRONT GROUP OF TEETH

Aleshina N.F., Popova A.N., Piterskaya N.V., Kraynov S.V., Chaplieva E.M.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: krajnosergej@yandex.ru, kseni4ka91@bk.ru

Due to the high prevalence of the caries and non-caries disease of the teeth the actual problem is quality treatment. The effectiveness of treatment is determined by availability indications and contraindications, observance of the rules of preparation and technology of restorations. And the utilization of modern technologies which include straight adhesive facing- veneer which simplifies the restoration and allows to get stable and good results for the treatment the front group of teeth. The aim of the research – study preference of using veneers based on the evaluation criterious of their condition for restoration the front group of teeth. The results of the restoration the front group of teeth with caries and non- caries disease in 37 patients aged 19 to 62 years determined the preference veneers as compared with traditional restoration techniques.

Keywords: dentistry, restoration, the front group of teeth, veneers

Среди стоматологических заболеваний наиболее часто встречается патология твердых тканей зубов. Показатели нуждаемости в их лечении среди населения в значительной степени связаны с высокой распространенностью кариеса и некариозных поражений зубов, а также с отсутствием мотивации у пациентов к профилактике и терапии этой патологии [6, 11, 13]. При лечении передней группы зубов основными требованиями являются эстетика и долговечность реставраций. Благодаря современным пломбировочным материалам и технологиям эти задачи вполне осуществимы. Но необходимо учитывать показания и противопоказания, вид патологии, возраст пациента, показатели общесоматической полиморбидности, обоснованно выбирать пломбировочный материал и метод лечения, соблюдать правила препарирования твердых тканей зубов с учетом патологического процесса и технику выполнения реставрации [2, 3, 5, 7, 8].

В терапевтической стоматологии чаще всего применяется прямая эстетическая реставрация зубов с использованием современных светоотверждаемых компози-

ционных пломбировочных материалов. Основными показаниями к ее проведению являются необходимость восстановления эстетических и функциональных параметров зуба при лечении кариеса и его осложнений, некариозных поражений зубов, а также коррекция эстетических параметров зуба. Противопоказания выделяют абсолютные и относительные [7, 10].

Абсолютные противопоказания: аллергические реакции пациента на компоненты адгезивной системы или композита; наличие у пациента неэкранированного водителя ритма сердечной мышцы; невозможность изолировать кариозную полость или зуб от влаги.

Относительные противопоказания: разрушение коронки зуба ниже уровня десны; металлические или металлокерамические конструкции на зубах-антагонистах; отсутствие или значительное разрушение зубов в боковых отделах; сочетание патологической стираемости зубов, прямого прикуса, снижения высоты прикуса; глубокое резцовое перекрытие, сочетающееся с плотным контактом между верхними и нижними

зубами; бруксизм; тяжелое общее состояние пациента, наличие выраженной соматической патологии; применение светоотверждаемых материалов у пациентов с повышенной восприимчивостью к свету.

Приоритетными в стоматологии являются высокие технологии, к которым относится методика прямой облицовки фронтальных зубов светоотверждаемыми композитами. Показанием для применения прямой облицовки (винира) является дефект твердых тканей зуба от 1/3 до 1/2 объема коронки, необходимость коррекции формы, цвета или положения зуба [1, 4]. Известно, что с помощью винира достичь хорошего эстетического результата легче и отдаленные данные по этому показателю лучше в сравнении с традиционным методом проведения эстетической реставрации зубов с использованием даже самых современных светоотверждаемых композиционных пломбировочных материалов [2, 4, 12]. На протяжении нескольких лет мы занимались изучением эффективности реставрации передних зубов с использованием виниров при лечении кариеса и некариозных поражений зубов с учетом факторов, указанных выше, и получили наиболее подробные данные по нескольким критериям состояния композитных облицовок, изготовленных прямым методом.

Целью настоящего исследования являлось изучение преимуществ использования виниров на основе оценки подробных критериев их состояния при реставрации передней группы зубов.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 37 пациентов в возрасте от 19 до 62 лет (из них 28 женщин – 75,7%, и 9 мужчин – 24,3%, которым проводилась реставрация 101 переднего зуба с кариозными полостями 3, 4, 5 классов по Блеку и с некариозными поражениями – клиновидными дефектами и эрозиями с выраженными дефектами, требующими реставрации).

Все пациенты с дефектами твердых тканей передних зубов, которым проводилась реставрация, были распределены на 2 группы: 1 группа – пациенты, которым проводилась реставрация 49 зубов с использованием виниров; 2 группа – пациенты, которым восстанавливались дефекты тканей 52 зубов методом адгезивной реставрации без винирования вестибулярной поверхности.

Для использования идентичных условий сравнивались реставрации дефектов при кариесе и некариозных поражениях зубов, захватывающих 1/3 часть вестибулярной поверхности. В обеих группах реставрация проводилась с учетом абсолютных и относительных противопоказаний.

Протокол лечения включал сбор анамнеза, жалоб, осмотр, рентгенографию, постановку диагноза, лечение, рекомендации. Перед лечением проводилась

профессиональная гигиена полости рта. После местного инъекционного обезболивания препарировали дефекты согласно рекомендациям, предложенным для кариозных полостей 3, 4, 5 классов и для некариозных поражений – клиновидных дефектов и эрозий [7, 10]. В полостях 3, 4, 5 классов осуществлялся вестибулярный доступ, так как была поражена вестибулярная поверхность.

В первой группе пациентов после препарирования полостей вестибулярную поверхность коронок зубов иссекали алмазными борами на глубину 0,3–0,4 мм; на уровне десневого края создавали уступ; на контактных поверхностях формировали желобок; в сторону режущего края делали широкий скос эмали.

Пациентам второй группы проводилось препарирование в соответствии с классом полости: при формировании полости 3 класса создавали ретенционный пункт в виде желобка на границе пульпарной и придесневой стенок, делали скос эмали на вестибулярной поверхности шириной 2 мм; препарирование полостей 4 класса пациентам этой группы проводили по тем же принципам, что и полостей 3 класса, но для улучшения макромеханической ретенции пломбы создавали дополнительную площадку, скос эмали шириной 4 мм; при формировании полостей 5 класса создавали овальную или почкообразную форму полости с десневой стенкой, параллельной десневому краю, с выпуклым дном, с ретенционными бороздами, идущими вдоль эмалево-дентинной границы на придесневой стенке и стенке, обращенной к окклюзионной плоскости, со скосом эмали шириной 2–5 мм в сторону режущего края. Лечение глубокого кариеса проводили с использованием кальцийсодержащих лечебных прокладок и изоляцией их от композита с помощью стеклоиономерных цемента.

При препарировании эрозий и клиновидных дефектов пациентам второй группы иссекали дентин со стенок и дна полости на глубину 0,5–1 мм и шлифовывали поверхностный слой эмали мелкодисперсным алмазным бором вокруг клиновидных дефектов на ширину 3–4 мм в направлении окклюзионной плоскости с постепенным уменьшением зоны расширения на боковых участках; по возможности создавали форму, обеспечивающую макромеханическую ретенцию пломбы.

На последнем этапе препарирования проводили финирирование краев эмали по типу полирования.

После препарирования, медикаментозной обработки и высушивания проводили восстановление тканей зубов светоотверждаемым композитом «Filtek Z250», который использовали с адгезивной системой «Adper Single Bond 2» в соответствии с инструкцией по применению. Тщательно проводили шлифование и полирование реставраций. Всем пациентам давали рекомендации по индивидуальной гигиене полости рта.

Материал «Filtek Z250» относится к классу микрогибридных композитов. Показаниями для применения этих композитов является пломбирование полостей всех пяти классов по Блеку во фронтальных и жевательных зубах, а также изготовление виниров.

Оценку состояния реставраций проводили в течение 5 лет по критериям, предложенным Ryge (1973), одобренным FDI [9]: сохранность анатомической формы (AF); краевая адаптация (MA); возникновение вторичного кариеса (C); шероховатость поверхности (SR); краевое окрашивание (MD); цветовое соответ-

ствие реставрации (сохранность цвета и соответствие его тканям зуба) (СМ); наличие дискомфорта (чувствительности) в вылеченном зубе (DF).

Каждый критерий оценивался в зависимости от степени его выраженности следующими оценками: Alfa (A) – отличная оценка (отличный результат лечения); Bravo (B) – удовлетворительная оценка, т.е. имеются небольшие изменения реставрации, не требующие исправления или легко исправимые; Charlie (C) и Delta (D) – неудовлетворительная оценка, т.е. реставрация нуждается в замене (C – отсроченная замена, D – немедленная замена).

Результаты исследования и их обсуждение

Через 1 год все реставрации у пациентов 1-й группы имели оценку «А» по всем критериям. Во 2-й группе пациентов к этому времени в 2 реставрациях отмечалось изменение цвета по краю реставраций (критерий MD, отмеченный оценкой «В»), которое было устранено.

Через 2 года в 1-й группе пациентов все реставрации также имели оценку «А» по всем критериям. Во 2-й группе к этому сроку в 3 случаях наблюдалось изменение цвета по краю всей реставрации (критерий MD, характеризующийся оценкой «В»), устраненное с помощью шлифования и полирования.

Через 3 года в 1-й группе отмечалось изменение цвета по краю 2 реставраций в пришеечной области (критерий MD с оценкой «В»), устраненное шлифованием и полированием. Во 2-й группе пациентов такой дефект наблюдался в 4 случаях по всему краю реставраций (в 3 зубах – с оценкой «В», в 1 зубе – с оценкой «С»), т.е. требующий отсроченной замены реставрации; в 1 реставрации отмечалось нарушение анатомической формы в виде откола восстановленного угла коронки в кариозной полости 4 класса по Блеку (критерий AF с оценкой «D»).

4 года спустя в 1-й группе выявлено изменение цвета в пришеечной области 2 реставраций (по критерию MD с оценкой «В»), поддающееся удалению с помощью шлифования и полирования. Во 2-й группе 2 реставрации нуждались в замене в связи с выраженным изменением цвета по всему наружному краю реставрации (критерий MD с оценкой «С»), а также в связи с выявлением рецидивного кариеса (критерий С с оценкой «С»). В 2 реставрациях, имеющих по этому критерию оценку «В», недостаток был устранен. Кроме того, в этой же группе пациентов в 2 случаях произошел отлом части реставрации в области угла режущего края в кариозных полостях 4 класса по Блеку (критерий AF с оценкой «D»).

Через 5 лет в 1-й группе пациентов отмечены те же дефекты – краевое окраши-

вание в 3 реставрациях в пришеечной области (критерий MD, характеризующийся оценкой «В»), которое было устранено с помощью шлифования и полирования. Во 2-й группе этот недостаток (критерий MD) был выражен в 4 случаях по всей границе реставраций, причем в 2 случаях имел оценку «В» и был устранен, а в 2 реставрациях выраженность дефекта с оценкой «С» требовала отсроченной замены реставрации.

Таким образом, полученные результаты показали преимущество использования виниров по эстетическим характеристикам и по срокам сохранности пломб при реставрации передних зубов. В результате 5-летнего наблюдения отмечались различия в первой и второй группах пациентов по времени возникновения дефектов, их количеству и степени выраженности. В 1-й группе пациентов общее количество реставраций с дефектами составило 14,28%, замены реставраций не требовалось, дефекты были устранены. Во 2-й группе наблюдалось 38,46% реставраций, имеющих дефекты, из них 15,38% (8 реставраций) нуждались в замене в связи с отколом материала в области режущего края в полостях 4 класса, выраженным изменением цвета по краю реставрации, появлением рецидивного кариеса. Чаще всего наблюдался дефект в виде изменения цвета по краю реставрации. Однако среди первой группы пациентов этот дефект проявился только через 3 года, к 5 годам наблюдения количество таких дефектов возросло до 7, причем располагались они только в пришеечной области, а степень их выраженности была незначительной, что позволяло устранять их путем сошлифовывания и полирования поверхности реставрации. Во 2-й группе пациентов изменение цвета, выраженное уже по всему наружному краю реставрации, появилось через 1 год, а к 5 годам наблюдения количество таких дефектов возросло до 17. В 12 случаях они были устранены путем сошлифовывания, в 5 случаях выраженность дефектов отмечалась оценкой «С», что требовало замены реставрации, причем в двух реставрациях этот дефект сочетался с рецидивным кариесом. Кроме того, во 2-й группе пациентов в период от 3 до 5 лет наблюдения отмечалось 3 дефекта в виде нарушения анатомической формы (откол реставрации в области режущего края в полостях 4 класса по Блеку), что потребовало замены реставраций.

Выводы

Полученные результаты исследования подтверждают преимущества композитной облицовки в сравнении с традиционной

адгезивной техникой реставрации в отношении изначальных и отдаленных эстетических характеристик, а также свидетельствуют о преимуществах по признаку долговечности и сохранности реставрации. В связи с этим очевидна целесообразность более широкого использования виниров в практике терапевтической стоматологии.

Список литературы

1. Алешина Н.Ф., Алеханова И.Ф., Васенев Е.Е., Михальченко В.Ф., Морозова Н.М., Попова А.Н., Руквишников Л.И., Тригolos Н.Н., Чижикова Т.С. Опыт работы с фотокомпозитами в клинике терапевтической стоматологии // Вестник Волгоградской медицинской академии № 3: Сб. науч. трудов. Т. 52; Вып. 3. – Волгоград: Комитет по печати и информации, 1997. – С. 155–157.
2. Алешина Н.Ф., Радышевская Т.Н. Реставрационное лечение клиновидных дефектов. // Актуальные вопросы стоматологии: Сб. науч. тр., посвящ. 75-летию проф. В.Ю. Миликевича, 27 апреля 2007 г. – Волгоград: Волгоградское научное издательство, 2007. – С. 266–267.
3. Алешина Н.Ф., Руквишников Л.И., Питерская Н.В. Отдаленные результаты пломбирования композитами полостей 5 класса по Блеку // Стоматология- наука и практика. Перспективы развития: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию стоматологического факультета Волгоградского государственного медицинского университета. – г. Волгоград, 6–7 октября 2011 г. – Волгоград: ВолГМУ, 2011. – С. 15–18.
4. Виниры (ламинаты): учеб.-метод. пособие / С.А. Намович и др. – Минск: В48 БГМУ, 2013. – 52 с.
5. Крайнов С.В., Михальченко В.Ф., Попова А.Н., Фирсова И.В. Использование кариес-детектора, как метод оптимизации лечения кариеса на студенческом приеме // Общество, наука и инновации: сб. статей Международной научно-практической конференции. 29–30 ноября 2013 г.: Ч4 – Уфа: РИЦ БашГУ, 2013. – С. 49–52.
6. Крайнов С.В., Михальченко В.Ф., Попова А.Н., Фирсова И.В., Чаплиева Е.М. О демографических предпосылках геронтостоматологии // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2; URL: www.science-education.ru/116-12310 (дата обращения: 16.03.2014).
7. Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие / А.И. Николаев, Л.М. Цепов. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 928 с.
8. Руквишников Л.И., Казанцева И.А., Питерская Н.В., Алешина Н.Ф., Радышевская Т.Н. Опыт применения стеклоиономерных цементов в лечении кариеса корня. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 111.
9. Рюге Г. Клинические критерии // Клиническая стоматология. – 1998. – С. 40–46.
10. Терапевтическая стоматология. Национальное руководство / под ред. проф. Л.А. Дмитриевой, проф. Ю.М. Максимова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 909 с.
11. Фирсова И.В., Крайнов С.В., Попова А.Н. Значение биоэтики в реализации геронтологического подхода в стоматологии // Биоэтика. Федеральный научно-практический журнал – 2013 г. – № 2. – С. 21–25.
12. Фирсова И.В., Попова А.Н., Чаплиева Е.М., Кравченко Е.Г. Оптические свойства композиционных материалов – залог успешной реставрации. Стоматология – наука и практика. Перспективы развития / Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию стоматологического факультета Волгоградского медицинского университета. – г. Волгоград, 6–7 октября 2011 г. – Волгоград: ВолГМУ, 2011. – С. 211–213.
13. Чаплиева Е.М., Попова А.Н., Крайнов С.В., Старикова И.В., Попова К.А. Роль вегетативного статуса в формировании прогностического стоматологического настроения пациентов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (часть 1). – С. 186–189; URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10002961 (дата обращения: 17.03.2014).

References

1. Aleshina N.F., Alehanova I.F., Vasenev E.E., Mihal'chenko V.F., Morozova N.M., Popova A.N., Rukavishnikova L.I., Trigolos N.N., Chizhikova T.S. Opyt raboty s fotokompozitami v klinike terapevticheskoy stomatologii. Vestnik Volgogradskoy medicinskoj akademii no. 3: Sb. nauch. trudov. T. 52; Vyp. 3. Volgograd: Komitet po pechati i informacii, 1997. pp. 155–157.
2. Aleshina N.F., Radyshevskaja T.N. Restavracionnoe lechenie klinovidnyh defektov. Aktual'nye voprosy stomatologii: Sb. nauch. tr., posvjashh. 75-letiju prof. V.Ju. Milikevicha, 27 aprelja 2007 g. Volgograd: Volgogradskoe nauchnoe izdatel'stvo, 2007. pp. 266–267.
3. Aleshina N.F., Rukavishnikova L.I., Piterskaja N.V. Ot-dalennye rezul'taty plombirovaniya kompozitami polostej 5 klassa po Bleku. Stomatologija- nauka i praktika. Perspektivy razvitiya: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 50-letiju stomatologicheskogo fakul'teta Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. g. Volgograd, 6-7 oktjabrja 2011 g. Volgograd, VolGGMU, 2011. pp. 15–18.
4. Viniry (laminaty): ucheb.-metod. Posobie. S.A. Namovich i dr. Minsk: V48 BGMU, 2013. 52 p.
5. Krajnov S.V., Mihal'chenko V.F., Popova A.N., Firsova I.V. Ispol'zovanie karies-detektora, kak metod optimizacii lechenija kariesa na studencheskom prieme. Obshhestvo, nauka i innovacii: sb. statej Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskaj konferencii. 29-30 nojabrja 2013 g.: Ch4 Ufa: RIC BashGU, 2013. pp. 49–52.
6. Krajnov S.V., Mihal'chenko V.F., Popova A.N., Firsova I.V., Chaplieva E.M. O demograficheskikh predposylkah gerontostomatologii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014. no. 2; URL: www.science-education.ru/116-12310 (data obrashhenija: 16.03.2014).
7. Prakticheskaja terapevticheskaja stomatologija: Uchebnoe posobie. A.I. Nikolaev, L.M. Cepov. 6-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform, 2007. 928 p.
8. Rukavishnikova L.I., Kazanceva I.A., Piterskaja N.V., Aleshina N.F., Radyshevskaja T.N. Opyt primeneniya stekloionomernyh cementov v lechenii kariesa kornja. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2013. no. 2. ph. 111.
9. Rjuge G. Klinicheskie kriterii. Klinicheskaja stomatologija. 1998. pp. 40–46.
10. Terapevticheskaja stomatologija. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. prof. L.A. Dmitrievoj, prof. Ju.M. Maksimovskogo. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 909 p.
11. Firsova I.V., Krajnov S.V., Popova A.N. Znachenie biojetiki v realizacii gerontologicheskogo podhoda v stomatologii. Biojetika. Federal'nyj nauchno-prakticheskij zhurnal 2013 g. no. 2. pp. 21–25.
12. Firsova I.V., Popova A.N., Chaplieva E.M., Kravchenko E.G. Opticheskie svojstva kompozicionnyh materialov zalog uspešnoy restavracii. Stomatologija nauka i praktika. Perspektivy razvitiya. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 50-letiju stomatologicheskogo fakul'teta Volgogradskogo medicinskogo universiteta. g. Volgograd, 6-7 oktjabrja 2011g. Volgograd, VolGGMU, 2011. pp. 211–213.
13. Chaplieva E.M., Popova A.N., Krajnov S.V., Starikova I.V., Popova K.A. Rol' vegetativnogo statusa v formirovani prognosticheskogo stomatologicheskogo nastroja pacien-tov. Fundamental'nye issledovaniya. 2014. no. 4 (chast' 1). pp. 186–189; URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10002961 (data obrashhenija: 17.03.2014).

Рецензенты:

Михальченко Д.В., д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград;

Темкин Э.С., д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 10.07.2014.

УДК 614.2-616-036.86:616.248

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ИНВАЛИДНОСТИ ПО БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ СРЕДИ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ – АЛАНИЯ

Аликова З.Р., Бериева Л.М., Гатагонова Т.М., Бадоева З.А.

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: sogma.rso@gmail.com

Выявлено, что показатели первичной заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения за 2008–2012 гг. в отдельных сельских районах РСО-Алания заметно превышают среднереспубликанский уровень. Наиболее высокими показателями заболеваемости, распространенности и тенденцией к их росту характеризуются Ирафский, Пригородный, Правобережный, Ардонский и Моздокский районы. Отмечается рост уровня инвалидности по бронхиальной астме в сельских районах республики. Основная часть инвалидов приходится на людей пенсионного и среднего возраста, имеющих вторую и третью группу инвалидности. Полученные данные коррелируются с выделением данных сельских районов как экологически неблагоприятных по уровню загрязнения окружающей среды промышленными отходами. Для снижения показателей заболеваемости и инвалидности по бронхиальной астме в сельских районах необходимо улучшить экологическую ситуацию и активизировать проведение профилактических мероприятий среди населения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сельское население, распространенность, инвалидность, показатели, структура

FEATURES PREVALENCE AND DISABILITY ON BRONCHIAL ASTHMA AMONG THE RURAL POPULATION OF THE REPUBLIC NORTH OSSETIA-ALANIA

Alikova Z.R., Berieva L.M., Gatagonova T.M., Badoeva Z.A.

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: sogma.rso@gmail.com

It is revealed that the figures for primary bronchial asthma rate of the adult population in 2008–2012 in some rural areas of North Ossetia-Alania significantly exceed the national average. The highest incidence, prevalence and the upward trend characterized five of the eight districts. Increased level of disability on bronchial asthma in rural areas of the Republic. The majority of the disabled accounts for people of retirement age who have second and third group of disability. The obtained data are correlated with the release data of rural areas as ecologically disadvantaged on the level of pollution of environment by industrial waste. To reduce morbidity and disability due to asthma in rural areas it is necessary to improve the environmental situation and to intensify prevention activities among the population.

Keywords: bronchial asthma, the rural population, prevalence, disability, readings, structure

Бронхиальная астма (БА) – хроническое, полиэтиологическое заболевание, склонное к прогрессированию и развитию социально-медицинских, экономических и психологических последствий [9; 10; 4]. БА является одной из наиболее распространенных болезней в мире и в России. По данным экспертов ВОЗ, число больных БА во всем мире достигло 300 миллионов человек и к 2025 году может вырасти еще на 100 миллионов [10]. Распространенность БА в России по данным скрининговых исследований среди взрослого населения составляет от 3,4 до 10,6% [5]. БА обуславливает 0,4% всех обращений населения за медицинской помощью, 1,4% всех госпитализаций, 0,5% случаев и 0,9% дней временной нетрудоспособности, 1,5% от общего числа инвалидов по всем причинам [7; 9].

В формирование неблагоприятной динамики показателей и территориальных различий в распространенности заболевания вносит свой вклад изменение качества экосистемы, связанное с химическими загрязнителями [3; 8].

В Республике Северная Осетия – Алания (РСО-Алания) с ее природно-климатическими особенностями, разнообразным ландшафтом, давней и значительной освоенностью территории, существенными изменениями природных условий и развитым хозяйством, сравнительно высокой плотностью населения, 35,5% которого проживает в сельской местности, изучение эпидемиологических особенностей бронхиальной астмы имеет особую актуальность. Ситуация осложняется выраженными в последние десятилетия тенденциями концентрации в сельских районах, наряду с горнодобывающими, вредных для здоровья предприятий промышленного производства, в том числе спиртоводочного [1; 2; 6].

Цель исследования – выявить особенности распространенности бронхиальной астмы и инвалидности населения в сельских районах РСО-Алания.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование динамики заболеваемости бронхиальной астмой в сель-

ских районах РСО-Алания. Проанализированы впервые установленные случаи болезней органов дыхания, эпидемиологические показатели и данные инвалидности сельского населения.

Материалом исследования явились данные Государственной службы медико-социальной экспертизы (ГСМСЭ) (Ф. 7), а также акты освидетельствования впервые признанных инвалидами, обращаемости населения РСО-Алания за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения в сельских районах республики, статистические материалы МЗ РСО-Алания (Ф. 12; Ф. 30). Использованы материалы Государственных докладов «О состоянии окружающей среды и деятельности Министерства охраны окружающей среды РСО-Алания», позволившие выделить районы с высоким уровнем загрязнения внешней среды: г. Владикавказ, Моздокский, Пригородный и Правобережный районы [6].

Показатели первичной и общей заболеваемости рассчитаны на 100 тыс. взрослого населения, первичной инвалидности с учетом возрастных групп и групп инвалидности – на 10 тысяч сельского населения. Рассчитаны среднееголетние показатели (2008–2012), среднегодовые темпы прироста заболеваемости БА. Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ SPSS (vers. 18).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показателей первичной заболеваемости взрослого населения РСО-Алания БА за 5 лет (2008–2012 гг.) свидетельствует о ее росте с 17,5 в 2008 г. до 18,2 в 2012 г. на 100 тыс. соответствующего населения.

Темп прироста относительного показателя составил 4,0 %.

Обращает внимание рост числа больных БА в отдельных районах республики. Значительный рост впервые выявленной заболеваемости произошел в Дигорском районе, где показатель увеличился за исследуемый период в 2,1 раза (с 6,8 в 2008 г. до 14,4 в 2012 г. на 100 тыс. взрослого населения). Темп прироста показателя составил 111,8 %. По темпам прироста в порядке ранжирования выделяются также Моздокский (105,7%), где показатель заболеваемости вырос за 5 лет с 10,6 до 21,8, и Правобережный (16,9%) районы, где показатель заболеваемости увеличился с 25,5 до 29,8 на 100 тыс. взрослого населения.

Установлено, что показатели впервые выявленной заболеваемости БА на 100 тыс. взрослого населения в среднем за 5 лет в отдельных сельских районах республики заметно превышают среднереспубликанский уровень (24,6). Наиболее высокими среднееголетними уровнями первичной заболеваемости БА характеризуются Ирафский (43,4), Пригородный (36,1), Правобережный (24,8) Алагирский (21,0), Ардонский (21,0) районы. В этих же сельских районах отмечаются наиболее высокие уровневые колебания в сторону положительного прироста заболеваемости в отдельные годы (рис. 1).

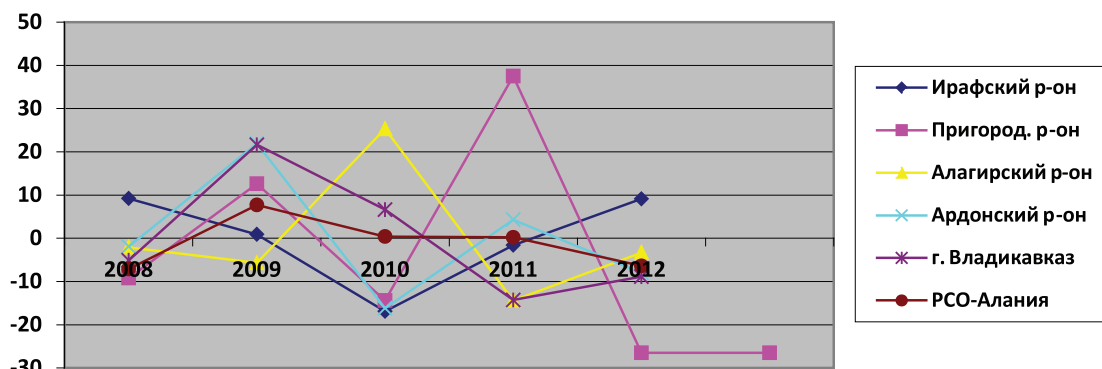


Рис. 1. Колебания уровней заболеваемости взрослого населения РСО – Алания за 2008–2012 гг. относительно средних значений (на 100 тыс. насел.)

Как видно из рис. 1, данные тенденции были характерны для Пригородного района (+12,6 в 2009 г. и +37,5 2011 г. на 100 тыс. взрослого населения), Алагирского (+25,3 в 2010 г.), Ардонского (+21,9 в 2009 г.), Ирафского (+9,9 в 2008 г. и +9,1 в 2012 г.). Таким образом, уровневые колебания средних значений показателя заболеваемости БА в данных районах в исследуемые годы превышают среднереспубликанские значения и имеют волнообразное течение.

Аналогичная картина складывается в показателях общей заболеваемости бронхиальной астмой во всех районах республики. Наиболее высокие показатели, превышающие среднереспубликанский уровень (340,6), зафиксированы в Ирафском (690,3), Правобережном (540,5), Алагирском (469,3,0), Ардонском (361,1), Кировском (343,7) районах. В целом по республике данный показатель имеет тенденцию к росту (с 343,1 до 367,1

на 100 тыс. соответствующего населения), темп прироста показателя за исследуемый период достиг 7,0%. Значительными темпами

прироста показателя характеризуются Пригородный (38,0%), Правобережный (14,5%) и Моздокский (7,5%) районы (рис. 2).

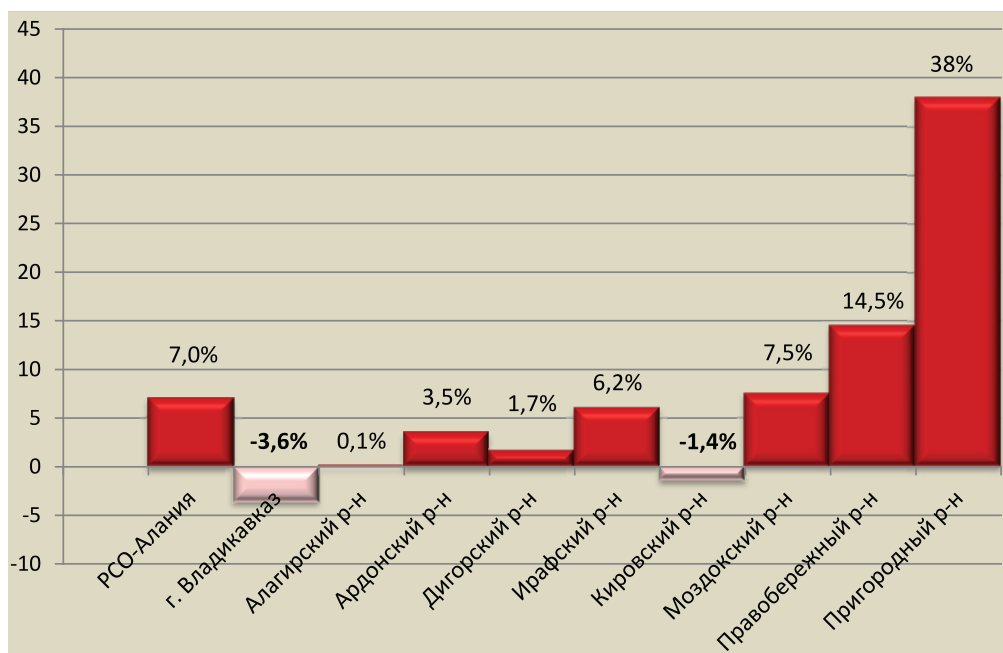


Рис. 2. Динамика общей заболеваемости бронхиальной астмой по темпам прироста в РСО-Алания по районам за 5 лет (2008–2012 гг.)

Таким образом, наиболее высокими показателями заболеваемости БА, распространенности и тенденцией к росту характеризуются Ирафский, Пригородный, Правобережный, Ардонский и Моздокский районы. Полученные результаты полностью коррелируются с выделением данных сельских районов как неблагоприятных по экологической обстановке.

Несомненно, что показатели заболеваемости определяют уровни инвалидности населения. Согласно данным официальной статистики в РСО-Алания доля инвалидов по болезням органов дыхания среди общего числа инвалидов от всех причин нарастает. Уровень инвалидизации по данной патологии составил 2,5 в 2008 г. и 3,0 в 2012 г. на 10 тыс. населения (РФ – 1,7). По темпам прироста показателя (20,0%) болезни органов дыхания занимают второе место. В структуре инвалидности по всем заболеваниям в 2012 г. болезни органов дыхания находятся на 6 месте среди всех классов болезней и составили 3,8%.

Анализ особенностей структуры первичной инвалидности по патологии органов дыхания, а также распределения инвалидов вследствие БА по диабету, ожирению, возрастно-половому составу, тяжести и месту проживания проведен на основании изуче-

ния актов освидетельствования лиц, впервые признанных инвалидами (ВПИ) в ГБМСЭ. В результате выкопировки данных из 693 актов освидетельствования ВПИ за 2008–2012 гг. выявлено, что основную часть их них (43,4%) составили инвалиды по БА (301 акт). При этом удельный вес инвалидов по БА среди инвалидов по болезням органов дыхания вырос в 2012 г. до 52,1% (2008 г. – 40,0%). Из них городские жители составили 80,1%, сельские – 19,9% (рис. 3).

Согласно данным актов первичного освидетельствования показатели первичной инвалидности по БА среди взрослого населения РСО – Алания выросли с 1,0 в 2008 г. до 1,6 на 10 тыс. населения в 2012 г. Темп прироста составил 60%. При этом данный показатель среди городского населения все годы был выше, чем в сельской местности и составил на 10 тыс. населения в 2012 г. 1,2 (по городу) и 0,4 (по селу). Однако темп прироста показателя первичной инвалидности по БА за исследуемый период среди сельского населения в 2 раза превысил аналогичный показатель среди городского населения и составил 100%.

Результаты исследования выявили гендерные особенности первичной инвалидности по БА, указывающие на явное преобладание женщин в ее структуре. Из числа

впервые признанных инвалидами по БА среди сельских жителей женщин 63,2%, мужчин – 36,8%.

Определенный интерес представляют гендерные характеристики трех возрастных групп инвалидности сельского населения. В III-ей возрастной группе (старше пенсионного возраста), занимающей согласно актам освидетельствования ВПИ по БА лидирую-

щее место (53,8%), основную долю (76,6%) составили женщины, мужчины – 23,4%. Во II-й возрастной группе (45–54 лет – женщины, 45–59 лет – мужчины), на которую приходится 38,8% ВПИ, мужчины составили 61,2%, что в 1,6 раза превышает долю женщин. Состав I возрастной группы (18–44 лет), на которую приходится 17,6% ВПИ, относительно равен: женщин – 51,2%, мужчин – 48,8%.

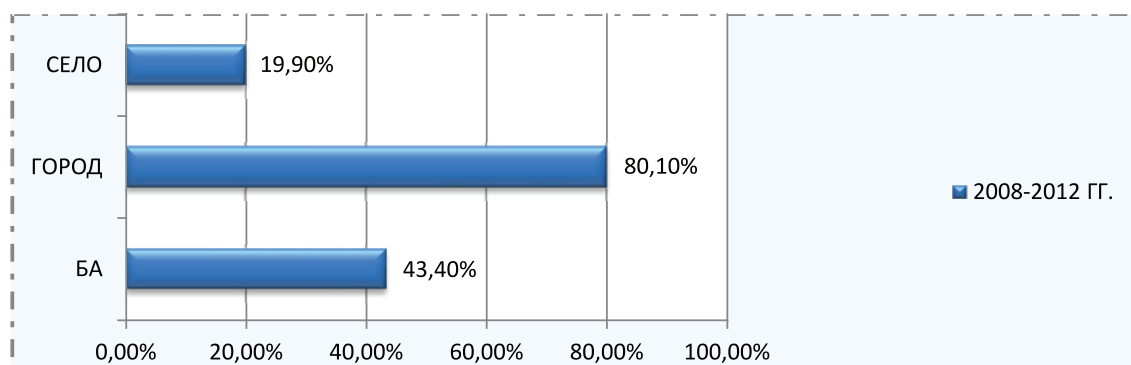


Рис. 3. Распределение актов освидетельствования в Главном БМСЭ вследствие бронхиальной астмы по месту жительства лиц, впервые признанных инвалидами в РСО-Алания за 5 лет (2008–2012 гг.)

В структуре ВПИ по тяжести на 2 группу инвалидности по БА приходится 40,6%, на 3 группу – 59,4%. При этом первая группа не назначалась.

Таким образом, результаты анализа актов освидетельствования лиц, впервые признанных инвалидами по БА, указывают, что основная часть инвалидов приходится на людей пенсионного и среднего возраста, имеющих третью группу инвалидности. Среди лиц пенсионного возраста преобладают женщины, среднего возраста – мужчины.

Закключение

Выявлено, что показатели впервые зарегистрированной заболеваемости БА на 100 тыс. взрослого населения в среднем за 5 лет в отдельных сельских районах республики заметно превышают среднереспубликанский уровень. Наиболее высокими показателями заболеваемости БА, распространенности и тенденцией к росту характеризуются Ирафский, Пригородный, Правобережный, Ардонский и Моздокский районы. Полученные результаты полностью коррелируются с выделением данных сельских районов как экологически неблагоприятных по уровню загрязнения окружающей среды промышленными отходами, что, несомненно, является одним из факторов, провоцирующих заболеваемость бронхиальной астмой.

Результаты анализа актов освидетельствования лиц, впервые признанных инвалидами по бронхиальной астме, указывают на рост показателя инвалидности среди взрослого населения РСО-Алания, в том числе среди сельского населения республики. Основная часть инвалидов приходится на людей пенсионного и среднего возраста, имеющих вторую и третью группы инвалидности. Среди лиц пенсионного возраста преобладают женщины, среднего возраста – мужчины.

Снижение показателей заболеваемости и инвалидности по бронхиальной астме в сельских районах возможно при улучшении экологической ситуации в республике и проведении активных профилактических мероприятий среди населения. Особое внимание следует обратить на неблагополучные по заболеваемости БА сельские районы.

Список литературы

1. Аликова З.Р., Бериева Л.М., Бадоева З.А., Козырева Ф.У. Влияние экотопогенных факторов воздушной среды на заболеваемость бронхиальной астмой взрослого населения г. Владикавказа // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12. – (ч. 3). – С. 413–416
2. Бадоева З.А., Аликова З.Р., Бериева Л.М. Динамика показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности при болезнях органов дыхания в Республике Северная Осетия-Алания // Здоровье и образование в XXI веке: материалы XII Международного конгресса. – М.: РУДН, 2011. – С. 56–58.
3. Биличенко Т.Н. Загрязнение атмосферного воздуха и болезни органов дыхания у населения / Т.Н. Биличенко,

Э.И. Чигирева, Н.В. Ефименко, Л.Г. Минаева, Ю.С. Осипов // Пульмонология. – 2003. – № 1. – С. 9–21.

4. Гаппоева Э.Т., Блиева Л.З. Проблемы реабилитации больных с аллергическим ринитом // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2007. – Т. 7. – Вып. 13. – С. 232–234.

5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2007 г.: пер. с англ. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – 107 с.

6. Государственный доклад «О состоянии окружающей среды и деятельности Министерства охраны окружающей среды РСО-Алания в 2010 г.». – Владикавказ, 2011. – 220 с.

7. Серова А.А. Медико-социальная оценка респираторного здоровья и качества пульмонологической помощи населению: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 2012. – 24 с.

8. Федеральная целевая программа: «Концепция развития пульмонологической службы России на 2002–2007 годы». Проект. – М., 2001. – 31 с.

9. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. – СПб.: Нордмедиздат, 2006. – 308 с.

10. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.А. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2006. – № 6. – С. 94–102.

References

1. Alikova Z.R., Berieva L.M., Badoieva Z.A., Kozyreva F.U. The air pollution pathogenic factors influence on bronchial asthma incidence of adult population in Vladikavkaz // Fundamental research. – 2013. no. 12. (part 3). pp. 413–416.

2. Badoieva Z.A., Alikova Z.R., Berieva L.M. Dynamics of morbidity with temporary disability at illnesses of respiratory organs in the Republic of North Ossetia-Alania // Proceedings of the XII International Congress «Health and education in XXI century». M: RPFU, 2011. – pp.56-58.

3. Bilichenko T.N. Air Pollution and respiratory diseases among the population / Bilichenko T.N., Thigireva E.I., Efimenko N.V., Minaeva L.G., Osipov YU.S. // Pulmonology. 2003. no. 1. pp. 9–21.

4. Gappoeva A.E.T., Blieva L.Z. Problems of rehabilitation of patients with allergic rhinitis // Vladikavkaz biomedical journal. 2007. 7 so. Vol. 13. pp. 232–234.

5. Global strategy for treatment and prevention of bronchial asthma. Review 2007 Translation from English. / Ed. by A.G. Chuchalin. M: Atmosphere, 2008. 107 p.

6. State report «On environment state and activities of the Ministry of environmental protection of the Republic of North Ossetia-Alania in 2010». Vladikavkaz, 2011. 220 p.

7. Serova A.A. Medico-social assessment of respiratory health and quality of respiratory care: Avtoref. diss.... k.m.s. Khabarovsk 2012. 24 p.

8. The Federal target program: «The Concept of development of respiratory healthcare service of Russia in 2002–2007». Project. M 2001. 31 p.

9. Fedoseev G.B., Trofimov V.I. Bronchial asthma. SPb.: Nordmedizdat, 2006. 308 p.

10. Chuchalin A.G. Bronchial asthma in Russia: the results of national studies of the quality of medical care for patients with bronchial asthma / Chuchalin A.G., Choi A.N., Arkhipov V.V., Gavrishina E.A. // Pulmonology. 2006. no. 6. pp. 94–102.

Рецензенты:

Бутаев Т.М., д.м.н., заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медико-профилактического факультета, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ;

Амбалова С.А., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и сестринского дела, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК 614.2

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ НА ОБЪЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ДНЕВНЫХ СТАЦИОНАРАХ

¹Аликова З.Р., ¹Гетигежева А.З., ¹Аликова Т.Т., ²Козырева Ф.У.

¹ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: sogma.rso@gmail.com;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Выявлены характерные для Кабардино-Балкарской республики тенденции к росту заболеваемости взрослого населения, в определенной степени обусловленные старением населения. В формировании показателей заболеваемости населения ведущее место занимают болезни системы кровообращения, органов дыхания, органов пищеварения. Динамика роста заболеваемости населения вызвала увеличение объемов медицинской помощи, в том числе в дневных стационарах республики за 2006–2012 гг. Тенденции замещения круглосуточных коек дорогостоящей стационарной помощи койками дневного пребывания привели к заметному росту коечного фонда в дневных стационарах и более интенсивному его использованию. Более интенсивно использовались койки дневных стационаров при амбулаторно-поликлинических учреждениях, в структуре которых преобладают терапевтические койки (61,2%). В сложившихся условиях необходимым условием обеспечения населения доступной медицинской помощью является планирование мер медицинского, социального и организационного характера, в том числе объемов деятельности дневных стационаров.

Ключевые слова: заболеваемость, динамика, структура, взрослое население, дневные стационары, объемы медицинской помощи

THE INFLUENCE OF MORBIDITY ON THE AMOUNT OF MEDICAL CARE IN DAY CARE HOSPITALS

¹Alikova Z.R., ¹Getigzheva A.Z., ¹Alikova T.T., ²Kozyreva F.U.

¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: sogma.rso@gmail.com;

²State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Russian National Research Medical University Pirogov» Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Identified characteristic of the Kabardino-Balkarian Republic increasing trends in morbidity of the adult population, to a certain extent due to the aging of the population. In the formation of morbidity of the population the leading place is occupied by diseases of the circulatory system, respiratory organs, digestive apparatus. Dynamics of growth of population morbidity caused the increase of volumes of medical care, including day hospitals of the Republic for 2006–2012. Trends replacement – beds expensive inpatient care beds day visit resulted in the considerable growth of hospital beds in the day care hospitals and more intensive use. More intensively used berths day hospitals with outpatient clinics, in structure which is dominated by therapeutic berths (61,2%). In the current conditions necessary condition for providing the population with affordable health care is planning measures of medical, social and organizational character, including volumes of activity of day hospitals.

Keywords: prevalence, dynamics, structure, adult population, day hospitals, volumes of medical assistance

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является высокий уровень заболеваемости населения, который по данным обращаемости в лечебно-профилактические учреждения имеет тенденцию к росту. Прирост впервые выявленной заболеваемости населения Российской Федерации за 8 лет (2000–2008 гг.) составил 5,7%. В структуре посещаемости врачей-терапевтов на первом месте стоят заболевания органов дыхания (31,4%), затем системы кровообращения (20,6%), органов пищеварения (13,2%), мочеполовой (10,4%) и костно-мышечной (9,5%) систем. По цели посещения к врачам наибольшую долю составляли лечебно-диагностические посещения (69,4%) [2; 3; 4; 7].

В территориальных программах госгарантий обеспечения граждан Российской

Федерации бесплатной медицинской помощью продолжается работа по рациональному использованию коечного фонда с сокращением объемов дорогостоящей стационарной помощи при одновременном увеличении объемов услуг дневных стационаров (ДС) и амбулаторно-поликлинической помощи [1; 2; 5; 6]. Оптимизация сети здравоохранения предусматривает поэтапное сокращение коек круглосуточного пребывания и преобразование их в койки дневного стационара и перепрофилизацию с учетом показателей обращаемости населения за медицинской помощью и уровнем госпитализации. Данный процесс способствует достижению сбалансированности объемов медицинской помощи [5; 6; 8].

Цель исследования – показать влияние уровня заболеваемости на объемы

медицинской помощи терапевтическим больным в дневных стационарах на примере Кабардино-Балкарской Республики.

Материалы и методы исследования

С целью изучения динамики и тенденций заболеваемости взрослого населения Кабардино-Балкарской Республики (КБР) использованы данные по обращаемости населения за медицинской помощью по поводу заболеваний за 2000–2012 гг., а также проанализированы ежегодные статистические материалы МЗ КБР (Ф. № 12). Показатели заболеваемости рассчитаны на 100 тысяч взрослого населения.

С целью изучения объемов медицинской помощи в дневных стационарах использованы «Сведения о деятельности дневных стационаров лечебно-профилактического учреждения» (ф. 14дс.), а также данные статистических форм № 016/у-02 и № 007/дс-02 (сводный).

Изучена динамика развития стационарозамещающей помощи больным с терапевтической патологией за 2006–2012 гг. Исследована интенсивность использования коечного фонда ДС терапевтического профиля. Анализ динамических рядов проведен в соответствии с общепринятыми в медицинской статистике методиками.

Статистическая обработка данных осуществлена на основе комплекса современных методов автоматизи-

рованного хранения и обработки информации на персональных компьютерах с использованием программы MS Excel и стандартного пакета прикладных программ «Statistika 6,0».

Результаты исследования и их обсуждение

Коечная мощность и профиль дневного стационара определяются региональными особенностями с учетом имеющейся инфраструктуры здравоохранения, а также заболеваемости населения.

Анализ динамики заболеваемости взрослого населения КБР за 2000–2012 гг. выявил тенденцию к росту показателей с темпом прироста в 22,3 % (табл. 1). Рост показателей заболеваемости населения КБР произошел за счет нескольких основных классов заболеваний, доля которых в структуре первичной заболеваемости за изучаемый период варьировала. Наиболее заметный рост наблюдается в классе болезней эндокринной системы (на 44,2 %), органов пищеварения (на 43,4 %), системы кровообращения (на 41,8 %) и органов дыхания (на 33,1 %) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели впервые выявленной заболеваемости взрослого населения КБР по основным классам болезней, имеющих тенденцию к росту за 2000–2012 гг. (на 100 тыс. взрослого населения)

Класс болезней \ Годы	2000	2005	2007	2009	2012	Темп прироста, % 2000/2012
Всего	331,1	387,7	402,9	415,4	405,8	22,3
Болезни эндокринной системы	7,0	8,0	7,8	9,5	10,1	44,2
Болезни системы кровообращения	7,9	12,1	12,8	9,9	11,2	41,8
Болезни органов дыхания	124,9	134,3	152,4	171,0	166,2	33,1
Болезни органов пищеварения	19,8	29,8	31,3	27,6	28,4	43,4

Большая роль в формировании заболеваемости в КБР, согласно статистическим данным, принадлежит лицам старше трудоспособного возраста, удельный вес которых в демографической структуре составил 21 % и указывает на постарение населения.

Анализ структуры впервые выявленной заболеваемости в данной возрастной категории показал, что доля болезней системы кровообращения (10,0 %) в два раза выше, чем среди взрослого населения в целом. Преобладающими в данном классе являются цереброваскулярные заболевания (34,4 %) и гипертоническая болезнь (25,9 %). В структуре заболеваемости у лиц старше трудоспособного возраста заметное место принадлежит также болезням органов пищеварения (7,0 %), костно-мышечной системы и соединительной ткани (4,7 %). Таким образом,

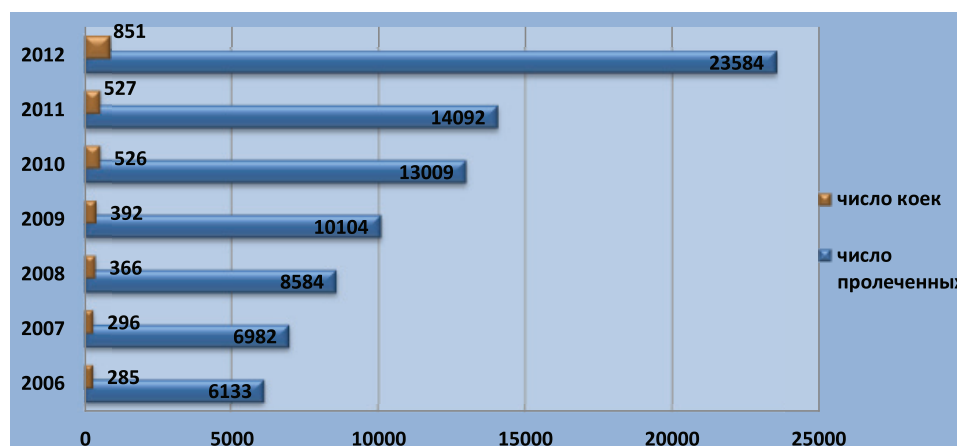
рост заболеваемости в связи с постарением населения требует планирования соответствующих объемов медицинской помощи, в том числе стационарозамещающих.

Учитывая динамику роста заболеваемости населения КБР нами проанализированы объемы оказываемой медицинской помощи в ДС республики за 2006–2012 гг. Тенденции замещения круглосуточных коек дорогостоящей стационарной помощи койками дневного пребывания в КБР за последние 7 лет привели к заметному росту коечного фонда ДС в 3 раза. При этом в ДС при амбулаторно-поликлинических учреждениях в 2012 г. функционировали 851, а при больничных учреждениях – 206 коек. Обеспеченность населения койками ДС на базе амбулаторно-поликлинических учреждений составила 9,9, на базе больничных учреж-

дений – 2,4 на 10 тыс. населения. Койки ДС занимали в структуре общего коечного фонда КБР 11,3 %. В 48 учреждениях дневного пребывания, функционировавших в республике в 2012 г., получили медицинскую помощь 26009 человек взрослого населения.

Исследуемый период характеризовался увеличением числа ДС при амбулаторно-

но-поликлинических учреждениях с 22 в 2006 г. до 40 в 2012 г., а также коек дневного пребывания с 285 до 851 (рисунок). Данная динамика сопровождалась ростом объемов стационарозамещающей медицинской помощи в поликлиническом секторе и, соответственно, показателей использования коечного фонда в ДС.



Динамика роста коечного фонда дневных стационаров при амбулаторно-поликлинических учреждениях КБР и числа пролеченных в них больных в 2006–2012 гг.

Анализ процесса развития стационарозамещающих форм медицинской помощи в КБР показал, что только за период с 2006–2012 гг. число пролеченных больных на койках дневного пребывания возросло в 3,9 раза. При этом следует отметить, что уровень госпитализации на койки дневного стационара при амбулаторно-поликлинических учреждениях все годы был значительно выше, чем в ДС при больничных учреждениях. Так, в 2012 г. в ДС при амбулаторно-поликлинических учреждениях было пролечено 22657 человек взрослого населения. Оборот койки для взрослого населения составил 28,2 больных. В ДС при больничных учреждениях было пролечено 1959 больных. Оборот койки для взрослых составил 11,6 больных. Большинство пролеченных больных составили лица старше трудоспособного возраста (76,4%), удельный вес ко-

торых в возрастной структуре населения республики прогрессивно увеличивается.

В числе закончивших лечение в СД в основном хронические больные с сердечно-сосудистой патологией, болезнями органов дыхания, органов пищеварения и др. При этом 72,9% составили больные с сердечно-сосудистой патологией, 13,9% – болезнями органов дыхания, 4,4% – болезнями органов пищеварения, 3,6% – болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани, 1,6% – болезнями нервной системы, 0,4% – болезнями эндокринной системы, расстройством питания и нарушением обмена веществ. Средние сроки лечения в СД составили 10 дней.

Анализ показателей деятельности ДС выявил, что в структуре коечного фонда дневных стационаров при амбулаторно-поликлинических учреждениях преобладают терапевтические койки (61,2%) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели деятельности дневных стационаров при амбулаторно-поликлинических учреждениях по профилям коек в 2012 г. (взрослое население)

	Число среднегодовых коек	Число пролеченных больных	Проведено больными пациенто/дней
По всем профилям	900	21097	269516
Из них: общие	66	1647	20543
Терапевтические	551	13345	168331
Кардиологические	18	478	5305
Неврологические	113	2735	44375
Эндокринологические	11	144	3521

Как видно из табл. 2, в ДС при амбулаторно-поликлинических учреждениях наиболее востребованными были терапевтические койки, на которых пролечено за год 13345 больных. Средняя длительность пребывания на койке составила 12,6 дней. Показатель среднегодовой занятости койки составил 306 дней. Вместе с тем значительно были перегружены неврологические и эндокринологические койки, показатель использования которых составил соответственно 393 и 320 дней в году, что значительно ниже нормативного показателя (303 дня).

Анализ использования коек данного профиля показал, что для обеспечения больных необходимой, высокого качества медицинской помощью следует с учетом динамики роста эндокринной и неврологической патологии в республике планировать дополнительные койки. С учетом современных приоритетов рациональным представляется расширение стационарозамещающих медицинских услуг в амбулаторно-поликлиническом секторе.

Заключение

Анализ динамики заболеваемости взрослого населения Кабардино-Балкарской республики за 2000–2012 гг. выявил характерные тенденции роста заболеваемости, в определенной степени обусловленные старением населения. В формировании показателей заболеваемости населения Кабардино-Балкарии ведущее место занимают болезни системы кровообращения, органов дыхания, органов пищеварения, основная доля которых приходится на лиц старше трудоспособного возраста.

Динамика роста заболеваемости населения вызвала увеличение объемов медицинской помощи, в том числе в дневных стационарах республики за 2006–2012 гг. Тенденции замещения круглосуточных коек дорогостоящей стационарной помощи койками дневного пребывания привели к заметному росту коечного фонда в дневных стационарах и более интенсивному его использованию. Более интенсивно использовались койки дневных стационаров при амбулаторно-поликлинических учреждениях, в структуре которых преобладают терапевтические койки (61,2%).

В сложившихся обстоятельствах необходимым условием обеспечения населения доступной медицинской помощью является планирование мер медицинского, социального и организационного характера, в том числе объемов деятельности дневных стационаров.

Список литературы

1. Аликова З.Р. Анализ социальной эффективности дневных стационаров / З.Р. Аликова, Т.Т. Аликова, К.К. Фидарова, З.М. Бгажнокова, Ф.У. Козырева // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 7 (часть 3). – С. 500–503.

2. Аликова З.Р., Гетигежева А.З., Аликова Т.Т., Фидарова К.К. Использование коечного фонда дневных стационаров в Кабардино-Балкарской республике // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 2. – С. 13–17.

3. Бойко В.И. Организация и опыт лечения больных стабильной стенокардией напряжения в дневном стационаре поликлиники: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 24 с.

4. Витер Н.В. Медицинская и социально-экономическая эффективность лечения больных хроническими гастритами в условиях стационара дневного пребывания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ижевск, 2006. – 24 с.

5. Калининская А.А. Стационарозамещающие формы медицинской помощи: организация и эффективность деятельности / А.А. Калининская, А.Ф. Стукалов, Т.Т. Аликова // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2008. – № 6. – С. 5–8.

6. Линденбратен А.Л. Ресурсосберегающие технологии в деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений // *Здравоохранение*. – 2003. – № 10. – С. 35–38.

7. Магаев К.А. Оценка врачебным персоналом некоторых аспектов организации деятельности муниципальной поликлиники и современного состояния здравоохранения // *Владикавказский медико-биологический вестник*. – 2004. – Т. 4. – Вып. 7. – С. 50–54.

8. Стародубов В.И. Стационарозамещающие формы организации медицинской помощи / В.И. Стародубов, А.А. Калининская, С.И. Шляфер. – М.: ЦНИИОИЗ, 2001. – 216 с.

References

1. Alikova Z.R. Social effectiveness analysis of the day hospitals / Z.R. Alikova, T.T. Alikova, K.K. Fidarova, Z.M. Bgazhnokova, F.U. Kozyreva. *Fundamental research*. 2013. no. 7 (3 part). pp. 500–503.

2. Alikova Z.R., Getigzheva A.Z., Alikova T.T., Fidarova K.K. Stock usage of day hospitals in Kabardino-Balkaria // *Fundamental research*. 2014. no. 2. pp. 13–17.

3. Boyko V.I. Organization and experience of treatment of patients with stable angina in outpatient polyclinics: Avtoref. diss. ... k.m.s. M., 2005. 24 p.

4. Viter N.V. Health and socio-economic efficiency of treatment of patients with chronic gastritis in the hospital day stay: Avtoref. diss. ... k.m.s. Izhevsk, 2006. 24 p.

5. Kalininskay A.A. Hospital-replacing forms of medical assistance; organization and performance / A.A. Kalininskay A.F. Stukalov, T.T. Alikova // *Health of the Russian Federation*. 2008. no. 6. pp. 5–8.

6. Lindenbraten A.L. Resource-Saving technologies in the activities of the outpatient departments / A.L. Lindenbraten // *Healthcare*. 2003. no. 10. pp. 35–38.

7. Magaev K.A. The medical personnel assessment of certain aspects of the organization of activity of municipal polyclinics and current state of health // *Vladikavkaz biomedical journal*. 2004. So 4. Vol. 7. pp. 50–54.

8. Starodubov V.I. Hospitalization forms of organization of medical aid / V.I. Starodubov, A.A. Kalininskay, S.I. Shlyaffer M.: FPHI, 2001. 216 p.

Рецензенты:

Калоева З.Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ;

Амбалова С.А., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК 613.98

**НОВОЕ В ИЗУЧЕНИИ ПРОЦЕССОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ****Башук В.В.***ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: bashuk_vika@mail.ru*

У пациентов с артериальной гипертензией темпы старения сердечно-сосудистой системы, определенные путем оценки биологического возраста по толщине интима-медиа общих сонных артерий, увеличиваются в 1,6 раза на фоне гиперхолестеринемии в сравнении с пациентами с изолированной гиперхолестеринемией; при присоединении другой терапевтической патологии темпы старения по сравнению с группой артериальной гипертензии на фоне гиперхолестеринемии увеличиваются в среднем еще в 1,5 раза. При этом, анализ ультразвуковых методов оценки темпов старения сердечно-сосудистой системы показал, что эхографический метод определения биологического возраста является скорее ориентировочным и может быть рекомендован для скрининговых исследований диагностики темпов старения в группе здоровых людей, но не применим при изолированной и сочетанной терапевтической патологии.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, преждевременное старение, биологический возраст, геронтология, патология

**THE NEW IN RESEARCH OF PREMATURE AGING
OF CARDIOVASCULAR SYSTEM****Bashuk V.V.***Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education
«Belgorod National Research University», Belgorod, e-mail: bashuk_vika@mail.ru*

The rate of aging of cardio-vascular system, determined by the estimation of biological age by the thickness of layer «intima-media» in general carotid arteries, is increasing in 1,6 times in patients with arterial hypertension on background of hypercholesterolemia in comparison with patients with isolated hypercholesterolemia. The rates of aging in case of accession of other therapeutic pathology are increasing in 1,5 times in comparison with group of patients with arterial hypertension on background of hypercholesterolemia. Herewith, the analysis of ultrasound methods of estimation of aging rates demonstrated that echographic method of determination of biological age was rather indicating and may be recommended for screening explorations of rate of aging in group of healthy people, but it could be applicable in case of isolated and combined therapeutic pathology.

Keywords: hypercholesterolemia, hypertension, premature aging, biological age, gerontology, pathology

Поиски критериев процессов преждевременного старения сердечнососудистой системы обусловлены устойчивой мировой тенденцией к увеличению доли лиц старше трудоспособного возраста и особенностями демографической ситуации в РФ. Так, уровень смертности, характерный для 60-летних мужчин в 1990 г., в 1999 г. сформировался в 56 лет. За последние 30 лет смертность от болезней системы кровообращения выросла более чем в 2 раза и составляет около 1,2 млн человек в год. Из общего числа случаев лиц, впервые признаны инвалидами по причине болезней системы кровообращения, группа «молодых» (мужчины до 50 лет и женщины до 45 лет) ежегодно составляет более 60%. Использование в клинической терапевтической практике объективных критериев оценки преждевременного старения и состояния здоровья пациента повысит мотивацию пациентов в отношении выполнения рекомендаций врача по изменению образа жизни и проводимой медикаментозной терапии, сделает лечебно-профилактические мероприятия более эффективными.

Поиск новых методов и критериев оценки изменений сердечно-сосудистой системы, таких как биологический возраст, является актуальной задачей, позволяющей с иной точки зрения взглянуть на проблему сердечно-сосудистых заболеваний как на главный, но не единственный компонент полиморбидности. Сроки начала заболеваний, формирующих синдромы полиморбидности, и их хронизации приходится на молодую (30–45 лет) и средний (46–60 лет) возраст, а результат их суммарного накопления, период яркой клинической демонстрации начинает проявляться в пожилом (61–75 лет) возрасте. Именно поэтому более продуктивным и значимым является изучение преждевременного старения в аспекте тех заболеваний или патологических состояний, которые видоизменяют и осложняют процесс старения, приводят к ранней инвалидности [1–5].

Цель исследования – разработать клинико-инструментальные критерии для оценки воздействия процессов старения и преждевременного старения у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы исследования

Клиническими базами исследования явились Муниципальная городская клиническая больница № 2 г. Белгорода, городская поликлиника № 7. Морфологическая и биохимическая части исследования проведены в лаборатории кафедры патологии медицинского факультета и в Центре развития нанотехнологий ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ.

В исследование было включено 253 человека: 122 человека среднего возраста и 131 человек пожилого возраста. Все люди, включенные в исследование, были разделены на несколько групп:

1. Практически здоровые люди ($n = 61$):

1.1. практически здоровые люди среднего возраста ($n = 31$, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $44,1 \pm 2,2$ года, мужчин – 17 чел., женщин – 14 чел.);

1.2. практически здоровые люди пожилого возраста ($n = 30$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $64,4 \pm 2,3$ года, мужчин – 14 чел., женщин – 16 чел.).

2. Пациенты, страдающие артериальной гипертензией (АГ) ($n = 61$):

2.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ: ($n = 30$, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $44,8 \pm 3,1$ года, мужчин – 11 чел., женщин – 19 чел.);

2.2. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ ($n = 31$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $64,0 \pm 2,7$ года, мужчин – 13 чел., женщин – 18 чел.).

При этом все пациенты страдали АГ II–III степени, 2–4-й степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

3. Пациенты, страдающие АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) ($n = 63$):

3.1. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ и ИБС ($n = 31$, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $45,2 \pm 2,7$ года, мужчин – 21 чел., женщин – 10 чел.);

3.2. пациенты пожилого возраста, страдающих АГ и ИБС ($n = 32$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $65,8 \pm 2,2$ года, мужчин – 19 чел., женщин – 13 чел.).

4. Пациенты, страдающие АГ, ИБС и сахарным диабетом (СД) 2 типа ($n = 68$):

4.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ, ИБС и СД 2 типа ($n = 30$) (возраст от 40 до 54 лет, средний возраст $48,2 \pm 2,6$ года, мужчин – 8 чел., женщин – 22 чел.);

4.2. пациенты среднего возраста, страдающие АГ, ИБС и СД 2 типа ($n = 38$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $65,6 \pm 2,1$ года, мужчин – 13 чел., женщин – 25 чел.).

Все пациенты в этой группе страдали АГ II–III степени, 4-й степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф и ИБС в виде стенокардии напряжения I–III функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ФК I–II по классификации NYHA, СД II типа легкой и средней степени тяжести.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий у практически здоровых людей в зависимости от возраста выявлено, что ТИМ в подгруппе 40–49 лет составила $0,57 \pm 0,01$ мм; в подгруппе 50–59 – $0,65 \pm 0,02$ мм; в подгруппе

60–69 – $0,68 \pm 0,03$ мм; в подгруппе 70–79 – $0,78 \pm 0,02$ мм. Полученные в ходе проведенного исследования значения ТИМ ОСА в 1-й группе соответствовали нормативам ВНОК (2009), увеличивались от возрастной группы 40–49 лет к группе 70–79 лет, достигая статистически значимого различия ($p < 0,001$).

Изучение состояния КИМ ОСА у людей с ИБС показало следующее. При обследовании лиц 2-й группы толщина КИМ ОСА в подгруппе с ИБС составила: в подгруппе 40–49 лет – $0,71 \pm 0,01$ мм; в подгруппе 50–59 лет – $0,84 \pm 0,04$ мм; в подгруппе 60–69 лет – $0,84 \pm 0,04$ мм; в подгруппе 70–79 лет – $0,98 \pm 0,02$ мм. При сравнительной характеристике ТИМ ОСА 2-й группы в подгруппе с изолированной ИБС выявлено, что значения ТИМ ОСА достоверно выше значений 1-й группы ($p < 0,05$). Такие изменения в сосудистой стенке можно трактовать как начальные проявления нестенозирующего атеросклеротического поражения сонных артерий на фоне гиперхолестеринемии.

В ходе исследования изучены механизмы и проведена оценка влияния АГ на фоне ИБС на изменение толщины КИМ ОСА. ТИМ ОСА в подгруппах пациентов с изолированным течением АГ на фоне ГХС составила: в подгруппе 40–49 лет – $0,85 \pm 0,05$ мм; в подгруппе 50–59 лет – $0,96 \pm 0,03$ мм; в подгруппе 60–69 лет – $1,02 \pm 0,04$ мм; в подгруппе 70–79 лет – $1,09 \pm 0,06$ мм. Значения ТИМ ОСА в группе пациентов с АГ на фоне ИБС ХС достоверно превышали значения ТИМ контрольной группы и подгруппы лиц с изолированной ИБС ($p < 0,05$) в возрастных группах 40–49, 50–59, 60–69 лет. Описанные изменения ТИМ характерны для поражения сосудов при АГ, включающего дисфункцию эндотелия и впоследствии развитие и прогрессирование атеросклероза. У больных с АГ часто выявляются структурные изменения сосудов, преимущественно по гипертрофическому типу [Walsh K., Smith R.C., Kim H.S., 2000].

Анализ вклада СД типа 2 в изменение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий показал следующее. В подгруппах пациентов с сочетанием АГ, СД типа 2 на фоне ИБС она составила: в подгруппе 40–49 лет – $0,85 \pm 0,01$ мм; в подгруппе 50–59 лет – $1,02 \pm 0,03$ мм; в подгруппе 60–69 лет – $1,15 \pm 0,01$ мм; в подгруппе 70–79 лет $1,18 \pm 0,03$ мм. При сравнительной оценке ТИМ ОСА возрастных групп 40–49 и 50–59 лет сочетания АГ, СД типа 2 на фоне ГХС и группы изолированного течения АГ на фоне ИБС статистически значимого различия выявлено

не было. Однако при оценке эхоструктуры КИМ был обнаружен характерный признак диабетической ангиопатии – появление в структуре сосудистой стенки дополнительных слоев повышенной и сниженной эхогенности, симулирующих наличие дополнительных слоев («слоистости»). Мы предположили, что выявленные изменения сосудистой стенки в группе с АГ, СД типа 2 на фоне ИБС в возрастных подгруппах 40–49, 50–59 лет обусловлены новыми ее качественными характеристиками, проявляющимися эхографически в виде «слоистости» КИМ, а не простым суммарным накоплением, в виде утолщения КИМ, действия комплекса факторов. Именно диабетическая макроангиопатия способствовала прогрессированию атеросклеротического процесса, что более ярко проявилось у пациентов возрастной группы 60–69 лет, где ТИМ ОСА в подгруппе 60–69 лет была достоверно больше подгруппы 50–59 лет ($p < 0,01$). Анализ ТИМ в возрастной группе 70–79 лет в подгруппах пациентов с ИБС; АГ на фоне ИБС; АГ, СД типа 2 на фоне ГХС не выявил статистически значимого различия ($p < 0,05$), что, по нашему мнению, связано с выраженными инволюционными изменениями в сосудистой стенке, характерными для данной возрастной группы.

При оценке нарушений эхоструктуры КИМ ОСА при сочетанной и изолированной соматической патологии выявлены следующие закономерности. При анализе эхоструктуры КИМ ОСА выявлены два типа нарушений: повышение эхогенности в сочетании с частичной или полной утратой дифференцировки на слои (1-й тип), повышение эхогенности с появлением в структуре КИМ дополнительных слоев повышенной и пониженной эхогенности («слоистость») (2-й тип). При оценке нарушений эхоструктуры КИМ ОСА в контрольной группе – 1-й тип нарушений обнаружен у 1 (3,6%) обследуемого. У пациентов подгруппы с изолированной ИБС – 1-й тип нарушений был диагностирован у 7 (30,4%) обследуемых. В подгруппе пациентов АГ на

фоне ИБС нарушения эхоструктуры КИМ по 1-му типу обнаружены у 31 (53,4%) пациента, по 2-му типу у 3 (5,2%) пациентов. У обследуемых с сочетанием АГ, СД типа 2 на фоне ИБС изменения по 1-му типу выявлены у 18 (58%) пациентов, изменения структуры КИМ по 2-му типу – у 6 (19,4%) пациентов. При оценке эхоструктуры комплекса интима-медиа ОСА групп с сочетанной патологией преобладали нарушения по 1-му типу, что чаще рассматривают как ультразвуковой эквивалент атеросклероза. При обследовании пациентов в группе сочетания АГ, СД и гиперхолестеринемии у 6 (19%) пациентов наблюдался характерный признак диабетической макроангиопатии – «слоистость» сосудистой стенки [Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2007]. Выявление нарушений эхоструктуры КИМ в доклинической стадии атеросклероза, когда величина КИМ менее 0,9 мм, являются важным признаком развивающегося атеросклеротического процесса.

Также нами дана оценка степени стенозирующего атеросклеротического поражения ОСА и эхоструктуры бляшек в аспекте возраста и полиморбидности. Ультразвуковое исследование ОСА выявило признаки стенозирующего атеросклеротического поражения в группе сочетания АГ, СД и ИБС у 9 (29,0%) пациентов, степень стеноза варьировала от 20 до 40%; в группе сочетания АГ, ХОБЛ и ИБС у 8 (38,1%) пациентов, степень стеноза варьировала от 20 до 45%; у больных АГ на фоне ИБС у 12 (20,7%) пациентов со степенью стеноза 20–30%. При анализе стенозирующего атеросклеротического поражения у пациентов групп с сочетанной патологией АГ, СД типа 2 на фоне ИБС и АГ, ХОБЛ на фоне ИБС было выявлено, что доля пациентов и степень выраженности стенозирующего атеросклероза в этих группах выше, чем у лиц с изолированным течением АГ.

Оценка преждевременного старения сердечно-сосудистой системы по ТИМ ОСА в аспекте полиморбидности дает следующие представления (табл. 1, 2).

Таблица 1

Характеристика СВ по ТИМ ОСА

Группы	Контрольная группа		Группа с ↑ХС		АГ, ↑ХС		АГ, СД, ↑ХС	
	ХВ	СВ по ТИМ	ХВ	СВ по ТИМ	ХВ	СВ по ТИМ	ХВ	СВ по ТИМ
40–49	43,30 ± 3,17	50,44 ± 1,47	43,13 ± 2,64	65,58 ± 1,15	46,2 ± 2,78	82,05 ± 5,2	47,03 ± 2,10	81,56 ± 1,12
50–59	54,00 ± 2,83	58,98 ± 1,65	53,00 ± 3,29	80,44 ± 3,96	54,17 ± 3,43	93,44 ± 3,72	55,55 ± 2,64	100,44 ± 2,69
60–69	63,60 ± 3,51	62,30 ± 3,70	62,50 ± 3,11	79,89 ± 3,44	62,56 ± 2,40	99,57 ± 4,19	62,00 ± 1,80	114,64 ± 2,74
70–79	71,50 ± 2,12	73,22 ± 8,35	74,00 ± 3,67	96,44 ± 10,66	72,29 ± 1,38	106,69 ± 6,18	72,72 ± 2,24	117,71 ± 5,15

Таблица 2

Группы	Контрольная	ГХС	АГ, ГХС	АГ,СД, ГХС
40–49	+7,14	+22,45	+35,85	+34,53
50–59	+4,98	+27,44	+39,27	+44,89
60–69	–1,3	+17,39	+37,01	+52,64
70–79	+1,72	+22,44	+34,40	+44,99

Отклонение СВ по ТИМ ОСА от хронологического возраста

При анализе данных отклонения сосудистого возраста, определенного по ТИМ ОСА, от хронологического возраста выявлено, что с нарастанием полиморбидности нарастают процессы преждевременного старения.

Таким образом, нами показано, что у пациентов с артериальной гипертензией темпы старения сердечно-сосудистой системы, определенные путем оценки биологического возраста по толщине интима-медиа общих сонных артерий, увеличиваются в 1,6 раза на фоне гиперхолестеринемии в сравнении с пациентами с изолированной гиперхолестеринемией; при присоединении другой терапевтической патологии темпы старения по сравнению с группой артериальной гипертензии на фоне гиперхолестеринемии увеличиваются в среднем еще в 1,5 раза. При этом анализ ультразвуковых методов оценки темпов старения сердечно-сосудистой системы показал, что эхографический метод определения биологического возраста является скорее ориентировочным и может быть рекомендован для скрининговых исследований диагностики темпов старения в группе здоровых людей, но не применим при изолированной и сочетанной терапевтической патологии. Определение сосудистого возраста с использованием толщины интима-медиа общих сонных артерий и модифицированной шкалы SCORE являются методами, позволяющими выявить лиц с ускоренным темпом старения в реальной клинической практике, с большой точностью прогнозировать возможность наступления неблагоприятных сосудистых событий, зависящих от характеристики сосудистой стенки и связанных с преждевременным старением при полиморбидных состояниях.

Список литературы

1. Бессмертный Д.В., Колесников Д.А., Гончаров И.Ю., Нестеров А.В., Павлова Т.В. Башук В.В. Инновационные методы исследования возрастной патологии // Фундаментальные исследования. – М., 2012. – № 1. – С. 14–17.
2. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Сovenko Г.Н., Башук В.В. Чинова М.А., Болховитина О.А. Нейроиммуноэндокринология: фокус на воспаление в генезе сердечно-сосудистой патологии у людей пожилого и старческого возраста //

Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – Т.2. – № 1(4). – Белгород, 2011. – С. 7–23.

3. Ильницкий А.Н., Сovenko Г.Н., Башук В.В. Захарова И.С., Киселевич М.М., Позднякова Н.М. и др. К вопросу о медико-социальных аспектах геронтологической помощи при социально значимой патологии пожилого возраста // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 3. – С. 36–43.

4. Позднякова Н.М., Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Павлова Т.В. Башук В.В. Современные взгляды на возможности оценки биологического возраста в клинической практике // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 2. – С. 17–23.

5. Prashchayev K., Pavlova T., Pozdnyakova N., Ilitski A. Bachuk V. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome. The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, December 1–4, 2011, P. 42.

References

1. Bessmertnyj D.V., Kolesnikov D.A. Goncharov I.Ju., Nesterov A.V., Pavlova T.V. Bashuk V.V. Innovacionnye metody issledovaniya vozrastnoj patologii. Fundamental'nye issledovaniya. No. 1, M., 2012, pp. 14–17.
2. Il'nickij A.N., Proshhaev K.I., Sovenko G.N., Bashuk V.V. Chizhova M.A., Bolhovitina O.A. Nejroimmunojendo-kri-nologija: fokus na vospalenie v geneze serdechno-sosudistoj patologii u ljudej pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Gerontologicheskij zhurnal im. V.F. Kuprevicha. vol.2. no. 1(4), Belgorod, 2011, pp. 7–23.
3. Il'nickij A.N., Sovenko G.N., Bashuk V.V. Zaharova I.S., Kiselevich M.M., Pozdnjakova N.M. i dr. K voprosu o mediko-social'nyh aspektah gerontologicheskoy pomoshhi pri social'no znachimoj patologii pozhilogo vozrasta. Fundamental'nye issledovaniya. no. 3, M., 2011, pp. 36–43.
4. Pozdnjakova N.M., Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Pavlova T.V. Bashuk V.V. Sovremennye vzgljady na vozmozhnosti ocenki biologicheskogo vozrasta v klinicheskoy praktike. Fundamental'nye issledovaniya. no. 2, M., 2011, pp. 17–23.
5. Prashchayev K., Pavlova T., Pozdnyakova N., Ilitski A. Bachuk V. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome. The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, December 1–4, 2011, pp. 42.

Рецензенты:

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва;

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации УО «Полоцкий государственный университет», председатель Белорусского республиканского общественного геронтологического объединения, г. Полоцк.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.

УДК 613.98

ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО СТАТУСА КАК ФАКТОРА СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА

Башук В.В.

*ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: bashuk_vika@mail.ru*

Функция иммунной системы подвергается динамическим изменениям во времени, и эти изменения в функционировании иммунной системы являются основными причинами старения. Многочисленные факты указывают на снижение эффективности функционирования иммунной системы с увеличением возраста, но различные звенья иммунореактивности при старении нарушаются в разной степени, в результате чего возрастает в десятки и сотни раз заболеваемость и смертность от инфекционных болезней. Особое значение приобретает на современном этапе изучение интерлейкинового статуса как фактора старения организма. Нами выявлено, что нарушение сигнального молекулярного взаимодействия в виде нарушения цитокинового статуса и нарушения интерлейкинового статуса может являться маркером преждевременного старения. В связи с этим лечение старческих заболеваний и практическое продление человеческой жизни тесно связаны с необходимостью детальной оценки данного показателя.

Ключевые слова: интерлейкины, IFN- α , TNF- α , преждевременное старение, биологический возраст, геронтология, патология

THE ALTERATION OF INTERLEUKIN STATUS AS A FACTOR OF ORGANISM AGING

Bashuk V.V.

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education
«Belgorod National Research University», Belgorod, e-mail: bashuk_vika@mail.ru*

The function of the immune system is subjected to dynamic changes in time and these changes in its functioning are the main reasons of aging. Various facts indicates on decreasing of effectiveness of functioning of immune system with aging. However, different elements of immunoreactivity at aging are violated in various degree, whereby mortality and morbidity from infectious diseases increases in tens and hundreds times. The research of interleukin status, as a factor of organism aging, is taking the significant value on modern stage. We have revealed that violation of central signal molecular interaction in type of contravention of cytokine status and interleukin status may be a marker of premature aging. In this regard the treatment of geriatric diseases, practical prolongation of human life are closely connected with necessity of detailed assessment of this index.

Keywords: interleukins, IFN- α , TNF- α , premature aging, biological age, gerontology, pathology

Ведущая роль в развитии возрастных инволютивных изменений в органах и тканях принадлежит ишемии, основной причиной которой в пожилом возрасте являются атеросклеротические изменения артериальных сосудов. Существует большое количество методов определения биологического возраста, но они не получили широкого распространения среди практикующих врачей в связи со сложностью их использования: формулы для расчета биологического возраста громоздки, содержат множество коэффициентов и переменных, оценивающих параметры нескольких систем, и требуют знаний авторских изменений даже в общепринятых методиках обследования, что обуславливает актуальность поиска простых и объективных критериев преждевременного старения. Оценка состояния сосудистой стенки в разных возрастных группах в норме, при заболеваниях и их сочетании мало изучены и являются актуальными как для теоретической терапии, так и в организации профилактического здравоохранения.

Однако в современных исследованиях система кровообращения зачастую рассматривается в отрыве от системы крови, несмотря на их функциональную общность. На сегодняшний день существует твердое убеждение в том, что характеристики крови достоверно отражают процессы, происходящие в организме. Поэтому параметры, отражающие характеристики крови, могут также выступать в качестве интегрального критерия преждевременного старения. Действительно, исследованиям в области возможного использования характеристик крови при оценке биологического возраста уделялось определенное внимание. Однако те критерии, которые разработаны к сегодняшнему дню, в практической деятельности не всегда применимы и отражают в основном только количественные характеристики [1–13]. Особое значение приобретает на современном этапе изучение интерлейкинового статуса как фактора старения организма.

Цель исследования – выявить особенности интерлейкинового статуса как фактора старения организма.

Материалы и методы исследования

Клиническими базами исследования явились Муниципальная городская клиническая больница № 2 г. Белгорода, городская поликлиника № 7. Морфологическая и биохимическая части исследования проведены в лаборатории кафедры патологии медицинского факультета и в Центре развития нанотехнологий ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ.

В исследование было включено 253 человека: 122 человека среднего возраста и 131 человек пожилого возраста. Все люди, включенные в исследование, были разделены на несколько групп:

1. Практически здоровые люди ($n = 61$):

1.1. практически здоровые люди среднего возраста ($n = 31$, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $44,1 \pm 2,2$ года, мужчин – 17 чел., женщин – 14 чел.);

1.2. практически здоровые люди пожилого возраста ($n = 30$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $64,4 \pm 2,3$ года, мужчин – 14 чел., женщин – 16 чел.).

2. Пациенты, страдающие артериальной гипертензией (АГ) ($n = 61$):

2.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ: ($n = 30$, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $44,8 \pm 3,1$ года, мужчин – 11 чел., женщин – 19 чел.);

2.2. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ ($n = 31$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $64,0 \pm 2,7$ года, мужчин – 13 чел., женщин – 18 чел.).

При этом все пациенты страдали АГ II–III степени, 2-й – 4-й степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

3. Пациенты, страдающие АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) ($n = 63$):

3.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ и ИБС ($n = 31$, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $45,2 \pm 2,7$ года, мужчин – 21 чел., женщин – 10 чел.);

3.2. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ и ИБС ($n = 32$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $65,8 \pm 2,2$ года, мужчин – 19 чел., женщин – 13 чел.).

4. Пациенты, страдающие АГ, ИБС и сахарным диабетом (СД) 2 типа ($n = 68$):

4.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ, ИБС и СД 2 типа ($n = 30$) (возраст от 40 до 54 лет, средний возраст $48,2 \pm 2,6$ года, мужчин – 8 чел., женщин – 22 чел.);

4.2. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ, ИБС и СД 2 типа ($n = 38$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $65,6 \pm 2,1$ года, мужчин – 13 чел., женщин – 25 чел.).

Все пациенты в этой группе страдали АГ II–III степени, 4-й степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф и ИБС в виде стенокардии напряжения I–III функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ФК I–II по классификации NYHA, СД II типа легкой и средней степени тяжести.

Использовано – исследование биохимических и нейроиммуноэндокринных аспектов АГ, сочетания АГ и ИБС, а также АГ, ИБС и СД у пациентов разного возраста: изучение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови – интерферона-альфа (IFN- α) и фактора некроза опухолей альфа (TNF- α); изучение содержания интерлейкинов (IL) 1-го, 2-го, 6-го типов в сыворотке крови..

Уровни показателей сигнальных молекул (провоспалительных цитокинов – IFN- α и TNF- α , интерлейкинов IL-1, IL-2 и IL-6) определяли ферментативным методом с использованием стандартных реактивов на биохимических автоанализаторах FP-901 «Labsystem» (Франция), «Harizon» (Канада). Кроме того, пациентам определяли уровень общего холестерина, триглицеридов, ХС липопротеидов высокой плотности, ХС липопротеидов низкой плотности на аппарате OLYMPUS AU 640 (Япония) с использованием колориметрического фотометрического теста, основанного на ферментативном методе.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования содержания сигнальных молекул IFN- α , TNF- α в сыворотке крови представлены в таблице.

Содержание основных цитокинов в сыворотке крови

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови			
		здоровые	АГ	АГ + ИБС	АГ + ИБС + СД
IFN- α , пг/мл	Средний	$130,2 \pm 6,8$	$285,2 \pm 16,1^*$	$385,2 \pm 14,1^{*,\#}$	$405,2 \pm 5,7^{*,\#}$
	Пожилой	$132,3 \pm 8,8$	$290,1 \pm 13,2^*$	$396,1 \pm 9,2^{*,\#}$	$430,8 \pm 3,9^{*,\#}$
TNF- α , пг/мл	Средний	$79,7 \pm 4,1$	$81,0 \pm 3,5$	$108,2 \pm 2,2^{*,\#}$	$114,4 \pm 2,1^{*,\#}$
	Пожилой	$79,7 \pm 4,2$	$81,0 \pm 3,5$	$128,4 \pm 2,1^{*,\#,\circ}$	$129,3 \pm 3,1^{*,\#,\circ}$

Примечания:

* $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми;

$^{\#}p < 0,05$ по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией;

$^{\circ}p < 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста.

Как видно из приведенных данных, уровень IFN- α в сыворотке крови начинал достоверно повышаться ($p < 0,05$) при наличии артериальной гипертензии как монопатологии и продолжал прогрессивно нарастать по мере усугубления степени полиморбидности. При этом при сочетании АГ, ИБС и сахарного

диабета 2 типа содержание данной сигнальной молекулы в сыворотке крови у людей пожилого возраста было достоверно выше, чем у людей среднего возраста: $430,8 \pm 3,9$ и $405,2 \pm 5,7$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Уровень TNF- α в сыворотке крови при артериальной гипертензии не отличался

от такового у практически здоровых людей. Это было характерно как для людей среднего, так и пожилого возраста. Присоединение ИБС и СД 2 типа приводило к достоверному ($p < 0,05$) увеличению содержания этого цитокина в сыворотке крови у людей обеих возрастных групп, причем у людей пожилого возраста эти изменения были достоверно более выраженными. Так, уровень TNF- α в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих АГ и ИБС, составил $128,4 \pm 2,1$ пг/мл против $108,2 \pm 2,2$ пг/мл у людей среднего возраста ($p < 0,05$), при сочетании АГ, ИБС и СД 2 типа – соответственно $129,3 \pm 3,1$ и $114,4 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

Изучение интерлейкинового статуса показало следующее. Содержание IL-1 у здоровых людей среднего возраста составило $261,2 \pm 4,6$ пг/мл. При изолированном течении АГ не происходило достоверного увеличения содержания данной сигнальной молекулы в сыворотке крови, показатель составил $266,5 \pm 4,7$ пг/мл ($p > 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми). Дальнейшее же нарастание полиморбидности приводило к достоверному ($p < 0,05$) нарастанию степени интерлейкемии по показателю IL-1. Так, у больных пожилого возраста с АГ и ИБС уровень этой молекулы в сыворотке крови составил $309,3 \pm 4,8$ пг/мл, при сочетании АГ, ИБС и СД 2 типа – $342,3 \pm 5,9$ пг/мл.

Содержание IL-1 у здоровых людей пожилого возраста составило $262,3 \pm 4,2$ пг/мл. При изолированном течении АГ имело место достоверное увеличение содержания данной сигнальной молекулы в сыворотке крови до $278,5 \pm 2,4$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми). Дальнейшее нарастание полиморбидности приводило к достоверному ($p < 0,05$) нарастанию степени интерлейкемии по показателю IL-1. У больных пожилого возраста с АГ и ИБС уровень этой молекулы в сыворотке крови составил $312,2 \pm 5,1$ пг/мл, при сочетании АГ, ИБС и СД 2 типа – $347,2 \pm 6,3$ пг/мл. При этом при АГ наблюдались достоверные отличия содержания этой молекулы в сыворотке крови в сравнении с пациентами среднего возраста ($p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены в отношении содержания в сыворотке крови других изученных интерлейкинов – IL-2 и IL-6.

Таким образом, нарушение сигнального молекулярного взаимодействия в виде нарушения цитокинового статуса и нарушения интерлейкинового статуса может являться маркером преждевременного старения.

Список литературы

1. Аносова Е.В., Прошаев К.И., Павлова Т.В., Кветной И.М., Башук В.В., Большаков А. А. Комплекс интимомедиа как новый морфофункциональный объект оценки тяжести полиморбидности // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – № 4 (147), Вып. 21/1. – С. 22–27.
2. Бессмертный Д.В., Колесников Д.А. Гончаров И.Ю., Нестеров А.В., Павлова Т.В. Башук В.В. Инновационные методы исследования возрастной патологии // Фундаментальные исследования. – № 1. – М., 2012. – С. 14–17.
3. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И., Борисов О.А., Павлова Т.В., Башук В.В., Гурко Г.И. и др. Анализ соматических изменений при возрастном гипогонадизме // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 5. – С. 68–72.
4. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И., Сovenko Г.Н., Башук В.В. Чижова М.А., Болховитина О.А. Нейроиммuno-эндокринология: фокус на воспаление в генезе сердечно-сосудистой патологии у людей пожилого и старческого возраста // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – Белгород, 2011. – Т.2. – № 1(4). – С. 7–23.
5. Ильницкий А.Н., Сovenko Г.Н., Башук В.В. Захарова И.С., Киселевич М.М., Позднякова Н.М. и др. К вопросу о медико-социальных аспектах геронтологической помощи при социально значимой патологии пожилого возраста // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 3. – С. 36–43.
6. Павлова Т.В., Позднякова Н.М., Прошаев К.И. Башук В.В. Содержание кислорода в эритроцитах крови пожилых больных с полиморбидной патологией // Российский семейный врач. – СПб., 2011. – Т.15. – № 4. – С. 94.
7. Павлова Т.В., Прошаев К.И., Сумин С.А., Петрухин В.А., Башук В.В. Сырцева И.С. Исследование крови с помощью наноструктурных морфологических методов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – № 22 (141). – Вып. 20/2. – С. 19–23.
8. Позднякова Н.М., Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Павлова Т.В. Башук В.В. Современные взгляды на возможности оценки биологического возраста в клинической практике // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 2. – С. 17–23.
9. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Павлова Т.В., Павлова Л.А., Башук В.В. Сovenko Г.Н. и др. Локальные и системные нейроиммuno-эндокринные сдвиги под влиянием поллютантов в контексте преждевременного старения: анализ состояния проблемы // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 6. – С. 150–153.
10. Прошаев К.И., Позднякова Н.М., Матинес Гарсес Х.К., Дуке Кальдерон Ю.Ф., Ильницкий А.Н. и др. Физиологическое и преждевременное старение человека и человечества в контексте обеспечения безопасности жизнедеятельности // Безопасность жизнедеятельности: Науч.-практ. и учеб.-метод. журн. – М.: Машиностроение, 2011. – № 12. – С. 45–51.
11. Pavlova T., Prashchayev K., Nesterov A., Bachuk V. The chemical structure of erythrocytes in clinical models of early ageing. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology. 25th European Congress of Pathology. European Society of Pathology. – P. 222–223.
12. Pavlova T., Prashchayev K., Pozdnyakova N., Bashuk V., Selivanova A. Erythrocytes as target cells of diabetes types 1 and 2. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology. 25th European Congress of Pathology, European Society of Pathology. – P. 157–158.
13. Prashchayev K., Pavlova T., Pozdnyakova N., Ilnitski A., Bachuk V. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome. The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, December 1–4, 2011. – P. 42.

References

1. Anosova E.V., Proshhaev K.I., Pavlova T. V., Kvetnoj I.M., Bashuk V.V., Bol'shakov A.A.. Kompleks intima-media kak novyj morfofunkcional'nyj obekt ocenki tjazhesti polimorbidnosti. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija Medicina. Farmacija. no. 4 (147) 2013, Vypusk 21/1, pp. 22–27.
2. Bessmertnyj D.V., Kolesnikov D.A. Goncharov I.Ju., Nesterov A.V., Pavlova T.V. Bashuk V.V. Innovacionnye metody issledovanija vozrastnoj patologii. Fundamental'nye issledovanija. no. 1, M., 2012, pp. 14–17.
3. Il'nickij A.N., Proshhaev K.I., Borisov O.A., Pavlova T.V., Bashuk V.V. Gurko G.I. i dr. Analiz somaticheskikh izmenenij pri vozrastnom gipogonadizme. Fundamental'nye issledovanija. no. 5, M., 2011, pp. 68–72.
4. Il'nickij A.N., Proshhaev K.I., Sovenko G.N., Bashuk V.V. Chizhova M.A., Bolhovitina O.A. Nejroimmunojendokrinologija: fokus na vospalenie v geneze serdechno-sosudistoj patologii u ljudej pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Gerontologicheskij zhurnal im. V.F. Kuprevicha. T.2, no 1(4), Belgorod, 2011, pp. 7–23.
5. Il'nickij A.N., Sovenko G.N., Bashuk V.V. Zaharova I.S., Kiselevich M.M., Pozdnjakova N.M. i dr. K voprosu o mediko-social'nyh aspektah gerontologicheskoy pomoshhi pri social'no znachimoj patologii pozhilogo vozrasta. Fundamental'nye issledovanija. no 3, M., 2011, pp. 36–43.
6. Pavlova T.V., Pozdnjakova N.M., Proshhaev K.I. Bashuk V.V. Soderzhanie kisloroda v jeritrocitah krovi pozhiloh bol'nyh s polimorbitnoj patologiej. Rossijskij semejnij vrach. vol.15, no.4, SPb., 2011. pp. 94.
7. Pavlova T.V., Proshhaev K.I., Sumin S.A., Petruhin V.A., Bashuk V.V. Syrcova I.S. Issledovanie krovi s pomoshh'ju nanostrukturnyh morfologicheskikh metodov. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012, no 22 (141). Vypusk 20/2, pp. 19–23.
8. Pozdnjakova N.M., Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Pavlova T.V. Bashuk V.V. Sovremennye vzglyady na vozmozhnosti ocenki biologicheskogo vozrasta v klinicheskoy praktike. Fundamental'nye issledovanija. no. 2, M., 2011, pp. 17–23.
9. Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Pavlova T.V., Pavlova L.A., Bashuk V.V. Sovenko G.N. i dr. Lokal'nye i sistemnye nejroimmuno-jendokrinnye sdvigi pod vlijaniem polljutantov v kontekste prezhdevremennogo starenija: analiz sostojanija problem. Fundamental'nye issledovanija. no. 6, M., 2011, pp. 150–153.
10. Proshhaev K.I., Pozdnjakova N.M., Matines Garses H.K., Duke Kal'deron Ju.F., Il'nickij A.N. i dr. Fiziologicheskoe i prezhdevremennoe starenie cheloveka i chelovechestva v kontekste obespechenija bezopasnosti zhiznedejatel'nosti. Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti: Nauch.-prakt. i ucheb.-metod. zhurn. M.: Mashinostroenie, 2011. no 12. pp. 45–51: il.
11. Pavlova T., Prashchayev K., Nesterov A., Bachuk V. The chemical structure of erythrocytes in clinical models of early ageing. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology. 25th European Congress of Pathology. European Society of Pathology. pp. 222–223.
12. Pavlova T., Prashchayev K., Pozdnjakova N., Bashuk V., Selivanova A. Erythrocytes as target cells of diabetes types 1 and 2. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology., 25th European Congress of Pathology, European Society of Pathology pp. 157–158.
13. Prashchayev K., Pavlova T., Pozdnjakova N., Il'nickij A., Bachuk V. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome. The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, December 1–4, 2011. pp. 42.

Рецензенты:

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва;

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации УО «Полоцкий государственный университет», председатель Белорусского республиканского общественного геронтологического объединения, г. Полоцк.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.

УДК 616.223-007.17 + 616.33-07-092

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ НА ФОНЕ МИКРОАСПИРАЦИИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ

Брыксина Е.Ю.

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

В исследование было включено 373 ребенка, получавших респираторную терапию в неонатальном периоде. В трахеобронхиальном аспирате (ТБА) определялся маркер микроаспирации желудочного содержимого – пепсин, с последующим анализом количества случаев и характера течения развившейся бронхолегочной дисплазии (БЛД) у пациентов на фоне микроаспирации и без нее. Выявлено, что у детей с микроаспирацией частота развития и тяжесть течения БЛД при всех степенях гестационной зрелости была выше и нарастала пропорционально увеличению активности пепсина в ТБА и снижению срока гестации. У детей с микроаспирацией желудочного содержимого преобладала классическая форма БЛД недоношенных, а БЛД доношенных встречалась достоверно чаще, чем в группе сравнения. К концу 3 года жизни у 55,2% детей, страдавших БЛД без микроаспирации желудочного содержимого, имело место клиническое выздоровление, тогда как у пациентов с микроаспирацией данный исход имел место только у 0,9% пациентов с БЛД.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, трахеобронхиальный аспират, пепсин, микроаспирация

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AGAINST MICRO-ASPIRATION OF GASTRIC CONTENTS: COURSE SPECIFICS AND OUTCOMES

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*

In research it was included 373 children were exposed to artificial pulmonary ventilation (APV) in neonatal period. Tracheobronchial aspirate (TBA) was tested for marker of micro-aspiration of gastric contents – pepsin with further analysis of number of cases and course specifics of the developed bronchopulmonary dysplasia (BPD) at patients against microaspiration and without it. We identify that with children with micro-aspiration frequency of BPD development for all degrees of gestational maturity was higher and increased in proportion to expansion of pepsin in tracheobronchial aspirate and reduction of gestation period. At children with microaspiration of gastric contents the BLD classical form prematurely born prevailed, and BLD full-term met authentically more often than in group of comparison. By the end of 3 years of life at 55,2% of children of suffering BLD without microaspiration of gastric contents clinical recovery whereas at patients with microaspiration this outcome took place only at 0,9% of patients with BLD took place.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, tracheobronchial aspirate, pepsin, micro-aspiration

БЛД занимает особое место в структуре неонатальной заболеваемости ввиду высокой клинической значимости [3, 7, 8]. Одним из основных морфологических изменений в бронхолегочной системе при БЛД является очаговое фиброзное перерождение легочной ткани с развитием деформации бронхиального дерева и гиперинфляцией соседних участков [8, 10]. Повреждающее действие компонентов дуоденального и желудочного происхождения, вследствие микроаспирации, инактивирует сурфактант, стимулирует местную воспалительную реакцию и пролонгирует инфекционно-воспалительный процесс, способствуя тем самым фиброзу ремоделированию ткани легкого на фоне слабых репаративных способностей гестационно незрелого, подверженного действию патологических факторов организма [11].

К механизмам, препятствующим развитию аспирационного синдрома, относится не только адекватная перистальтическая активность пищевода и сократительная функ-

ция нижнего пищеводного, пилорического сфинктеров, но и координация акта глотания с закрытием голосовой щели, которая может быть нарушена в связи с недоношенностью, тяжелой гипоксией, токсическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), натальной травмой шейного отдела позвоночника (ШОП) [1, 2, 6]. Кашлевой рефлекс, стимулируемый аспирацией, также играет защитную роль, но при действии вышеперечисленных патологических факторов, имеет место его угнетение, максимально выраженное у глубоко недоношенных детей с крайне незрелой рефлекторной деятельностью [1, 11].

Проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) способствует микроаспирации желудочного и дуоденального (при сочетании дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов) содержимого за счет интубации и седации [4, 5].

Бронхолегочной патологией, сочетающейся с микроаспирацией в неонатальном

периоде, являются аспирационные пневмонии, бронхоспастические состояния, возможно нарушение ритма дыхания и развитие апноэ. Микроаспирация сопровождается повреждением слизистой оболочки дыхательных путей на всем протяжении, а также эпителия альвеол. В патологический процесс вовлекается эндотелий микроциркуляторного русла легких, с повышением проницаемости сосудов и развитием интерстициального отека, скоплением жидкости в полости альвеол, что приводит к нарушению функции газообмена [3, 4, 5, 9, 11].

Таким образом, бронхолегочная и желудочно-кишечная патологии взаимодействуют друг с другом по типу взаимного отягощения, что делает необходимым комплексный подход в решении патогенетических, клинических, диагностических и лечебно-реабилитационных вопросов.

Целью исследования явилось изучение частоты развития и особенностей течения бронхолегочной дисплазии у детей с верифицированной микроаспирацией желудочного содержимого.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 373 ребенка в возрасте от 1 дня до 4 месяцев жизни, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде.

В зависимости от срока гестации пациенты были подразделены на группы: 1 группа включала 44 ребенка, из них 22 доношенных ребенка (подгруппа 1А) и 21 ребенок, рожденный в 35–37 недель гестации (подгруппа 1В), 2 группа была представлена 185 детьми: 77 доношенных детей (подгруппа 2А) и 108 детей, рожденных в 34–32 и 31–29 недель гестации (подгруппа 2В), в 3 группу вошли 47 детей с гестационным менее 29 недель.

Группу сравнения, сопоставимую по возрасту на начало исследования, полу, ГВ, продолжительности ИВЛ после рождения, сопутствующим заболеваниям с основными группами исследования, составили 97 детей, не имевшие микроаспирации желудочного содержимого: 1 группа – 25 доношенных детей; 2 группа – 22 ребенка со сроком гестации 37–35 недель; 3 группа – 31 ребенок со сроком гестации 34–32 и 31–29 недель; 4 группа – 19 детей со сроком гестации сроком менее 29 недель.

Диагностика микроаспирации желудочного содержимого проводилась посредством применения разработанного способа выделения пепсина в ТБА (патент № 2480753) [13]. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки осуществлялось с помощью аппарата РУМ-20 (Россия) по стандартной методике. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки проводилась динамически с кратностью, соответствующей тяжести бронхолегочной патологии.

Диагноз БЛД устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев [7].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 6» (USA, 2001).

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно динамическому определению активности пепсина в ТБА, максимальные значения экстинкции в 1 группе были отмечены на 10–14 дни исследования: $0,539 \pm 0,024$ с последующим снижением. У пациентов со сроком гестации 34–29 недель и менее 29 недель уровень активности пепсина нарастал в динамике и у длительно вентилирующихся детей на 21 день исследования составил $1,133 \pm 0,012$ и $1,647 \pm 0,022$ соответственно. Наибольшие значения экстинкции $1,647 \pm 0,022$ имели место у детей в 3 группе, срок гестации которых был ниже 29 недель.

Проведенное исследование выявило, что у детей с микроаспирацией частота развития БЛД при всех степенях гестационной зрелости статистически значимо превышала соответствующие показатели в группе сравнения ($p = 0,004$) и нарастала по мере снижения срока гестации ($p = 0,00026$). Так количество детей, страдающих БЛД, в 1, 2 и 3 группах составило 27,3 %, 31,3 %, 95,7 % соответственно. Тогда как в группе сравнения, в 1, 2, 3 и 4 группах, данные показатели составили 4,0; 27,3; 32,3 и 63,2 % соответственно.

Тяжесть течения БЛД нарастала пропорционально снижению срока гестации и нарастанию выраженности микроаспирации желудочного содержимого. Так, максимальное количество случаев тяжелого течения БЛД у детей с микроаспирацией было отмечено в 3 группе. Пациенты группы сравнения при всех сроках гестации отличались отсутствием случаев тяжелого течения и статистически значимым ($p < 0,0005$) преобладанием легкого течения БЛД. Следует отметить, что у детей, рожденных в одинаковые сроки гестации, но с различными значениями экстинкции в ТБА, более тяжелое течение БЛД имело место при большей активности пепсина ($p = 0,0035$) (рис. 1).

Легочная гипертензия у пациентов с микроаспирацией имела более яркую и стойкую в динамике рентгенографическую картину, что, в частности, было связано с выраженным соединительнотканным ремоделированием интерстиция, а также структурных компонентов сосудистой стенки с гипертрофией её гладкомышечной оболочки.

Согласно результатам анализа структуры БЛД, в исследованной совокупности детей имело место преобладание классической формы БЛД недоношенных, но распределение количества детей с данной формой БЛД, а также с БЛД доношенных и «новой» БЛД статистически значимо отличалось

у детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее. Так, структура БЛД в основных группах была следующей: БЛД доношенных – 8,7%, классическая фор-

ма БЛД недоношенных – 77,4%, «новая» БЛД – 13,9%. В группе сравнения данные показатели составили 3,4; 65,5; 31,0% соответственно (рис. 2).

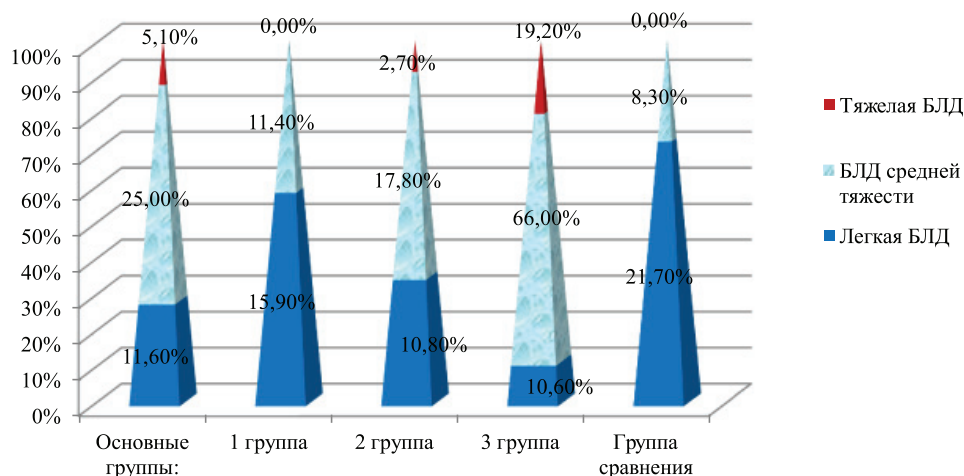


Рис. 1. Сравнительная характеристика количества случаев и тяжести течения БЛД на фоне микроаспирации и без нее

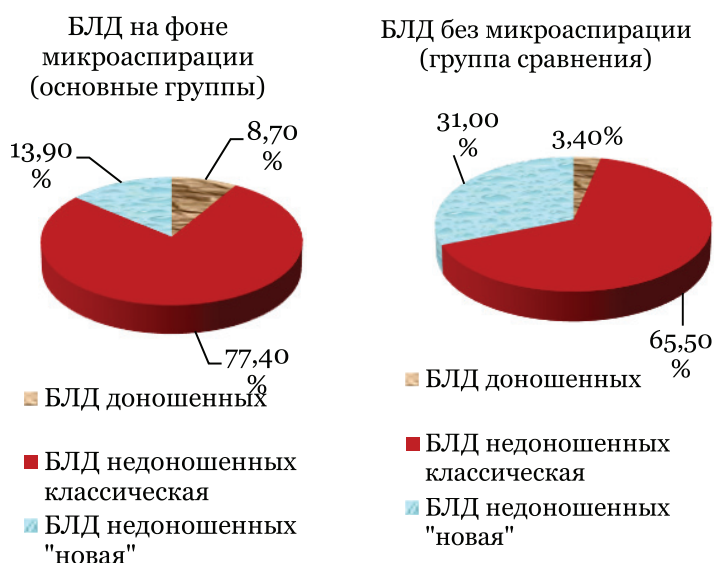


Рис. 2. Структура БЛД. Различия между показателями основных групп и группы сравнения достоверны ($p < 0,005$)

Как показало катамнестическое наблюдение на протяжении 3 лет, у детей с микроаспирацией желудочного содержимого такие исходы БЛД, как бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, хронический бронхит, локальный пневмофиброз, имели место в 27,8; 31,3; 13,9; 48,7% случаев соответственно, клиническое выздоровление отмечено у 0,9% пациентов. В группе сравнения распределение исходов БЛД было обратным и у основного количества пациентов (55,2%) к концу 3 года

жизни было отмечено клиническое выздоровление; бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, локальный пневмофиброз встречались в достоверно ($p < 0,005$) меньшем проценте случаев: 17,2; 24,1; 10,3%, ни один из пациентов не имел хронического бронхита (рис. 3).

Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли микроаспирации желудочного содержимого

в этиопатогенезе БЛД вследствие кислотно-пептического воздействия на структуры трахеобронхиального дерева и интерстиций с развитием воспалительной реакции и последующей фиброзной трансформацией паренхимы легких. На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Пациенты, рожденные преждевременно, отличались более ранним нара-

танием и менее выраженным регрессом количества случаев микроаспирации желудочного содержимого в сравнении с доношенными детьми.

2. Активность пепсина в трахеобронхиальном аспирате нарастала по мере снижения гестационного возраста на момент рождения с максимальными показателями у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель.

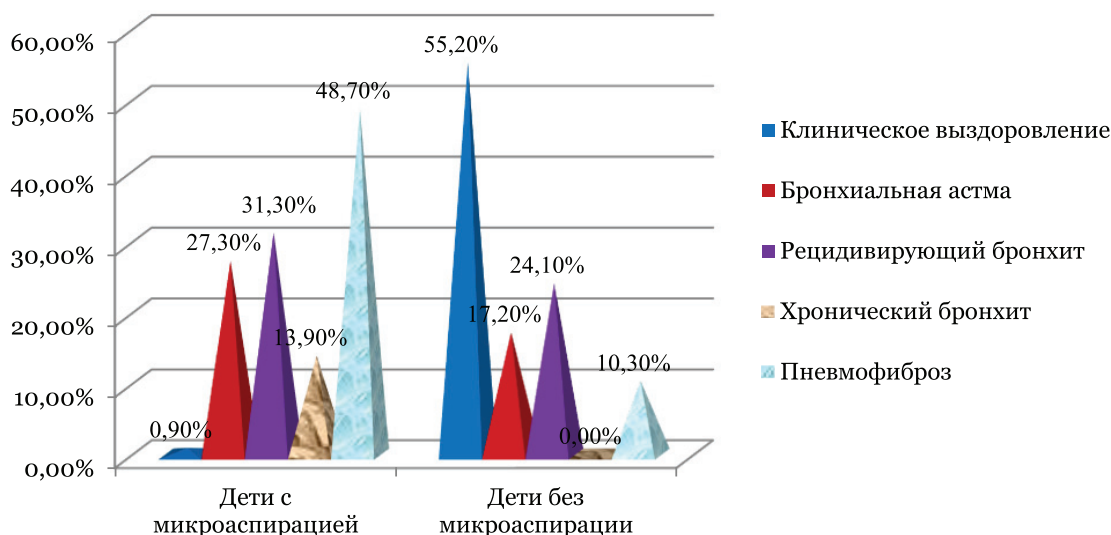


Рис. 3. Исходы БЛД у детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее

3. Максимальные значения экстинкции в 1 и 2 группах исследования были отмечены в период с 10 по 14 дни исследования, тогда как в 3 группе наибольшая активность пепсина была зафиксирована на 21 день, что свидетельствовало о прогрессирующем характере микроаспирации желудочного содержимого у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель.

4. У детей с микроаспирацией желудочного содержимого БЛД развивалась в достоверно большем количестве случаев и характеризовалась более тяжелым течением и преобладанием классической формы БЛД недоношенных.

5. К концу 3 года жизни у 55,2% детей, страдавших БЛД без микроаспирации желудочного содержимого, имело место клиническое выздоровление, тогда как у пациентов с микроаспирацией данный исход имел место только у 0,9% пациентов с БЛД.

Список литературы

1. Брыкина Е.Ю. Клинико-статистическая взаимосвязь неврологической патологии и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в неонатальном периоде // Врач-аспирант. – 2014. – № 3.1(64). – С. 187–191.

2. Брыкина 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.

3. Брыкина Е.Ю. Частота развития и особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого // Актуальные вопросы медицины XXI века: материалы Международной научно-практической конференции. – Уфа, 2014. – С. 6–8.

4. Брыкина Е.Ю., Брыкин 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.

5. Брыкина Е.Ю., Брыкин В.С. Метод диагностики микроаспирации желудочного содержимого у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких / Актуальные вопросы медицины XXI века: материалы Международной научно-практической конференции. – Уфа, 2014. – С. 8–11.

6. Брыкина Е.Ю., Брыкин В.С. Патогенетическое и клиническое обоснование эффективности Кортексина в составе комплексной терапии дисфункций желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей // Научные ведомости БелГУ. – Белгород, 2013. – № 25 (168). – С. 105–113.

7. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М.: Российское респираторное общество, 2009. – С. 18.

8. Овсянников Д.Ю. Частота бронхолегочной дисплазии в структуре респираторных заболеваний на различных этапах оказания медицинской помощи детям и современные

показатели летальности // Педиатрия. – М., 2009. – Т. 88. – № 3. – С. 155.

9. 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.

10. Bancalary E., Claire N., Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition // Seminars in neonatology. – 2003. – Vol. 8. – P. 63–71.

11. 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.

References

1. Bryksina E.J. Vrach-aspirant – the Doctor graduate student, 2014, no. 3.1(64). pp. 187–191.

2. Bryksina E.J. Vestnik Tambovskogo Universiteta. Ser. Estestvennye i tehnikeskie nauki the Messenger of the Tambov University. Natural and technical science, Tambov, 2013, Vol.18, no. .6., pp. 3312–3315.

3. Bryksina E.J. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye voprosy mediciny XXI veka» (Materials of the International scientific and practical conference «Topical Issues of Medicine of the XXI Century»). Ufa, 2014, pp. 6–8.

4. Bryksina E.J., Bryksin V.S. Vestnik Tambovskogo Universiteta. Ser. Estestvennye i tehnikeskie nauki the Messenger of the Tambov University. Natural and technical science, Tambov, 2013, Vol.18, no. .5., Part 3, pp. 2882–2885.

5. Bryksina E.J., Bryksin V.S. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye voprosy mediciny XXI veka» (Materials of the International scientific and practical conference «Topical Issues of Medicine of the XXI Century»). Ufa, 2014, pp. 8–11.

6. Bryksina E.J., Bryksin V.S. Nauchnye domosti BelGU Scientific sheets of BelGU, Belgorod, 2013, no. 25 (168), pp. 105–113.

7. Klassifikacija klinicheskikh form bronholegochnykh zabolevanij u detej. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo [Classification of clinical forms of the pulmonary diseases at children. Russian respiratory society] Moscow, 2009, pp. 18.

8. Ovsjannikov D.Ju. Peditrija Pediatrics, 2009, Vol. 88, no 3, pp. 155.

9. Patent RF no. 2012112393/15, 02.04.2012. Pochivalov A.V., Bryksina E.J., Bryksin V.S., Vasilenko D.J. Sposob prognozirovanija tjazhesti techenija bronholegochnoj patologii na fone gastroezofageal'nogo refljuksa u detej, nahodjashhihsja na iskustvennoj ventiljacii legkih [Way of forecasting of course specifics of bronholegochny pathology against a gastroezofagealny reflux at the children who are on artificial pulmonary ventilation] the Patent of Russia no. 2480753, МПК G 01 N 33/483.

10. Bancalary E., Claire N., Sosenko I. Seminars in neonatology, 2003, Vol. 8, pp. 63–71.

11. Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M. [et al] Arch Pediatr Adolesc Med., 1997, Vol. 151 (6), pp. 569–572.

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 10.07.2014.

УДК 616.98.-097-022:616-002.5-091

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ У УМЕРШИХ ЛИЦ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЁЗ НА ФОНЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ НАРКОМАНИИ

Быхалов Л.С.*ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Волгоград, e-mail: leonby-vgd@yandex.ru*

Изучены патоморфологические изменения в легких умерших больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез на фоне инъекционной наркомании. Охарактеризованы клинко-морфологические формы туберкулеза, встречающиеся при сочетанной патологии ВИЧ/туберкулез, а также иммунный статус умерших пациентов с инъекционной наркоманией. Выявленные клинко-морфологические формы туберкулеза легких чаще были представлены генерализованным туберкулезом с множественными локализациями, которые возникли на IV–V стадиях ВИЧ-инфекции. Обнаружены патоморфологические и структурные изменения в легких, сопровождавшиеся массивными казеозными некрозами, милиарной двусторонней диссеминацией микобактериями туберкулеза (МБТ) с формированием острых «очковых» полостей распада, с развитием синдрома острого повреждения легких, который наблюдается чаще у лиц с ВИЧ-ассоциированной липодистрофией. В группе умерших лиц, у которых прием парентерального наркотика задокументирован за несколько дней до смерти, наблюдались более выраженные изменения иммунологических показателей с резко выраженным снижением клонов CD4+ и CD8+ клеток и значительной инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8.

Ключевые слова: ВИЧ, туберкулез, патоморфология легких, наркомания

CHARACTERISTICS PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LUNGS OF DECEASED PERSONS WHEN TO INFECTION HIV/TB BACKGROUND INJECTING DRUG USERS

Bykhalov L.S.*Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: leonby-vgd@yandex.ru*

Studied pathological changes in the lungs of patients who died with a co-infection of HIV/TB. Studied pathological changes in the lungs of the dead patients with co-infection HIV/TB injecting drug use. Characterized clinical-morphological forms of tuberculosis occur with combined pathology of HIV/TB, and immune status of deceased patients with injecting drug use. Identified clinical-morphological forms of lung tuberculosis were often presents generalized tuberculosis with multiple locations that have emerged at the IV–V stages of HIV infection. Found pathomorphological and structural changes in the lungs, accompanied by massive caseous necrosis, miliary bilateral dissemination Mycobacterium tuberculosis (MBT) with the formation of acute «spectacle» of cavernous, with the development of the syndrome of acute lung injury, which occurs more often in people with HIV-associated lipodystrophy. In the group of deceased persons, who receive parenteral drug documented for several days before his death was observed more expressed changes of immunological indices with a pronounced decrease clone CD4+ and CD8+ cells and a significant inverse immunoregulatory index of CD4/CD8.

Keywords: HIV, tuberculosis, lung patomorphology, junky

Одним из самых известных и распространенных путей передачи ВИЧ-инфекции является инъекционное употребление психотропных веществ [1]. ВИЧ поражает дезадаптивные группы лиц и по мере прогрессии приводит к вторичному иммунодефициту [1, 2]. Развитию иммунодефицита способствует и сам факт воздействия наркотических средств на макроорганизм: иммунные нарушения с инверсией иммунорегуляторного индекса CD 4+/CD 8+ наблюдаются в 98% случаев наркоманий без ВИЧ-инфекции [5].

В свою очередь почти 100% инфицированность микобактериями туберкулеза, которые находятся в дремлющем, персистирующем состоянии в макроорганизме у взрослого населения, на фоне иммунодефицита при ВИЧ-инфекции, является фактором, способствующим возникновению активных форм туберкулеза в данной ко-

горте [3, 7]. Клинические варианты течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции широко освещены в современной мировой научной литературе, а патоморфологические особенности имеют множество вариантов и представляют очевидный интерес как для морфологов, так и для клиницистов [10, 12].

Патоморфологические варианты туберкулеза при ВИЧ-инфекции у лиц с различными медико-социальными параметрами, особенности течения коинфекционного процесса остаются малоизученными, что является серьезной проблемой при патологоанатомической диагностике, а также в судебно-медицинской практике.

Цель исследования – охарактеризовать патоморфологические изменения в лёгких и медико-социальные параметры при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции на аутопсийном материале умерших лиц с инъекционной наркоманией.

Материалы и методы исследования

Проведено стандартное гистологическое исследование аутопсийного материала легких на уровне световой микроскопии, полученного от больных, проживавших на территории Волгограда и Волгоградской области, с подтвержденными лабораторно диагнозами ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Были изучены медицинские документы умерших лиц, наблюдавшихся в ГУЗ «Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» за период с 2004 по 2013 гг. и сопоставлены с данными аутопсий. Критерием включения в группу исследования была запись в медицинской документации умершего больного с ВИЧ/туберкулез ко-инфекцией «инъекционная наркотическая зависимость». Учитывали данные иммунологических характеристик (CD 4+, CD8+ с соотношением клеточного индекса CD4/CD8), полученных прижизненно методом проточной цитометрии, для дальнейшего анализа и характеристик.

В изучаемом материале ($n = 262$) информацию о наличии при жизни инъекционной наркомании имели 18 % умерших ($n = 47$) от коинфекции ВИЧ/туберкулез, которые составили основную группу исследования (группа № 1), из них у 16 % умерших ($n = 7$) выявлен прием парентерального наркотика за несколько дней до смерти (по данным записей медицинской документации и наличия характерных следов в проекции периферических сосудов, обнаруженных нами во время секции), что явилось включением их в группу сравнения (группа № 2).

Результаты исследования и их обсуждение

Группа № 1 стадия ВИЧ-инфекции по данным амбулаторных карт IVB–V характеризовалась сниженным количеством CD4+ лимфоцитов, медиана составила 68,8 клеток/мкл, медиана количества CD8+ лимфоцитов – 581,6 клеток/мкл, медиана иммунорегуляторного индекса – 0,12. Клинико-морфологические формы были представлены генерализованными формами туберкулеза с множественными локализациями в 66 % ($n = 31$), диссеминированным туберкулезом легких – в 13 % ($n = 6$), фиброзно-кавернозным – в 13 % ($n = 6$), казеозной пневмонией – в 4 % ($n = 2$), инфильтративным туберкулезом – в 4 % ($n = 2$). Т-лимфоциты CD4+, CD8+ выполняют главную роль в иммунопатогенезе туберкулеза, т.к. распознают внутриклеточный антиген, контролируют процессы миграции макрофагов, нейтрофилов, Т и В лимфоцитов. Под влиянием секреции субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+ CD27+, CD4+ CD27 – цитокинов, таких как γ -интерферон, участвуют в патологических реакциях, вызывающих деструкцию легочной ткани. Переход от субпопуляции CD4+ CD27+ к CD4+ CD27 происходит в легких. Макрофаги, в свою очередь, трансформируются в гигантские клетки

Пирогова – Лангханса, локализуя процесс с формированием гранулемы. Кроме того, CD4+, CD8+ лимфоциты посредством секреции ФНО- α оказывают цитотоксическое действие на МБТ, находящихся внутри макрофагов [4, 11].

Макроскопическая картина легких чаще всего характеризовалась их полнокровием и отеком, двусторонней субмиллиарной и миллиарной диссеминацией. При инфильтративных и фиброзно-кавернозных процессах морфологические изменения носили смешанный характер, выявлялись очаги различной семиотики с формированием тотальных очагов казеозного некроза на фоне полостей распада различной давности. Обнаруживались «очковые» субплевральные остро прогрессирующие каверны, которые располагались в различных отделах легких. Кроме того, в нескольких случаях обнаруживались уплотнения, чаще в нижних долях паренхимы легких по типу очагов интерстициальной неспецифической пневмонии. Выявленные изменения плевры носили характер различного рода спаечных поражений, как признаки перенесенных плевритов. При прогрессирующих деструктивных формах туберкулеза обнаруживали контактное разрушение плевры с вовлечением её в патологический процесс и развитием эмпиемы. В бронхах отмечались явления неспецифического бронхита, который проявлялся выделениями с содержимым нередко гнойного характера. При дренировании мелкими бронхами очагов казеозного некроза обнаруживалась их деформация и обтурация детритными массами с формированием мелких полостей распада по типу пчелиных сот.

Микроскопическая картина была представлена диффузными фокусами казеозного некроза с резким обеднением лимфоидных элементов, которые могли бы охарактеризовать специфическое воспаление, чаще всего наблюдалось отсутствие гранулематозной и фибропластической реакций, на фоне выраженного экссудативного перифокального компонента. Клеточные элементы были представлены единичными мононуклеарными макрофагами со светлой цитоплазмой и неправильной формы ядрами с единичными нейтрофильными лейкоцитами. Отмечалось наличие смешанного серозно-гнойного экссудата в альвеолах, набухание и отек межальвеолярных перегородок. Картину дополняли выявляемые участки ателектазов, сменяющиеся очаговой эмфиземой, и в некоторых случаях обнаруживались неправильной формы единичные гигантско-клеточные макрофагальные элементы по типу кониофагов, содержащие включения

по типу инородных тел, окруженные единичными фибробластами. Подобные морфологические изменения рассматриваются как «пневмопатия наркоманов» вследствие внутривенного применения наркотических средств и в своем составе имеют водонерастворимые, различные по содержанию вещества [8, 9, 13]. По ходу кровеносных сосудов и перибронхиально отмечалась незначительная инфильтрация малыми лимфоцитами. В бронхах среднего и мелкого калибра наблюдались явления неспецифического бронхита и бронхиолита, сопровождающиеся лимфоидной инфильтрацией всех слоев дистальных отделов воздухоносных путей. В микроциркуляторном русле наблюдались выраженные явления васкулита с микротромбообразованием.

Выше представленные макро- и микроскопические изменения характеризуют смешанный характер диссеминации микобактерий туберкулеза с преобладанием гематогенного типа, что обуславливает двусторонний характер поражения при вторичных прогрессирующих туберкулезных процессах, что сопровождается микстинфекцией в легких при ВИЧ-инфекции у данной категории больных [6]. Кроме того, выявленная неспецифическая парагранулематозная реакция с наличием кониофагов с инородными включениями может свидетельствовать о прижизненном инъекционном употреблении наркотиков [8].

В группе сравнения (группа № 2) ВИЧ/туберкулез с инъекционной наркоманией стадия ВИЧ-инфекции по данным медицинской документации IVB–V характеризовалась резким снижением иммунологических показателей количества CD4⁺ лимфоцитов, медиана составила 18,2 клеток/мкл, медиана количества CD8⁺ лимфоцитов – 264,4 клеток/мкл, медиана иммунорегуляторного индекса – 0,062. Группа сравнения была представлена клинико-морфологическими генерализованными формами туберкулеза с множественными локализациями. В паренхиме легких обнаруживались множественные участки казеозных некрозов, а также неспецифические некрозы по типу инфарктов легкого на фоне признаков отека легких. В микроскопической картине преобладали казеоз с резким обеднением клеток лимфоидного вала без формирования грануляционной ткани в сочетании с диффузным альвеолярным повреждением. В просветах альвеол преобладал смешанный серозно-геморрагический экссудат, в котором обнаруживались нейтрофильные лейкоциты, нити фибрина и значительное количество альвеолярных макрофагов и слущенных эпителиоцитов. В альвеоли-

тах отмечалось отсутствие ядер, межальвеолярные перегородки были увеличены за счет отека и диапедезных кровоизлияний. В мелких бронхах и бронхиолах выявлялись параспецифические изменения в виде бронхиолита и панбронхита. Кроме того, обнаруживались выраженные сосудистые поражения в виде васкулитов с формированием периваскулярных неспецифических фибриноидных некрозов и тромбозов. Изменения в легких в данной группе наблюдения, по-видимому, связаны с развитием синдрома острого повреждения легких (СОПЛ), или респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДВС, ARDS), патогенез которого, возможно, обусловлен дисбалансом цитокинов при ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом при иммунодефиците [11], которые повышают проницаемость микрососудов, в том числе аэрогематического барьера, что приводит к геморрагическому альвеолярному отеку, васкулитам с некрозами, повреждению эндотелиальной выстилки. Кроме того, поврежденный эндотелий выделяет вазоактивные медиаторы, в том числе соединения азота и кислорода, что способствует усилению повреждающих эффектов. При СОПЛ рассматривается роль активации комплемента, а именно его фракции C5a, которая вызывает системную активацию нейтрофильных лейкоцитов совместно с тромбоцитами, что приводит к секвестрации в микроциркуляторном русле легких с их повреждением [14]. Наряду с вышеперечисленными механизмами, важная роль в развитии респираторного дистресс-синдрома взрослых отводится альвеолоцитам II типа, которые являются, во-первых, камбиальными клетками для альвеолоцитов I типа и участвуют в их восстановлении, во-вторых, участвуют в активном удалении экссудата из альвеол и, в-третьих, участвуют в синтезе сурфактанта, повреждение которого приводит к усилению альвеолярного отека, что способствует усилению блока воздух-кровь с развитием артериальной гипоксемии. Кроме того, протеины сурфактанта не только участвуют в биомеханике дыхания, но и, по мнению некоторых исследователей, фракции SP-A; SP-D, повышают функциональную активность макрофагов, увеличивая способность экспрессии антигена и его захвата, тем самым обеспечивая неспецифическую защиту против МБТ [4]. Стоит отметить, что по данным медицинской документации в нашем исследовании у 58% ($n = 27$) пациентов с инъекционной наркозависимостью наблюдалась ВИЧ-ассоциированная липодистрофия, а в группе сравнения – в 86% случаев ($n = 6$) с клиническими проявле-

ниями в виде общей гипотрофии и/или накопления и потери жира в различных участках тела. ВИЧ-ассоциированная липодистрофия может сопровождаться поражением легких, её патогенез гипотетически связан с различными факторами: побочным действием АРВТ, а именно с приемом ингибиторов протеаз и других комбинированных препаратов, а также в результате эндотоксикоза, вызванного психотропными веществами [15], что в нашем исследовании морфологически проявлялось диффузным альвеолярным повреждением на фоне туберкулёзных изменений.

Вышеописанный многокомпонентный механизм развития СОПЛ, наблюдаемый в группе сравнения у лиц с инъекционной наркоманией (группа № 2), по-видимому, приводил к местному иммунодефициту со снижением функционального состояния альвеолярно-макрофагального звена воспаления, а системная иммунная депрессия, вызванная ВИЧ в сочетании с наркоманией, привела к резкому снижению количественного и качественного состояния иммунокомпетентных клеток CD 4 + , CD 8 + с инверсией иммунорегуляторного индекса, что явилось благоприятным фактором для размножения МБТ и прогрессии туберкулёза.

Заключение

Таким образом, при исследовании лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом на фоне инъекционной наркомании в лабораторных данных в группе № 1 обнаружено значительное снижение CD4+ лимфоцитов с сохранением количества CD8+ клеток и значительной инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, что сопровождается двусторонней милиарной диссеминацией в легких (определяя гематогенный тип диссеминации МБТ), формированием массивных очагов казеозного некроза и острых «очковых» полостей распада без формирования полноценных туберкулёзных гранулем, что характеризует прогрессирование туберкулёзного процесса на фоне иммунной анергии. В группе № 2 наблюдаются более выраженные изменения иммунологических показателей с резко выраженным снижением клонов CD4+ CD8+ клеток и значительной инверсией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. Наличие в просвете альвеол смешанного серозно-геморрагического экссудата, содержащего фибрин в сочетании с отеком межальвеолярных перегородок, появлением значительного количества альвеолярных макрофагов и слущенных эпителиоцитов свидетельствует о развитии синдрома острого повреждения

легких, который наблюдается чаще у лиц с ВИЧ-ассоциированной липодистрофией.

Список литературы

1. Причины смерти и патоморфологическая характеристика органов при туберкулёзе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией / Л.С. Быхалов, Н.Н. Седова, В.В. Деларю [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 64–68.
2. Быхалов Л.С. Медико-социальная характеристика умерших от туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 8. – С. 94–97.
3. Медико-социальные факторы, эпидемиологические и клинко-морфологические особенности ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз на примере Волгоградской области / Л.С. Быхалов, А.В. Смирнов, О.А. Козырев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий – 2014. – № 1. [Электронный журнал]. Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4738.pdf> (дата обращения 27.06.2014)
4. Ерохин В.В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулёзного воспаления легких // Саратовский научно-медицинский журнал – 2009. – Т. 5. – № 2. – С. 267–269.
5. Зайратьянс О.В., Гасанов А.Б. Морфология иммунной системы при опийной, канабионидной и полинаркомании // Архив патологии 2009. – № 5. – С. 35–40.
6. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких – особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики / Ю.Р. Зюзя, Ю.Г. Пархоменко, В.Н. Зимица [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология – 2012. – Т. 1. – № 1. – С. 21–25.
7. Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни легких – 2010. – С. 3–9.
8. Лагарцева Л.Н., Кривенко А.Н. Тальк-индуцированные гранулемы у наркоманов // Архив патологии. – 2013. – № 4. – С. 24–27.
9. Неволлин А.Н., Гринберг Л.М., Кондрашов Д.Л. Патоморфология тальк-ассоциированных изменений внутренних органов при интравенозной наркомании // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 39–43.
10. Пантелеев А.М. Туберкулёз органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2. – № 1. – С. 16–22.
11. Сотниченко С.А., Маркелова Е.В., Сафонов А.Е. Особенности цитокиновой регуляции при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе // Российский иммунологический журнал. – 2008. – № 4 – Т. 2. – С. 185.
12. Цинзерлинг В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулёз. Проблемы клинко-морфологических сопоставлений. Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13. – № 4. – С. 87–91.
13. Dettmeyer R.V. Histopathology and drug abuse. In: Dettmeyer R.V. Forensic histopathology. Berlin; Heidelberg. – Springer-Verlag; 2011. – P. 67–94.
14. Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. The acute respiratory distress syndrome // J Clin Invest. 2012 Aug 1;122(8):2731–40.
15. Press, N. Respiratory failure associated with the lipodystrophy syndrome in an HIV-positive patient with compromised lung function / N. Press, V. Montessori, T.R. Bai, J. Montaner // Can. Respir. J. – 2001. – Vol. 8(4). – P. 279–282.

References

1. Prichiny smerti i patomorfologicheskaja harakteristika organov pri tuberkuljoze, associirovannom s VICH-infekciej / L.S. Byhalov, N.N. Sedova, V.V. Delarju [i dr.] // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2013. no. 3. pp. 64–68.

2. Bykhalov L.S. Mediko-sotsial'naya kharakteristika umershih ot tuberkuleza v sochetanii s VICH-infektsiy // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2013. no. 8. pp. 94–97.
3. Mediko-sotsial'nye faktory, epidemiologicheskie i kliniko-morfologicheskie osobennosti ko-infektsii VICH/tuberkulez na primere Volgogradskoy oblasti / L.S. Bykhalov, A.V. Smirnov, O.A. Kozyrev [i dr.] // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy 2014. no.1. [Elektronnyy zhurnal]. Rezhim dostupa: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4738.pdf> (data obrashcheniya 27.06.2014).
4. Erokhin V.V. Molekulyarnye, subkletochnye i kletochnye mekhanizmy patogeneza tuberkuleznogo vospaleniya legkikh // Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal 2009. T. 5. no.2. pp. 267–269.
5. Zayrat'yans O.V., Gasanov A.B. Morfologiya immunnoy sistemy pri opiatnoy, kanabioidnoy i polinarkomanii. // Arkhiv patologii 2009. no. 5. pp. 35–40.
6. Sochetannyye VICH-assotsiirovannyye infektsii legkikh – osobennosti morfologicheskoy verifikatsii i differentsial'noy diagnostiki / Yu.R. Zyuzya, Yu.G. Parkhomenko, V.N.Zimina [i dr.] // Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya 2012. T. 1. no 1. pp. 21–25.
7. Kornilova Z.Kh., Lukonina I.V., Alekseeva L.P. Tuberkulez v sochetanii s VICH-infektsiy // Tuberkulez i bolezni legkikh 2010. pp. 3–9.
8. Latartseva L.N., Krivenko A.N. Tal'k-indutsirovannyye granulemy u narkomanov // Arkhiv patologii 2013. no.4 pp. 24–27.
9. Nevolin A.N., Grinberg L.M., Kondrashov D.L. Patomorfologiya tal'k-assotsiirovannykh izmeneniy vnutrennikh organov pri intravenoznoy narkomanii // Ural'skiy meditsinskiy zhurnal 2011. no.1 pp. 39–43.
10. Panteleev A.M. Tuberkulez organov dykhaniya u bol'nykh s VICH-infektsiy // VICH-infektsiya i immunosupressii 2010. T.2 no.1 pp. 16–22.
11. Sotnichenko S.A., Markelova E.V., Safronov A.E. Osobennosti tsitokinovoy regulatsii pri VICH-assotsiirovannom tuberkuleze // Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2008. no. 4 T. 2. pp. 185.
12. Tsinerling V.A. VICH-infektsiya i tuberkulez. Problemy kliniko-morfologicheskikh sopostavleniy. Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal. 2013. T. 13. no 4. pp. 87–91.
13. Dettmeyer R.V. Histopathology and drug abuse. In: Dettmeyer R.V. Forensic histopathology. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 2011: 67–94.
14. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome // J Clin Invest. 2012 Aug 1;122 (8): 2731–40.
15. Press, N. Respiratory failure associated with the lipodystrophy syndrome in an HIV-positive patient with compromised lung function / N. Press, V. Montessori, T.R. Bai, J. Montaner // Can. Respir. J. 2001. Vol. 8(4). pp. 279–282.

Рецензенты:

Снигур Г.Л., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград;

Поройский С.В., д.м.н., заведующий лабораторией моделирования патологии, Волгоградский медицинский научный центр, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК 618.19-006.6:615.277.3 + 615.37:612.017.1

ОПЫТ ПЕРИТУМОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ – ТИМОЗИНА-А1 ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IIВ-IIIВ СТАДИИ

**Владимирова Л.Ю., Подзорова Н.А., Златник Е.Ю.,
Закора Г.И., Бахтин А.В., Мягкова В.С.**

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

В статье освещены результаты опыта клинического применения нового отечественного препарата на основе рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозина- $\alpha 1$ Рефнот в комбинации с различными режимами полихимиотерапии на неoadъювантном этапе лечения больных местно-распространенным раком молочной железы. В отличие от стандартного подкожного метода введения авторами было предложено применять Рефнот перитуморально с целью максимального воздействия препарата непосредственно на зону опухоли, перитуморальную ткань, местный иммунитет. При перитуморальном введении Рефнот по 200000 МЕ в 1–5 дни каждого курса лечения выявлено достоверное увеличение частоты объективных эффектов, в том числе за счет увеличения частоты полных регрессий, а также снижение частоты и выраженности осложнений полихимиотерапии. Исследование иммунного статуса больных в динамике демонстрирует, что предложенный метод перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозина- $\alpha 1$ оказывает иммунокорригирующее действие, преимущественно за счет иммуностимулирующего влияния на В-клеточное звено иммунной системы.

Ключевые слова: рак молочной железы, рекомбинантный фактор некроза опухоли – тимозин- $\alpha 1$, Рефнот, цитокины, полихимиотерапия, перитуморальное введение

EXPERIENCE OF PERITUMORAL APPLICATION OF RECOMBINANT HYBRID PROTEIN OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA-THYMOSIN-ALPHA1 IN STAGE IIВ-IIIВ LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

**Vladimirova L.Y., Podzorova N.A., Zlatnik E.Y., Zakora G.I.,
Bakhtin A.V., Myagkova V.S.**

Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

The article highlights the results of experience of clinical application of a new domestic medication based on recombinant hybrid protein of tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 Refnot in combination with various polychemotherapy regimens during neoadjuvant treatment of patients with locally advanced breast cancer. Significant increase in objective response rate, including increase in frequency of complete regressions, and decrease in frequency and severity of complications of polychemotherapy were detected during peritumoral application of Refnot. Study of immune status of patients in dynamics shows that the proposed method of peritumoral application of recombinant hybrid protein of tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 has an immunocorrective effect, mainly because of its immunostimulant effect on B-cell component of the immune system.

Keywords: breast cancer, recombinant hybrid protein of tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1, Refnot, cytokines, polychemotherapy, peritumoral application

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин во всем мире. В России отмечается неуклонный прирост заболеваемости. За последние 10 лет он составил около 27%. В структуре смертности женщин от злокачественных новообразований в России в 2011 году РМЖ занимал лидирующее место (17,3%) [9]. В связи с этим не теряет своей актуальности поиск новых методов лечения данной онкологической патологии. Обязательным компонентом комплексного лечения местно-распространенного РМЖ, органосохраняющего лечения, является предоперационная системная полихимиотерапия (ПХТ) [8]. Наиболее эффективными остаются антрациклин-содер-

жащие режимы, преимущественно режим FАС (5-фторурацил + доксорубин + циклофосфамид), и режим РА (паклитаксел + доксорубин) [7]. Но достижение максимального противоопухолевого эффекта ограничено дозолимитирующей системной токсичностью цитостатиков. Для повышения эффективности химиотерапии больных РМЖ использовались методы введения химиопрепаратов на естественных средах организма (крови, лимфе, костном мозге) [1, 2]. В настоящее время достигнуты успехи в исследовании иммунопатологии и иммунотерапии онкологических заболеваний, в том числе РМЖ. Получены данные о том, что опухоли молочной железы развиваются на основе выраженных нарушений иммунной системы, возникающих уже при

предопухолевых заболеваниях, определяются распространенностью опухолевого процесса и усугубляются применяемым лечебным воздействием (операцией, облучением, химиотерапией, гормонотерапией). Эти данные и сведения о более благоприятном течении заболевания при сохраненном иммунитете побуждают многих исследователей к дальнейшему изучению состояния иммунной системы и разработке на этой основе более эффективных схем лечения больных РМЖ с включением иммунотерапии. Распространению и внедрению методов иммунотерапии способствует их физиологичность. Если в основу химиотерапии изначально заложено токсическое воздействие на здоровые и больные клетки, то при иммунотерапии эффект осуществляется посредством активации собственных механизмов защиты организма [3]. Сочетание химиотерапии с иммуноотропными веществами может значительно снижать токсический и иммуносупрессивный эффект противоопухолевых препаратов [11]. К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт

клинического применения таких классических иммунокорректирующих лекарств, как полиоксидоний, имунофан, а также цитокиновых препаратов, среди которых альфа-2-интерферон [6]. Значительно менее известен клиницистам новый отечественный препарат Рефнот, который представляет собой уникальное соединение – гибридную молекулу двух биологически активных агентов – цитокина фактора некроза опухолей (ФНО) и гормона тимозина. Препарат обладает прямым противоопухолевым действием *in vitro* на различных линиях опухолевых клеток и *in vivo*. По спектру цитотоксического и цитостатического действия на опухолевые клетки препарат соответствует ФНО человека, однако Рефнот имеет в 100 раз меньшую общую токсичность, чем ФНО, обладает способностью угнетать ангиогенез в противоположность ФНО, сохраняя при этом способность повышать проницаемость эндотелия сосудов, запускать процесс апоптоза опухолевых клеток, активировать каскад химических реакций коагуляционной системы крови (рис. 1) [10, 5].



Рис. 1. Схема биологических эффектов ФНО-α на различные клетки [5]

Благодаря входящему в состав ФНО-Т тимозину-α1 Рефнот способен оказывать воздействие на Т-клеточное звено иммунной системы, которое играет ключевую роль в противоопухолевом иммунитете, а также участвует в реакциях гуморального иммунитета, т.к. для продукции антител

к большинству антигенов В-клеткам необходимо взаимодействие с Т-клетками-хелперами (CD4⁺) [4].

В отличие от стандартного подкожного метода введения Рефнота нами было предложено вводить рекомбинантный ФНО-Т перитуморально, в связи с тем что, проана-

лизируя механизмы действия препарата, мы предполагали получить более выраженный эффект, максимально воздействуя непосредственно на зону опухоли и перитуморальной ткани, местный иммунитет. По данным литературы [10] после инъекции Рефнота в течение суток вокруг опухоли развивается местная воспалительная реакция, которая внешне проявляется в виде очага гиперемии, слегка болезненного, без инфильтрации в месте введения препарата, благодаря чему непосредственно рядом с опухолью увеличивается интенсивность кровотока и облегчается доставка вводимых системно химиопрепаратов к опухолевому очагу. Помимо этого, под воздействием рекомбинантного ФНО-Т происходит активация как общего, так и местного иммунитета (прежде всего активируются макрофаги, цитотоксичность которых тесно связана с наличием молекул ФНО на их поверхности, а процесс созревания/активации этих клеток связан с ответом на Рефнот). Доказано также непосредственное воздействие рекомбинантного ФНО-Т на опухолевую клетку-мишень через соответствующие рецепторы на её поверхности со всеми процессами, запускаемыми внутри клетки, конечным результатом которых является апоптоз клетки (цитотоксическое действие) или арест клеточного цикла (цитостатическое действие). Кроме того, инициируется каскад химических реакций, включающий активацию коагуляционной системы крови и местных воспалительных реакций, обусловленных ФНО-Т-активированными клетками эндотелия и лимфоцитами, и ведущий к так называемому «геморрагическому» некрозу опухоли [10].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния Рефнота на эф-

фективность химиотерапии у больных местно-распространенным РМЖ, частоту и выраженность побочных явлений, а также оценка динамики некоторых показателей иммунного статуса.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ. Основными критериями включения больных РМЖ IIВ-IIIВ стадии были: ECOG ≤ 1, нормальные показатели общеклинических исследований, отсутствие отдаленных метастазов. За период с апреля 2012 года по октябрь 2013 года в исследование было включено 56 больных местно-распространенным РМЖ IIВ-IIIВ стадии, в возрасте от 29 до 70 лет; средний возраст 53,3 ± 1,1 лет. В основную группу вошли 25 пациенток, которым проводилась системная неoadъювантная ПХТ в режиме FАC (5-фторурацил 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфан 500 мг/м²; интервал между курсами 21 день) или в режиме РА (наклитаксел 175 мг/м² + доксорубин 50 мг/м²; интервал между курсами 21 день) в комбинации с перитуморальным введением рекомбинантного ФНО-Т по 200000 МЕ в 1-е сутки (за 30 минут до введения цитостатиков) и далее 1 раз в день во 2–5-е сутки каждого курса ПХТ. В контрольной группе наблюдалась 31 пациентка, которым проводилась стандартная неoadъювантная ПХТ в тех же режимах, но без Рефнота. Перед началом лечения и после его завершения пациенткам выполнялся комплекс обследований, включающий: объективный осмотр, клинические анализы крови и мочи, маммографию молочных желез, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, трепан-биопсию опухоли с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата, оценку некоторых показателей иммунного статуса. Распределение больных основной и контрольной групп по стадиям РМЖ и менструальной функции представлено в табл. 1. Основная и контрольная группы больных по стадиям заболевания и по характеристикам менструальной функции были сопоставимы.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных основной и контрольной групп

Группы больных	Стадия				Менструальная функция			
	IIВ	IIА	IIIВ	IIС	Сохранена	Менопауза (годы)		
						1–5	5–10	> 10
Основная (кол-во, %)	4 16 %	9 36 %	7 28 %	5 20 %	11 44 %	6 24 %	4 16 %	4 16 %
Контрольная (кол-во, %)	6 19,3 %	9 29,0 %	10 32,2 %	6 19,3 %	12 38,7 %	4 12,9 %	11 35 %	4 16,9 %

Иммуногистохимические особенности РМЖ больных основной и контрольной групп свидетельствуют о незначительном превалировании менее благоприятных форм среди больных основной группы (табл. 2).

В основной группе 17 пациенткам было проведено 49 курсов ПХТ по схеме РА, 8 больным – 14 курсов по схеме FАC, от 2 до 4 курсов ПХТ каждой пациентке. В группе контроля 21 больной было проведено

72 курса неoadъювантной ПХТ по РА схеме, а 10 пациенткам – 42 курса по FАC схеме, от 2 до 6 курсов каждой больной.

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе объективный эффект наблюдался чаще, чем в контрольной

группе (80% (20 больных) и 70,9% (21 больная) соответственно; $p = 0,06$), в том числе и за счет увеличения частоты полных регрессов: 20% (5 больных) против 6,4% (2 больных) (рис. 2). Стабилизация была отмечена у 20% (5 больных) в группе с применением Рефнота и у 22,6% (7 больных) в группе с ис-

пользованием стандартной ПХТ без Рефнота. Прогрессирование заболевания на этапе неоадьювантной терапии было выявлено у 9,7% (3) больных группы контроля, двум из них в связи с этим хирургический этап лечения выполнить не удалось; в основной группе случаев прогрессирования не наблюдалось.

Таблица 2

Иммуногистохимическая характеристика опухолей больных основной и контрольной групп

Группы больных	Люминальный А	Люминальный В (HER-2-)	Люминальный В (HER-2+)	Erb-B2-сверхэкспрессирующий	Базально-подобный
Основная (кол-во, %)	2 8%	10 40%	3 12%	6 24%	2 8%
Контрольная (кол-во, %)	5 16,1%	14 45,2%	3 9,7%	6 19,3%	2 6,4%



Рис. 2. Характеристика клинического эффекта неоадьювантного лечения у больных основной и контрольной групп

В основной группе больных наблюдались побочные эффекты низкой и средней степени выраженности (рис. 3): 15,9% (10) курсов сопровождалась нейтропенией 1–2 степени, фебрильных нейтропений не было; 10% (6) – анемий 1–2 степени; 27,2% (17) курсов ($p = 0,08$) – тошнотой и рвотой 1–2 степени; 9,5% (6) курсов ($p = 0,07$) – полинейропатией 1–2 степени. Выявлены специфические для Рефнота побочные явления: у всех больных основной группы отмечалась реакция на его введение в виде очага гиперемии 0–1 степени, слегка болезненного, без инфильтрации в месте введения препарата; а также у 4 (16%) пациенток отмечалось повышение температуры тела от 37,2 до 37,8°C через 6–12 часов после введения Рефнота со снижением до

нормальной температуры в течение 24 часов без применения жаропонижающих средств. Местная реакция возникала, как правило, через 6–12 часов после введения препарата, а продолжительность ее варьировала от 24 часов (на 1–2 курсе ПХТ) до 48 часов (при последующих курсах ПХТ). По интенсивности данные нежелательные явления расценивались как слабые, т.е. не нарушали повседневной активности больных, легко переносились. В группе контроля нейтропения 1–2 степени отмечалась в 21% (24) курсов, анемия 1–2 степени – в 12,3% (14) курсов; тошнота и рвота 1–2 степени – 32,4% (37), полинейропатия 1–2 степени – 11,4% (13), диарея 1 степени – 4,4% (5), стоматит 1–2 степени – 1,8% (2).



Рис. 3. Характеристика побочных реакций неоадьювантного лечения у больных основной и контрольной групп

Все пациентки основной группы были прооперированы, никаких послеоперационных осложнений, связанных с использованием Рефнота, не наблюдалось. В настоящее время выживаемость больных в основной группе составила 100%, в группе контроля – 93,5%; выживаемость без прогрессирования в группе с применением Рефнота – 80%, в группе сравнения – 74,2%.

Результаты оценки иммунного статуса продемонстрировали, что при проведении неоадьювантных курсов лечения уровни Т-лимфоцитов и CD3⁺CD4⁺ клеток не имеют статистически значимых различий ни при сравнении основной и контрольной групп, ни в динамике лечения. Обнаружены некоторые различия в зависимости от использования Рефнота с различными схемами ПХТ. Так, количество CD3⁺CD8⁺ клеток после применения лечения по схеме РА + Рефнот оказалось статистически значимо выше, чем в контрольной группе, получавшей только РА без Рефнота ($31,5 \pm 2,8$ и $21,7 \pm 2,25\%$ соответственно, $p < 0,05$); при применении в лечении FАC + Рефнот подобных различий не выявлено. Содержание В-клеток с маркером CD20⁺ при использовании обеих схем ПХТ снижалось в динамике лечения у больных контрольной группы при использовании схемы FАC ($с\ 15,5 \pm 0,53$ до $13,7 \pm 0,55\%$ и при использовании РА $с\ 16,7 \pm 0,97$ до $12,7 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$). Применение Рефнота в комплексе с обоими вариантами ПХТ защитило от этого отрицательного действия В-клеточное звено иммунной системы больных. Так, у больных основной группы, получавших

РА + Рефнот, уровень В-лимфоцитов после лечения составил $15,0 \pm 1,0\%$, а у получавших FАC + Рефнот $15,4 \pm 1,4\%$; в обоих случаях отличия от показателей больных контрольной группы статистически достоверны ($p < 0,05$).

Выводы

Перитуморальное применение рекомбинантного ФНО-Т (Рефнота) обладает хорошей переносимостью, позволяет увеличить эффективность терапии больных местно-распространенным РМЖ, снизить частоту и степень выраженности системных побочных реакций, сократить сроки предоперационной терапии, а также демонстрирует иммунокорригирующее действие. Представляется целесообразным его применение в качестве терапии сопровождения при проведении неоадьювантной ПХТ у таких больных.

Список литературы

1. Владимирова Л.Ю. Неоадьювантная химиотерапия на естественных средах организма с применением пептида эпифиза эпителиамина в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы: дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д., 2000. – 270 с.
2. Владимирова Л.Ю., Светицкая Я.В. Клинический опыт применения белкового концентрата аутоплазмы для неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы // Прогнозирование вероятности развития рецидива рака: Сборник научных трудов / под редакцией акад. РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко. – М., 2009. – С. 188–191.
3. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / под ред. И.Д. Столярова. – СПб., 1999. – С. 176.
4. Личиницер М.Р. и др. Отчет РАМН Российского Онкологического Научного Центра им. Н.Н. Блохина «Вли-

яние Рефнота на иммунитет у онкологических больных». 2011. URL: <http://oncology-xxi.ru/report> (дата обращения: 07.06.2014 г).

5. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α —новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — № 1. — С. 64–70

6. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 3(3). — С. 41–47

7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. — 3-е изд., доп. и пер. — М.: Практическая медицина, 2011. — 512 с.

8. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Г. Манихас. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 360 с.

9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России. — М., 2012. — 138 с.

10. Шмелёв В. А. РЕФНОТ. Рекombинантный Фактор Некроза Опухолей-Тимозин- $\alpha 1$, препарат с низкой системной токсичностью для лечения онкологических заболеваний. — М.: Рефнот-Фарм, 2010. — 92 с.

11. Rosenberg S.A. Principles and applications of biologic therapy in Cancer: principle and practice of Oncology / edit. V.T. DeVita et al., 1993, Ch. 17, P. 293–324.

References

1. Vladimirova L.Yu. Neoadyuvantnaya khimioterapiya na estestvennykh sredakh organizma s primeneniem peptida epifiza epitalamina v kompleksnom lechenii mestno-rasprostranennogo raka molochnoy zhelezy: Dis. kand. med. nauk. Rostov n/D, 2000. pp. 270.

2. Vladimirova L.Yu., Svetizkaya Ya.V. Klinicheskiy opyt primeneniya belkovogo kontsentrata autoplazmy dlya neoadyuvantnoy khimioterapii raka molochnoy zhelezy. Prognozirovaniye veroyatnosti razvitiya retsidiva raka: Sbornik nauchnykh trudov. Pod red. akad. RAN i RAMN Yu.S. Sidorenko. M, 2009. pp. 188–191.

3. Immunodiagnostika i immunokorreksiya v klinicheskoy praktike. Pod red. I.D. Stolyarova, SPb., 1999. pp. 176

4. Lichinitser M.R. i dr. Otchet RAMN Rossiyskogo Onkologicheskogo Nauchnogo Tsentra im. N.N. Blokhina «Vliyaniye Refnота na immunitet u onkologicheskikh bolnykh». 2011. URL: <http://oncology-xxi.ru/report> (data obrascheniya: 07.06.2014).

5. Nasonov E.L. Faktor nekroza opukholi- α — novaya mishen dlya protivovospalitelnoy terapii revmatoidnogo artrita. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2001; no. 1. pp. 64–70

6. Pinegin B.V., Nekrasov A.V., Khaitov R.M. Immunomodulyator polioksidoniya: mekhanizmy deystviya i aspekty klinicheskogo primeneniya. Tsitokiny i vospalenie. 2004. no. 3(3). pp. 41–47

7. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy. Pod red. N.I. Perevodchikovoy. 3-e izd., dop. i per. M.: Prakticheskaya meditsina, 2011. pp. 512.

8. Semiglazov V.F. Rak molochnoy zhelezy. Khimioterapiya i targetnaya terapiya. V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov, A.G. Manikhas. M.: MEDpress-inform, 2012. pp. 360.

9. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii. Moskva. 2012, pp. 138.

10. Shmelev V. A. REFNOT. Rekombinantnyy Faktor Nekroza Opukholey-Timozin- $\alpha 1$, preparat s nizkoy sistemnoy toksichnostyu dlya lecheniya onkologicheskikh zabolevaniy. Moskva, Refnot-Farm, 2010, pp. 92.

11. Rosenberg S.A. Principles and applications of biologic therapy in Cancer: principle and practice of Oncology. edit. V.T. DeVita et al., 1993, Ch. 17, pp. 293–324.

Рецензенты:

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник Южного научного центра РАН, г. Ростов-на-Дону;

Вашенко Л.Н., д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей мягких тканей, костей и молочной железы, ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.

УДК 611.663/.664-092.9 (045)

ГИСТО-, ЦИТО- И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СФИНКТЕРНОГО АППАРАТА ШЕЙКИ МАТКИ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС

Григорьева Ю.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: JuliaG.va@yandex.ru

Использование методов световой, фазово-контрастной и электронной микроскопии позволило уточнить гисто-, цито- и ультраструктурную организацию сфинктера шейки матки половозрелой крысы. Установлено, что сфинктер образован за счет утолщения внутреннего циркулярного слоя миометрия, состоит из преимущественно малых темных и малых светлых миоцитов, контактирующих друг с другом посредством функционально значимых контактов, объединенных в функциональный пласт. Фенотипическое разнообразие гладких мышечных клеток в составе сфинктера, а также преобладание малых растущих и малодифференцированных клеток в шейке матки обуславливает высокие адаптационную возможность и пластичность гладкой мышечной ткани, которая в данном органе преимущественно реализуется в период беременности, так как обеспечивает удержание плода, и родов, обеспечивая готовность матки к родоразрешению.

Ключевые слова: шейка матки, крыса, миометрий, гладкий миоцит, сфинктер

HISTOLOGICAL, CYTOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION IN RATTY UTERUS SPHINCTER

Grigoryeva Y.V.

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Samara, e-mail: JuliaG.va@yandex.ru;

Histological, cytological and ultrastructural organization in mature ratty uterus sphincter was investigated with optical, phase-contrast electron microscopy. The uterus sphincter is consisted with the myometrium inner circular layer thickening, which submitted with small dark and light myocytes. Small dark and light myocytes are contacted with each other by functionally important contacts. That's why they are incorporated in functional layer. The high adaptive capacity and smooth muscle tissue plasticity in cervix during pregnancy and childbirth are depended on following moments: the phenotypic diversity of sphincter smooth muscle cells and the great number of small poorly differentiated cells.

Keywords: cervix, rat, myometrium, smooth myocyte, sphincter

Одним из важных направлений современной морфологии в фундаментальном и прикладном аспекте продолжает оставаться изучение закономерностей структурной организации органов и их функционально значимых отделов [1, 5]. Матка – ключевое звено женской репродуктивной системы, при этом реализация основных ее функций, как известно, осуществляется за счет деятельности миоцитов миометрия [4, 7, 8]. Актуальность изучения миометрия шейки матки на уровне сфинктера диктуется его функциональной значимостью, реализующейся преимущественно в течение беременности и, особенно, родов [4, 6, 9, 10].

Для выяснения дефинитивного строения сфинктера шейки матки у половозрелых самок была изучена гладкая мышечная ткань с использованием методов световой, фазово-контрастной и электронной микроскопии и иммуногистохимии с набором антител к гладкомышечному актину.

Материал и методы исследования

Объектом исследования служила шейка матки нерожавших половозрелых белых крыс в количестве 10 особей. Работа выполнена в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием

экспериментальных животных». Материал для световой микроскопии фиксировали в забуференном формалине, проводку осуществляли в гистологическом процессоре замкнутого типа с вакуумом Leica ASP 300. Заливали материал в парафин «Histomix» фирмы Bio Optica. Срезы готовили на роторном микротоме толщиной 6 мкм. Готовые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Также проведено иммуногистохимическое исследование тканей шейки матки с применением набора моноклональных антител к гладкомышечному актину. Типирование проводили с использованием антител фирмы DACO. Постановку иммуногистохимической реакции проводили с одношаговой системой визуализации BioGenex (QD 630-XAK) Super Sensitive one-step Polymer – HRP Kit/DAB. Для фазово-контрастной и электронной микроскопии материал фиксировали в глутаровом альдегиде и заливали в эпон-аралдитовую смесь, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, а далее готовили полутонкие и ультратонкие срезы.

Результаты исследований и их обсуждение

В шейке матки у крыс внутренний слой миометрия формирует круговой сфинктер [3]. Толщина сфинктера составляет 700–850 мкм (рис. 1). Он образован гладкой мышечной тканью, которая представлена единым миобластическим диффероном,

развивающимся из мезенхимного предшественника.

Лейомиоцит — структурно-функциональная единица гладкой мышечной ткани. Клетки миометрия нижнего сегмента матки преимущественно имеют веретеновидную форму с палочковидным ядром, но встречаются и отростчатые клетки. Лейомиоциты представляют собой гетероморфную популяцию. В нижнем сегменте матки, так же, как и в других органах, гладкие миоци-

ты различаются по своим линейным параметрам [2, 5]. Встречаются субпопуляции больших контрактильных, средних и малых лейомиоцитов. Группа малых клеток представлена растущими миоцитами и малодифференцированными предшественниками, средняя — наиболее представительна и составляет основу популяции, большие миоциты являются самыми малочисленными и представляют собой терминальное звено миобластического дифферона [2].

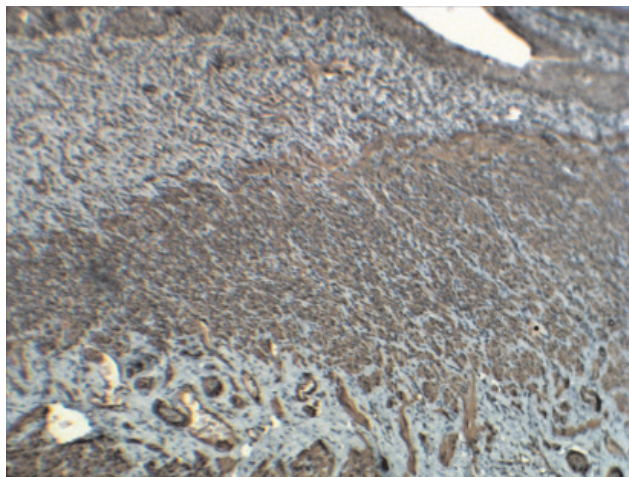


Рис. 1. Стенка матки на уровне сфинктера. Иммуногистохимическое исследование гладкомышечного актина. Увел. 100X

Анализ миоцитов циркулярного слоя шейки матки позволяет высказать о том, что в нем преобладают малые миоциты с длиной $19,79 \pm 4,62$ мкм, шириной $3,75 \pm 1,27$ мкм.

Миоциты объединяются в мышечные пучки, которые переплетаются и окружены соединительной тканью, образуя компартменты по 15–25 лейомиоцитов (рис. 2).

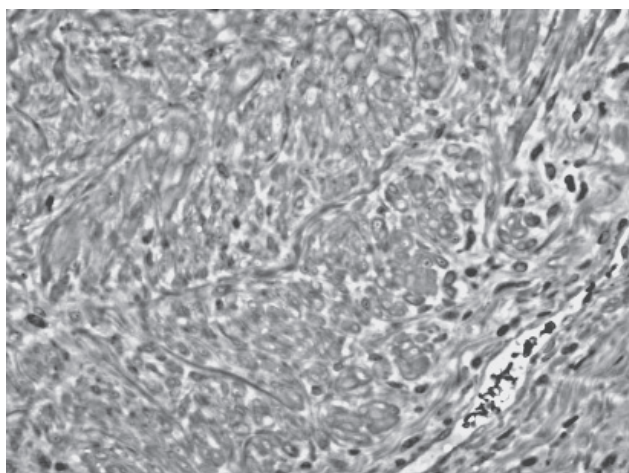


Рис. 2. Нижний сегмент матки половозрелой крысы. Миоциты внутреннего слоя миометрия, объединенные в пучки. Метод фазово-контрастной микроскопии. Увел. 200X

Лейомиоциты интегрированы в единую систему — функциональный синцитий. Соединяются миоциты друг с другом

посредством различных функциональных контактов. Встречаются неспециализированные простые контакты. Из

специализированных контактов наиболее многочисленными являются десмосомы, призванные обеспечивать механическую связь миоцитов при сокращении. Другим

по значимости контактом является нексус, или щелевидный контакт, которому отводится важная роль в проведении нервного импульса (рис. 3).

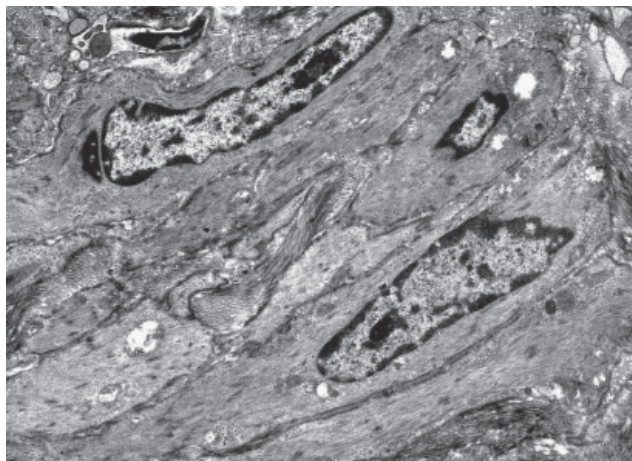


Рис. 3. Миометрий шейки матки половозрелой крысы. Темные и светлые миоциты в структуре сфинктера шейки матки. Электронная микроскопия. Увел. 1500X

Электронно-микроскопически в миометрии выявляются миоциты, характеризующиеся различным уровнем плотности цитоплазмы [2, 5], то есть темные и светлые, которые также объединены в единую систему и располагаются внутри функционального синцития (рис. 3).

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

Ядра миоцитов находятся в центре клетки. Форма ядер меняется от палочковидной до эллипсоидной. Преобладает эухроматин, гетерохроматин лежит на периферии ядра. Выявляются ядрышки. Средний объем миоцитов сфинктера шейки матки равен $49,47 \pm 9,65 \text{ мкм}^3$, при этом объем ядра составляет $17,37 \pm 1,13 \text{ мкм}^3$.

Митохондрии развиты слабо, имеют округлую форму и располагаются в светлых миоцитах, преимущественно около плазмолеммы и около ядра. В темных миоцитах митохондрии встречаются и между миофибриллами.

В светлых миоцитах заметно развитие гранулярной эндоплазматической сети. Компоненты белоксинтезирующего аппарата определяются по периферии клеток, последний представлен многочисленными рибосомами, собранными в розетки.

В обоих типах миоцитов хорошо развиты везикулярные элементы. Количество кавеол в темных в 1,5 раза больше, чем в светлых миоцитах. Также замечена закономерность количества и размеров кавеол от фазы эстрального цикла. В фазу проэструса и эструса отмечено увеличение размеров микропиноцитозных везикул и их количества.

Соединительная ткань в интактной шейке представлена небольшим количеством фибробластов, а также межклеточного вещества с аморфным компонентом и различного типа коллагеновыми волокнами, играющими одну из ведущих ролей в реализации функции шейки матки во время родов. В составе межклеточного вещества также присутствуют эластические волокна образующие неплотные неупорядоченные сетчатые структуры. В прослойках соединительной ткани проходят кровеносные сосуды и нервные волокна.

В составе сфинктера шейки матки встречаются клетки, которые с помощью иммуногистохимического исследования можно идентифицировать как миофибробласты, дающие положительную экспрессию к CD 117 (C-kit) [8].

Эти клетки следует рассматривать в качестве пейсмекеров висцеральной гладкой мускулатуры. В шейке матки крысы они выявляются преимущественно в структуре сосудистого слоя. Но также одиночные клетки встречаются в толще наружного и внутреннего слоев миометрия (рис. 4).

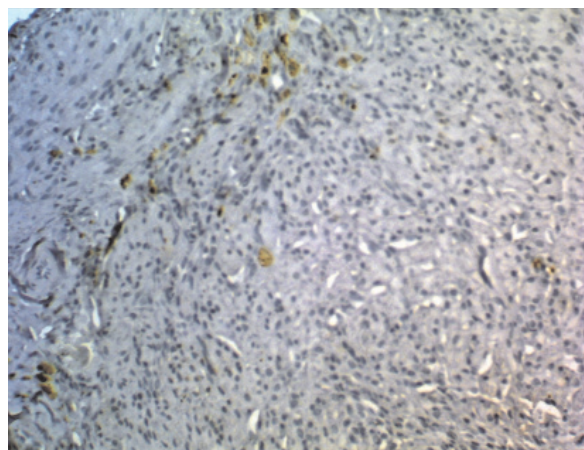


Рис. 4. Миометрий шейки матки половозрелой крысы. Положительная экспрессия антител к C-kit антигену. Иммуногистохимия. Ув. 200X

Таким образом, изучение гисто-, цито- и ультраструктурной организации сфинктера шейки матки половозрелой крысы показывает, что он образован за счет утолщения внутреннего циркулярного слоя миометрия из преимущественно малых темных и светлых миоцитов, контактирующих друг с другом посредством функционально значимых контактов, объединенных в функциональный пласт. Следует отметить, что фенотипическое разнообразие гладких мышечных клеток в составе сфинктера, а также преобладание малых низкодифференцированных клеток в шейке матки обуславливает высокие адаптационные возможности и пластичность гладкой мышечной ткани, которая в данном органе преимущественно реализуется в период беременности и родов.

Список литературы

1. Данилов Р.К., Григорян Б.А. Гистогенез и регенерация тканей // Морфология. – 1996. – № 1. – С. 110.
2. Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В. К вопросу о фенотипических различиях гладких миоцитов, входящих в состав висцеральной и сосудистой гладкой мышечной ткани // Вопросы морфологии XXI века. – 2010. – Вып. 2. – С. 134–138.
3. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы (лабораторные животные) / под ред. проф. А.Д. Ноздрачева. – СПб.: Лань, 2001. – 464 с.
4. Савицкий А.Г. Роль нижнего сегмента в родовом процессе / А.Г. Савицкий, В.В. Абрамченко, Г.А. Савицкий // Ж. акуш. жен. болезн. – 2005. – Т. LIV, Вып. 3. – С. 19–27.
5. Ямщиков Н.В., Суворова Г.Н. Сфинктерный аппарат прямой кишки: монография. – Самара: ГП «Перспектива», СамГМУ, 2003. – 166 с.
6. Berghella V., Roman A., Daskalakis C., Ness A., Baxter J.K. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (2 Pt 1): 311–317.
7. Daels J. Uterine contractility pattern of the outer and inner zones of the myometrium // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1974. – Vol. 44, № 3. – P. 315–326.
8. Duquette R.A. Vimentin-positive C-KIT -negative interstitial cells in human and rat uterus: a role in pacemaking? / R.A. Duquette, A. Shmygol, C. Vaillant et al. // *Biology of reproduction*. 2005. – № 72. – P. 276–283.
9. Michaels W.H., Montgomery C., Karo J., Temple J., Ager J., Olson J. Ultrasound differentiation of the competent from the incompetent cervix: prevention of preterm delivery // *Am J Obstet Gynecol*. – 1986. – 154. – P. 537–546.
10. Word R.A., Li X.H., Hnat M., Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts // *Semin Reprod Med.* – 2007. – Jan; 25(1). – P. 69–79.

References

1. Danilov R.K., Grigorjan B.A. Gistogenez i regeneracija tkanej // *Morfologija*. 1996. no. 1. pp. 110.
2. Zashihin A.L., Agafonov Ju.V. K voprosu o fenotipicheskikh razlichijah gladkih miocitov, vhodjashhih v sostav visceral'noj i sosudistoj gladkoj myshechnoj tkani // *Voprosy morfologii XXI veka*. 2010. Vyp.2. pp. 134–138.
3. Nozdachev A.D., Poljakov E.L. Anatomija krysy (laboratornye zhivotnye) / pod red. prof. A.D. Nozdacheva. SPb.: Lan', 2001. 464 p.
4. Savickij A.G. Rol' nizhnego segmenta v rodovom processe / Savickij A.G., Abramchenko V.V., Savickij G.A. // *Zh. akush. zhen. bolezni*. 2005. T. LIV, Vyp. 3. pp. 19–27.
5. Jamshhikov N.V., Suvorova G.N. Sfinckernyj apparat prjamoj kishki: Monografija. Samara: GP «Perspektiva», SamG-MU, 2003. 166 p.
6. Berghella V., Roman A., Daskalakis C., Ness A., Baxter J.K. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (2 Pt 1): pp. 311–317.
7. Daels J. Uterine contractility pattern of the outer and inner zones of the myometrium // *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1974. Vol. 44, no. 3. pp. 315–326.
8. Duquette R.A. Vimentin-positive C-KIT -negative interstitial cells in human and rat uterus: a role in pacemaking? / R.A. Duquette, A. Shmygol, C. Vaillant et al. // *Biology of reproduction*. 2005. no. 72. pp. 276–283.
9. Michaels W.H., Montgomery C., Karo J., Temple J., Ager J., Olson J. Ultrasound differentiation of the competent from the incompetent cervix: prevention of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 537–546.
10. Word R.A., Li X.H., Hnat M., Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts // *Semin Reprod Med.* 2007. Jan; 25(1). pp. 69–79.

Рецензенты:

Суворова Г.Н., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава РФ, г. Самара;

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

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.

УДК 612.76

СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИЙ ИНВАРИАНТ УДЕРЖАНИЯ РАВНОВЕСИЯ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

¹Давыдов О.Д., ²Монтиле А.И., ³Марчук Ю.В., ⁴Монтиле А.А.¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздрава РФ, Екатеринбург, e-mail: davod09@yandex.ru;²ФГБОУ ВПО «Уральский государственный лесотехнический университет»;³ГБУЗ СО ДКБ восстановительного лечения научно-практический центр «Бонум»;⁴ФГБУН «Ботанический сад УрО РАН»

В результате клинической апробации нового способа обработки данных стабилOMETРИЧЕСКОГО тестирования выявлена пространственная конфигурация частоты появления интервалов движения с постоянной скоростью, инвариантная относительно анатомических и функциональных патологий костно-суставного аппарата, мышечной и нервной систем. Параметрические и структурные особенности данной конфигурации обеспечивают дифференциацию нарушений функции равновесия по двигательной (мышечной), управляющей (нервной) и опорной (костно-суставной) подсистемам. Аппроксимация поверхности конфигурации, полученная в результате обработки данных стабилOMETРИЧЕСКОГО тестирования четырех разновозрастных групп обследуемых без выявленных патологий, может быть использована для замены «нормы» при сравнительной обработке клинических данных конкретных пациентов и в качестве модели идеального удержания равновесия при отсутствии целенаправленного движения для верификации концептуальных формальных моделей организации движения.

Ключевые слова: компьютерная стабилOMETрия, нервная система, мышечная система, костно-суставной аппарат

STABILOMETRIC INVARIANT EQUILIBRIUM IN NORMAL AND PATHOLOGY

¹Davydov O.D., ²Montile A.I., ³Marchuk Y.V., ⁴Montile A.A.¹Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Ekaterinburg, e-mail: davod09@yandex.ru;²Ural State Forest Engineering University, Ekaterinburg;³Scientific and Practical Center «Bonum», Ekaterinburg;⁴Botanical Garden-Institute, Ural Division of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg

Clinical approbation of a new data processing method of stabilometry testing revealed the spatial configuration of the intervals frequency with constant velocity, which is invariant relative to anatomical and functional pathology in osteoarticular, muscular and nervous systems. Parametric and structural features of this configuration provide differentiation of dysfunction equilibrium by the motor (muscle) control (nervous) and the support (locomotor) subsystems. Approximation of the surface configuration resulting from data stabilometry testing four different ages groups that were examined without identifying pathologies can be used to replace the «norm» in a comparative handling clinical data in the concrete patients, and as a model of ideal retention equilibrium in the absence of purposeful movement for verification the conceptual formal models of movement organization.

Keywords: computer stabilometry, nervous system, muscular system, locomotor system

Одним из современных и перспективных методов исследования функционального состояния двигательной системы человека является стабилOMETрия [4, 9]. Актуальность рассматриваемой тематики, на фундаментальном уровне относящейся к разработке математических моделей физиологии движения [1, 4], обусловлена в первую очередь потребностями клинической практики, связанными с потенциальной возможностью использовать результаты стабилOMETРИЧЕСКИХ исследований для решения задач диагностики, дифференциальной диагностики и оценки эффективности лечебных мероприятий. Проблема заключается в невозможности решения вышеперечисленных задач на базе единой методики обработки данных стабилOMETРИЧЕСКИХ тестов [4], создание которой тормо-

зится крайне узким применением стабилOMETрии в клинической практике лечебных учреждений любого профиля, несмотря на высокий по международным стандартам уровень разработанной аппаратуры, математического и программного обеспечения и невысокую по сравнению с другими современными методами диагностики стоимость оборудования.

Основной причиной сложившейся ситуации, на наш взгляд, является не столько отсутствие у врачей специальных знаний в соответствующей области, в частности математических методов обработки данных, сколько давно отмеченный на методологическом уровне разрыв между «теоретической» медициной, предполагающей существенный уровень статистического обобщения результатов наблюдений,

и клинической практикой, с необходимостью, ориентированной как раз на учет индивидуальных особенностей организма пациента, специфики форм и заболеваний [5]. Например, при травмах в разной степени поражаются структурные и функциональные элементы костно-суставной, мышечной и нервной систем, при этом диагностика травм, определение стратегии и тактики лечения предполагает различение патологических процессов и определение степени влияния каждого из повреждений на общее состояние человека с учетом анамнеза.

Непосредственно получаемым результатом отдельного стабилметрического теста является упорядоченный по номерам измерений, осуществляемым через фиксированный промежуток времени, набор пар чисел: фронтальная и сагиттальная координаты центра давления стоп на стабилметрическую платформу. Стандартным способом отображения результатов являются: фронтальная стабилограмма (изменение фронтальной координаты во времени), сагиттальная стабилограмма (изменение сагиттальной координаты во времени) и статокинеziограмма (траектория перемещения центра давления по плоскости опоры). На основе регистрируемых данных вычисляются стандартные, векторные и частотные показатели. В качестве критерия для оценки функции равновесия используются либо отдельные показатели, либо один производный критерий, значение которого вычисляется алгоритмически или по некоторой содержательно обосновываемой формуле [9, 10, 12].

Известные в настоящее время показатели и критерии характеризуют статокинеziограмму и отдельные стабилограммы в целом. За исключением длины траектории, значения получаются в результате усреднений по всему набору непосредственно измеряемых и вычисляемых на их основе показателей. Как следствие, для последующего анализа становятся недоступными многие индивидуальные особенности стабилограмм и статокинеziограмм. В свою очередь, применение в качестве критерия единственной величины (свертка многомерного пространства признаков) позволяет определить факт наличия функционального нарушения путем сравнения значения критерия, полученного при обследовании пациента, с диапазоном значений определенным по выборке лиц с отсутствием патологий, но не дает возможности выявить причины, вызвавшие данное нарушение, так как одно и то же значение критерия может обуславливаться различными взаимосвязанными, как правило, противоположно и нелинейно влияющими факторами. При

отображении многомерного пространства признаков на числовую ось утрачиваются многие возможности для решения задач таксономии и различения, базовых для выявления и дифференциации по подсистемам организма причин нарушения движений, диагностики, контроля за лечебным процессом и оценивания его результативности.

Ситуация усугубляется отсутствием объясненных на уровне анатомии и/или физиологии в норме и патологии (т.е. клинически интерпретируемых) связей между изменениями значений подавляющего большинства вышеперечисленных наборов показателей и наблюдаемой врачом структурной (лучевые методы диагностики) и функциональной (функциональные методы диагностики) динамикой состояния двигательной системы больного. Что обусловлено, в первую очередь, исторически сложившимся «стохастическим» подходом к анализу и интерпретации результатов наблюдений, инициированным естественной комбинаторной сложностью изучаемой системы [13], при любом способе моделирования наблюдаемых процессов. Для иллюстрации на рис. 1 приведены примеры статокинеziограмм, фиксирующих перемещение центра давления по платформе при прохождении «простейшего» 20-секундного стабилметрического теста для обследуемого без выявленных патологий (рис. 1, а) и пациентов с различными патологиями (рис. 1 б, в, г, д), демонстрирующие «очевидную» хаотичность движений.

Новая система показателей

С целью преодоления вышеописанных недостатков был разработан новый набор показателей и способ их получения [14], с 2012 года проходящий клиническую апробацию в УНИИТО им. В.Д. Чаклина. Теоретической основой предложенной системы показателей служит модель движения, учитывающая в явном виде фактически выявленную на всех уровнях организации движения дискретность процессов [1, 4]. Второй особенностью модели, по сравнению с единственной известной в различных модификациях кинематической моделью Бернштейна – Гельфанда, является первичность моделирования взаимодействующих мышечной и нервной подсистем. Костно-суставная система рассматривается как «источник» динамических ограничений.

Базовым понятием новой системы показателей является интервал неизменного движения – двухкомпонентная величина ($\Delta t_i, V_i$), характеризующаяся значениями двух переменных: длительность интервала (Δt_i) и постоянная для интервала

скорость (V_i). Рассматриваются интервалы неизменного движения при перемещении во фронтальной и сагиттальной плоскостях, а также для статокинезиограммы. В последнем случае определяются интервалы с постоянными линейными и угловыми скоростями. Помимо вышеперечисленных «элементарных» интервалов вводятся «обобщенные» интервалы неизменного движения, характеристической функцией принадлежности к множеству которых является одновременное посто-

янство скорости изменения фронтальной и сагиттальной координат или линейной и угловой скоростей. Стабилограммы интерпретируются как последовательности элементарных интервалов. Траектория перемещения проекции центра давления по стабилиметрической платформе (статокинезиограмма) рассматривается как последовательность обобщенных интервалов неизменного движения. Границам интервалов сопоставляются мгновенные изменения соответствующих скоростей.

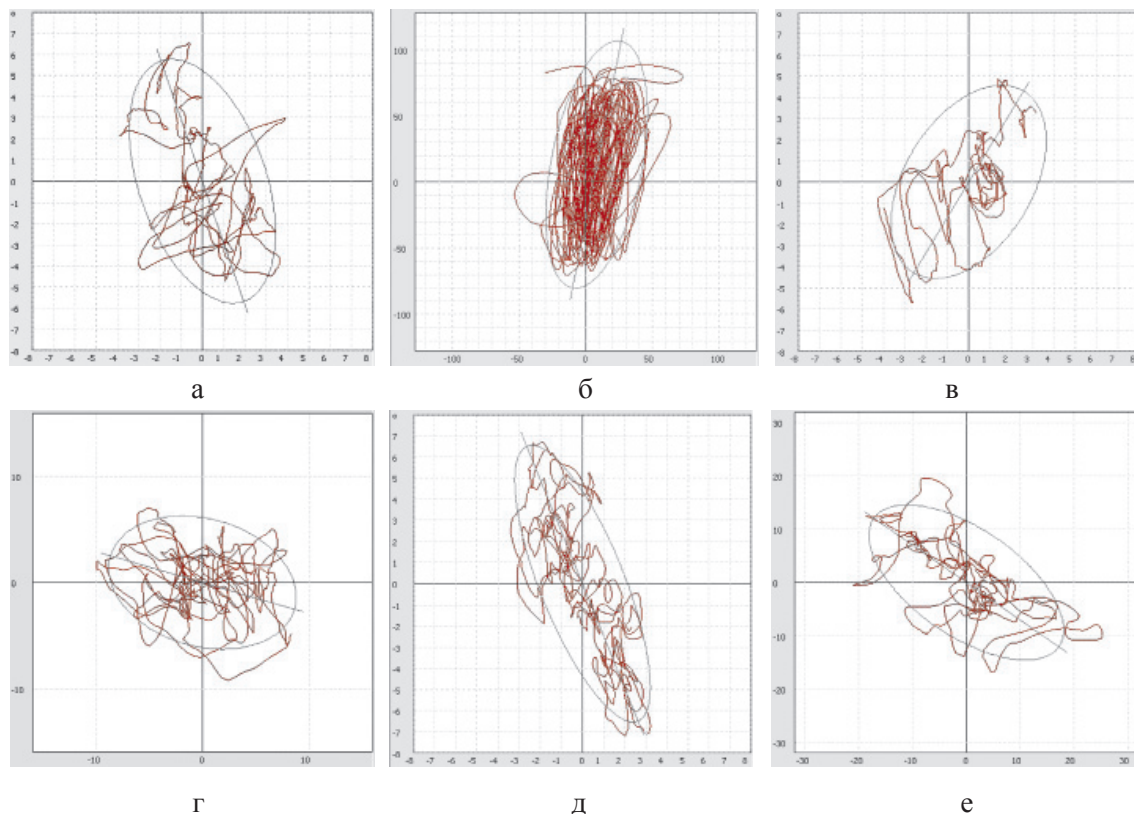


Рис. 1. Статокинезиограммы для обследуемых с различными диагнозами:
 а – физиологическая норма; б – чувствительная атаксия; в – ДЦП, спастическая диплегия;
 г – двусторонний остеоартроз тазобедренных суставов; д – посттравматический остеоартроз
 таранно-пяточного сустава; е – идиопатический сколиоз II степени

Комплексное оценивание результата стабилиметрического теста базируется на определении количества типов элементов (различных по длительности и скорости интервалов неизменного движения), количества элементов каждого типа (интервалов конкретной длительности с конкретной скоростью), мощностей подмножеств типов элементов (количества интервалов одинаковой длительности с различными скоростями движения, количества интервалов движения различных длительностей с одинаковыми скоростями) и фиксации связей между элементами различных ти-

пов, каждая из которых характеризуется конкретным мгновенным изменением скорости. Временные показатели предложенной системы позволяют делать заключения о нервной составляющей процесса движения, а скоростные – о мышечной. Диапазоны скоростных показателей, их величина и симметрия/асимметрия для всех или отдельных длительностей интервалов характеризуют особенности костно-суставного аппарата пациента.

В процессе клинической апробации на заболеваниях как с доминированием патологий отдельных систем, так и сочетанных,

связанной с отработкой методик диагностики, контроля за ходом лечения и оценки его результатов, был обнаружен фундаментальный, с точки зрения физиологии движения и системного анализа в первую очередь теории управления сложными системами, факт – наличие однотипной формы поверхности, отображающей частоту появления интервалов неизменного движения с определенными длительностями и скоростями при удержании равновесия, если отсутствует целенаправленное движение. Различным анатомическим и функ-

циональным патологиям соответствуют специфические параметрические и визуальные изменения формы, более точно – специфические отклонения от «нормальной» формы, присущей обследуемым без выявленных патологий, которые уменьшаются при успешном лечении. Для иллюстрации на рис. 2 приведен пример первичной обработки результатов прохождения стабилометрического теста пациентом с идиопатическим сколиозом I ст.; для сравнения выводятся результаты тестирования здорового обследуемого.

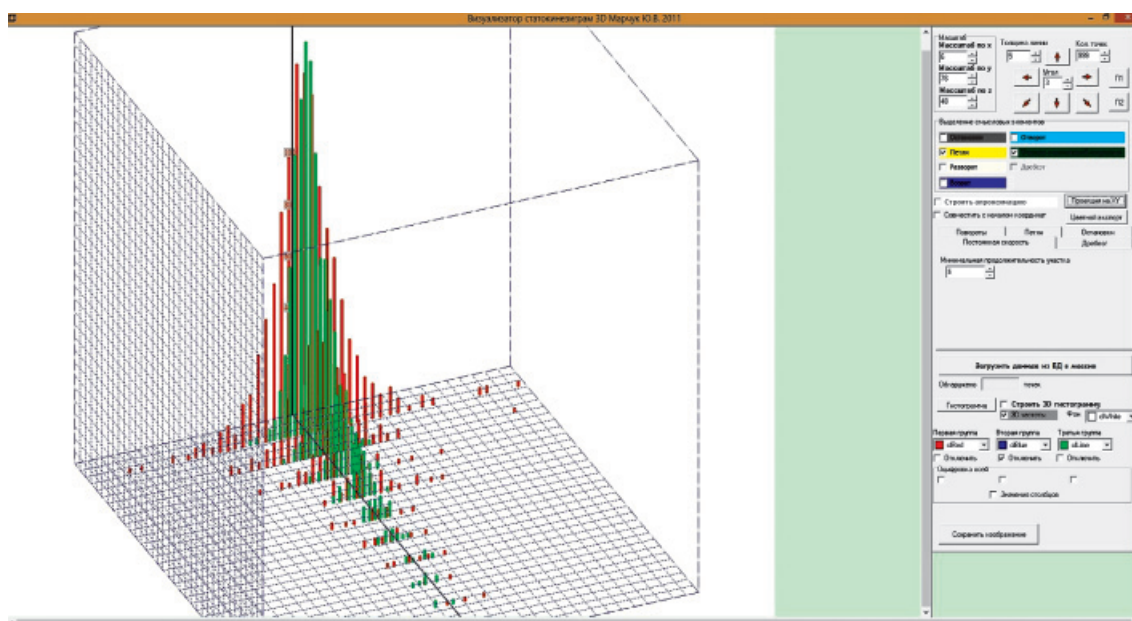


Рис. 2. Частота появления интервалов движения длительностью Δt_i (ось X) с постоянной скоростью V_i (ось Y) во фронтальной плоскости у обследуемого без выявленных патологий (зеленый цвет) и обследуемого с идиопатическим сколиозом I ст. (красный цвет)

Материалы и методы исследования

В обследовании приняло участие 324 человека в возрасте от 6 до 75 лет. Из них 140 человек (контрольная группа) без выявленной патологии (в том числе: 15 – в возрасте 6–8 лет; 42 – в возрасте 18–22 года; 31 – в возрасте 30–45 лет; 28 – в возрасте 50–60), 26 больных с посттравматическим остеоартрозом голеностопных суставов, 36 больных с деформирующим остеоартрозом коленных суставов, 54 больных с деформирующим остеоартрозом тазобедренных суставов, 16 больных ДЦП, 22 больных идиопатическим сколиозом I–II степени, 40 больных продольным плоскостопием I–II степени, 12 пациентов с дисметаболическими полинейропатиями нижних конечностей.

Исследования проводились с использованием компьютерного стабилоанализатора «Стабилан-01» (ЗАО ОКБ «Ритм», г. Таганрог). Обследование включало проведение стандартного стабилометрического теста продолжительностью 20 секунд. Для повышения достоверности получаемых данных при каждом

обследовании тест повторялся три раза с перерывами в 3–5 минут.

Для больных, проходящих лечение в УНИИТО им. В.Д. Чаклина, тестирование проводилось до операции, на 12 суток после проведения операции, а также через 6 и 12 месяцев.

Для фронтальной и сагиттальной стабилотраграмм, полученных при обследовании, были определены значения новых показателей и сформированы необходимые для дальнейшего анализа выборки результатов. По каждой из стабилотраграмм для фронтальной и сагиттальной координат были выделены интервалы движения центра давления с постоянной скоростью и определены длительность каждого интервала (Δt_i) и скорость на нем (V_i), а также количество интервалов с различными длительностями и скоростями. Результаты были экспортированы в программу обработки биометрических данных «Радикал» [7], с помощью которой были построены диаграммы рассеяния (Δt_i , V_i), и в «Statistica v.6.0», с помощью которых были получены гистограммы, характеризующие распределения интервалов (Δt_i , V_i), длитель-

ностей (Δt_i) и скоростей (V_i) и определены значения числовых параметров.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные в результате обработки данных пассивных стабилметрических тестов для обследуемых без выявленных па-

тологий («здоровые», «норма») из четырех разновозрастных групп, трехмерные гистограммы распределения интервалов движения с постоянной скоростью (Δt_i , V_i) имеют повторяющуюся при всех измерениях форму, одинаковую как для фронтальной (X), так и для сагиттальной (Y) координат (рис. 3, а, б).

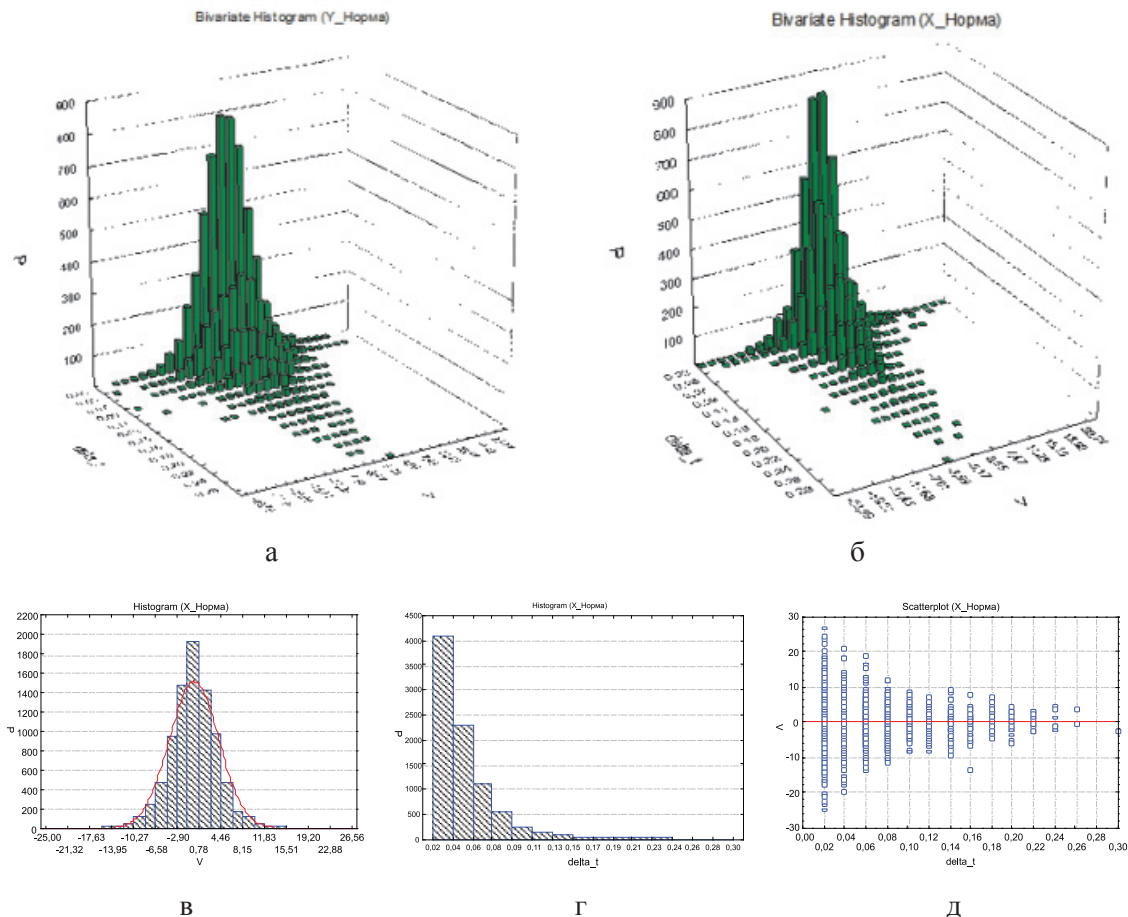


Рис. 3. Частота появления интервалов движения с постоянной скоростью при трехкратном проведении стабилметрического теста обследуемым без выявленных патологий для сагиттальной (а) и фронтальной (б) плоскостей, гистограммы распределения скоростей (в), длительностей интервалов (г) и диаграмма рассеяния интервалов (д)

Основными визуальными признаками экспериментально выявленной формы являются колоколообразный вид сечений распределения по $\Delta t_i = \text{const}$ и гистограммы скоростей в целом (рис. 3, в), монотонное убывание значений в сечениях по $V_i = \text{const}$, и гистограммы длительностей интервалов в целом (рис. 3, г); симметрия фигуры относительно секущей $V = 0$. Одинаковы по виду и симметричны относительно оси Δt_i диаграммы рассеяния интервалов (Δt_i , V_i), являющиеся проекцией гистограммы на плоскость (Δt_i , V_i), см. рис. 3, д.

Множество точек диаграммы рассеяния ограничено сверху и снизу монотонно убывающими гиперболическими функциями. Точный вид распределения, наиболее подходящего для аппроксимации гистограмм скоростей для фиксированных длительностей Δt_i – первое предельное распределение экстремальных значений [6].

Для аппроксимации зависимости, выявленной для здоровых обследуемых, в настоящее время используется функция вида

$$\mu(V, \Delta t) = k_1 \cdot \exp(-k_2 \cdot (V \cdot \Delta t)^2) / \Delta t,$$

где k_1 и k_2 определяются индивидуально.

Пример поверхностей гистограммы, полученной при тестировании одного об-
следуемого, и аппроксимирующей функции приведены на рис. 4.

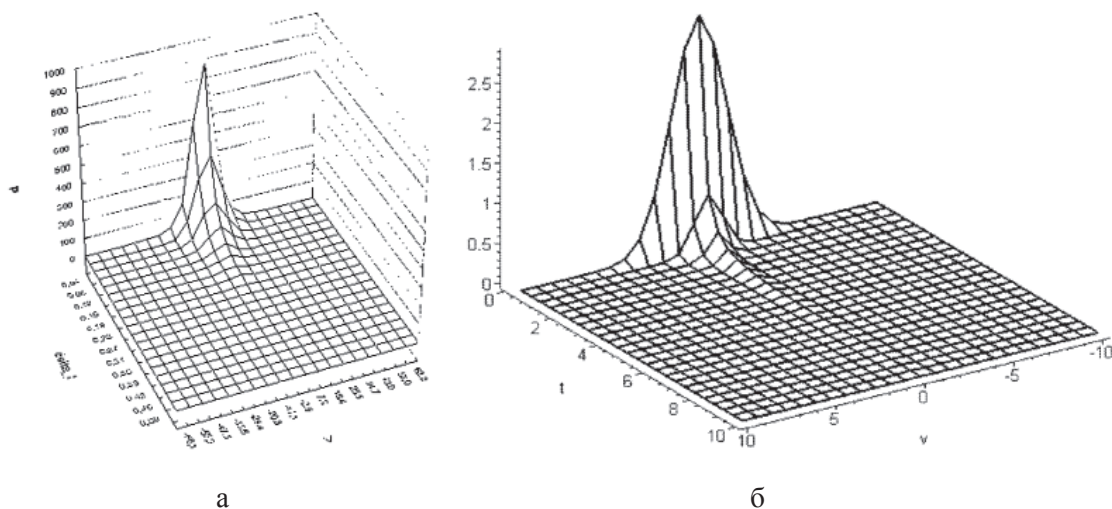


Рис. 4. Поверхности:
а – гистограммы частоты появления интервалов движения с постоянной скоростью у здорового обследуемого; б – аппроксимирующей функции

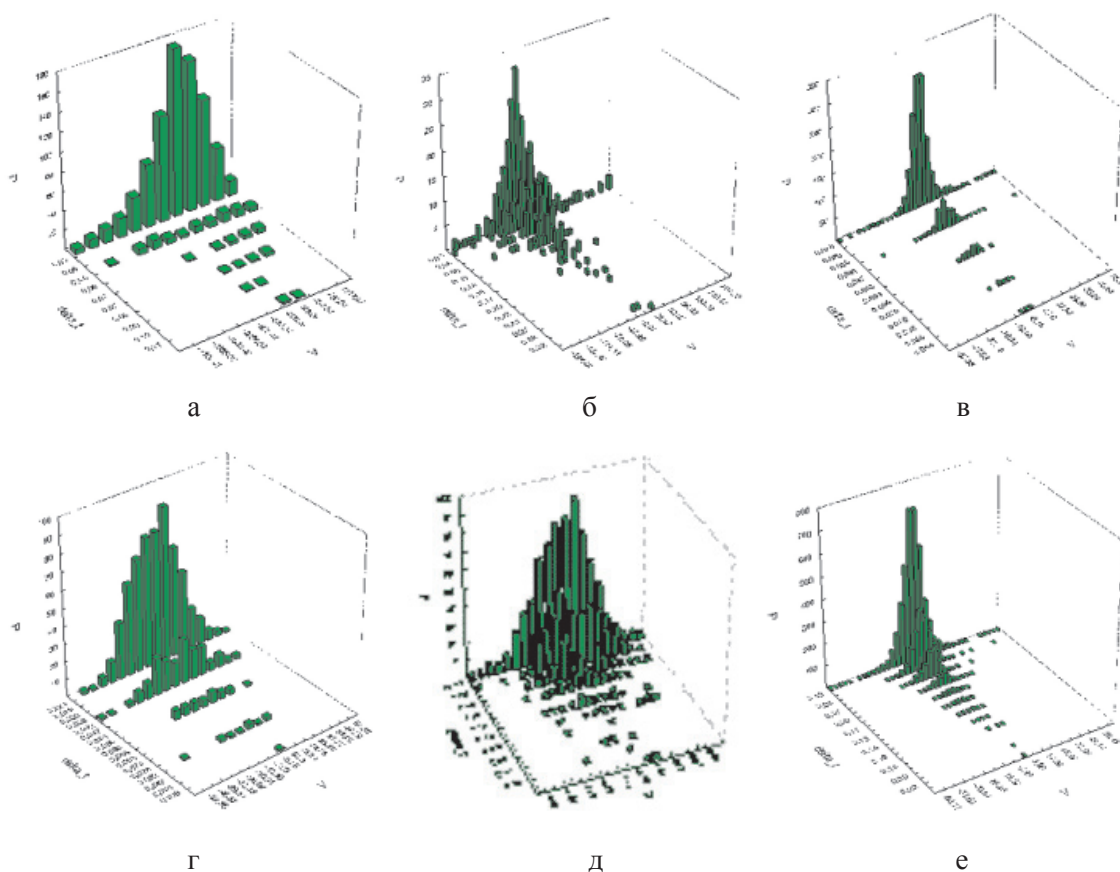


Рис. 5. Частота появления интервалов движения с постоянной скоростью во фронтальной плоскости для обследуемых с различными диагнозами:
а – сенситивная атаксия; б – ДЦП, спастическая диплегия; в – ДЦП, спастический гемипарез;
г – деформирующий остеоартроз коленных и тазобедренных суставов; д – посттравматический остеоартроз таранно-пяточного сустава; е – идиопатический сколиоз II степени

Предлагается использовать найденную и параметризованную для обследуемых без выявленных патологий функциональную зависимость в качестве феноменологической модели идеального поддержания равновесия при отсутствии целенаправленного движения. Данная модель может быть использована как в качестве эталона для сравнения с результатами тестирования пациентов с нарушенными движениями, что снимает неопределенность понятия «нормы», так и для верификации концептуальных моделей [1, 2, 3, 4, 8, 11].

Визуально общий вид формы огибающей поверхности сохраняется и для пациентов со всеми рассмотренными диагнозами при различной тяжести проявления функциональной патологии (рис. 5), вплоть до 2-х предельных случаев с точки зрения удержания равновесия (рис. 5, а, б). Пациенты (выраженная сенситивная атака и гемиплегическая форма ДЦП) с трудом могли стоять в течение 20 секунд. Фактически для них ни разу не удалось при одном обследовании повторить тест, хотя стан-

дартное обследование подразумевает трехкратное прохождение данного теста с интервалом от 3 до 30 минут.

Полученные данные позволяют высказать предположение, что наличие экспериментально обнаруженной формы, определяющей частоту появления интервалов неизменного движения, является фундаментальным (необходимым) свойством процесса удержания равновесия при отсутствии целенаправленного движения.

При сопоставлении результатов, полученных для пациентов с различными диагнозами, и данных обследований, проводимых традиционными методами до и после лечения, была подтверждена связь временных параметров трехмерной гистограммы с нервной составляющей процесса движения, а скоростных – с мышечной, при этом характеристики диапазонов скоростных характеристик для отдельных длительностей интервалов оказались сопоставимы анатомически выявляемым особенностям костно-суставного аппарата пациента.

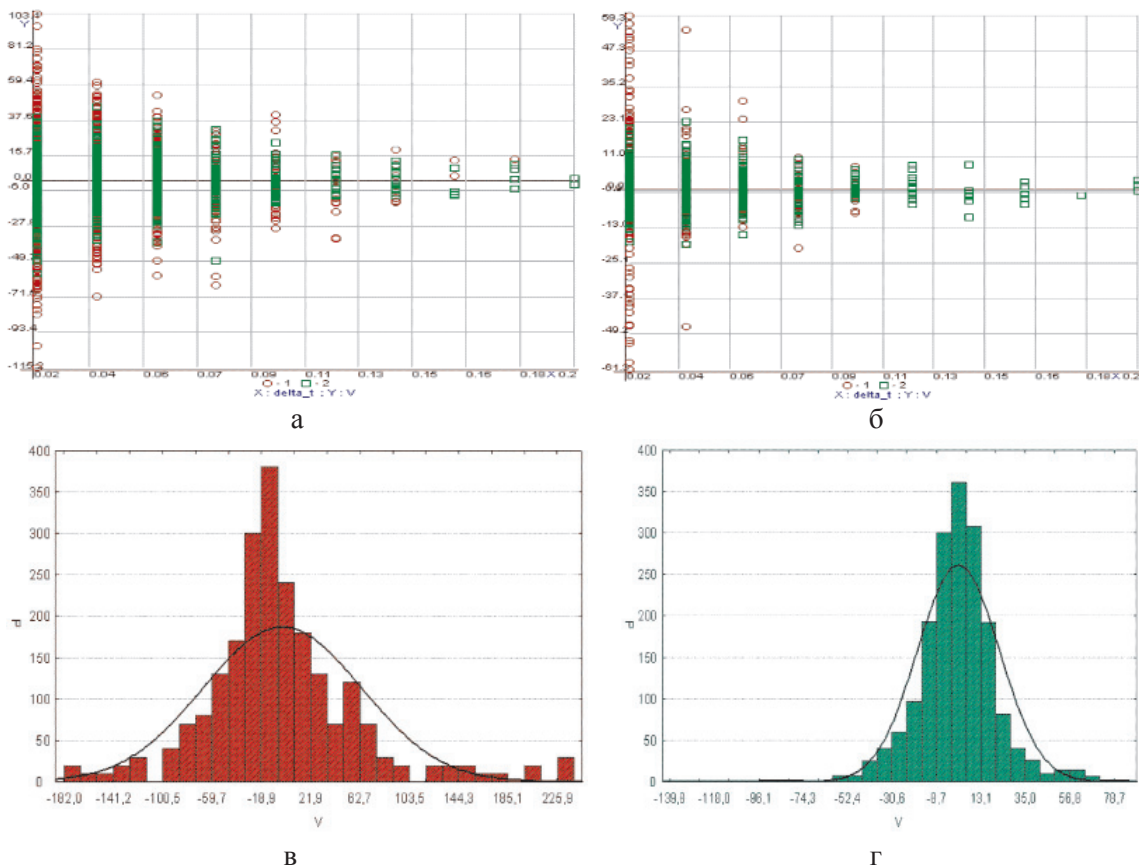


Рис. 6. Изменение характеристик процесса удержания равновесия:
а – частичное восстановление симметрии диапазонов скоростей относительно оси δt_1 после 4 операций эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов; б – частичное восстановление количества длительностей интервалов у пациента 3. с гемиплегической формой ДЦП после периапериартеральной криосимпатодеструкции; в и г – сечения $V_i = 0,02$ до и после периапериартеральной криосимпатодеструкции пациента М. с ДЦП (спастическая диплегия). Красный цвет – состояние до лечения, зеленый – после

Таким образом, появляется возможность детализации имеющих место двигательных расстройств, связанной с их декомпозицией на функциональную и/или анатомическую патологию костно-суставной, мышечной и нервной подсистем. Анатомическим и обуславливаемым ими функциональным нарушениям костно-суставного аппарата соответствует асимметрия относительно нулевых значений середин диапазонов изменения скоростей для интервалов определенных длительностей (рис. 6, а) или характерные нарушения формы трехмерных гистограмм в целом (рис. 5, г, д).

Функциональным нарушениям в нервной системе соответствуют изменения формы гистограмм, связанные с длительностями интервалов, причем уменьшение количества длительностей интервалов свидетельствует о функциональной недостаточности нервной системы в целом (рис. 5, в; 6, б), а отсутствие интервалов определенной длительности, либо нарушение колоколообразной формы гистограмм скоростей для них свидетельствует об отсутствии рефлекторного кольца с соответствующим периодом или их параметрической патологии (рис. 5, а, б; 6, в, г). Функциональным нарушениям в мышечном аппарате соответствуют изменения диапазонов разброса значений скоростей как для всех интервалов, так и для отдельных длительностей интервалов, причем уменьшение диапазонов для всех интервалов относительно нормы свидетельствует о мышечном дефиците.

Заключение

Форма поверхности частоты появления интервалов движения с постоянной скоростью, за которой в процессе исследований закрепилось название – «нормалоид», в настоящее время параметрически описывается набором из 93 показателей, 11 показателей для каждого из 8 сечений по оси Δt ($\Delta t = 0,02; 0,04; \dots; 0,16$ с) и 5 показателей фиксирующих количества интервалов различных типов для стабилограммы (фронтальной либо сагиттальной) в целом. Используемый набор показателей обеспечил решение всех задач, поставленных в процессе клинической апробации (например: диагностика начальных стадий идиопатического сколиоза; дифференциация и оценка тяжести функциональных нарушений при ДЦП; контроль лечебного процесса при эндопротезировании тазобедренных и коленных суставов; оценка результатов консервативного и хирургического лечения при посттравматическом остеоартрозе таранно-пяточного сустава),

различными методами параметрической обработки данных.

Опыт клинической апробации позволяет сделать вывод, связанный с особенностями использования профильными специалистами различных способов предъявления результатов компьютерной обработки, а именно – визуальное сравнение гистограмм, поверхностей и диаграмм рассеяния, не только наглядно и понятно, благодаря легкости интерпретации (скорости и их изменения – мышцы; локальные дефекты и асимметрии сечений формы – костно-суставный аппарат; количество длительностей интервалов и колоколообразная форма – нервная система), но и позволяет учитывать мелкие структурные особенности поверхности, характеризующие индивидуальную специфику пациента и заболевания, которые не могут быть отображены параметрически в рамках известных на сегодня математических методов обработки данных. Появилась возможность получить статическое, в виде одного трехмерного изображения, представление динамики процесса удержания равновесия, а в случае обработки активных стабилометрических тестов, подразумевающих целенаправленное движение, и процесса движения в целом. Проводя аналогию с рентгенографией, можно сказать, что форма нормалоида играет роль «скелета» процесса удержания равновесия.

Важным отличием предложенного способа обработки стабилометрических данных от лучевых методов диагностики, обусловленным существованием нормалоида, является непосредственная визуальная презентация на одном изображении особенностей не только костно-суставного аппарата и мышечной системы, но и нервной составляющей процесса движения, нормальному функционированию которой соответствуют: колоколообразный вид сечений нормалоида $\Delta t = \text{const}$, свидетельствующий об отсутствии неврологической патологии на отдельном уровне нервной системы, и необходимое количество различных выявленных длительностей интервалов неизменного движения, а также отсутствие пропусков в их последовательности, подтверждающие функциональную неврологическую полноту, т.е. анатомо-функциональное наличие и эмерджентное взаимодействие всех задействованных в норме для управления движением уровней нервной системы.

Список литературы

1. Бернштейн Н.А. Физиология движения и активность. – М.: Наука, 1990. – 495 с.
2. Братусь А.С., Новожилов А.С., Платонов А.П. Динамические системы и модели биологии. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 400 с.

3. Витяев Е.Е. Объяснение Теории Движений Н.А. Бернштейна // VII Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2005»: сборник научных трудов. – Часть 1. – М., 2005. – С. 234–240.
4. Гаже П.М., Вебер Б. Постурология. Регуляция и нарушения равновесия тела человека. – СПб.: Изд. Дом СПбМАПР, 2008. – 316 с.
5. Гельфанд И.М., Розенфельд Б.И., Шифрин М.А. Очерки о совместной работе математиков и врачей. – М.: Едиториал УРСС, 2011. – 320 с.
6. Гумбель Э. Статистика экстремальных значений. – М.: Мир., 1965. – 460 с.
7. Монтиле А.А., Шавнин С.А., Монтиле А.И. Кластерный и регрессионный анализ изменений количественных морфометрических признаков // Математическая биология и биоинформатика. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 60–65.
8. Исследование хаотических колебаний в нелинейной системе управления поддержанием вертикальной позы тела человека / М.Г. Розенблюм, Г.И. Фирсов, Р.А. Кууз, В.Н. Суслов // Вестник научно-технического развития: научно-технический журнал. – 2007. – № 3. – С. 32–42.
9. Скорцов Д.В. Клинический анализ движений, стабилметрия. – М.: АОЗТ «Антидор», 2000. – 192 с.
10. Ташкинов А.А., Вильдеман А.В., Бронников В.А. Индивидуальное прогнозирование двигательного развития у больных детским церебральным параличом на основе подходов статистического анализа // Российский журнал биомеханики. – 2010. – Т. 14, № 2 (48). – С. 69–78.
11. Тяжелов А.А. Анализ стабилотрограмм на основе математической модели тела человека как многозвенной системы / А.А. Тяжелов, Н.Н. Кизилова, В.А. Фищенко [и др.] // Травма. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 17–25.
12. Динамическая стабилизация вертикального положения тела человека / В.И. Усачёв, М.И. Говорун, А.Е. Голованов, М.С. Кузнецов // Известия Южного федерального университета: Технические науки. – 2010. – Т. 110, № 9. – С. 164–169.
13. Юдин Д.Б., Юдин А.Д. Математики измеряют сложность. – М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2014. – 192 с.
14. Пат. 2497451 РФ, МПК А 61 В 5/103. Способ диагностики функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата / О.Д. Давыдов, А.И. Монтиле, Ю.В. Марчук, Н.Л. Кузнецова; ФГБУ «Уральский НИИТО им. В.Д. Чаклина» МЗ РФ. – № 2012124615/14; заявл.14.06.2012; опубл.10.11.2013, Бюл. № 31. – 16 с.
5. Gel'fand I.M., Rozenfel'd B.I., Shifrin M.A. Ocherki o sovместnoy rabote matematikov i vrachej. M.: Editorial URSS, 2011. 320 p.
6. Gumbel' Je. Statistika jekstremal'nyh znachenij. M.: Mir., 1965. 460 p.
7. Montile A.A., Shavnin S.A., Montile A.I. Klasternyj i regressionnyj analiz izmenenij kolichestvennyh morfometricheskikh priznakov // Matematicheskaja biologija i bioinformatika. 2007. Tom 2, no. 1. pp. 60–65.
8. Issledovanie haoticheskikh kolebanij v nelinejnoj sisteme upravlenija podderzhanijem vertikal'noj pozy tela cheloveka / M.G. Rozenbljum, G.I. Firsov, R.A. Kuuz, V.N. Suslov // Vestnik nauchno-tehnicheskogo razvitija: nauchno-tehnicheskij zhurnal. 2007. no. 3. pp. 32–42.
9. Skvortcov D.V. Klinicheskij analiz dvizhenij, stabilometrija. M.: AOZT «Antidor», 2000. 192 p.
10. Tashkinov A.A., Vil'deman A.V., Bronnikov V.A. Individual'noe prognozirovanie dvigatel'nogo razvitija u bol'nyh detskim cerebral'nym paralichom na osnove podhodov statisticheskogo analiza // Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2010. Tom 14, no. 2 (48). pp. 69–78.
11. Tjazhelov A.A. Analiz stabilogramm na osnove matematicheskoy modeli tela cheloveka kak mnogozvennoj sistemy / A.A. Tjazhelov, N.N. Kizilova, V.A. Fishhenko [i dr.] // Travma. 2012. T. 13, no. 4. pp. 17–25.
12. Dinamicheskaja stabilizacija vertikal'nogo polozhenija tela cheloveka / V.I. Usachjov, M.I. Govorun, A.E. Golovanov, M.S. Kuznecov // Izvestija Juzhnogo federal'nogo universiteta: Tehnicheskie nauki. 2010. T. 110, no. 9. pp. 164–169.
13. Judin D.B., Judin A.D. Matematiki izmerjajut slozhnost'. M.: Knizhnyj dom «LIBROKOM», 2014. 192 p.
14. Pat. 2497451 RF, MPK A 61 V 5/103. Sposob diagnostiki funkcional'nyh narushenij oporno-dvigatel'nogo apparata / O.D. Davydov, A.I. Montile, Ju.V. Marchuk, N.L. Kuznecova; FGBU «Ural'skij NIITO im. V.D. Chaklina» MZ RF. no. 2012124615/14; zajavl.14.06.2012; opubl.10.11.2013, Bjul. no. 31. 16 p.

Рецензенты:

Герасимов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Екатеринбург;
Борзунов И.В., д.м.н., зам. декана лечебно-профилактического факультета, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Екатеринбург;

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, зам. директора по науке, ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

References

1. Bernshtejn N.A. Fiziologija dvizhenija i aktivnost'. M.: Nauka, 1990. 495 p.
2. Bratus' A.S., Novozhilov A.S., Platonov A.P. Dinamicheskie sistemy i modeli biologii. M.: FIZMATLIT, 2010. 400 p.
3. Vitjaev E.E. Ob#jasenie Teorii Dvizhenij N.A.Bernshtejna // VII Vserossijskaja nauchno-tehnicheskaja konferencija «Nejroinformatika-2005»: sbornik nauchnyh trudov. Chast' 1. M., 2005. pp. 234–240.
4. Gazhe P.M., Veber B. Posturologija. Reguljacija i narushenija ravnovesija tela cheloveka. SPb.: Izd. Dom SPbMAPR, 2008. 316 p.

УДК 616.34-008.1

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ**Дзедисова Ф.С., Бораева Т.Т., Матвеева У.В., Хетагурова Ю.Ю., Туаева Л.С.***ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, e-mail: dzebisova-fatima@mail.ru*

Целиакия – непереносимость глютена, который представляет собой белковый компонент клейковины злаков. Распространенность заболевания в Европе и США 1:100-1:500. Нарушение толерантности к глютену является ключевым фактором развития целиакии, а повышение проницаемости эпителиального барьера – первичным, определяющим проникновение глютена вглубь слизистой оболочки и запуск иммунного ответа. В основе лечения целиакии в настоящее время лежит строгая пожизненная безглютеновая диета с исключением глютеносодержащих злаков и некоторых продуктов их переработки. Оптимальным решением является применение безглютеновых продуктов промышленного производства, спектр которых отличается значительным разнообразием, хорошими вкусовыми качествами и полной безопасностью. Адекватная диета в сочетании с коррекцией вторичных метаболических нарушений и лечением ассоциированных заболеваний способна обеспечить высокое качество жизни больных целиакией.

Ключевые слова: целиакия, патогенез, лечение, безглютеновая диета

QUESTIONS PATHOGENESIS, DIAGNOSTICUM AND TREATMENT CELIAC DISEASE**Dzebisova F.S., Boraeva T.T., Matveeva U.V., Khetagurova Y.Y., Tuaeva L.S.***State North Ossetia Medical Academia, Vladikavkaz, e-mail: dzebisova-fatima@mail.ru*

Celiac disease is characterized by intolerance to gluten, which is a protein composite of grain species. The prevalence of this condition in Europe and USA is 1:100-1:500. In gluten tolerance are likely to be a key factor of celiac disease development, with increase of epithelial barrier permeability having the primary role in gluten intrusion into the mucous membrane and immune response initiation. Treatment of celiac disease at present is based on strict lifelong gluten free diet with exception of grain species containing gluten and certain products of their processing. The optimal management decision is intake of manufactured gluten free products, which are totally safe, variously represented and have good organoleptic characteristics. Appropriate diet in combination with correction of secondary metabolic disturbances and treatment of associated disorders can provide high life quality in patients with celiac disease.

Keywords: celiac, pathogenesis, treatment, gluten free diet

S. Gee в 1887 году дал первое детальное описание клинического синдрома целиакии: тяжелая диарея, сопровождающаяся истощением и увеличением живота. В 1908 году Herter издал книгу с подробным описанием целиакии. В ней отмечалось, что больные целиакией значительно лучше переносят жиры, чем углеводы. После этого целиакия приобрела «авторское» название, включавшее имена ее ведущих исследователей, – болезнь Gee – Herter. В 1920 году Haas обнародовал рекомендации по специальной банановой диете, приносившей значительное облегчение больным целиакией. Отмечено негативное влияние употребления углеводов, способствующих возникновению и усугублению стеатореи. В 1921 году Howland издал труд «Длительная непереносимость углеводов», в котором описаны случаи заболевания детей с тяжелой диареей, состояние которых значительно улучшалось после прекращения употребления углеводов – хлеба, злаков, картофеля [1].

Современная история целиакии связана с именем Dicke. В 1950 году он доказал, что исключение из рациона больных детей пшеничной, ячменной и овсяной муки значитель-

но улучшало их состояние. Замена этих злаков кукурузой и рисом возвращала больным аппетит, уменьшала выраженность стеатореи. Dicke удалось сделать открытие: именно злаки содержат в своем составе токсичные фракции, вызывающие заболевание. Дальнейшие исследования этого ученого подтвердили предыдущие гипотезы. Впоследствии Dicke выявил токсичный компонент белковой фракции пшеницы – глютен и его фракцию – глиадин. Так началась эра безглютеновой диеты, главным достижением которой стало критическое снижение смертности среди больных целиакией [1, 2, 6].

Первое подробное описание патологического субстрата целиакии – специфического повреждения тонкой кишки – сделал Paulley в 1954 году. Он изучал структуру тканей умерших от тропической спру и описал измененные ворсины слизистой оболочки тонкой кишки, хроническое воспаление, сопровождавшееся клеточной инфильтрацией. Если ранее описанные изменения в структуре ткани тонкой кишки связывали только с посмертными изменениями (аутолизом), то немного позже удалось получить сходные результаты при исследовании

тканей больных целиакией, полученных во время проведения прижизненной биопсии.

Детальные дальнейшие исследования большого количества интестинальных биопсий были проделаны М. Marsh, который предложил классификацию различных типов повреждения слизистой оболочки при целиакии [2, 5]. Он же дал первую точную характеристику различных типов повреждения слизистой оболочки, используемую в настоящее время повсеместно.

Целиакия – хроническое полисиндромное заболевание, характеризующееся неспецифическим повреждением слизистой оболочки тонкой кишки глютеном, в результате чего развивается нарушение процессов всасывания в кишечнике. Синонимами термина «целиакия» являются болезнь Ги – Гейбнера, кишечный инфантилизм, глютенная энтеропатия, непереносимость глютена, идиопатическая стеаторея, нетропическая спру. Злаковые культуры являются одной из основных составляющих пищи человека во всем мире [3]. Белки семени подразделяют на глюteniны и проламины. Первые относятся к структурным или биологически активным белкам, вторые – к запасным. Проламины пшеницы называются глиадином, ржи – секалином, ячменя – гордеином, овса – авенином, кукурузы – зеином, пшени – кафирином, риса – оризином. Фракция проламинов в пшенице наиболее значительна и составляет 3–6 г/100 г муки. Так как пшеница является самым употребляемым в пищу злаком, то, соответственно, глиадин этой культуры наиболее полно изучен: он представляет собой фактор агрессии по отношению к слизистой оболочке кишки у больных целиакией [4]. В медицинской литературе все токсичные для больных целиакией белки злаковых часто обозначают термином «глютен».

Целиакия считается идеальной моделью HLA-ассоциированного заболевания. Практически все больные целиакией (95%) являются носителями аллелей HLA-DQ2 и HLA-DQ8 (5–10%) гетеродимеров соответствующих DR-DQ гаплотипов. Эти аллели способны представлять дезаминированные пептиды глиадина Т-лимфоцитам, и поэтому именно они играют центральную роль в патогенезе заболевания [4, 9]. Генетическая предрасположенность на сегодняшний день считается важным, но не единственным фактором развития заболевания. Например, популяции, которые не имеют генов DQ2, – китайцы, японцы – целиакией не болеют, за исключением носителей DQ8.

В настоящее время, согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям, выполненным в разных регионах зем-

ного шара, распространенность целиакии колеблется от 1:200 до 1:100, при этом типичная форма заболевания составляет от 10 до 30% всех случаев глютенной энтеропатии, а у остальных людей протекает в скрытой или малосимптомной форме.

Клинические проявления целиакии полиморфны, а заболевание встречается в разных формах – классической, атипичной (синоним – немой) и латентной [3, 5].

Типичная (классическая) форма развивается в любом возрасте, манифестирует тяжелой диареей с полифекацией, стеатореей, анемией, синдромом мальабсорбции с нарушением обмена веществ, присущим синдрому нарушенного всасывания II–III степени тяжести. Встречается на сегодняшний день нечасто – в 10–30% всех случаев целиакии.

Атипичная форма (наиболее частая) характеризуется преобладанием в клинической картине заболевания внекишечных проявлений (например, геморрагического синдрома, анемий, эндокринных нарушений) без или при слабой выраженности клинических проявлений поражения ЖКТ; выявляется у лиц с ассоциированной патологией, в группах риска. Латентная форма – протекает субклинически (в 5–10% всех случаев заболевания), выявляется случайно. Характеризуется отсутствием клинических проявлений заболевания при, возможно, повышенных титрах специфических для целиакии антител у лиц с соответствующей генетической предрасположенностью. Слизистая оболочка тонкой кишки еще, как правило, морфологически не изменена. Атрофия и клинические проявления заболевания могут возникнуть в ответ на интенсивную нагрузку глютеном [7].

Типичными клиническими проявлениями классической целиакии являются:

- диарея (с частотой до десятков раз в сутки) и изменение характера стула – жидкий, кашицеобразный, различных оттенков (чаще зеленоватый), полифекалия, стеаторея, зловонный, пенный;

- мальабсорбция;

- боли в животе (нечетко локализованные), выраженное вздутие, ощущение дискомфорта;

- снижение аппетита вплоть до анорексии;

- снижение массы тела;

- поражение слизистой оболочки ротовой полости – афты, глосситы.

У детей наблюдаются отставание в развитии (физическом и психическом), алопеция, гиперреактивность, аутизм, вторичные иммунодефициты [9].

Большое значение для выявления субклинической целиакии имеет специальное

обследование больных, страдающих различными аутоиммунными и эндокринными заболеваниями, входящими в группу риска по развитию глютенной энтеропатии. Распространенность целиакии в группе больных сахарным диабетом I типа варьирует от 0 до 16%, составляя в среднем 4%. Среди больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы глютенная энтеропатия встречается в 2–4%. В России отсутствуют данные об истинной распространенности целиакии, так как крупных эпидемиологических исследований среди широких слоев населения и групп риска не проводилось. Целиакия может приводить к развитию ряда осложнений, таких как задержка роста, железодефицитная анемия, остеопороз, неврологические расстройства, гастроинтестинальная малигнизация [7].

Сегодня диагноз целиакии ставится на совокупности клинических данных, результатов гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки и серологических маркеров в соответствии с ранее принятыми международными и отечественными протоколами [6, 8]. Характерными гистологическими признаками заболевания являются атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, углубление крипт, лимфоплазмодитарная инфильтрация собственной пластинки, повышенная митотическая активность эпителия. Среди серологических маркеров наиболее широко в настоящее время используется определение антител к тканевой трансглутаминазе (АТТГ), повышенный титр которых с высокой степенью вероятности указывает на целиакию. Тем не менее однозначных патогномоничных тестов на целиакию нет, и в случае атипичных форм заболевания могут возникать серьезные диагностические затруднения. В связи с этим алгоритмы диагностики целиакии постоянно обсуждаются среди специалистов в этой области. Одна из постоянных тем этих дискуссий – можно ли отказаться хотя бы у части больных от проведения биопсии слизистой оболочки тонкой кишки, заменив ее, например, достоверными серологическими тестами [10, 11].

Так, в своем исследовании Н. Clouzeau-Girard и соавт. показали, что сочетание положительных результатов типирования на характерные для целиакии гаплотипы HLA DQ2/DQ8 и серологических маркеров (в частности, АТТГ) характеризуется высокими чувствительностью (98,8%) и специфичностью (96,2%) в отношении целиакии. Следовательно, по мнению авторов, у тех больных, у которых данное сочетание будет выявлено, от биопсии можно отказаться [13, 14]. Эта идея легла в основу нового ал-

горитма диагностики целиакии, предложенного в январе 2012 года рабочей группой экспертов Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) [11, 12].

Суть нового алгоритма сводится к следующему. Предположив на основании клинических данных возможность целиакии, врач назначает пациенту определение в крови АТТГ класса IgA, а также общего содержания IgA в крови. Последнее необходимо для исключения ложноотрицательных результатов у больных с селективным дефицитом IgA. Если указанный иммунодефицит имеет место (т. е. выявлено низкое содержание общего IgA и АТТГ), следует провести определение АТТГ класса IgG или других достоверных серологических маркеров заболевания (IgG-антитела к деамидированным пептидам глиадина (АДПГ) или антиэндомизальных (АЭМА) антител). Низкое содержание перечисленных антител у пациентов без иммунодефицитного состояния позволяет с высокой степенью вероятности исключить целиакию. В то же время при наличии отчетливой клинической симптоматики все-таки рекомендуется проведение биопсии слизистой оболочки тонкой кишки и HLA-типирования с целью определения характерных для целиакии гаплотипов DQ2 или DQ8 [6, 16].

Высокие титры (более чем 10-кратное превышение нормы) серологических маркеров указывают на высокую вероятность целиакии, а следующим этапом является определение в крови АЭМА и HLA-типирование. Положительные результаты указанных тестов подтверждают диагноз целиакии. В этом случае биопсия слизистой оболочки тонкой кишки не требуется. В случае низких титров серологических маркеров, определяемых на первом этапе обследования, а также при неоднозначных результатах, полученных на втором этапе, показано проведение биопсии, которая позволяет вынести окончательное суждение, есть ли у пациента целиакия или нет [12, 16]. Обсуждая представленный экспертами алгоритм, нельзя не отметить его относительную сложность, особенно с точки зрения внедрения его в отечественных условиях. С другой стороны, не все гастроэнтерологи готовы отказаться от биопсии слизистой оболочки тонкой кишки, даже в отдельных случаях опасаясь пропустить заболевание. Сегодня биопсию и определение АТТГ обоих классов (IgA и IgG) в большинстве случаев можно считать оптимальным диагностическим выбором.

Одновременно с разработкой алгоритмов идет поиск принципиально новых диагностических маркеров целиакии, а ранее известные методы диагностики совершенствуются [12, 16].

Таким образом, сегодня диагностический процесс при целиакии по-прежнему базируется на трех ключевых позициях: клинические данные, гистологическая картина и серологические маркеры. Следует признать, что попытка видоизменить этот алгоритм, дополняя его, например, HLA-типированием, позволяет в ряде случаев избежать проведения биопсии, но приводит к некоторому усложнению процедуры. Целиакия пока еще оставляет широкий простор для размышлений и исследований [15, 18].

Первый принцип лечения целиакии – пожизненная безглютеновая диета. Из питания следует исключить все злаки, кроме риса, гречки, кукурузы, а также продукты, которые могут их содержать. Так называемый «явный» глютен есть в продуктах, содержащих рожь, пшеницу, ячмень, овес (хлеб, кондитерские и макаронные изделия, манная, овсяная, перловая круп, колбасы и сосиски низших сортов, соусы, котлеты, блюда в панировке). «Скрытый» глютен может присутствовать во многих, на первый взгляд «безобидных» продуктах, в том числе в колбасах, сосисках, полуфабрикатах из измельченного мяса и рыбы, мясных и рыбных, овощных и фруктовых консервах, в томатной пасте и кетчупе, а также в мороженом, йогуртах, сыре, маргарине с содержащими глютен стабилизаторами, в некоторых видах соусов и майонезов, соевом соусе, концентрированных сухих супах, бульонных кубиках, имитациях морепродуктов (крабовые палочки и др.), некоторых пищевых добавках (краситель аннато E160b, карамельные красители E150a-E150d, мальтол E636, изомальтол E953, мальтит и мальтитный сироп E965, моно- и диглицериды жирных кислот E471 [14, 18].

Больные получают продукты, которые не содержат глютен: мясо, рыба, овощи, фрукты, яйца, молочные продукты, рис, бобовые, гречка, кукуруза, пшено, шоколад, мармелад, некоторые конфеты и восточные сладости, зефир, определенные сорта мороженого. Можно употреблять также специализированные продукты для питания больных с целиакией.

Медикаментозная терапия при целиакии носит вспомогательный характер, но в ряде случаев может быть жизненно необходимой. В основном она направлена на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции.

Таким образом, несмотря на отсутствие точных данных о патогенезе целиакии, что значительно затрудняет разработку радикальных методов лечения, современный уровень знаний и технологических возможностей позволяет проводить эффективное лечение и обеспечивать высокое качество жизни больных. Строгая безглютеновая диета при этом является базисом этой терапии.

Список литературы

1. Бельмер С.В. Рабочий протокол диагностики и лечения целиакии у детей / С.В. Бельмер, Ю.Г. Мухина, Т.В. Гасилина [и др.] // XVII Конгресс детских гастроэнтерологов России. – М., 2010.
2. Бельмер С.В. Целиакия у детей / С.В. Бельмер, Ю.Г. Мухина, Т.В. Гасилина [и др.] // Стандарты диагностики и лечения: XI Конгресс детских гастроэнтерологов России Санкт-Петербург, май 2010. – М., 2004.
3. Захарова И.Н. Целиакия у детей: диагностика и лечение / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Т.Э. Боровик [и др.] // Consilium medicum. Педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 20–25.
4. Green P.H., Jabri B. Celiac disease // Lancet. – 2003. – 362. – P. 383–391.
5. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex and small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity // Gastroenterology. – 1992. – 102. – P. 330–354.
6. Tesei N., Sugai E. et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect celiac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – 14. – P. 1415–23.
7. Tursi A., Brandimarte G. et al. Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical / silent celiac disease // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – 96. – P. 1507–10.
8. Vadehi K., Mascart F., Mary J.Y. et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – 98. – P. 1079–87.
9. Niveloni S., Sugai E. et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease // Clin Chem. – 2007. – 53, 12. – P. 2186–2192.
10. Sugai E., Selvaggio G., Vazquez H. et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: assessment of commercial kit // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – 95. – P. 2318–22.
11. Kaukinen K., Partanen J., Maki M., Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. Am J Gastroenterol 2002; 97(3): 695–9.
12. Chirido F.G., Rumbo M., Carabajal P., et al. Determination of Anti-Gliadin Antibodies in Serologic Tests for Coeliac Disease. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95: 5: 508 – 516.
13. Katri; Satu; Markku; P. Collin. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. EUROP. J. GASTROENTEROL HEPATOL. 2002;14:311–315.
14. Leon F., Camarero C., Pena R., et al. Anti-transglutaminase IgA ELISA: Clinical Potential and Drawbacks in Celiac Disease Diagnosis. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96: 8: 849–853.
15. Gee, S.J. On the coeliac affection /S.J. Gee //St. Bartholomew's Hospital Report. – 1888. – Vol. 24. – P. 17–20.
16. Van Berge-Henegouwen, M. Pioneer in the gluten-free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten-free diet / M. Van Berge-Henegouwen // Gut. – 1999. – Vol. 94. – P. 1473–1475.
17. Bai J. WGO-OMGE / J. Bai, E. Zeballos, M. Fried [et al.] Practice Guideline Celiac Disease. – 2005. – Vol. 10. – P. 1–8.

17. Machado A.P. Undiagnosed celiac disease in women with infertility / A.P. Machado, L.R. Silva, B. Zausner // *J. Reprod. Med.* – 2013. – Vol. 58 (1–2). – P. 61–66.

18. Rubio-Tapia A. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease / A. Rubio-Tapia, R.A. Kyle, E.L. Kaplan [et al.] // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137(1). – P. 88–93.

19. Setty M. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring / M. Setty, L. Hormaza, S. Guandalini // *Mol. Diagn. Ther.* – 2008. – Vol. 12(5). – P. 289–298.

References

1. Bel'mer S.V. Rabochij protokol diagnostiki i lecheniya celiakii u detej / S.V. Bel'mer, Ju.G. Muhina, T.V. Gasilina [i dr.] // XVII Kongress detskikh gastrojenterologov Rossii. M., 2010.

2. Bel'mer S.V. Celiakija u detej / S.V. Bel'mer, Ju.G. Muhina, T.V. Gasilina [i dr.] // Standarty diagnostiki i lecheniya: XI Kongress detskikh gastrojenterologov Rossii Sankt-Peterburg, maj 2010. M., 2004.

3. Zaharova I.N. Celiakija u detej: diagnostika i lechenie / I.N. Zaharova, N.A. Korovina, T.Je. Borovik [i dr.] // *Consilium medicum. Pediatrija*. 2008. no. 1. pp. 20–25.

4. Green P.H., Jabri B. Celiac disease // *Lancet*. 2003. 362. pp. 383–391.

5. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex and small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity // *Gastroenterology*. 1992. 102. pp. 330–354.

6. Tesei N., Sugai E. et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect celiac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. 14. pp. 1415–23.

7. Tursi A., Brandmarte G. et al. Low prevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical / silent celiac disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. 96. pp. 1507–10.

8. Vadehi K., Mascart F., Mary J.Y. et al. Reliability of anti-transglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. 98. pp. 1079–87.

9. Niveloni S., Sugai E. et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease // *Clin Chem*. 2007. 53, 12. pp. 2186–2192.

10. Sugai E., Selvaggio G., Vazquez H. et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: assessment of commercial kit // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. 95. pp. 2318–22.

11. Kaukinen K., Partanen J., Maki M., Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3): 695–9.

12. Chirido F.G., Rumbo M., Carabajal P., et al. Determination of Anti-Gliadin Antibodies in Serologic Tests for Coeliac Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 5: 508–516.

13. Katri; Satu; Markku; P. Collin. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. *EUROP. J. GASTROENTEROL HEPATOL.* 2002;14:311–315.

14. Leon F., Camarero C., Pena R., et al. Anti-transglutaminase IgA ELISA: Clinical Potential and Drawbacks in Celiac Disease Diagnosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 8: 849–853. Gee, S.J. On the coeliac affection /S.J. Gee //St. Bartholomew's Hospital Report. 1888. Vol. 24. pp. 17–20.

15. Van Berge-Henegouwen, M. Pioneer in the gluten-free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten-free diet / M. Van Berge-Henegouwen // *Gut*. 1999. Vol. 44. pp. 1473–1475.

16. Bai J. WGO-OMGE / J. Bai, E. Zaballos, M. Fried [et al.] Practice Guideline Celiac Disease. 2005. Vol. 10. pp. 1–8.

17. Machado A.P. Undiagnosed celiac disease in women with infertility / A.P. Machado, L.R. Silva, B. Zausner // *J. Reprod. Med.* 2013. Vol. 58 (1–2). pp. 61–66.

18. Rubio-Tapia A. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease / A. Rubio-Tapia, R.A. Kyle, E.L. Kaplan [et al.] // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 137(1). pp. 88–93.

19. Setty M. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring / M. Setty, L. Hormaza, S. Guandalini // *Mol. Diagn. Ther.* 2008. Vol. 12(5). pp. 289–298.

Рецензенты:

Калоева З.Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней № 2, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ;

Касохов А.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней № 3, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

УДК 616.33/34-002.44-07:579.841 + 615.24

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНФЕКЦИЕЙ *HELICOBACTER PYLORI*

Елохина Е.В., Скальский С.В., Костенко М.Б.

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения РФ, Омск, e-mail: elochina@yandex.ru

В статье представлены фармакоэпидемиологические характеристики лекарственной терапии больных язвенной болезнью в регионе. У представителей населения Омской области, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, изучен полиморфизм гена CYP2C19, определяющего фенотип биотрансформации ингибиторов протонной помпы, и проведен анализ распространенности мутантных аллелей. Установлено, что генетический полиморфизм CYP2C19 является самостоятельным независимым фактором, определяющим скорость редукции клинических проявлений и эффективность эрадикационной терапии пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* в случае включения в состав эрадикационной терапии омепразола (но не рабе- и эзомепразола). У пациентов быстрых метаболизаторов омепразола скорость редукции клинической и эндоскопической картины на фоне лечения ниже, а частота и длительность обострений язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, выше, чем у медленных метаболизаторов.

Ключевые слова: язвенная болезнь, CYP2C19, персонифицированная терапия, ингибиторы протонной помпы

CLINICAL-PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO IMPROVEMENT OF ERADICATION THERAPY OF PATIENTS WITH PEPTIC ULCER ASSOCIATED WITH INFECTION *HELICOBACTER PYLORI*

Elokhina E.V., Skalskiy S.V., Kostenko M.B.

Omsk State Medical Academy, Omsk, e-mail: elochina@yandex.ru

The article presents pharmacoepidemiological characteristics of drug therapy of patients with peptic ulcer in the region. The representatives of the population of the Omsk region, suffering from stomach ulcers and duodenal ulcers associated with *H. pylori*, studied gene polymorphism CYP2C19, determines the phenotype biotransformation of proton pump inhibitors, and the analysis of the incidence of mutant alleles. It is established that genetic polymorphism CYP2C19 is an independent factor determining the rate of reduction of clinical symptoms and effectiveness of eradication therapy of patients with peptic ulcer disease associated with *H. pylori* in the case of inclusion in the composition of eradication therapy of omeprazole (but not rabeprazole and esomeprazole). In patients fast latter to insucent buildup of omeprazole speed of reduction of clinical and endoscopic picture on treatment is lower, and the frequency and duration of acute ulcers associated with *H. pylori*, higher than that slow the latter to insucent buildup.

Keywords: peptic ulcer, CYP2C19, the personified therapy, inhibitors of a proton pump

При ассоциации ЯБ с *Helicobacter pylori* (НР) эрадикационная терапия (ЭТ) позволяет добиться всех целей лечения: купировать симптомы заболевания, уменьшить частоту и продолжительность обострений, снизить число осложнений. Эффективность эрадикации НР варьирует в разных регионах мира от 30 до 90% [2], что может быть связано с различными причинами: свойствами НР [4], компетентностью специалистов, занятых лечением пациентов с ЯБ, комплаентностью больных [1], неоднородностью человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства [3, 5] и пр. Последнее требует проведения исследований, позволяющих обеспечить персонифицированный подход к лечению [6]. Метаболизм ингибиторов протонной помпы (ИПП) осуществляется преимущественно ферментом CYP2C19 суперсемейства цитохрома P450. Известно 17 изоформ данного фермента,

определяющих быстрый, промежуточный и замедленный метаболизм препаратов [8]. Скорость метаболизма ИПП у быстрых и промежуточных метаболизаторов выше, что приводит к ослаблению клинической эффективности (менее значимому снижению желудочной секреции) и ухудшает результаты ЭТ в целом [7, 9].

Цель исследования – определение клинических и фармакогенетических критериев персонифицированного подхода к выбору антисекреторного препарата и/или режимов дозирования для повышения эффективности ЭТ пациентов с ЯБ, ассоциированной с НР.

Материалы и методы исследования

На первом этапе при ретроспективном исследовании путем сплошной выборки историй болезней и амбулаторных карт пациентов ($n = 335$) с верифицированным клиническим диагнозом ЯБ (K25 и K26 по МКБ-10) за 2 года (2009–2010 гг.) проведена оценка фармакотерапии пациентов с ЯБ в УЗ разного уровня:

муниципальных (МУЗ), областных (ОУЗ) и УЗ частной формы собственности (УЗЧФС).

На втором этапе в открытом проспективном когортном исследовании оценивалась клинико-инструментальная эффективность ЭТ в зависимости от генотипа лекарственного метаболизма ИПП у пациентов с ЯБ, ассоциированной с НР, проживающих на территории Омской области. *Критерии включения:* возраст старше 18 лет, принадлежность к европеоидной расе (по фенотипу), верифицированный результатами фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) диагноз ЯБ, ассоциированной с НР (по данным быстрого уреазного теста и гистобактериоскопии), согласие пациента на участие в исследовании. *Критерии исключения:* наличие осложнений ЯБ на момент включения в исследование, аллергия на препараты, входящие в состав ЭТ, в анамнезе; низкая комплаентность (прием менее 80% доз назначенных лекарственных средств и/или отказ от эндоскопического контроля после проведенной терапии); прием лекарственных препаратов, способных повлиять на результаты исследования (НПВС, ГКС, цитостатики), прием противоязвенных препаратов (ИПП, H_2 -гистаминоблокаторов, антацидов и пр.) в течение недели до включения в исследование, сопутствующие заболевания, требующие приема лекарственных средств, метаболизируемых CYP2C19, кроме препаратов, назначенных в рамках проводимого исследования; ранее проведенная ЭТ первой линии.

Исследование включало сбор анамнеза с уточнением даты дебюта заболевания, частоты обострений, особенностей течения, наличия осложнений, проведенной терапии; эффективность назначенной терапии еженедельно оценивали по динамике регресса симптомов заболевания в течение 6 недель (на 3, 7, 14, 28 и 42 сутки от начала лечения). На этапах установления диагноза и контроля эффективности фармакотерапии выполнялись ФЭГДС и верификация НР до начала и через 2 недели от начала ЭТ. Всем пациентам на этапе включения в исследование выполнялось генотипирование CYP2C19 по второму аллелю.

Для выявления ассоциаций клинических, лабораторных и инструментальных факторов со скоростью метаболизма ИПП и эффективностью ЭТ пациенты были разделены на две группы в соответствии с результатами определения полиморфизма гена CYP2C19*2: 1-я группа – пациенты быстрые и промежуточные метаболизаторы (БМ/ПМ) ИПП, $n = 264$; 2-я группа – пациенты медленные метаболизаторы (ММ) ИПП, $n = 30$.

В состав когорты вошли 198 мужчин (67,35%) и 96 женщин (32,65%), $n = 294$. Средний возраст включенных в исследование – 51,8 (45,0; 60,0)¹ года. Возраст дебюта заболевания – 39,25 (25,0; 49,0) лет. Длительность язвенного анамнеза – 12,57 (4,0; 20,0) лет.

Всем пациентам, включенным в исследование, была назначена ЭТ первой линии, включавшая ИПП, амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки) и кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки), длительностью 10 суток. Из группы антисекреторных препаратов пациенты анализируемых групп получали омепразол (252 пациента, 85,72%), эзомепразол (21 пациент, 7,14%), рабепразол (21 пациент, 7,14%) в стандарт-

ных дозах. Кратность назначения всех ИПП 2 раза в сутки, длительность – 14 суток. В случае сохранения язвенного дефекта при контрольной ФЭГДС терапия ИПП была продолжена до рубцевания язвы.

Статистические методы. Для проверки статистических гипотез использовали непараметрические критерии: для сравнения двух независимых групп – критерий Манна – Уитни (U), трех и более независимых групп – критерий Краскела – Уоллиса (H). В ходе сравнения категориальных переменных для оценки статистической значимости различий между группами применялся критерий χ^2 . Расчеты и графический анализ данных проводился на базе программы Statistica 6.0 (русифицированная версия). Значимость результатов выражалась в виде $p = 0,000\dots$. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Фармакоэпидемиологический анализ лечения больных язвенной болезнью на территории Омской области

Фармакоэпидемиологический анализ лекарственной терапии больных ЯБЖ и ЯБДПК в УЗ Омской области показал, что в составе комбинированной противоязвенной терапии, реализуемой во всех УЗ, присутствовали антисекреторные средства, в первую очередь – ИПП (100% в назначениях пациентам ОУЗ и УЗЧФС и более 50% – пациентам МУЗ). Среди ИПП безусловным лидером по частоте назначения был омепразол (например, в МУЗ – 98,1%, в ОУЗ – 92,1%). Альтернативу ему составляли рабепразол (преимущественно в УЗЧФС), эзомепразол (не более чем в 9% случаев) и пантопразол (не более чем в 10% случаев).

Безусловно, самым назначаемым ИПП у больных ЯБ являлся омепразол, что делает актуальным изучение региональных особенностей распространенности вариантов генотипа его метаболизма цитохромом CYP2C19.

2. Оценка полиморфизма гена CYP2C19 у пациентов с ЯБ, ассоциированной с НР, проживающих на территории Омской области

При исследовании полиморфизма CYP2C19*2 было выявлено, что 71,4% пациентов имели генотип быстрых, 18,4% – промежуточных, 10,2% – медленных метаболизаторов ИПП. Таким образом, основная часть пациентов относилась к БМ и ПМ, меньшая – к ММ. Из-за схожей скорости метаболизма ИПП и доказанной ассоциации скорости с эффективностью антисекреторной терапии у БМ и ПМ эти пациенты были объединены в одну группу. В результате все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: первая – БМ/ПМ, вторая – ММ.

Статистически значимых различий по возрасту дебюта заболевания у паци-

¹ Здесь и далее приведены значения медианы и интерквартильного интервала. В качестве статистической нормы признака приведена Me (P25; P75).

ентов БМ/ПМ и ММ не было установлено ($U = 3446,5$, $p = 0,244$). Длительность язвенного анамнеза у пациентов группы БМ/ПМ была почти вдвое больше: 13,2 (4,0; 22,0) года против 7,1 (4,0; 5,0) лет у ММ ($U = 2630,5$, $p = 0,002$). Возможно, большая длительность язвенного анамнеза у БМ/ПМ обусловлена тем, что пациенты этой группы были старше, а возраст дебюта заболевания схож. Обострения в группе БМ/ПМ встречались статистически чаще – 2,6 раза в год (2,0; 3,0), а в группе ММ – 1,5 раза в год (1,0; 2,0) ($U = 1432,5$, $p = 0,000$). Продолжительность обострений в группе БМ/ПМ была статистически значимо длительнее – 5,7 недель (4,0; 6,0), а в группе ММ – 2,5 недель (2,0; 3,0) ($U = 131,0$, $p = 0,000$..).

Анализ динамики клинических и эндоскопических данных у пациентов БМ/ПМ и ММ проводился отдельно для принимавших омепразол или рабепразол/эзомепразол в связи с различиями в метаболизме препаратов.

3. Динамика клинической и эндоскопической картины ЯБ, ассоциированной с НР, на фоне проводимой эрадикационной терапии у пациентов БМ/ПМ и ММ ИПП

Анализ клинической картины у пациентов, получавших в качестве антисекреторных препаратов рабепразол и эзомепразол, показал, что при включении в исследование боль в эпигастрии беспокоила практически всех пациентов (94,4 % БМ/ПМ и 100 % ММ). На фоне проводимой терапии на 3 сутки данная жалоба беспокоила 92 % БМ/ПМ и 83 % ММ ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,884$), через неделю – половину больных БМ/ПМ и 16,7 % ММ ($\chi^2 = 1,05$, $p = 0,306$). Спустя 2 недели от начала лечения 11 % БМ/ПМ сохраняли данную жалобу ($\chi^2 = 0,66$, $p = 0,418$). Через 4 недели боль не беспокоила пациентов анализируемых групп.

При анализе эндоскопической картины у пациентов, получавших рабепразол или эзомепразол в составе ЭТ, установлено, что 24 язвенных дефекта локализованы в луковице ДПК. В желудке определены 18 язвенных дефектов, из них на малой кривизне – 13, в антральном отделе – 1, в теле желудка – 2, в кардиальном отделе – 2, все – только у БМ/ПМ. Размеры язвенных дефектов в луковице ДПК у пациентов БМ/ПМ и ММ были сопоставимы и составили 0,7 (0,53; 1,0) см и 0,72 (0,5; 0,98) см соответственно. У БМ/ПМ язвенные дефекты также были локализованы и в желудке: на малой кривизне (0,83 (0,7; 1,0) см), в теле (0,55 (0,43; 0,68) см), в антральном (0,7 см) и кардиальном (0,45 (0,38; 0,53) см) его отделах. Слабая степень обсемененности НР при гистобактериоскопии установ-

лена у каждого пятого БМ/ПМ и у 16,7 % ММ ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,894$), средняя – у 75 % БМ/ПМ и 83,3 % ММ ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,873$), выраженная – только у 2 пациентов БМ/ПМ ($\chi^2 = 0,33$, $p = 0,565$). При проведении верификации НР с помощью уреазного теста были получены следующие результаты: у ММ – в 3 случаях получен резкоположительный, еще в 3 – положительный. Среди БМ/ПМ резкоположительный результат у 10 ($\chi^2 = 0,56$, $p = 0,454$), положительный у 25 ($\chi^2 = 0,19$, $p = 0,662$), слабоположительный у 1 больного ($\chi^2 = 0,17$, $p = 0,684$).

Таким образом, различий в скорости редукции симптомов у пациентов БМ/ПМ и ММ в группе принимавших рабепразол и эзомепразол не было, что, по-видимому, связано с тем, что указанные препараты метаболизируются вне ферментной системы CYP2C19. При контрольной ФЭГДС рубцевания язвенных дефектов удалось добиться у всех пациентов анализируемых групп. При контрольной гистобактериоскопии и проведении уреазного теста получены отрицательные результаты.

Анализ клинической и эндоскопической картины у пациентов, получавших в составе ЭТ омепразол

Безусловно, наиболее распространенной жалобой, предъявляемой пациентами с ЯБ в анализируемых группах при включении в исследование, была боль в эпигастрии, которая одинаково часто беспокоила больных из групп БМ/ПМ и ММ – в 88,5 и 87,5 % случаев соответственно ($\chi^2 = 0,00$, $p = 0,981$). При сравнении динамики боли в эпигастрии у пациентов БМ/ПМ и ММ установлено, что через 3 дня от начала терапии боль продолжала беспокоить 85,5 % пациентов БМ/ПМ и 75 % ММ ($\chi^2 = 0,16$, $p = 0,688$). Через неделю данный симптом беспокоил 50 % больных из группы БМ/ПМ, а в группе ММ – 25 % пациентов ($\chi^2 = 2,24$, $p = 0,134$); через 2, 4 и 6 недель боль в эпигастрии не беспокоила пациентов из группы ММ, тогда как больные из группы БМ/ПМ предъявляли данную жалобу в 25,44 % ($\chi^2 = 5,99$, $p = 0,014$), 11,4 % ($\chi^2 = 2,71$, $p = 0,1$) и 6,58 % случаев ($\chi^2 = 1,57$, $p = 0,210$) соответственно.

При включении в исследование дискомфорт в эпигастрии беспокоил только пациентов из группы БМ/ПМ ($\chi^2 = 2,50$, $p = 0,114$), а через 3 дня от начала терапии 10,53 % пациентов БМ/ПМ и 4,17 % пациентов ММ ($\chi^2 = 0,85$, $p = 0,358$) предъявляли данную жалобу. Через неделю пациенты ММ на дискомфорт не жаловались, тогда как 3,95 % больных, из группы БМ/ПМ, он продолжал беспокоить ($\chi^2 = 0,94$, $p = 0,331$), через 2, 4 и 6 недель данный симптом

беспокоил 17,54% ($\chi^2 = 4,15$, $p = 0,042$), 23,25% ($\chi^2 = 5,48$, $p = 0,019$) и 20,61% ($\chi^2 = 4,87$, $p = 0,027$) пациентов соответственно. Анализ динамики данного симптома представляет самостоятельный интерес в связи с тем, что вероятнее всего он связан с трансформацией болевого синдрома: по мере уменьшения боли нарастает дискомфорт. Таким образом, скорость регресса симптомов заболевания выше у пациентов ММ. Так, к окончанию второй недели лечения боль в эпигастральной области, дискомфорт в эпигастрии статистически чаще беспокоили пациентов БМ/ПМ.

При анализе исходной эндоскопической картины установлено, что 165 язвенных дефектов локализованы в луковице ДПК. В желудке определены 87 язвенных дефектов, из них на малой кривизне – 66, на большой кривизне – 1, множественные язвы желудка (антральный отдел и тело желудка) – 2, в антральном отделе – 9, в теле желудка – 4, в кардиальном отделе – 5. Размеры язвенных дефектов у пациентов БМ/ПМ и ММ были сопоставимы. Средние размеры язв в луковице ДПК составили 0,83 (0,7; 1,0) см у БМ/ПМ и 0,69 (0,5; 0,9) см у ММ ($U = 901,0$, $p = 0,056$), на малой кривизне – 0,87 (0,7; 1,0) см и 0,78 (0,58; 1,0) см ($U = 161,0$, $p = 0,672$), множественные поражения желудка – 0,5 и 0,3 см соответственно. Кроме этого, у БМ/ПМ язвенные дефекты локализовались на большой кривизне желудка – 0,5 см, в антральном – 0,99 (0,7; 1,0) см и кардиальном отделах – 0,52 (0,4; 0,6) см, а также в теле желудка – 0,6 (0,3; 0,85) см. При гистобактериоскопии чаще была выявлена средняя степень обсемененности: у 66,67% пациентов БМ/ПМ и у 50% пациентов ММ ($\chi^2 = 0,61$, $p = 0,434$), реже – слабая в 25 и 37,5% ($\chi^2 = 0,95$, $p = 0,329$) и выраженная в 8,33% и 12,5% ($\chi^2 = 0,39$, $p = 0,535$) случаев соответственно, статистически значимых различий выявлено не было. Достоверных различий не было получено и при проведении верификации НР с помощью уреазного теста.

При проведении контрольной ФЭГДС у пациентов из группы БМ/ПМ язвенные дефекты сохранялись в луковице ДПК у 42 пациентов (средние размеры 0,67 (0,6; 0,7) см), на малой кривизне – у 34 (средние размеры – 0,85 (0,6; 0,95) см), в антральном отделе – у 4 (0,83 (0,58; 1,05) см), в теле желудка – у одного (средние размеры – 0,3 см) пациента. У пациентов ММ язвенные дефекты сохранились лишь у 2 пациентов на малой кривизне желудка (средние размеры (0,65 (0,58; 0,73) см). Таким образом, рубцевания язвенных дефектов статистически значимо чаще удалось

добиться в группе ММ ($\chi^2 = 4,59$, $p = 0,032$). При контрольной гистобактериоскопии у 1 пациента ММ установлена слабая степень обсемененности. Среди БМ/ПМ слабая степень обсемененности установлена у 13,6%, средняя – у 15,79%, выраженная – у 2,19%. При проведении уреазного теста у одного ММ получен слабоположительный результат, у 23 – отрицательные. У 72 БМ/ПМ получены положительные результаты ($\chi^2 = 5,30$, $p = 0,021$), у 156 – отрицательные результаты уреазного теста ($\chi^2 = 1,19$, $p = 0,275$). То есть по результатам гистобактериоскопии и быстрого уреазного теста у БМ/ПМ эрадикация НР была неэффективной чаще, чем у ММ ($\chi^2 = 5,30$, $p = 0,021$).

Таким образом, установлено, что на фоне лечения омепразолом в составе ЭТ клиническая и эндоскопическая эффективность выше у пациентов ММ ИПП. Учитывая тождественность исходной клинической и эндоскопической картины, идентичность проводимой ЭТ, различия темпов регресса симптомов заболевания, вероятнее всего, объясняются различной скоростью метаболизма омепразола: эффективность минимальна у пациентов БМ/ПМ вследствие максимальной скорости метаболизма ИПП. На этом основании была сформулирована рабочая гипотеза о необходимости удвоения дозы омепразола для повышения вероятности эрадикации НР и большей скорости редукции клинической картины у пациентов БМ ИПП (омепразола). Для ее подтверждения была набрана контрольная группа пациентов с ЯБ, ассоциированной с НР, в количестве 20 человек. Гендерный состав контрольной группы: 4 женщины и 16 мужчин. Состав и клиническая картина пациентов контрольной группы не отличались от таковых в основной части исследования.

Всем пациентам было выполнено ФЭГДС с верификацией НР с помощью быстрого уреазного теста и гистобактериоскопии. По результатам ФЭГДС во всех случаях были выявлены язвенные дефекты: 16 – в луковице ДПК, 3 – на малой кривизне, 1 – в теле желудка. Средние размеры язв в луковице – 0,68 (0,58; 0,8), на малой кривизне – 0,8 (0,7; 0,9), в теле – 0,7 см. Результаты уреазного теста – положительные во всех анализируемых случаях, по данным гистобактериоскопии средняя степень обсемененности установлена у 4 пациентов с ЯБЖ и 11 – с ЯБДПК ($\chi^2 = 0,22$, $p = 0,642$), выраженная степень обсемененности у 5 пациентов с ЯБДПК ($\chi^2 = 1,19$, $p = 0,275$). По результатам определения полиморфизма гена CYP2C19 все пациенты были БМ. Была назначена ЭТ I линии:

в качестве антисекреторного препарата – омепразол в дозе 40 мг 2 раза в сутки; среди антихеликобактерных препаратов были назначены амоксициллин по 1000 мг в сочетании с кларитромицином по 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность терапии – 10 дней. Затем лечение было продолжено половинными дозами омепразола по 40 мг один раз в сутки в течение 4 недель.

Динамика жалоб пациентов контрольной группы: через 3 дня от начала терапии боль в эпигастральной области продолжала беспокоить одного пациента с ЯБЖ и 4 – с ЯБДПК; дискомфорт в эпигастрии – 3 и 10 пациентов соответственно. Через неделю от начала лечения жалобы на дискомфорт в эпигастральной области сохранялись у 1 пациента с ЯБЖ и 2 пациентов с ЯБДПК; боль в эпигастрии сохранялась у 1 пациента с ЯБДПК. На контрольной ФЭГДС через 14 дней от начала ЭТ было получено рубцевание язвенных дефектов в 100% случаев. Контроль уреазного дыхательного теста и гистобактериоскопии через 4 недели проведен с отрицательными результатами.

Таким образом, в контрольном исследовании нами было доказано, что удвоение дозы омепразола повышает эффективность ЭТ в популяции пациентов с ЯБ, ассоциированной с НР, проживающих на территории Омской области и являющихся БМ омепразола.

Выводы

Наиболее часто назначаемым ИПП у пациентов, страдающих ЯБ, проживающих на территории Омской области, является омепразол. Среди пациентов, страдающих ЯБ, ассоциированной с НР, проживающих на территории Омской области, преобладают БМ (71,4%) и ПМ (18,4%) ИПП. У пациентов БМ/ПМ ИПП, получавших в составе ЭТ омепразол в стандартных дозах, скорость динамики клинических симптомов на фоне лечения ниже, а частота и длительность обострений язвенной болезни выше, чем у ММ. У пациентов БМ/ПМ ИПП, получавших в составе ЭТ омепразол в стандартных дозах, скорость рубцевания язвенных дефектов и эффективность эрадикации НР ниже, чем у медленных ($p = 0,022$ и $p = 0,021$ соответственно). Вариантами решения проблемы могут быть либо удвоение дозы омепразола для БМ и ПМ ИПП относительно стандартной, либо назначение в составе ЭТ ИПП, метаболизируемых вне CYP2C19 (рабе-, эзомепразол).

Список литературы

1. Давыденко М.Н. Эрадикационная терапия осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у больных, перенесших радикальную дуоденопластику: дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2003. – 167 с.

2. Жербун А.Б. Исследование антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современный период / А.Б. Жербун, А.В. Сварваль, Р.С. Ферман // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2, прил. 1. – С. 18–19.

3. Исаков В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение // Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. Pylori* – Маастрихт 4 (Флоренция) // Best Clinical Practice. Русское издание. – 2012. – Вып. 2. – С. 4–23.

4. Лапина Т.Л. Выбор схемы эрадикационной терапии при *Helicobacter pylori* в случае необходимости повторного лечения // Врач. – 2008. – № 4. – С. 64–67.

5. Маев И.В. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, П.А. Белый, Е.Г. Лебедева // Лечащий врач. – 2011. – № 7. – С. 93–95.

6. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г. Кукуес [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 304 с.

7. Ткач С.М. Цитохром P450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы / С.М. Ткач, Ю.Г. Кузнецов, Б.Н. Марусанов // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1 (27). – С. 50–55.

8. Dadabhai A. Rabepazole: a pharmacologic and clinical review for acid-related disorders / A. Dadabhai, F.K. Friedenberg // Expert Opin. Drug Saf. – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 119–126.

9. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori* / T. Furuta [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 81. – P. 521–528.

References

1. Davidenko M.N. *Eradication therapy of complicated ulcers of the duodenum in patients undergoing radical duodenoplasty*. Krasnodar, 2003, 167 p.

2. Zherbun A.B., Svarval A.V., Ferman R.S., Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy, 2008, so 10, no. 2, app. 1., pp. 18–19.

3. Isacov V.A., Best Clinical Practice. Russian edition, 2012, Vol. 2, pp. 4–23.

4. Lapina T.L., Vrach, 2008, no. 4, pp. 64–67.

5. Maev I.V., Belyy P.A., Lebedeva E.G., Lechaschiy vrach, 2011, no. 7, pp. 93–95.

6. Kukes V.G. *Metabolism of drugs. Scientific bases of personalized medicine: a guide for physicians*. Moscow, Geotar-Media, 2008, 304 p.

7. Tcach S.M., Kuzenko U.G., Marusanich B.N., Suchasna gastroenterologiya, 2006, no. 1 (27), pp. 50–55.

8. Dadabhai A. Rabepazole: a pharmacologic and clinical review for acid-related disorders / A. Dadabhai, F.K. Friedenberg // Expert Opin. Drug Saf. 2009. Vol. 8, no. 1. pp. 119–126.

9. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori* / T. Furuta [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 81, pp. 521–528.

Рецензенты:

Зверев Я.Ф., д.м.н., профессор кафедры фармакологии, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Барнаул;

Ортенберг Э.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК 614.251.2

ПОДХОДЫ К ВВЕДЕНИЮ НОВЫХ УСЛУГ В ОБЛАСТИ АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЫ

¹Жабоева С.Л., ²Полев А.В., ^{2,3}Прощаев К.И., ^{2,3}Ильницкий А.Н.

¹ООО «Медицина красоты», Казань;

²АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,
Москва, e-mail: prashchayeu@gmail.com;

³ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»,
Москва, e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

Антивозрастная медицина с точки зрения профилактики заболеваний и инвалидности является привлекательным сегментом в плане заявленных задач, однако может в процессе получения услуг стать непривлекательной для пациента в связи с тем, что медицинский и экономический эффект проявляется не сразу после ее окончания, а спустя некоторое время. Тем не менее в настоящее время сложилась ситуация, когда довольно значительная часть населения инициативно обращается в медицинские организации не по поводу какого-то конкретного заболевания, а с целью раннего выявления и предупреждения заболеваний, ассоциированных со старением и преждевременным старением. На настоящем этапе развития рынка медицинских услуг в этом направлении наиболее актуальными проблемами являются разработка и внедрение стандартов услуг в разделе «антивозрастная медицина», а также создание позитивного мнения среди потенциальных потребителей. В статье представлен собственный опыт по оптимизации подходов новых услуг в области антивозрастной медицины.

Ключевые слова: антивозрастная медицина, организация здравоохранения, удовлетворенность пациентов, качество медицинской помощи

APPROACHES TO THE IMPLEMENTATION OF NEW SERVICES IN THE SPHERE OF AGE-PROOF MEDICINE

¹Zhaboeva S.L., ²Polev A.V., ^{2,3}Praschaev K.I., ^{2,3}Ilnitskiy A.N.

¹The limited liability company «Medicine of beauty», Kazan;

²ANO «Research Medical Center «Gerontology», Moscow, e-mail: prashchayeu@gmail.com;

³Federal State Educational Institution of professional education «Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency», Moscow, e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

From the point of disease prevention and disability age-proof medicine is an attractive segment in terms of declared aims, however this service can turn unattractive for the patient in the process of obtaining, due to the fact that its medical and economic effect becomes apparent not at once, but after a while. Nevertheless, today a rather large part of the population apply to healthcare organizations not concern upon certain diseases, but for the purpose of early detection and prevention of diseases, related with ageing and premature ageing. At this stage of the medical services market development the most urgent problems in this direction are elaboration and implementation of service standards in the section «age-proof medicine», and forming of positive opinion among potential consumers. Our own experience of new services optimization approaches in the sphere of age-proof medicine is offered in the article.

Keywords: age-proof medicine, healthcare organization, patients' satisfaction, the quality of medical care

В настоящее время сложилась ситуация, когда довольно значительная часть населения инициативно обращается в медицинские организации не по поводу какого-то конкретного заболевания, а с целью раннего выявления и предупреждения заболеваний, ассоциированных со старением и преждевременным старением. На рынке медицинских услуг, в особенности негосударственном, они зачастую трактуются как антиэйджинговые (антивозрастные) услуги. По своей сути, данные обращения можно отнести к категории обращений за профилактической помощью, которые могут трансформироваться в лечебные и реабилитационные. Отрицать факт существования данного рынка услуг было бы заблуждением и ошибкой. Тем более, что спрос на них растет. Об этом свидетельствует расширение

количества медицинских организаций, предлагающих антивозрастные программы, а также растущее количество выставок и мероприятий по данной тематике. На наш взгляд, задача состоит в правильной интерпретации данных услуг, адаптации их к действующим подходам к оказанию медицинской помощи, регламентации и стандартизации [2, 6]. Это положение можно отнести не только к действующим программам, но и к вновь разрабатываемым и вводимым на рынок услугам [1, 3, 4, 5].

Целью настоящей работы явилась разработка подходов к введению новых услуг в области антивозрастной медицины.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проводилось в течение 2011–2013 гг. на базе негосударственных медицин-

ских организаций, имеющих действующие лицензии на медицинскую деятельность, участвующих в проекте АНО «НИМЦ «Геронтология» «Антивозрастная медицина». Проводилось текущее динамическое наблюдение за медицинскими технологиями, изучение показателей обращаемости пациентов, экспертная оценка эффективности и адекватности примененных медицинских технологий, оценка удовлетворенности пациентов по оригинальным шкалам, клинико-экономический анализ. Всего было изучено и проанализировано более 2400 случаев реализации медицинских технологий. В ходе исследования также был реализован метод организационного эксперимента.

Результаты исследования и их обсуждение

Маркетинговое изучение особенностей сегмента рынка гериатрических услуг показало, что сегмент «антивозрастная медицина» имеет свои характерные особенности. Они следующие:

1. Антивозрастная медицина с точки зрения профилактики заболеваний и инвалидности является привлекательным сегментом в плане заявленных задач, $\chi^2 = 8,4$, $p < 0,05$; однако может в процессе получения услуг стать непривлекательным для пациента в связи с тем, что медицинский и экономический эффект проявляется не сразу после ее окончания, а спустя некоторое время, для их определения нужен довольно значительный (не менее полугода) период времени; $\chi^2 = 8,9$, $p < 0,05$.

2. Потребности потенциального пользователя лечебно-диагностических, профилактических и реабилитационных услуг в данном сегменте в большой степени зависят от его личных, индивидуальных, культурных и других особенностей, наличия у него рентных установок, конкретных медико-социальных проблем, с которой сталкивается личность, $\chi^2 = 8,8$, $p < 0,05$.

3. Большая доля потребностей потенциальных пользователей гериатрических услуг относится к разряду скрытых, $\chi^2 = 8,0$, $p < 0,05$. Пациента, например, достаточно сложно «заставить» заниматься видами деятельности, для которых он должен прикладывать определенные волевые и физические усилия (например, соблюдение диеты, занятие фитнесом и т.д.), да еще в ситуации, когда эффект от этих занятий наступит спустя какое-то время, когда они не обладают симптоматическим эффектом (например, не снижают выраженность болевого синдрома при остеоартрозе). Даже при наличии у пациента потребности в улучшении показателей собственной жизнедеятельности, сохранении и поддержании здоровья, чему способствуют указанные мероприятия, на проведение этого метода у него может иметь место

отрицательная или скрытая положительная потребность.

4. Высокая значимость создания установки на получение услуг с целью перевода отрицательных и скрытых потребностей в положительные и открытые, $\chi^2 = 7,6$, $p < 0,05$. По этой причине в маркетинговой деятельности рынка услуг в сегменте «антивозрастная медицина» большое значение имеет грамотная организация медико-просветительской работы, медико-образовательной и рекламной работы.

5. Высокая степень дифференциации пациентов в рамках данного сегмента. Потребителями услуг являются люди разных возрастов (молодые, зрелые, пожилые), с различными заболеваниями и их сочетанием или отсутствием, степенью их выраженности и пр., $\chi^2 = 8,2$, $p < 0,05$.

Анализ работы по оказанию услуг в сегменте «антивозрастная медицина» показал, что подходы к регулированию спроса и предложений на рынке медицинских услуг предполагают реализацию следующих направлений:

1. Формирование потребности в данных услугах. Активное формирование потребности пациентов может быть достигнуто посредством:

- осмысливания медико-социальных проблем, вскрытие их роли и механизма влияния на возникновение нужд потребителя в медицинских услугах, $\chi^2 = 8,1$, $p < 0,05$;

- формирования определенного мнения в среде потребителей, $\chi^2 = 8,6$, $p < 0,05$. В классическом маркетинге это называется работа в сфере Public Relations (общественное мнение), а в более привычной терминологии утилитарной системы здравоохранения – проведение санитарно-просветительной и медико-образовательной работы. В структуре организаций здравоохранения в этой связи целесообразно иметь подразделения, которые отвечают за этот раздел деятельности;

- проведения целевого сегментирования рынка, $\chi^2 = 8,0$, $p < 0,05$.

2. Формирование предложений на рынке медицинских услуг предусматривает выполнение следующих позиций:

- изучение медико-социальных проблем (факторы риска, заболеваемость и пр.), выявление пациентов, которые имеют потребность в получении услуг в рамках антивозрастных медицинских программ, $\chi^2 = 8,8$, $p < 0,05$;

- разработка и внедрение стандартов услуг в разделе «антивозрастная медицина», $\chi^2 = 8,7$, $p < 0,05$. Дело в том, что потребность в этих услугах достаточно велика, что требует рационального распределения

ресурсов. Этому во многом способствуют стандарты оказания соответствующих видов медицинских услуг, которые приобретают роль регулятора взаимоотношений пациента и медицинского персонала. С одной стороны, пациент имеет гарантию оказания регламентированного объема качественной помощи, а с другой стороны, врач защищен от возможных избыточных притязаний со стороны своих пациентов;

- введение системы квалификационного ранжирования, $\chi^2 = 8,5$, $p < 0,05$. Необходимость ее введения заключается в том, что маркетинговые отношения подразумевают «товарный» обмен между пациентом и врачом. Условно говоря, пациент в той или иной форме платит врачу за предоставленную антивозрастную услугу. Уровень вознаграждения находится в прямой зависимости от качества предоставленной услуги, которое можно установить согласно стандарту ведения пациента и уровня квалификации предоставившего услугу врача.

3. Регулирование спроса. Этот раздел наиболее близко подходит к финансовым взаимоотношениям пациента и ЛПУ. Регулирование спроса включает в себя:

- стимулирование потребителя антивозрастных медицинских услуг, обеспечивающееся адекватным взаимоотношением между платежеспособностью пациента и стоимостью конкретной услуги, $\chi^2 = 8,6$, $p < 0,05$;

- регулирование цены на услугу посредством поиска соответствия между содержанием медицинской услуги и ее стоимостными характеристиками, $\chi^2 = 7,7$, $p < 0,05$;

- сертификацию услуг раздела «антивозрастная медицина», т.е. достижение законодательно оформленного соответствия между медицинской процедурой и ее эффективностью, $\chi^2 = 7,5$, $p < 0,05$.

В целом новые услуги на рынке вводятся для повышения конкурентоспособности организации, увеличения объема продаж

и оказания востребованных на рынке услуг. При этом создание новой услуги должно проводиться в определенной последовательности. Организация должна понимать, какие услуги хотят получить пациенты, и располагать необходимыми для этого возможностями и ресурсами.

В целях оптимизации работы подразделений целесообразно применять регламент введения новой услуги. Наш опыт показывает, что регламент введения новой услуги должен предусматривать разделы с условными названиями «Инициатор введения», «Процедура разработки», «Запуск услуги», «Контроль».

Инициатором введения новой услуги может быть руководство медицинской организации, врачебный персонал, менеджеры по маркетингу, администраторы.

Процедура разработки может выглядеть следующим образом. Инициатор введения новой услуги в области антивозрастной медицины обращается с предложением ввести новую услугу к администрации клиники, обосновывая необходимость и потребность в этой услуге среди пациентов.

До введения новой услуги заместитель директора по экономике и развитию совместно с менеджером по маркетингу (либо лица, выполняющие эти функции) проводят сбор информации о прибыльности и конкурентности этой услуги. С этой целью проводится анализ следующих позиций: наличие этой услуги на рынке среди конкурентов; преимущества именно этой услуги на фоне других услуг организации; оценка преимуществ этой услуги у конкурентов, а также т.н. «слабые» места этой услуги у конкурентов; ценовая политика для новой услуги с учетом затрат и окупаемости.

В случае решения руководством медицинской организации (после проведенного анализа) о необходимости введения новой услуги целесообразно проводить действия, описанные в табл. 1.

Таблица 1

Действия по процедуре разработки медицинской услуги в сегменте «антивозрастная программа»

Действие	Ответственный
1	2
Предоставление информации в финансовую службу: наименование услуги; количество расходных материалов и медикаментов; используемое оборудование, время его работы; задействованный врачебный персонал (состав); продолжительность проведения операции или процедуры; образец информированного согласия	Заместитель директора по лечебно-организационной работе совместно с инициатором процедуры
Проводится расчет себестоимости услуги; Себестоимость услуги доводится до заместителя директора по экономике и развитию	Финансовый директор/ Главный бухгалтер

Окончание табл. 1

1	2
Устанавливаются условия начисления заработной платы за выполнение планируемой услуги	Финансовый директор совместно с директором
Устанавливается стоимость реализации услуги в организации	Финансовый директор совместно с директором
Приказ о введении новой услуги в преискуронт	Заместитель директора по экономике и развитию
Доведение приказа по электронной почте до всех ответственных лиц по данному регламенту	Офис-менеджер
Предоставить список врачей, выполняющих услугу, заместителю директора по административной работе	Заместитель директора по лечебно-организационной работе
Доведение сводной информации о новой услуге (стоимость, условия выполнения, список врачей, выполняющих услугу) до администраторов call-центра, администраторов ресепции	Заместитель директора по административной работе
Оформление преискуронта в бумажном виде для пациентов (для ресепции) и по кабинетам для врачей	Офис-менеджер
Доведение сводной информации о новой услуге до всех врачей	Заместитель директора по лечебно-организационной работе
Введение услуги в программу «Учет пациентов». Введение стандарта на услугу в программу «Учет пациентов»	Ответственный администратор
Размещение услуги на сайте	Менеджер по маркетингу
Изготовление рекламных информационных стендов и (или) листовок	Менеджер по маркетингу

При этом целесообразно использовать унифицированные в рамках конкретной медицинской организации формы. Например,

мы используем следующий шаблон для предоставления информации финансовой службе о вводимой услуге, представленный в табл. 2.

Таблица 2

Шаблон для предоставления информации финансовой службе о вводимой медицинской услуге

1.	Перечень	Наименование	Единица измерения	Количество
	Расходные материалы			
	Медикаменты			
2.	Используемое медицинское оборудование	Наименование оборудования	Единица измерения	Время работы
3.	Задействованный персонал (состав)	Должность сотрудника	Количество сотрудников	
4.	Продолжительность процедуры или операции	Единица измерения	Время работы	

На этапе запуска услуги проводится оформление документации (приказ о введении услуги, размножение преискуронта и стандарта услуги для доведения до сведения сотрудников организации и т.д.), а в процессе оказания новой услуги – изучение ее качества по принятому в данной медицинской организации регламенту, а также изучение экономической эффективности введения.

Заключение

Таким образом, антивозрастная медицина с точки зрения профилактики заболеваний и инвалидности является привлекательным сегментом в плане заявленных задач, однако может в процессе получения услуг стать непривлекательным для пациента в связи с тем, что медицинский и экономический эффект проявляется не сразу после ее окончания, а спустя некоторое время. На

настоящем этапе развития рынка медицинских услуг в этом направлении наиболее актуальными проблемами являются разработка и внедрение стандартов услуг в разделе «антивозрастная медицина», а также создание позитивного мнения среди потенциальных потребителей.

Список литературы

1. Денисов И.Н., Куницына Н.М., Ильницкий А.Н., Фесенко В.В., Фесенко Э.В., Люцко В.В., Варавина Л.Ю. Маркетинг в здравоохранении и проблемы организации гериатрической службы // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5.
2. Концевая А.В. Оценка экономической эффективности медицинских технологий / А.В. Концевая, А.М. Калинина // Заместитель главного врача. – 2008. – № 2. – С. 90–94
3. Куницына Н.М., Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Юдина Е.В. Гериатрическая помощь в государственных и частных поликлиниках. – Белгород: Ветразь, 2012. – 204 с.
4. Поляков Б.А., Кизеев М.В., Мушников Д.Л. Экономическая культура медицинского учреждения как фактор инновационного развития // Проблемы социальной гигиены, организации здравоохранения. – 2010. – № 3. – С. 36–40.
5. Совещание ВОЗ и института изучения систем здравоохранения по оценке продуктивности практической и экономической эффективности и качества служб здравоохранения (Киль, 22–25 ноября 1994 г.). – Копенгаген: ВОЗ, 1995. – 29 с.
6. Sutherland H.J. Measuring satisfaction with health care // Soc. Sci. Med. – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 55–58.

References

1. Denisov I.N., Kunicyna N.M., Il'nickij A.N., Fesenko V.V., Fesenko E.V., Ljucko V.V., Varavina L.Ju. Marketing v zdravooohranenii i problemy organizacii gериатрической služby // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2012. no. 5 [elektronnyj zhurnal].
2. Koncevaja A.V. Ocenka jekonomicheskoy jeffektivnosti medicinskih tehnologij / A.V. Koncevaja, A.M. Kalinina // Zamestitel' glavnogo vracha. 2008. no. 2. pp. 90–94
3. Kunicyna N.M., Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Judina E.V. Geriatricheskaja pomoshh' v gosudarstvennyh i chastnyh poliklinikah. Belgorod: Vetrz', 2012. 204 p.
4. Poljakov B.A., Kizeev M. V., Mushnikov D. L. Jekonomicheskaja kul'tura medicinskogo uchrezhdenija kak faktor innovacionnogo razvitija // Problemy social'noj gigieny, organizacii zdravooohranenija. 2010. no. 3. pp. 36–40.
5. Soveshhanie VOZ i instituta izuchenija sistem zdravooohranenija po ocenke produktivnosti prakticheskoj i jekonomicheskoy jeffektivnosti i kachestva sluzhb zdravooohranenija (Kil', 22–25 nojabrja 1994 g.). Kopenhagen: VOZ, 1995. 29 p.
6. Sutherland H.J. Measuring satisfaction with health care // Soc. Sci. Med. 2009. Vol. 28, no. 1. pp. 55–58.

Рецензенты:

Якунченко Т.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий НИУ «БелГУ», г. Белгород;

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии НИУ «БелГУ», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК 57.084.1

СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МУЛЬТИЦЕНТРОВЫХ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

¹Зайцева М.А., ¹Бонитенко Е.Ю., ¹Иванов М.Б., ²Скобелев Д.О.,

²Чечеватова О.Ю., ¹Пикалова Л.В.

¹ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,
Санкт-Петербург, e-mail: institute@toxicology.ru;

²ФГУП «ВНИИ ЦСМВ», Москва, e-mail: csmv@vnicismv.ru

На сегодняшний день функциональное взаимодействие нескольких учреждений в рамках проведения отдельного доклинического исследования приобретает все большее значение. В этой связи актуальной проблемой является разработка положений системы обеспечения качества доклинических исследований, проводимых на нескольких испытательных площадках. На основании имеющихся нормативных документов сформулированы основные положения обеспечения качества для мультицентровых исследований. Отмечено, что ответственность за реализацию процессов обеспечения качества несет персонал испытательного центра, являющийся организатором данного типа исследований. Одним из обязательных элементов обеспечения качества данного типа исследований является дифференцированное обучение персонала испытательных площадок, организованное по стандартам испытательного центра. Этическая экспертиза мультицентровых исследований проводится при участии биоэтических комиссий испытательного центра и испытательных площадок. Предлагаемая процедура взаимодействия персонала по обеспечению качества испытательного центра и испытательных площадок может явиться основой для разработки и внедрения данного процесса в российских научно-испытательных и исследовательских центрах.

Ключевые слова: мультицентровые исследования, доклинические исследования, GLP, система качества, испытательная площадка

QUALITY MANAGEMENT OF MULTI-SITE PRECLINICAL STUDIES

¹Zaytseva M.A., ¹Bonitenko E.Y., ¹Ivanov M.B., ²Skobelev D.O.,

²Chechevatova O.Y., ¹Pikalova L.V.

¹FSSI «The Institute of toxicology FMBA RF», St-Petersburg, e-mail: institute@toxicology.ru;

²FSUI VNICSMV, Moscow, e-mail: csmv@vnicismv.ru

Now the functional collaboration of several organizations for preclinical studies gets the increasing value. So the quality management system development for multisite studies with several test sites is an actual problem for modern medicine. On the basis of available regulatory standards the main points of quality multisite studies system for multisite studies were developed. It is marked, that the responsibility for realization of process quality is maintained by the quality management system personnel of the test facility as the organizer of this type of trials. The one of the main point of quality is differential training system in accordance. The ethical expertise is conducted by bioethics committee of test facilities and test sites. The described procedure of collaboration of quality management system test site personal and quality management system test facility personal can be a basis for creation and implementation of this process at Russian scientists institutions and nonclinical testing facilities.

Keywords: multisite studies, preclinical study, GLP, quality system, test site

Разработка теоретических, методических и организационных аспектов повышения качества доклинических исследований новых лекарственных средств является одной из актуальных задач в рамках совершенствования медицинской помощи населению. В этой связи немаловажное значение имеет и гармонизация отечественных нормативных требований надлежащей лабораторной практики с международными стандартами GLP [8].

На сегодняшний день функциональное взаимодействие нескольких учреждений в рамках проведения отдельного доклинического исследования приобретает все большее значение. При этом может возникнуть необходимость проведения отдельных этапов доклинических исследований различными подразделениями одного испытательного центра либо подразделениями

других испытательных центров или площадок. Разработчики лекарственных препаратов имеют возможность пользоваться услугами нескольких испытательных центров, специализирующихся на различных видах деятельности и располагающихся в разных странах [7].

Под мультицентровым исследованием понимается любое исследование, отдельные этапы которого проводятся на более чем одной испытательной площадке. Одной из причин, по которой некоторые этапы доклинического исследования могут либо должны проводиться на других испытательных площадках, является несоответствие основной площадки достаточному уровню технической подготовленности и возможностям, необходимым для выполнения определенных задач [1]. Помимо этого, потребность в проведении мультицентровых

исследований возникает и в случае невозможности замены испытательной площадки в связи с удалением по географическому признаку или разделенной иным образом. Кроме того, разработчик лекарственного средства может потребовать выполнение определенных этапов исследования (например, проведение анализа испытуемых объектов) в других лабораториях одной организации. В такой ситуации один отдел организации будет действовать в качестве испытательной площадки, в то время как другой отдел – выступать в качестве испытательного центра.

На сегодняшний день в ряде стран существует сложившаяся практика, когда роль основного испытательного центра для отдельного доклинического исследования берет на себя организация, располагающая максимальным техническим оснащением и высококвалифицированным персоналом, а отдельные и/или дополнительные этапы исследования размещаются на других испытательных площадках [9]. Так, например, в Польше существует 2 больших испытательных центра и около 10 небольших испытательных площадок, специализирующихся только на проведении отдельных типов доклинических исследований [10].

Для подобных испытательных центров объем ежегодных доклинических исследований составляет порядка 400–500 исследований [8]. Это обеспечивается посредством кооперации нескольких (2–3) крупных центров, как, например, в Польше и Нидерландах [10], способных выполнить полный перечень доклинических исследований, и отдельных испытательных площадок, осуществляющих только определенные виды доклинического тестирования, например изучение иммуноотоксичности, мутагенности и др.

В Российской Федерации (РФ) ситуация обстоит следующим образом. Федеральным законом РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 11, раздел 3) [7] предусмотрено, что для организации и проведения отдельного доклинического исследования разработчик лекарственного средства может привлекать несколько научно-исследовательских организаций, имеющих необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования. Наряду с этим в разделе 4 ГОСТ 31890-2012 от 01 января 2013 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» указано, что сотрудник службы обеспечения качества испытательного центра должен поддерживать связь с персоналом испытательной площадки для обе-

спечения адекватного проведения инспекций на протяжении всего исследования [6]. Однако в данных нормативных документах не нашли отражения вопросы о порядке организации взаимодействия персонала по обеспечению качества испытательного центра и испытательных площадок.

В настоящее время в РФ имеется несколько крупных испытательных центров по проведению доклинических исследований, способных обеспечить полный объем необходимых тестов. Тем не менее большинство из них проводит только определенные типы исследований, либо исследования выполняются на одном виде экспериментальных животных. Поэтому разработчик лекарственного средства зачастую вынужден обращаться в несколько исследовательских учреждений для организации полного объема доклинического исследования лекарственного препарата. Интерпретация результатов, полученных в ходе выполнения исследования в разных испытательных центрах, порой является непростой задачей, т.к. приходится учитывать различия линий экспериментальных животных, постановки методик, квалификацию персонала и другие факторы, которые могут вносить поправку при сопоставлении результатов доклинического исследования и принятии решения о возможности проведения дальнейших клинических испытаний [6].

Таким образом, теоретическое научное обоснование и разработка процедур обеспечения качества при проведении доклинического исследования с использованием нескольких испытательных площадок является актуальной проблемой для учреждений, выполняющих доклинические исследования.

Рассмотрим некоторые ключевые аспекты обеспечения качества доклинических исследований с использованием нескольких испытательных площадок. При этом следует учитывать, что система обеспечения качества при проведении доклинических исследований состоит из ряда элементов, объединенных внутренним единством процессов.

Приводимая процедура взаимодействия испытательного центра и испытательных площадок прошла апробацию в рамках проведения доклинических исследований в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России) с привлечением в качестве испытательных площадок как структурных подразделений Института, так и сторонних организаций, аккредитованных в системе общих требований к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий (ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009).

Обеспечение качества при планировании исследования

Мультицентровое исследование состоит из работ, которые проводятся как в испытательном центре, так и на всех испытательных площадках, при этом оно представляет собой единое исследование, которое осуществляется в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP). Это означает наличие одного плана исследования, одного руководителя исследования и одного заключительного отчета. В связи с этим очень важно, чтобы персонал и администрация сотрудничающих площадок были осведомлены, что выполняемая ими работа является частью исследования, а не осуществляется как отдельное исследование.

Использование нескольких испытательных площадок увеличивает сложность задач проектирования и управления исследованием, что приводит к дополнительным рискам его целостности. В связи с этим очень важно, чтобы все потенциальные угрозы и риски были предусмотрены и сведены к минимуму. Поэтому решение о проведении мультицентрового исследования должно быть тщательно рассмотрено разработчиком лекарственного средства совместно с администрацией испытательного центра на ранней стадии планирования, чтобы дать возможность заинтересованным сторонам согласовать необходимые меры контроля перед завершением разработки плана исследования.

При проведении исследования на нескольких площадках могут возникнуть проблемы, касающиеся различий в управлении несколькими организациями и их программами по обеспечению качества. Поэтому обеспечение качества мультицентровых исследований требует тщательного планирования и организации для обеспечения общего соответствия регуляторным требованиям. Обязанности по обеспечению качества работ также должны быть определены до начала экспериментальных работ на данных площадках.

Службами обеспечения качества испытательного центра и испытательной площадки должны быть разработаны и согласованы типы стандартных операционных процедур (СОП), которые будут использоваться каждой испытательной площадкой. Для мультицентровых исследований обязательным является наличие следующих типов СОП, описывающих выбор и мониторинг испытательных площадок:

- назначение, а при необходимости замена ответственных исследователей;
- передача данных, образцов и проб между площадками;

– хранение, возврат или удаление тестируемых или стандартных объектов (образцов), используемых на испытательных площадках.

Одной из главных задач службы обеспечения качества испытательного центра является проведение оценочного визита для проверки соответствия системы качества испытательной площадки требованиям GLP. Только в случае положительной оценки испытательная площадка может стать участником доклинического исследования. Сотрудниками службы обеспечения качества также должна быть проведена экспертиза плана исследования на соответствие Принципам GLP.

До начала исследования на испытательной площадке в рамках мультицентрового исследования обязательными являются письменные гарантии администрации испытательной площадки о выполнении работ в соответствии с СОПами, предоставленными администрацией испытательного центра. В то же время администрация испытательного центра обязана своевременно уведомлять администрацию испытательной площадки о любых изменениях СОПов с последующим удалением из употребления замещаемой версии. При этом ответственный исследователь должен обеспечить доступ персонала к измененным версиям СОПов [2].

До начала исследования следует провести обучение персонала испытательных площадок. При этом необходимо учитывать, что программы обучения должны разрабатываться для каждой категории сотрудников с учетом уровня компетентности. Обучение может быть организовано силами персонала испытательных площадок. Однако оценка компетентности и квалификации данного персонала должна производиться с участием отдела обеспечения качества испытательного центра [3].

Важным аспектом соответствия современным требованиям является проведение биоэтической экспертизы доклинического исследования. Данная процедура может быть осуществлена силами биоэтических комиссий испытательных площадок, а в случае отсутствия таковых – с привлечением биоэтической комиссии испытательного центра [4].

Обеспечение качества при проведении исследования

В процессе исследований служба обеспечения качества испытательного центра несет ответственность за взаимодействие с аналогичной службой испытательной площадки и за обеспечение качества данного взаимодействия. Руководитель службы обеспечения качества испытательного

центра выносит заключение, в котором указывается, что исследование выполняется в строгом соответствии с планом, а заключительный отчет отвечает Принципам GLP. Проверка заключительных отчетов должна включать подтверждение того, что информация об исследовании, полученная ответственным исследователем (в том числе доказательство обеспечения качества на испытательной площадке), должным образом учтена. Руководитель службы обеспечения качества должен гарантировать, что его заключение подготовлено в отношении работ, проведенных испытательным центром, и включает или ссылается на заключения служб обеспечения качества всех испытательных площадок.

В то же время в обязанности службы обеспечения качества испытательной площадки входит инспекция работы, выполненной на своей площадке, результаты которой в письменном виде сообщаются ответственному исследователю, администрации испытательной площадки, руководителю исследования, администрации испытательного центра и руководителю службы обеспечения качества. Кроме того, должно быть проверено участие ответственного исследователя в исследовании в соответствии с СОПами, действующими на испытательной площадке, и предоставлено соответствующее заключение.

Испытательный центр в лице своей службы обеспечения качества не реже, чем 1 раз за одно исследование, проводит инспекции испытательной площадки, в том числе и службы обеспечения качества площадки. Письменные отчеты о результатах проведенных инспекций и рекомендаций по устранению выявленных недостатков, подписанные руководителем службы обеспечения качества испытательного центра, представляются руководителю испытательного центра и руководителю испытательной площадки.

Служба обеспечения качества испытательной площадки проверяет заключительные отчеты, предоставляемые испытательной площадкой, подтверждая, что методы, процедуры, наблюдения и результаты изложены точно и в полной мере отражают первичные данные. Заключение о результатах проверки предоставляется в службу обеспечения качества испытательного центра, а заключительные отчеты – руководителю исследования.

Финальное заключение о ходе доклинического исследования оформляется службой обеспечения качества испытательного центра. Оно прилагается к отчету о результатах исследования и предоставля-

ется разработчику лекарственного препарата. В данном заключении должны быть отражены типы инспекционных проверок, проведенных службами обеспечения качества испытательного центра и площадки, даты их проведения с информацией об этапе исследования, даты передачи заключительного отчета службам обеспечения качества испытательного центра и площадки.

Документацию доклинического исследования, в том числе материалы службы обеспечения качества, следует хранить в соответствии с Принципами GLP. В тех случаях, когда помещения для хранения архивных материалов испытательной площадки не удовлетворяют регуляторным требованиям, записи и материалы должны быть перенесены в архив испытательного центра [2, 6].

Заключение

Таким образом, существующая в Российской Федерации нормативная база позволяет разработать и внедрить в деятельность учреждений основные научно обоснованные положения по обеспечению менеджмента качества доклинических мультицентровых исследований лекарственных средств. Ответственность за реализацию данных процессов несет персонал испытательного центра, являющийся ключевым звеном в распределении обязанностей при организации данного типа исследований. Одним из обязательных элементов обеспечения качества данного типа исследований является дифференцированное обучение персонала испытательных площадок, организованное по стандартам испытательного центра. Этическая экспертиза мультицентровых исследований проводится при участии биоэтических комиссий испытательного центра и испытательных площадок. Подтверждение соответствия испытательных площадок современным стандартам GLP обеспечивается посредством внешних инспекций площадок и проверки заключительных отчетов со стороны испытательного центра. Приводимая процедура прошла апробацию в рамках проведения доклинических исследований в ФГБУН ИТ ФМБА России с привлечением в качестве испытательных площадок структурных подразделений Института и сторонних организаций. Предлагаемая процедура взаимодействия персонала по обеспечению качества испытательного центра и площадок может явиться основой для разработки и внедрения данного процесса в российских исследовательских центрах.

Список литературы

1. ГОСТ 31890-2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках. 2013 – 28 с.

2. Зайцева М.А. Критерии соответствия испытательных центров стран членов АТЕС требованиям GLP // Сборник тезисов IX конференции с международным участием по стандартам и соответствию в области инноваций и соответствующей надлежащей практики, 22–23 мая. – Казань. – 2013. – С. 232.

3. Зайцева М.А., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Скобелев Д.О., Пикалова Л.В., Чечеватова О.Ю., Батоцыренова Е.Г. Организация обучения персонала испытательного центра доклинических исследований // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/117-13569> (дата обращения: 18.06.2014).

4. Зайцева М.А., Иванов М.Б., Пикалова Л.В., Башарин В.А., Кашина Т.В. Разработка и внедрение алгоритма этической экспертизы при проведении доклинических исследований // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – № 2(46). – С. 154–157.

5. Зайцева М.А., Иванов М.Б., Пикалова Л.В., Кашина Т.В. Цели и политика качества при проведении доклинических исследований // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 239–242.

6. Зайцева М.А., Иванов М.Б., Пикалова Л.В., Мелехова А.С. Организация системы обеспечения качества при проведении доклинических исследований в соответствии с требованиями GLP // Технология живых систем. – 2013. – Т. 10, № 8. – С. 11–14.

7. Мировой рынок клинических исследований// <http://www.apteka.ua/article/158875/> № 34 (855) 3 сентября 2012 г.

8. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Российская газета. – 2010. – 14 апр.

9. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, № 13, The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies. 2002. ENV/JM/MONO(2002)9. – 17 p.

10. Presentation «A GLP competition», 4th QA Global Conference, Las Vegas, 2014.

References

1. GOST 31890-2012 principy nadlegashey laboratornoy praktiki GLP. Organizatsiya i upravlenie issledovaniyami provodimimi na neskolkikh ploshadkah. 2013 28 p.

2. Zaytseva M.A. kriterii sootvetstviya ispitatelnih centrov stran chlenov ATEC trebovaniyam GLP // Sbornik tezisev IX konferencyy s megdunarodnim uchastiem po standartam i sootvetstviyu v oblasti innovaci i sootvetstviushey nadlegahey praktiki, 22-23 maya. Kazan. 2013. pp. 232.

3. Zaytseva M.A., Bonitenko E.U., Ivanov M.B., Skobelev D.O., Pikalova L.V., Chechevatova O.Yu., Batotsyrenova E.G. Organizatsia obucheniya personala ispitatel'nogo centra doklinicheskikh issledovaniy // Sovremennnye problemy nauki i obrazovaniya. 2014. no. 3; URL: <http://www.science-education.ru/117-13569> (data obrasheniya: 18.06.2014).

4. Zaytseva M.A., Ivanov M.B., Pikalova L.V., Basharin V.A., Kashina T.V. Rasrabotka i vnedrenie algoritma eticheskoy ekspertizi pri provedenii doklinicheskikh issledovaniy // Vestnik Rossiiskoy Voenno-Medicinskoy akademii. 2014. no. 2(46). pp. 154–157.

5. Zaytseva M.A., Ivanov M.B., Pikalova L.V., Basharin V.A., Kashina T.V. Tseli i politika kachestva pri provedenii doklinicheskikh issledovaniy // Fundamentalniy issledovaniya. 2013. no. 9. pp. 239–242.

6. Zaytseva M.A., Ivanov M.B., Pikalova L.V., Melekhova A.S. Organizatsiya systemy obespechenia kachestva kachestva pri provedenii doklinicheskikh issledovaniy v sootvetstviy s trebovaniyamy GLP // Tehnologiya givih system. 2013. T. 10, no. 8. pp. 11–14.

7. Federalni zakon Rossiiskoy Federatsii ot 12 aprelya no. 61-FZ Ob obrashenii lekarstvennih sredstv. Rossiiskaya gazeta 2010. 14 apr.

8. Mirovoi rinok klinicheskikh issledovani/ <http://www.apteka.ua/article/158875/> no. 34 (855) 3 sentabrya, 2012 g.

9. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 13, The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies. 2002. ENV/JM/MONO(2002)9. 17 p.

10. Presentation «A GLP competition», 4th QA Global Conference, Las Vegas, 2014.

Рецензенты:

Рейнюк В.Л., д.м.н., доцент кафедры токсикологии и медицинской защиты Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург;

Петров А.Н., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК 616.89-008.441.33:616-097-022:578:612.017.1

ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ НАРКОМАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

^{1,2}Ковалев И.А., ¹Шаркова В.А., ¹Шиванова А.Ю., ³Кругляк С.П.

¹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, e-mail: valexsh@mail.ru;

²ГБУЗ «Краевой наркологический диспансер», Владивосток;

³ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (центр СПИД), Владивосток

Проведен сравнительный анализ цитокинового спектра в сыворотке крови при разных состояниях опийной наркомании, сочетанной с ВИЧ. Исследован уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН γ , ИФН α при опийной интоксикации, при синдроме отмены опиоидов, при состоянии ремиссии, а также у пациентов с ВИЧ без употребления психоактивных веществ и здоровых доноров. Отмечено, что на фоне угнетения цитокинового профиля при ВИЧ-инфекции происходит усугубление его дисбаланса у пациентов с наркоманией и ВИЧ, что необходимо учитывать при коморбидной патологии ВИЧ-инфицированных пациентов. Наркотические препараты не только, воздействуя на иммунокомпетентные клетки, меняют стимуляцию поступления ряда про- и противовоспалительных цитокинов в периферическую кровь, их индукция связана и с клиническими проявлениями при употреблении опиоидов, может являться маркерами различных состояний опийной наркомании, тяжести течения ВИЧ-инфекции, сочетанной с наркозависимостью.

Ключевые слова: цитокины, опийная наркомания, нейроиммунотензия, ВИЧ

CYTOKINE SPECTRUM OF HIV-PATIENTS ON DIFFERENT STAGES OF OPIOID ADDICTION

^{1,2}Kovalev I.A., ¹Sharkova V.A., ¹Shivanova A.Y., ³Kruglyak S.P.

¹Pacific Medical University State, Vladivostok, e-mail: valexsh@mail.ru;

²Regional Drug Dispensary, Vladivostok;

³Regional Clinical Hospital № 2 (AIDS Center), Vladivostok

It was carried out a comparative analysis of cytokine spectrum in the samples of blood serum taken from HIV patients with different status of opioid addiction. The level of cytokines IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-18, IFN γ , IFN α in stages of opioid intoxication, opioid withdrawal and remission and in the control group as well were examined. It was demonstrated the highest level of cytokine activity in status of HIV conjunct opioid withdrawal syndrome. It is proposed to find out a correlation between cytokine level and different status of opioid addiction and remission and to estimate the effect of cytokines on the symptomatic character of different status of HIV –infected opioid addicts.

Keywords: cytokines, opiate addiction, neuroimmunomodulation, HIV

Распространение наркоманий носит эпидемический характер. По данным 2012 года 210 миллионов употребляют наркотики, т.е. 3 % людей являются наркозависимыми. В РФ на 2012 год под наблюдением находится 332659 с установленным диагнозом наркомания. Несмотря на тенденцию к снижению болезненности наркоманий послед-

ние десять лет, пораженность населения в Приморском крае составила на 2012 год 412,6 на 100 тыс. чел., что практически в два раза превышает показатели по РФ (232,5 на 100 тыс. чел.) и в 1,5 раза по ДВФО – 281,2. Уровень заболеваемости в Приморском крае также превышает среднероссийский показатель практически в 2 раза (рис. 1–2).

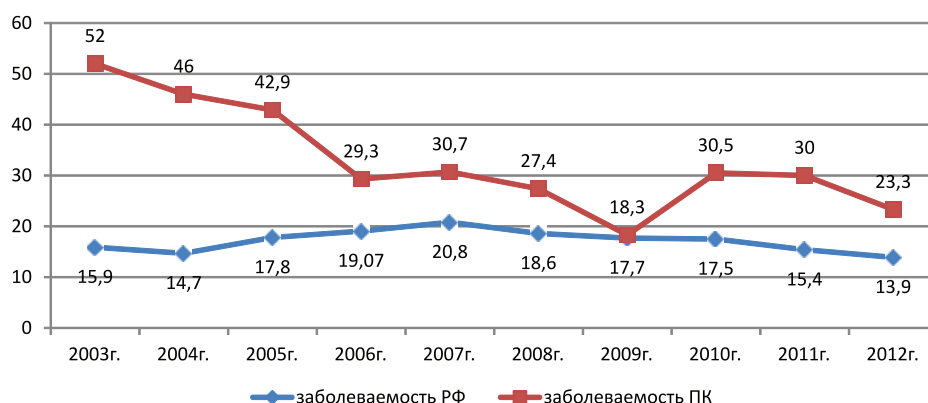


Рис. 1. Заболеваемость наркоманией 2003–2012 гг.

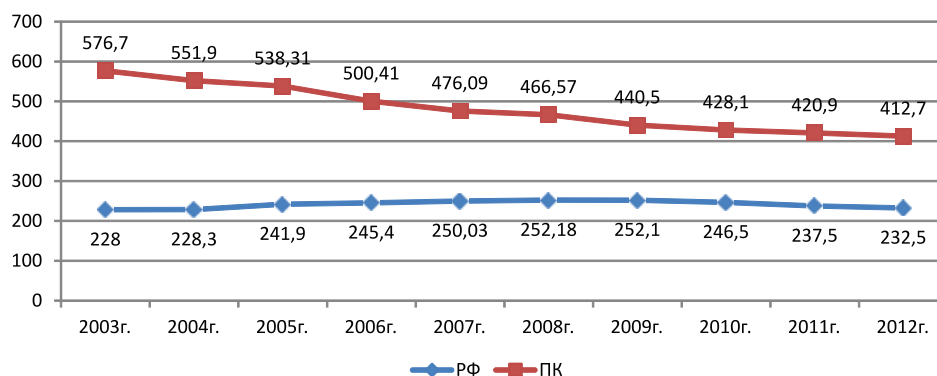


Рис. 2. Болезненность наркоманией 2003–2012 гг.

Не меньшую угрозу вызывает и ВИЧ-инфекция. С диагнозом ВИЧ/СПИД по данным ВОЗ на 2012 год зарегистрировано 34 миллиона человек. Общее число россиян, инфицированных ВИЧ (на данный период), составило 665 590 человек, с установленным диагнозом ВИЧ – 0,4% всего населения страны (пораженность 394,0 на 100 тыс. населения). Пораженность населения Приморского края ВИЧ-инфекцией составляет не намного меньше – 337,9 на 100 тысяч населения. В РФ инфекция поражает преимущественно молодое население: за весь период наблюдения у 66,0% заболевание было диагностировано в возрасте до 30 лет. У 56,2% ВИЧ-позитивных основным фактором риска заражения было указано употребление наркотиков. На 2012 год ВИЧ/СПИД среди основных причин смерти поднялся до 4 места (5,1 %).

Наркомания тесно связана с проблемами ВИЧ-инфекции: чем выше фиксируется уровень распространения наркомании, тем выше оказывается и подверженность ВИЧ-инфекции. Коморбидность данной патологии ведет к усилению тяжести течения заболеваний, ухудшает прогноз заболевания, формирует ВИЧ-нарко-энцефалопатию [3, 2].

Опийная наркомания имеет несколько состояний при употреблении опийного наркотика. При его введении возникает состояние интоксикации, что ведет к возникновению наркотического опьянения. При отсутствии наркотика через несколько дней (2–3 дня) возникает абстинентное состояние длительностью 3–8 дней, затем состояние ремиссии, при котором сохраняется влечение к наркотику, но нет его употребления. Эти состояния имеют изменения в клинической картине опийной наркомании и влекут изменения в иммунологическом статусе. Известно, что динамика продукции цитокинов модулируется непосредственным влиянием психоактивных

веществ на иммунокомпетентные клетки, отражает динамику воспаления в структуре абстинентного синдрома [6, 8, 4]. При этом отмечено, что имеется и связь продукции цитокинов с вирусными инфекциями, в том числе и ВИЧ-инфекцией [7].

Цель исследования – провести оценку динамики цитокинового спектра при формировании различных состояний наркозависимости у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы исследования

Проанализированы показатели в параметрах цитокинового статуса у лиц с ВИЧ и употребляющих опийный наркотик при разных состояниях его употребления. Всего было обследовано 63 наркозависимых лиц со сформированным синдромом зависимости от опиоидов, средняя стадия, ВИЧ 3, 4А стадия в возрасте – 20 до 42 лет (в среднем $31,8 \pm 5,7$ года). В состоянии интоксикации опиумом (ИО) обследован 21 человек, при абстинентном синдроме (АС) – 22, в ремиссии при употреблении опиоидов (РО) – 20. Контрольные группы составили 18 здоровых доноров (контроль 1) и 18 пациентов с ВИЧ без употребления психоактивных веществ (контроль 2), возрастные группы сопоставимы.

Диагноз наркомания был установлен на основании анамнестических, клинко-эпидемиологических данных, согласно МКБ-10, и подтвержден методом иммунохроматографического исследования на психоактивные вещества.

Материалом исследования служила сыворотка крови. Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН γ , ИФН α определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Для определения различий между отдельными группами обследованных лиц применяли однофакторный дисперсионный анализ. Статистическая обработка полученных материалов произведена с применением прикладных компьютерных программ BIostat.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ динамики цитокинового спектра ВИЧ-инфицированных пациентов без признаков употребления

психоактивных веществ выявило достоверные изменения в синтезе иммуномодулирующих цитокинов ИЛ-1 β

(снижение до $2,9 \pm 0,7$ пг/мл, $p \leq 0,05$), ИЛ-18 (увеличение до 849 ± 188 пг/мл, $p \leq 0,05$) (рис. 3, 4).

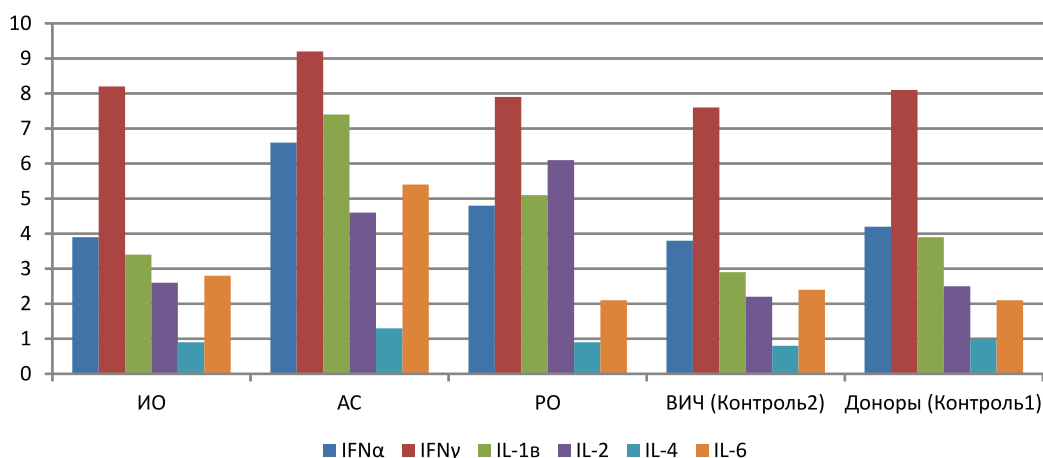


Рис. 3. Уровень цитокинов при различных состояниях опиоидной наркомании, сочетанной с ВИЧ

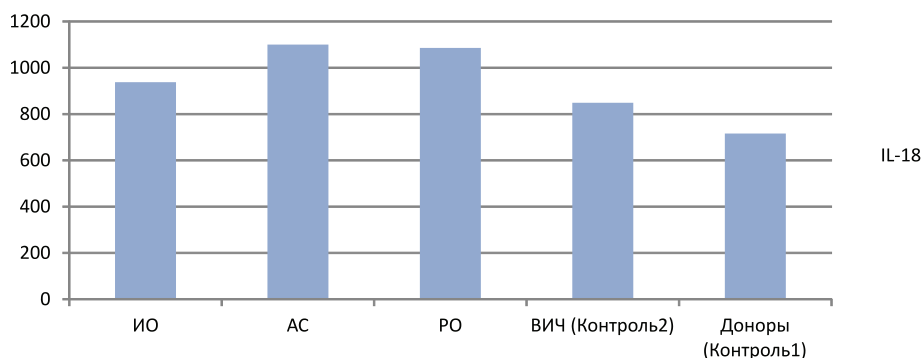


Рис. 4. Уровень ИЛ-18 при различных состояниях опиоидной наркомании, сочетанной с ВИЧ

В клинической картине синдрома отмены преобладает болевой синдром, нарушение сна, тревога, влечение к употреблению наркотика. Уровень всего цитокинового спектра при абстинентном синдроме превышал как уровень, зарегистрированный при состоянии интоксикации ($p \leq 0,05$), так и контрольные величины, за исключением противовоспалительного цитокина ИЛ-4 – разница его уровня с контролем 1 была незначительна). Всплеск цитокинов в состоянии абстиненции у пациентов с ВИЧ позволяет предположить, что в активной продукции цитокинов при выраженном иммунодефицитном состоянии задействован более широкий спектр клеток и не ограничен только системой Т-хелперов, которые поражаются в первую очередь при ВИЧ-инфекции.

Состояние ремиссии проявляется в виде тревожности, сниженного настроения, прерывистом сне, умеренном влечении к употреблению опиоидов. В данной группе

ВИЧ-инфицированных выявлен дисбаланс в продукции ИФН γ и ИЛ4 ($p > 0,05$): тенденция к снижению показателей в сравнении с контролем 1 и тенденция к росту у пациентов с ВИЧ без употребления психоактивных веществ. При этом отмечена значительная индукция синтеза нейромодулирующих цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-18 в сравнении с обеими контрольными группами.

Наши исследования позволили выявить, что на фоне угнетения цитокинового профиля при ВИЧ-инфекции происходит усугубление его дисбаланса у пациентов с наркоманией и ВИЧ, что необходимо учитывать при коморбидной патологии ВИЧ-инфицированных пациентов. Таким образом, наркотические препараты не только активируют иммунокомпетентные клетки и стимулируют значительное поступление ряда про- и противовоспалительных цитокинов в периферическую кровь, их индукция может быть также связана с клиниче-

скими проявлениями разных состояний употребления опиоидов и являться маркерами состояний опийной наркомании.

Изменение содержания цитокинов в соответствии с изменениями в клинической картине разных состояний опийной наркомании опосредовано нейромоделирующим влиянием цитокинов на такие клинические симптомы, как боль, изменения сна, тревожность, депрессивное состояние. Статистически это подтверждено всплеском цитокинов IFN α , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-18 при синдроме отмены, увеличением содержания IL-1 β , IL-2, IL-18 при ремиссии и снижением их в состоянии интоксикации до показателей контрольной группы 1.

Заключение

Вопрос о роли иммунной системы в регуляции когнитивных функций изучается, наличие психоиммунных взаимодействий может быть обусловлено взаимодействиями ЦНС и иммунной системы. В норме иммунологическая инактивация одних регуляторов может индуцировать изменение активности других, и наоборот, что компенсирует недостаточность факторов [5], что при ВИЧ-инфекции, сочетанной с наркозависимостью, как нами отмечено, не происходит. Изменение содержания нейромодулирующих цитокинов IFN α , IL-1 β , IL-2, IL-18 участвуют в изменении активности дофаминэргической системы, активации метаболизма биогенных аминов в мозге, активности нейронов, в том числе их роста, и другое) могут быть связаны не только с выраженностью клинической картины разных состояний опийной наркомании, но и тяжести течения ВИЧ-инфекции, сочетанной с наркозависимостью, а следовательно, и являться маркерами данной коморбидной патологии.

Список литературы

1. Батухтина Е.И., Невидимова Т.И., Коконова Д.Н. Продукция цитокинов сенсорная чувствительность и гендерная самоидентификация у лиц мужского пола с наркотической зависимостью // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 6. – С. 33–36.
2. Беспалова Л.Ю. Ипохондрические расстройства у ВИЧ-инфицированных наркозависимых пациентов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7. – № 4. – С. 18–21.
3. Гайкова О.Н., Литвинцев Б.С., Трофимова А.В. Изменения коры и белого вещества головного мозга у умер-

ших с сочетанием наркомании и ВИЧ-инфекции // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. – № 1(2). – С. 72–77.

4. Коконова Д.Н., Батухтина Е.И., Невидимова Т.И., Найденова Н.Н. Особенности продукции цитокинов при формировании психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением ПАВ // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 3. – С. 10–13.

5. Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. – М.: ПИК ВИНТИ, 2005. – 160 с.

6. Мотавкина Н.С., Шаркова В.А. Тенденции в иммунологических сдвигах у больных наркоманией, как показатели их иммуногенетического статуса // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2002. – № 1 (8). – С. 89–90.

7. Сотниченко С.А. ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом в Приморском крае / С.А., Сотниченко, Е.В. Маркелова, Л.Ф. Склар, А.А. Яковлев. – Владивосток: Дальнаука, 2009. – 165 с.

8. Шаркова В.А., Панова А.Е. Состояние иммунной системы у больных наркоманией: методические рекомендации / под общ. ред. Н.С. Мотавкиной. – 2007. – С. 16–29.

References

1. Batukhtina E.I., Nevidimova T.I., Kokonova D.N. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*, 2010, no.6, pp. 33–36.
2. Bepalova L.Yu. *Medicinskiy vestnik Bashkortostana*, 2012, Tom 7, no. 4, pp. 18–21.
3. Gaykova O.N., Litvincev B.S., Trofimova A.V. *Luchevaya diagnostika i terapiya*, 2011, no.1(2), pp. 72–77.
4. Kokonova D.N., Batukhtina E.I., Nevidimova T.I., Naydenova N.N. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*, 2009, no. 3, pp. 10–13.
5. Magaeva S.V., Morozov S.G. *Neyroimmunofiziologiya*, Moscow: PIK VINITI, 2005, 160 p.
6. Motavkina N.S., Sharkova V.A. *Tihookeanskij medicinskiy zhurnal*, 2002, no. 1(8), pp. 89–90.
7. Sotnichenko S.A. *VICH-infekcija sochetannayastuberkulezomv Primorskoyekrae* [HIV infection, coinfection with tuberculosis in Primorsky Krai], S.A., Sotnichenko, E.V. Markelova, L.F. Sklar, A.A. Yakovlev. Vladivostok: Dal'nauka, 2009, 165 p.
8. Sharkova V.A., Panova A.E., Pod obschey redakciey N.S. Motavkinoy, *Sostoyanie immunnnoy sistemy u bol'nyh narkomaniy* [Statetion of the immune system in patients with drug addiction], *Metodicheskie rekomendacii*, Vladivostok, 2007, 29 p.

Рецензенты:

Коршукова О.А., д.м.н., руководитель научного отдела, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток;

Иванис В.А., д.м.н., профессор, кафедра инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.

УДК 616.65–006.6:612.018

СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЗВЕНЬЕВ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ

Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Шевченко А.Н., Швырев Д.А., Селезнев С.Г.,
Фаенсон А.В., Гончаров С.И., Погорелова Ю.А.

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

Проанализированы особенности гормонального гомеостаза у 38 больных раком предстательной железы (РПЖ) со II–III степенью заболевания. В крови пациентов радиоиммунным методом исследовали содержание тиреоидных гормонов (общие формы T_4 , T_3 , ТТГ), кортизола, половых и гонадотропных гормонов – общего тестостерона (Тст), эстрадиола (E_2), ФСГ и ЛГ; в суточной моче биохимическими методами определяли содержание 6-сульфатоксимелатонина, дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), метаболитов андрогенов и эстрогенов. У всех пациентов была подавлена активность эпифиза, снижено образование ДГЭАС и стимулирована секреция кортизола, что могло негативно влиять на реактивность организма и состояние иммунитета. Выявлены разнонаправленные нарушения функции щитовидной железы с повышением уровня T_4 в крови в 1,5 раза (у 14/38) или его снижением в 1,5 раза (у 15/38) на фоне нормальной (29/38) или повышенной (9/38) секреции ТТГ, что отражало сбой регуляторного механизма в звене гипоталамус – гипофиз – ЩЖ. У больных обнаружен андрогенный дефицит с двукратным снижением уровня в крови Тст и повышением ЛГ, а также снижение экскреции андростерона и этиохоланолон. Развитие РПЖ проходило при нормальном содержании в крови больных ФСГ и E_2 , но при существенно повышенном (в 2,3 раза) индексе E_2 /Тст за счет относительного преобладания E_2 . Процесс был сопряжен с нарушением метаболизма эстрогенов – противоположно направленными сдвигами уровня экскретируемого эстрона и сниженным образованием неактивного эстриола. Полученные данные указывают на то, что развитие РПЖ значительно изменяло гормональный профиль больных, включая сдвиги как в содержании циркулирующих гормонов, так и в метаболизме половых стероидов, это определяет необходимость включения в схему обследования пациентов определения особенностей гормонального статуса с целью его возможной коррекции и улучшения результатов лечения.

Ключевые слова: рак простаты, тиреоидные, половые, гонадотропные гормоны, содержание в крови, метаболиты половых гормонов, дегидроэпиандростерон, 6-сульфатоксимелатонин, почечная экскреция

STATUS OF CERTAIN LINKS OF HORMONAL HOMEOSTASIS IN PATIENTS HAVING PROSTATE CANCER

Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Shevchenko A.N., Shvyrev D.A., Seleznev S.G.,
Faenson A.V., Goncharov S.I., Pogorelova Y.A.

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

Particularities of hormonal homeostasis have been analyzed in 38 patients having the prostate cancer (PC) at st. II-III of the disease. Radioimmunoassay technique was used for studying the content of thyroid hormones (total forms T_4 , T_3 , TTH), cortisol, sex and gonadotropin hormones – total testosterone (Tst), estradiol (E_2), FSH and LH in the blood of the patients. The content of 6-sulphatoximelatonin, dehydroepiandrosterone (DHEAS), metabolites of androgens and estrogens in 24-hour urine was determined using biochemical methods. All patients had depressed activity of epiphysis, reduced formation of DHEAS and stimulated secretion of cortisol, which could produce a negative influence on reactivity and the immune status. Differently directed disorders of function of the thyroid gland were detected: 1.5 times higher level of T_4 in blood (in 14/38 patients) or its 1.5 lower level (in 15/38) against the background of normal (in 29/38) or elevated (in 9/38) secretion of TTH, which reflected the malfunction of regulatory mechanism over linking hypothalamus-hypophysis-TG. In the patients, deficiency of androgens was found, with the level of T in the blood reduced twofold and the LH increased, as well as lower excretion of androstosterone and etiocholanolone. The PC developed with the normal content of FSH and E_2 in the blood of the patients, yet with a considerably higher (2.3 times as high) E_2 /T ratio due to relative prevailing of E_2 . The process was coupled with a disorder of estrogens metabolism – oppositely directed imbalances of the egested estrone level and reduced formation of the inactive estriol. The data obtained are indicative of the development of the PC significantly changing the hormonal panel of the patients, including both disorders in the content of circulating hormones and in the metabolism of sex steroids. This determines the fact that identifying the hormonal status particularities has to be included into the patients examination sequence for correcting their hormonal status as far as possible and for improving the results of treatment.

Keywords: prostate cancer, thyroid, sex, gonadotropin hormones, content in blood, metabolites of sex hormones, dehydroepiandrosterone, 6-sulphatoximelatonin, renal excretion

Злокачественная патология предстательной железы (РПЖ) занимает 4-е место в общей структуре онкологических заболеваний и 1-е место в структуре заболеваний мужского населения, оставаясь одной из

важных научных, клинических и социальных проблем [5].

Изучение на протяжении многих лет патогенеза РПЖ показало важную роль в данном процессе системного и локально-

го статуса, баланса и метаболизма половых гормонов, способных выступать в качестве инициаторов и промоторов канцерогенеза [10]. Результаты новейших исследований в этом направлении существенно расширяют первоначальные представления, свидетельствуя о сложности и многообразии событий на органном, тканевом и клеточном уровнях, приводящих к возникновению и развитию патологии и включающих, помимо действия андрогенов и эстрогенов, участие в процессе многих факторов роста, различных факторов метаболического синдрома, роль табакокурения и ряда других [6, 14, 15].

Значительное число работ по проблеме РПЖ связано с определением содержания в крови больных тестостерона, эстрадиола и их рецепторов, что дает важную информацию для выбора метода лечения и при мониторинге пролеченных пациентов. Однако состояние у больных других звеньев нейроэндокринной системы (НЭС), в том числе эпифиза, являющегося её пусковой структурой, изучено недостаточно. В то же время в отношении развития любого патологического процесса известно значение общего статуса организма и его реактивности, от которых могут зависеть особенности течения заболевания и эффективность лечения. Это подчеркивает необходимость изучения у больных РПЖ наряду со статусом половых стероидов также и состояния ведущих регуляторных звеньев НЭС – эпифиза, щитовидной железы, коры надпочечников, гормоны которых не только участвуют в формировании защитно-адаптационных реакций организма, но могут быть и участниками процесса опухолегенеза [7].

На основании перечисленного целью работы было исследование у больных РПЖ особенностей гормонального статуса, включающее оценку функционального состояния эпифиза, щитовидной железы, коры надпочечников, половых желез и метаболизма половых гормонов.

Материал и методы исследования

У 38 больных РПЖ со II–III степенью заболевания в возрасте от 54 до 68 лет (средний возраст – 63,9 лет) до начала лечения определяли содержание в крови общих форм T_3 и T_4 , ТТГ, кортизола, тестостерона (Тест), эстрадиола (E_2), ЛГ и ФСГ; в суточной моче пациентов исследовали уровни экскретируемых эстрогенов (эстрона, E_{22} , эстриола), дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и двух основных метаболитов андрогенов – андростерона и этиохоланолонa, а также почечную экскрецию главного в количественном отношении метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМ), концентрация которого в моче позволяет судить о состоянии мелатонинпродуцирующей функции эпифиза. Определение гормонов в крови проводили радиоиммунным методом с использо-

ванием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия) и радиометра Ариан (Россия). Экскрецию андрогенов и эстрогенов исследовали классическими биохимическими методами [12], содержание 6-СОМ-флюорометрическим методом Левина И.М. и соавт. [8]. Контролем служила группа практически здоровых мужчин аналогичного возраста ($n = 34$).

Полученный цифровой материал был обработан статистически с помощью компьютерной программы «Statistica 6,0». Для оценки достоверности различий между показателями использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05. Значения $0,1 > p > 0,05$ оценивали как статистически достоверную тенденцию к различию сравниваемых показателей (Т).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ тиреоидного статуса у больных РПЖ выявил у большинства обследованных существенные (в 1,5 раза) и разнонаправленные изменения функциональной активности щитовидной железы с гиперпродукцией $обТ_4$ в 15/38 наблюдениях и гипотироксинемией в 14/38 случаях, и только у 9/38 больных опухолевый процесс не сопровождался сбоем её функционального состояния – системный уровень гормона сохранялся у этих пациентов на уровне контроля (табл. 1).

При этом секреция гипофизом ТТГ на фоне как повышенного, так и сниженного или нормального содержания в крови T_4 , напротив, в подавляющем большинстве случаев (29/38) не отличалась от нормы, тогда как в остальных превышала её в 2,2 раза. Выявленное несоответствие разнонаправленной динамики уровня T_4 и преимущественно сохраненного на уровне контроля уровня ТТГ свидетельствовало о выраженном нарушении у больных механизма отрицательной обратной связи, лежащего в основе регулирующего взаимодействия гипоталамо-гипофизарного звена и щитовидной железы.

Содержание в крови больных РПЖ T_3 , основное количество которого (до 80%) имеет, как известно, внетиреоидное происхождение и зависит от состояния ферментативного монодейодирования тироксина во многих тканях организма, напротив, у большинства обследованных (24/38) не имело достоверного отличия от контроля, но в остальных 14 случаях превышало его в 1,5 раза. Полученные данные о статусе тиреоидных гормонов свидетельствовали о том, что паранеопластические сбои на фоне развития РПЖ касались преимущественно T_4 -продуцирующей активности щитовидной железы, но значительно реже затрагивали периферический метаболизм

T₄ и содержание циркулирующего ТТГ. Выявленные у больных нарушения функционального состояния щитовидной железы, её «ускользание» в большинстве случаев

от регулирующего воздействия гипоталамуса могли быть причиной сбоев разнообразных процессов, находящихся под тиреоидным контролем.

Таблица 1

Содержание тиреоидных и глюкокортикоидного гормонов в крови и экскреция 6-COM у больных РПЖ

Гормоны, ед	Больные	Здоровые
T ₄ , нмоль/л	127,0 ± 8,11 (n 9) 78,67 ± 5,28* (n 15) 175,0 ± 11,40* (n 14)	116,39 ± 3,17 (100–160)
T ₃ , нмоль/л	1,66 ± 0,29 (n 24) 3,11 ± 0,23* (n 14)	2,11 ± 0,12 (1,5–2,8)
ТТГ, мМЕ/л	1,72 ± 0,18 (n 29) 4,06 ± 0,32* (n 9)	1,81 ± 0,20 (0,60–3,60)
Кортизол, нмоль/л	1182,2 ± 150,4* (n 24) 432,5 ± 32,5* (n 14)	342,31 ± 17,36 (260–450)
6-COM, нмоль/сут	8,58 ± 0,45* (n 12) 3,56 ± 0,22* (n 26)	12,16 ± 0,78 (9,90–16,80)

Примечание: * – статистически достоверное отличие от контроля.

В отличие от неоднозначных нарушений функционального состояния щитовидной железы для кортизолпродуцирующей функции коры надпочечников у больных РПЖ во всех случаях была характерна в разной степени повышенная активация – у 14/38 пациентов содержание циркулирующего кортизола незначительно (в 1,3 раза), но статистически достоверно превышало норму, не выходя при этом за верхнюю границу колебаний уровня гормона в крови здоровых лиц, однако у большинства мужчин (24/38) развитие патологии сопровождалось резким (в 3,5 раза) увеличением концентрации гормона в крови. Обнаруженная у всех обследованных пациентов одинаковая направленность сдвигов в содержании циркулирующего кортизола позволяла предполагать усиленную на фоне опухолевого роста активацию коры надпочечников со стороны гипоталамо-гипофизарного звена, отмеченную в ряде исследований [2].

Выявленное у большинства больных РПЖ высокое содержание в крови кортизола могло иметь ряд негативных для организма последствий, связанных со способностью гормона в сверхфизиологических концентрациях подавлять активность иммунной системы, непосредственно или опосредованно изменяя функциональное состояние иммунокомпетентных клеток [9]. Данные литературы свидетельствуют о нарушении иммунного статуса у пациентов при РПЖ, которое, вероятно, в определенной степени и может быть обусловлено обнаруженным у больных во многих случаях высоким уровнем циркулирующего кортизола.

Это подчеркивает необходимость оценки и коррекции состояния глюкокортикоидной функции у больных РПЖ при поступлении в стационар и на этапах лечения с целью возможного улучшения его результатов.

Немаловажным в отношении влияния на развитие РПЖ могло быть и повышение у части обследованных пациентов уровня ТТГ. Известно, что тиротропин-рилизинг-гормон гипоталамуса, являющийся регулятором синтеза ТТГ в гипофизе, одновременно с ТТГ стимулирует и образование пролактина, у которого обнаружена способность усиливать в предстательной железе переход Тст в более активный дигидротестостерон, что может ускорять опухолевый рост. Это подтверждается тем фактом, что антипролактиновые препараты находят применение в ряде случаев при лечении данной категории пациентов.

Обобщая результаты исследования тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных РПЖ необходимо отметить, что разнонаправленные нарушения на фоне злокачественного процесса функционального состояния обоих звеньев НЭС, так же, как и их отсутствие в ряде случаев, были отмечены разными авторами и при других нозологических формах онкопатологии, в том числе и в наших работах по оценке особенностей паранеопластических гормональных сбоев у пациентов в зависимости от локализации опухоли [7]. Полученные в данной работе результаты свидетельствовали о том, что для большинства больных РПЖ в сравнении с больными раком других локализаций (молочная железа, матка,

легкое, лимфомы, почка, головной мозг, носоглотка) была характерна наиболее выраженная степень гиперпродукции кортизола и противоположно направленные относительно нормы сбои функциональной активности щитовидной железы в отличие от однонаправленных (повышение или снижение) отклонений её статуса у больных с перечисленными нозологическими формами заболевания. Учитывая ведущую роль гормонов щитовидной железы и кортизола в качестве многоцелевых клеточных, тканевых и органных биорегуляторов и их влияние на состояние других систем организма, обнаруженные у больных значительные сбои в структуре глюкокортикоидного и тиреоидного гомеостаза необходимо учитывать при разработке схем лечения этой категории пациентов.

Оценка у больных РПЖ функциональной активности эпифиза, являющегося пусковой структурой, регулирующей состояние НЭС, показала, что опухолевый процесс оказывал выраженное ингибирующее влияние на синтез железой её основного гормона мелатонина, при этом почечная экскреция 6-СОМ была умеренно снижена (в 1,4 раза) у 12/38 пациентов и резко сокращена (в 3,4 раза) у подавляющего большинства обследованных (26/38, табл. 1).

Снижение мелатонинпродуцирующей активности эпифиза можно рассматривать в качестве еще одного неблагоприятного для организма больных РПЖ паранеопластического сбоя. На это указывают многочисленные данные, показавшие, что мелатонин уникально сочетает в себе ряд антибластомогенных свойств, проявляя высокую антиоксидантную и антимутагенную активность, способность ингибировать клеточную пролиферацию, стимулировать иммунную систему, подавлять влияние на организм стресс-факторов [1]. Совокупность присущих мелатонину особенностей определяет роль гормона в организме как естественного эндогенного противоопухолевого протектора, полноценное образование которого является одним из значимых факторов резистентности организма.

Исследование у больных РПЖ содержания в крови половых и гонадотропных гормонов выявило почти двукратное по сравнению со здоровыми мужчинами аналогичного возраста снижение уровня циркулирующего Тст при повышенном в 1,5 раза уровне ЛГ (табл. 2), что свидетельствовало о наличии у обследованных пациентов более выраженного, чем в контроле, частичного возрастного андрогенного дефицита.

Таблица 2

Содержание половых и гонадотропных гормонов в крови и экскреция половых гормонов и их метаболитов у больных РПЖ

Гормоны	Больные	Здоровые
Тестостерон, нмоль/л	7,60 ± 0,70*	14,70 ± 1,80 (11,8–20,7)
Эстрадиол, пмоль/л	236,40 ± 21,70	201,10 ± 19,60 (121–337)
ЛГ, МЕ/л	3,19 ± 0,29*	2,19 ± 0,27 (1,0–3,3)
ФСГ, МЕ/л	5,33 ± 0,48	5,5 ± 0,58 (3,90–8,32)
Дегидроэпиандростерон, мкмоль/сут	2,0 ± 0,4 (n 19) 0,69 ± 0,06* (n 19)	2,63 ± 0,48 (1,88–3,50)
Андростерон, мкмоль/сут	1,89 ± 0,27* (n 26) 6,56 ± 0,71 (n 12)	5,10 ± 0,45 (3,70–8,15)
Этиохоланолон, мкмоль/сут	2,0 ± 0/38* (n 21) 7,26 ± 0/85 (n 17)	7,42 ± 0,76 (4,30–9,55)
Эстрон, нмоль/сут	2,14 ± 0,48 ^{Т*} (n 27) 7,44 ± 0/82* (n 11)	3,77 ± 0,81 (1,98–5,10)
Эстрадиол, нмоль/сут	3,12 ± 0,44	2,94 ± 0,73 (1,60–4,10)
Эстриол, нмоль/сут	10,90 ± 0,90* (n 30) 3,56 ± 0,81* (n 8)	18,55 ± 4,2 (12,0–23,8)

Примечание: * – статистически достоверное отличие от контроля

В отношении сниженного содержания Тст следует отметить, что хотя в ткани РПЖ почти 80% клеток являются андрогенозависимыми и андрогеночувствительными, опухолевый рост часто не связан с повышением уровня циркулирующего гормона и может происходить на фоне как нормальной, так и сниженной его концентрации [6]. Необходимо подчеркнуть, что по мнению ряда авторов патогенетический эффект Тст на клетки предстательной железы способен проявиться в период его наиболее высокого содержания в крови мужчин молодого возраста, тогда как последующая трансформация клеток, возникновение и рост опухоли, отмечающийся преимущественно у больных старше 50 лет, могут осуществляться на фоне соответствующего возрасту снижения продукции гормона. В данном отношении важно подчеркнуть и то, что предстательная железа содержит много клеток диффузной эндокринной системы, продуцирующих в том числе и половые стероиды, в связи с чем функцию стимуляторов роста неоплазий у больных РПЖ аутокринно и/или паракринно могут выполнять также и локально образующиеся гормоны и их метаболиты.

В отличие от Тст и ЛГ, содержание в крови больных Э_2 и ФСГ не отличалось от нормы. Отсутствие изменений в содержании Э_2 при снижении уровня циркулирующего Тст сопровождалось изменением у пациентов характерного для мужчин контрольной группы соотношения между обоими стероидами – индекс $\text{Э}_2/\text{Тст}$ у обследованных возрос в среднем до 31,1 при норме 13,7, что указывало на нарушение баланса половых гормонов с относительным превалированием в кровотоке больных Э_2 . Известно, что эстрогенам и их рецепторам принадлежит важная роль как в функционировании простаты в норме, так и в патогенезе РПЖ [11], в связи с чем нельзя исключить возможного влияния обнаруженного у больных сбоя стероидного равновесия и в прогрессировании процесса.

Выявленная у обследованных пациентов андрогенная недостаточность рассматривается в настоящее время в качестве возможного фактора патогенеза РПЖ, поскольку снижение уровня Тст в крови нарушает не только системный гормональный баланс, но и баланс гормонов непосредственно в ткани простаты, сопровождающийся активацией 5α -редуктазного механизма и пролиферацией железистого эпителия [6]. Наличие андрогенного дефицита на фоне уже имеющегося РПЖ сопряжено с развитием низкодифферен-

цированной опухоли, с более агрессивным течением заболевания и плохим прогнозом [4].

Сниженная по показателям в крови степень андрогенизации у большинства больных РПЖ была подтверждена и результатами определения суточной экскреции двух основных метаболитов Тст – андростерона и этиохоланолона (табл. 2). Так, почечное выведение андростерона у подавляющего большинства обследованных (26/38) было снижено в 2,7 раза и только у 12 мужчин оно не имело достоверного отличия от контроля; экскреция этиохоланолона оказалась еще более сниженной (в 3,7 раза) у 21/38 пациентов, также оставаясь на уровне нормы в остальных случаях.

Оценивая показатели почечной экскреции гормонов и их метаболитов следует подчеркнуть важное преимущество подобного подхода к изучению их статуса по сравнению с исследованием содержания в крови. Оно обусловлено тем фактом, что для эндокринных структур, как правило, характерен выраженный циркадный ритм секреции гормонов в кровяное русло, возможное нарушение которого на фоне злокачественного процесса может быть причиной искаженных результатов при однократном определении циркулирующих гормонов, тогда как исследование их суточного выведения нивелирует сбой циркадной активности.

В мужском организме наряду с клетками Лейдига небольшим дополнительным источником андрогенов (около 5%) является кора надпочечников. У половины обследованных больных РПЖ экскреция одного из основных надпочечниковых андрогенов – ДГЭА, являющегося промежуточным продуктом в синтезе Тст и эстрогенов, была резко (в 3,8 раза) сокращена, что указывало на выраженное ингибирующее влияние опухолевого роста у этих пациентов на данную функцию надпочечников. Сохранение нормального уровня ДГЭА у остальных пациентов свидетельствовало о значительных индивидуальных отличиях паранеопластических сбоев андроген-секретирующей функции надпочечников, которые могли быть значимыми факторами как в индивидуальных особенностях реакции организма больных на лечебные мероприятия, так и в развитии заболевания. На это указывают результаты экспериментальных и клинических исследований, показавших наличие у данного соединения ряда важных физиологических эффектов, не связанных с функцией половых гормонов. Так, ДГЭА проявляет иммуности-

мулирующую активность, обладает антиканцерогенными свойствами, его низкие концентрации в плазме крови связывают с предрасположенностью к стрессиндуцируемым патологиям сердечно-сосудистой системы и развитию опухолей разной локализации [3]. Это позволило рассматривать обнаруженные у больных РПЖ низкие уровни андрогена в качестве еще одного из уже отмеченных неблагоприятных эндогенных факторов, отражающих пониженную устойчивость организма и снижение его потенциальных возможностей в борьбе с патологией.

Обращает на себя внимание противоположно направленная у больных динамика секреции надпочечниками ДГЭА и кортизола. Синтез обоих соединений осуществляется, как известно, из общего предшественника – 17 α -гидроксипрогестерона и стимулируется АКТГ, в связи с чем обнаруженный у больных РПЖ неоднозначный характер нарушения их статуса мог быть следствием преобладающей активности ферментов, катализирующих превращения производного прогестерона по пути образования кортизола.

Как отмечалось выше, содержание в крови пациентов Э₂ сохранялось на уровне контроля. Исследование его суточного выведения также не выявило у больных отклонений от нормы, при этом в экскреции эстрогена и эстриола обнаружены значительные изменения. Концентрация экскретируемого эстрогена имела разнонаправленные сдвиги – в большинстве случаев (27/38) для его содержания в моче была характерна достоверная тенденция к снижению, но у остальных 11 пациентов суточное выведение гормона почти в 2 раза превышало норму. В отличие от этого, выведение неактивного метаболита эстрогенов эстриола было снижено у всех обследованных – существенно (в 1,7 раза) у 8/38 больных и резко (в 5,2 раза) у 31/38 мужчин. Подобная динамика эстриола свидетельствовала о нарушении баланса между уровнями активных (эстрадиол + эстрон) и неактивным (эстриол) эстрогенами в пользу преобладания у больных РПЖ активных форм гормонов.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что злокачественный процесс в предстательной железе был сопряжен с комплексом значительных нарушений у больных не только содержания в крови, соотношения и метаболизма половых гормонов, имеющих непосредственное отношение к развитию гормонозависимых неоплазий, но и функционального состояния всех рассмотрен-

ных звеньев НЭС – эпифиза, гипофиза, щитовидной железы и коры надпочечников. Сопутствующие развитию РПЖ сдвиги их активности могли быть значимыми эндогенными факторами, способными негативно влиять на общий статус организма больных и состояние иммунной системы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости включать оценку и возможную коррекцию гормональных нарушений в схемы обследования и лечения данной категории пациентов.

Список литературы

1. Анисимов В. Н., Виноградова И. А. Световой режим, мелатонин и риск развития рака // *Вопр. онкол.* – 2006. – Т. 53, № 5. – С. 491–498.
2. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.М. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции // *Клеточ. трансплантол. и тканевая инженерия.* – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 26–33.
3. Гончаров Н.П. Формула жизни: дегидроэпиандростерон – свойства, метаболизм, биологическое значение. – М.: Адамант, 2004. – 159 с.
4. Ермишева О.М. Прогностическая значимость исходных значений сывороточного тестостерона и индекса свободных андрогенов у больных раком предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 21 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2013. – 289 с.
6. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. Тестостерон и рак предстательной железы: правда и вымысел о простатической безопасности андрогенотерапии // *Consil. Med.* – 2012. – Vol. 14, № 7. – С. 5–9.
7. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М. Особенности паранеопластических нарушений тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных с разной локализацией опухоли // URL: <http://www.science-education/106-c8016> (дата обращения 28.12.2012).
8. Левин И.М., Кветной И.М., Громова Н.В. Повышение чувствительности и специфичности флуориметрического определения мелатонина в моче // *Лаб. Дело.* – 1988. – № 4. – С. 54–57.
9. Полетаева А.В., Леванюк А.И., Сергеева Е.В. Влияние гормонов на иммунологическую реактивность // *Экология человека.* – 2009. – № 7. – С. 42–46.
10. Портной А.С., Гродзовская Ф.Л. Рак и аденома предстательной железы. – М.: Медицина, 1984. – 270 с.
11. Пучинская М.В., Летковская Т.А. Рецепторы эстрогенов в раке простаты: строение, локализация, функции // URL: [file:///C:/Documents%20and%20Settings/админ/Мои%20документы/Downloads/201307091214366%20\(2\).pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/админ/Мои%20документы/Downloads/201307091214366%20(2).pdf) (дата обращения 24.02.2011).
12. Современные методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях / под ред. Н.А. Юдаева. – М.: Медицина, 1968. – 150 с.
13. Carruba G. Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario // *J Cell Biochem.* – 2007. – Vol. 102. – P. 899–911.
14. Hsing A.W., Sacoda L.G., Gbua S. Obesity, metabolic syndrome and prostate cancer // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 86. – P. 843–857.
15. Risbridger G.P., Ellem S.G., McPherson S.G. Estrogen action on the prostate gland. // *J Mol Endocrinol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 183–188.

References

1. Anisimov V.N., Vinogradova I.A. Light regime, melatonin and risk of the development of cancer // *Problems of oncology*. 2006. Vol. 53, no. 5. pp. 491–498.
2. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapilskaya N.M. The role of thyroid hormones in regulation of angiogenesis, cell proliferation and migration // *Cell transplantology and tissue engineering*. 2011. Vol. 6, no. 4. pp. 26–33.
3. Goncharov N.P. The formula of life: dehydroepiandrosterone properties, metabolism, biological significance // *M.: Adamant*, 2004. 159 p.
4. Ermisheva O.M. Prognostic significance of initial values of serum testosterone and the index of free androgens in patients having the prostate gland cancer: Author's summary of cand. med. sciences thesis M., 2012. 21 p.
5. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M., 2013 289 p.
6. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A. Testosterone and prostate gland cancer: truth and fiction about the safety of androgen therapy for the prostate // *Consil. Med*. 2012. Vol. 14, no. 7. pp. 5–9.
7. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M. Particularities of paraneoplastic disorders of thyroid and glucocorticoid status in patients having tumors of various location // URL: <http://www.science-education/106-c8016> (date of address 28.12.2012).
8. Levin I.M., Kvetnoy I.M., Gromova N.V. Increasing the sensitivity and specificity of fluorometric identification of the urinary melatonin // *Lab. Science*. 1988. no. 4. pp. 54–57.
9. Poletaeva A.V., Levanyuk A.I., Sergheeva E.V. The influence of hormones on immunological reactivity // *Ecology of man*. 2009. no. 7. pp. 42–46.
10. Portnoy A.S., Grodzovskaya F.L. Cancer and adenoma of the prostate gland // *M., Meditsina*, 1984. 270 p.
11. Puchinskaya M.V., Letkovskaya T.A. Receptors of estrogens in the prostate cancer: structure, localization, functions // URL: [file:///C:/Documents%20and%20Settings/админ/Мои%20документы/Downloads/201307091214366%20\(2\).pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/админ/Мои%20документы/Downloads/201307091214366%20(2).pdf) (date of address 24.02.2011).
12. Contemporary methods of identification of steroid hormones in biological fluids. Ed. N.A. Yudaev. M., Meditsina, 1968, 150 p.
13. Carruba G/ Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario // *J Cell Biochem*. 2007. Vol.102. pp. 899–911.
14. Hsing A.W., Sacoda L.G., Gbua S. Obesity, metabolic syndrome and prostate cancer // *Am J Clin Nutr*. 2007. Vol. 86. pp. 843–857.
15. Risbridger G.P., Ellem S.G., McPherson S.G. Estrogen action on the prostate gland. // *J Mol Endocrinol*. 2007. Vol. 39. pp. 183–188.

Рецензенты:

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;

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.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

УДК 616.833.58-021.6-085-092.9

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА В УСЛОВИЯХ КОМПРЕССИИ НЕРВНОГО СТВОЛА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОНОФОРЕЗА С ИРУКСОЛОМ

Колосова Е.Р., Липатов В.А., Привалова И.Л., Затолокина М.А.,
Гамазинов И.Н., Яковлева Е.Ю., Кукушкин А.Г.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: lumos1990@mail.ru

С помощью разработанной нами методики лечения посттравматической рубцовой компрессии нервно-мышечного комплекса, основанной на введении комбинированного препарата «Ируксол» посредством фонофореза в место травмы, определялись функциональные и гистологические особенности седалищного нерва у крыс, подвергшихся вышеуказанной процедуре, и крыс, получавших лишь механическое воздействие выключенным прибором. В группе, получавшей лечение, отмечалось значительное снижение функционального дефицита задней конечности, что было подтверждено данными гистологического и физиологического исследований, доказавших уменьшение дистрофических процессов и восстановление функции нерва. В группе сравнения при этом наблюдалось улучшение функциональных показателей, однако менее выраженное. Таким образом, применение препарата «Ируксол» посредством фонофореза положительно влияет на репаративные процессы в месте сочетанной травмы нерва и мышц, статистически значимо уменьшая дистрофические изменения в самом нерве и окружающих тканях и ускоряя восстановление нерва после повреждения, что подтвердилось данными физиологического и гистологического исследований.

Ключевые слова: Ируксол, фонофорез, седалищный нерв, травма

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF NERVOUS-MUSCULAR APPARATUS AFTER COMPRESSION OF NERVOUS INJURY ON THE BACKGROUND OF APPLICATION PHONOPHORESIS WITH IROXAL

Kolosova E.R., Lipatov V.A., Privalova I.L., Zatolokina M.A., Gamazinov I.N.,
Yakovleva E.y., Kukushkin A.G.

Kursk State Medical Universiti, Kursk, e-mail: lumos1990@mail.ru

Using a specially developed method of treatment of post-traumatic scar compression neuromuscular complex based on the introduction of a combined drug, «Iruksol» by phonophoresis in the location of the injury was defined functional and histological features of the sciatic nerve in rats subjected to the above procedure and rats receiving only mechanical effect off devices. In the group treated, there was a significant decline in the functional deficit hindquarters, which was confirmed by histological and physiological studies have proved the reduction of dystrophic processes and restore nerve function. In the comparison group was observed improvement of the functional parameters, but less vyrazhennosti way, use of the drug «Iruksol» by phonophoresis positive effect on reparative processes in place concomitant injury nerve and muscle, statistically significantly reducing dystrophic changes in the nerve and the surrounding tissues and accelerating the recovery of nerve after damage that was confirmed data physiological and histological studies.

Keywords: Iruksol, phonophoresis, sciatic nerve, trauma

Низкая регенераторная способность нервной ткани, достаточно частая встречаемость травм нервов, стойкая инвалидизация пострадавших определяют нерешенность проблемы лечения посттравматической и послеоперационной рубцовой компрессии нерва в современной нейрохирургии, что ведет к снижению качества жизни пострадавших [1, 2].

Влияние на выраженность рубцовой компрессии в месте травмы нерва или хирургических манипуляций на нем является значимым аспектом помощи таким больным в комплексе лечения [4].

Значительным преимуществом, по сравнению с хирургическими методами лечения, обладает метод введения лекарственных веществ в рану, посредством фонофореза, ведь так нам удастся избежать

дополнительной травматизации тканей, что особенно важно при операциях на нервной ткани. Поэтому перспективным является разработка новых методов лечения рубцовой компрессии нерва с применением такого метода доставки лекарственного вещества, как фонофорез.

Целью являлось в условиях эксперимента на животных изучить эффективность применения фонофореза комбинированного препарата «Ируксол» при лечении посттравматической рубцовой компрессии нервно-мышечных структур.

Материалы и методы исследования

В качестве материала для экспериментального исследования была использована мазь «Ируксол». Исследования проводились на 40 крысах-самцах линии Wistar с массой тела 200–250 г. Отбирались животные

без внешних признаков патологии, прошедшие карантин в условиях вивария Курского государственного медицинского университета. Животные содержались в одинаковых условиях на стандартном питьевом и пищевом режимах. Исследования выполнялись с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей [3].

Все животные были разделены на 4 группы, по 10 животных в каждой (1 группа – животные со здоровым нервно-мышечным комплексом (контроль), 2 группа – животные, которым производилась травма седалищного нерва, 3 группа – животные, которым производилась травма седалищного нерва, а затем применялся фонофорез мази «Ируксол» на месте травмы, 4 группа – животные, которым производилась травма седалищного нерва, а затем выключенным прибором производилось механическое воздействие на месте травмы (плацебо контроль). По истечении 14 дней от момента операции, в течение 10 дней животным из 4 группы каждый день производили массажные движения выключенным датчиком прибора, а животным из 3 группы – фонофорез мази «Ируксол» с помощью аппарата портативного ультразвукового УЗТ-1.01 ФАРС, с эффективной интенсивностью ультразвукового излучения (Вт/см^2) – 0,5; время процедуры – 5 минут для каждой поврежденной конечности.

Для диагностики повреждения седалищного нерва крысы использовался неинвазивный способ. Для количественной оценки движений крыс была сконструирована специальная установка. Она представляла собой прозрачный бокс, по которому передвигалась крыса. Для освещения его снизу использовались люминесцентные лампы. Регистрация изображений подошвенной поверхности крыс производилась с помощью видеокамеры. Установка располагалась на подставке, под которой находилась видеокамера, а люминесцентное освещение позволяло зафиксировать точки соприкосновения подошвенной поверхности стопы крысы с нижней пластиной прозрачного бокса. При прохождении крысой одного трека записывалось видео, затем при обработке выделялись снимки, на которых хорошо различимы участки взаимодействия стопы крысы с дном бокса. Использовались отдельные изображения оперирован-

ных и неоперированных лап, они были загружены на персональный компьютер, где при помощи коммерческого программного обеспечения в оцифрованных отпечатках измерялись различные переменные с помощью инструментов измерения в программе Paint. NET, версия 3.5.11. Измеряли следующие параметры: ширина стопы (расстояние между 1 и 5 пальцами), промежуточная ширина стопы (расстояние между 2 и 4 пальцами) – ITS, длина стопы (расстояние между концом среднего пальца и пяткой) – PL [5]. Измерения проводились у здоровых животных до оперативного вмешательства, на вторые сутки после травмы и после лечения (спустя 10 дней после травмы). Эти параметры изменялись при повреждении седалищного нерва и в процессе его репарации. На 25-е сутки животные выводились из эксперимента путем передозировки наркоза, вскрывалась область проекции седалищного нерва и макроскопически оценивалась выраженность патологических изменений в месте травмы нерва. Все полученные данные подверглись статистической обработке с определением уровня дисперсии, в зависимости от уровня показателей оценивали достоверность по Манну – Уитни либо по Стьюденту. Достоверными считались значения, где $p \leq 0,05$

Результаты исследования и их обсуждение

По данным гистологического исследования, среднее значение толщины периневрия в группе № 2 составило $59,21 \pm 5,2$, что в 3,9 раза больше, чем в группе № 1. Применение препарата «Ируксол» с включенным фонофорезом ($35,94 \pm 0,74$), значительно уменьшило толщину периневрия по сравнению с группой № 2 (в 1,7 раза). Отличия можно считать достоверными, т.к. $p < 0,001$. В группе № 4 ($58,4 \pm 6,81$) отмечается незначительная тенденция к уменьшению толщины периневрия по сравнению с группой № 2.

В таблице представлены данные о количестве различных клеток инфильтрата по данным гистологического исследования в 3 опытных группах.

Количество клеток инфильтрата в препаратах разных групп

Клетки	Группа № 2 ($M \pm m$)	Группа № 3 ($M \pm m$)	Группа № 4 ($M \pm m$)	p1	p2	p3
Лимфоциты	$9,9 \pm 1,4$	$4,65 \pm 0,39$	$6,7 \pm 2,1$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Нейтрофилы	$4,2 \pm 1,6$	$0,46 \pm 0,13$	$3,1 \pm 0,56$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Моноциты	$0,9 \pm 0,6$	$0,15 \pm 0,07$	$0,6 \pm 0,23$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Фибробласты	$8,0 \pm 2,1$	$6 \pm 0,45$	$7,8 \pm 1,8$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Фиброциты	$8,5 \pm 1,2$	$7,77 \pm 0,07$	$7,9 \pm 1,9$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечания:

- p1 – достоверность отличий средних величин серии № 2 по отношению к серии № 3;
p2 – достоверность отличий средних величин серии № 2 по отношению к серии № 4;
p3 – достоверность отличий средних величин серии № 3 к серии № 4.

Были проанализированы следующие параметры: ширина стопы (расстояние между 1 и 5 пальцами) – TS, промежуточная ши-

рина стопы (расстояние между 2 и 4 пальцами) – ITS, длина стопы (расстояние между концом среднего пальца и пяткой) – PL.

Данные параметры измерялись у животных до операции, на вторые сутки после операции и после лечения (спустя 10 дней после операции). По результатам измерений в условиях моделирования травмы происходит резко выраженное уменьшение всех показателей (среднее значение TS – $11,9 \pm 6,6$ мм ($p < 0,001$), ITS – $9,7 \pm 4,2$ мм ($p < 0,001$), PL $40,7 \pm 4,7$ мм ($p < 0,001$)). Спустя 10 суток после лечения «Ируксолом» посредством фонофореза среднее значение TS стало $20,4 \pm 6$ мм ($p < 0,05$), ITS – $14,9 \pm 2$ мм ($p < 0,001$), а PL $50 \pm 2,3$ мм ($p < 0,001$), значения приближаются к значениям группы № 1, что говорит о восстановлении проводимости нервной ткани. В группе животных № 4 средние значения TS – $19,1 \pm 4,3$ мм ($p < 0,001$), ITS – $12,8 \pm 2,5$ мм ($p < 0,001$), PL – $42,9 \pm 4,3$ мм ($p < 0,001$), это выше показателей серии № 2, но не достигают значений группы животных № 3, что позволяет говорить о благотворном влиянии механического воздействия в виде массажных движений на восстановление функции конечности.

Выводы

1. Результаты гистологического исследования биоптатов из зоны эксперимента убедительно доказывают эффективность использования мази «Ируксол» с целью лечения рубцовой компрессии нервов (в серии № 3 количество лимфоцитов в 2,1 раза меньше, чем в серии № 2, количество нейтрофилов – в 9,1 раза ($p > 0,05$), количество макрофагов – в 6 раз ($p < 0,05$), количество фибробластов – в 1,3 раза ($p < 0,05$), количество фиброцитов – в 1,1 раза ($p < 0,05$), а по сравнению с серией № 4 количество лимфоцитов уменьшилось в 1,4 раза ($p < 0,05$), количество нейтрофилов – в 6,7 раз ($p > 0,05$), количество макрофагов – в 4 раза ($p < 0,05$), количество фибробластов – в 1,3 раза ($p < 0,05$), количество фиброцитов – в 1,1 раза ($p < 0,05$)).

2. При макроскопическом исследовании в серии с применением мази отмечаются вялые грануляции, сквозь которые виден седалищный нерв, в отличие от серий, в которых не производили лечение (плотная соединительная ткань, седалищный нерв сквозь нее не визуализируется); по данным микроскопии отмечается более рыхлая организация новообразованной соединительной ткани в серии с применением фонофореза с «Ируксолом».

3. Результаты физиологического исследования показывают восстановление функции нижней конечности крысы после применения серии процедур фонофореза с препаратом «Ируксол» (в серии

№ 3 значение параметров TS увеличилось в 1,7 раза по сравнению с серией № 2 ($p \leq 0,01$), и в 1,1 раза по сравнению с серией № 4 ($p \leq 0,01$), значение ITS увеличилось в 1,6 раза по сравнению с серией № 2 ($p > 0,05$), что позволяет говорить о тенденции к увеличению данного параметра, и в 1,1 раза по сравнению с серией № 4 ($p \leq 0,01$), а значение PL увеличилось в 1,2 раза по сравнению с серией № 2 ($p < 0,05$) и в 1,5 раза по сравнению с серией № 4 ($p \leq 0,01$), все эти данные позволяют сделать вывод о снижении функционального дефицита при использовании фонофореза с «Ируксолом» для лечения рубцовой компрессии седалищного нерва крысы.

Список литературы

1. Алексеева Е.Б. Регенерация седалищного нерва крысы после кратковременного дозированного вытяжения его центрального отрезка: автореферат дис. ... канд. биол. наук. – Саранск 2003. – С. 34–36.
2. Гайдар Б.В. Практическая нейрохирургия. – СПб.: Гиппократ, 2002. – С. 245–258.
3. Липатов В.А. Методические рекомендации для студентов по выполнению хирургических экспериментальных исследований на животных. – Курск: Изд-во КГМУ. – 92 с.
4. Чехонацкий А.А. Диагностика и комплексное лечение поражений седалищного нерва при переломах вертлужной впадины: дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1996. – 154 с.
5. Xander Smit. Struggle at the site of nerve injury: A rat sciatic nerve study on fundamental problems of peripheral nerve injury. ISBN-13: 978-90-9020531-1 2006 X. Smit, Rotterdam, The Netherlands.

References

1. Alekseeva E.B. Regeneratsia sedalishchnogo nerva krysy posle kratkovremennogo dozirovannogo vytyazheniya ego tsentralnogo otrezka [Regeneration of rat sciatic nerve after a short dosed stretching its central segment]. Saransk, 2003.
2. Gaydar B.V. Prakticheskaya neyrokhirurgiya [Practical neurosurgery]. St. Petersburg, 2002.
3. Lipatov V.A. Metodicheskie rekomendatsii dlya studentov po vypolneniyu khirurgicheskikh eksperimentalnykh issledovaniy na zhivotnykh [Guidelines for students to implement surgical experiments on animals]. Kursk, 2011.
4. Chekhonatskii A.A. Diagnostika i kompleksnoe lechenie porazhenii sedalishchnogo nerva pri perelomakh vertluzhnoi vpadiny [Diagnosis and treatment of complex lesions of the sciatic nerve in acetabular fractures]. Saratov, 1996.
5. Xander Smit Struggle at the site of nerve injury: A rat sciatic nerve study on fundamental problems of peripheral nerve injury. ISBN-13: 978-90-9020531-1 © 2006 X. Smit, Rotterdam, The Netherlands.

Рецензенты:

Иванов А.В., д.м.н., профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск;

Ляшев Ю.Д., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.

УДК 616-092.6:616-01/09

СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ И ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА

¹Конюченко Е.А., ¹Ульянов В.Ю., ¹Пучиньян Д.М., ¹Норкин И.А., ²Дроздова Г.А.¹ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России, Саратов, e-mail: v.u.ulyanov@gmail.com;²ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, e-mail: g-drozdova@yandex.ru

Исследование посвящено изучению механизмов пато- и саногенеза травматической болезни спинного мозга. Методом твердофазного иммуноферментного анализа на 1-4-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки определено содержание нейроспецифических белков (фосфорилированного нейрофиламента-H, антител к миелин-ассоциированному гликопротеину, основного белка миелина, цилиарного нейротрофического фактора, нейротрофина-3, нейротрофина-4/5), а также про- (TNF α , IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в сыворотке крови у 40 пациентов с осложненными травматическими повреждениями шейного отдела позвоночника. Установлено, что процессы ремоделирования спинного мозга в остром и раннем периодах травматической болезни характеризуются комбинацией механизмов альтерации и регенерации нервной ткани, направленность и выраженность которых определяется появлением разного характера и силы корреляций между содержанием нейроспецифических белков, про- и противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: спинной мозг, травматическая болезнь, патогенез, плазматические нейроспецифические белки, цитокины, иммуноферментный анализ

COMPARATIVE ANALYSIS OF CONTENT NEUROSPECIFIC PROTEINS AND CYTOKINES IN SERUM OF THE PATIENTS IN THE ACUTE AND EARLY PERIODS TRAUMATIC SPINAL CORD DISEASES

¹Konyuchenko E.A., ¹Ulyanov V.Y., ¹Puchinyan D.M., ¹Norkin I.A., ²Drozdova G.A.¹FGBU «SarNIITO» Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: v.u.ulyanov@gmail.com;²FGBOU VPO «Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: g-drozdova@yandex.ru

Study investigates the mechanisms of pathogenesis and sanogenesis traumatic spinal cord disease. Examined by solid immunoassay the content 1-4th, 7th, 14th, 21th and 30th days of plasmatic neurospecific proteins (phosphorylated neurofilament-H, antibodies to glycoprotein myelinassociated, myelin basic protein, ciliary neurotrophic factor, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5), pro- (TNF α , IL-1 β , IL-6) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in the serum of 40 patients with complicated traumatic injuries of the cervical spine. Found that the remodeling of the spinal cord in acute and early periods of traumatic disease characterized by a combination of mechanisms of alteration and nerve regeneration, direction and intensity of which is determined by the appearance of a different nature and strength of the correlations between the content neurospecific proteins, pro-and anti-inflammatory cytokines.

Keywords: spinal cord, traumatic disease, pathogenesis, plasmatic neurospecific proteins, cytokines, enzyme immunoassay

Основу неспецифической реакции организма на травматическое повреждение вещества спинного мозга составляет инициация экспрессии различных цитокинов, определяющих направленность и интенсивность тканевого метаболизма, активацию механизмов апоптоза, выраженность локальной и системной воспалительной реакции, формирование и регуляцию иммунного ответа, а также состоятельность процессов ремоделирования поврежденной нервной ткани. Данные процессы реализуются за счет аутокринных, паракринных, эндокринных гуморальных межклеточных и межсистемных взаимодействий интерлейкинов, факторов некроза опухолей, хемокинов, интерферонов, колониестимулирующих и ростовых факторов, которые определяют функциональную активность отдельных клеток (нейронов, астроцитов

ной глии) в зоне, окружающей первичный травматический очаг, их способность к пролиферации и дифференцировке, а также выживаемость или программируемую гибель. Эти факторы определяют конечный объем повреждения спинного мозга и возможность последующей внутриклеточной регенерации выживших нейронов или интенсивность неонейрогенеза [1, 3, 8].

Острый период травматической болезни спинного мозга характеризуется гиперпродукцией как паренхиматозной микроглии, локализованной вдоль участка повреждения, так и провоспалительных цитокинов, за которой следует выработка различных подсемейств нейроспецифических белков – нейротрофинов, цилиарных нейротрофических факторов, нейропозитивных цитокинов и других факторов роста нервной ткани. Так, интерлейкины IL-1 β , IL-6, индуцируя

астроцитами экспрессию факторов роста нервов, цилиарного нейротрофического фактора, способствуют внутриклеточной регенерации нервной ткани. Представители суперсемейства факторов некроза опухоли регулируют ремиелинизацию аксонов посредством активации специфических высокоаффинных мембраносвязанных или растворимых рецепторов [2, 5, 10].

Активация провоспалительных цитокинов в остром периоде травматической болезни спинного мозга также сопровождается одновременным увеличением синтеза их антагонистов – противовоспалительных интерлейкинов 4, 10, которые способствуют выживанию нейронов и глии в зоне так называемой «пенумбры» за счет ингибирования локальной (органной) воспалительной реакции и инициации продукции факторов роста нервной ткани [4, 6].

Патогенетически значимый цитокиновый дисбаланс, развивающийся при травматической болезни спинного мозга, ведет к ее прогрессированию за счет формирования множества новых «цитокиновых каскадов», определяющих амплификацию и пролонгирование эффектов цитокинов и включение так называемых «порочных кругов», ведущих к возникновению множественной органной дисфункции/недостаточности и системных осложнений [7, 9].

В этой связи определение корреляционных взаимоотношений содержания плазматических нейроспецифических белков и цитокинов у больных с осложненными повреждениями позвоночника позволяет вскрыть новые механизмы пато- и саногенеза травматической болезни спинного мозга.

Цель – на основании сопоставительного анализа содержания нейроспецифических белков, про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника выявить новые и значимые в пато- и саногенезе корреляции, характеризующие ремоделирование нервной ткани в посттравматическом периоде.

Материал и методы исследования

Объектом исследования явились 40 пациентов обоего пола в возрасте $24 \pm 7,5$ лет с осложненными травматическими повреждениями шейного отдела позвоночника, находившихся в клинике нейрохирургии ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России в период с 2011 по 2013 гг. Все пациенты поступили в стационар в течение 1-4 суток с момента получения травмы и были сопоставимы по механизму повреждений и степени выраженности неврологического дефицита (класс А, В по шкале Frankel). Контрольную группу составили 40 условно здоровых лиц, также сопоставимых по полу и возрасту.

В обеих группах обследованных в утренние часы и натощак при пункции локтевой вены осуществля-

ли взятие проб крови в объеме 5 мл. Кровь оставляли для свертывания при комнатной температуре, центрифугировали при 2000 оборотах/мин в течение 10 минут для получения сыворотки. Методом иммуноферментного анализа изучали количественное содержание в сыворотке крови нейроспецифических белков – фосфорилированного нейрофиламента-Н (pNF-H, пг/мл), антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (anti-MAG, титр антител) (Buhlmann, Switzerland), основного белка миелина (MBP, нг/мл) (BioVendor, Czech Republic), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF, пг/мл) (R and D Systems USA and Canada), нейротрофина-3 (NT-3, пг/мл), нейротрофина-4/5 (NT-4, пг/мл) (Ray Bio Human) и цитокинов – фактора некроза опухоли (TNF α , пг/мл), интерлейкина 1 β (IL-1 β , пг/мл), интерлейкина 6 (IL-6, пг/мл), интерлейкина 4 (IL-4, пг/мл), интерлейкина 10 (IL-10, пг/мл) (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, РФ). Исследования нейроспецифических белков и цитокинов в сыворотке крови в исследуемой группе осуществляли на 1-4-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки с момента получения травмы, в контрольной группе – однократно.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS 20 Statistics. Проверяли гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро – Уилкса). Большинство наших данных не соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовали непараметрические критерии (U-критерий Манна – Уитни). Сопоставительный анализ статистически значимых показателей проводили с помощью определения коэффициента корреляции рангов Спирмена (R). Рассчитывали показатель достоверности (p), который определяли как статистически значимый при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника в остром и раннем периодах травматической болезни нами были выявлены отдельные статистически достоверные корреляции между содержанием в сыворотке крови нейроспецифических белков – маркеров альтерации нервной ткани и цитокинов (табл. 1).

Сопоставительный анализ уровня pNF-H на 1–4-е сутки с момента получения травмы свидетельствовал о наличии сильной положительной корреляции с концентрациями TNF α ($p < 0,05$) и IL-4 ($p < 0,05$). На 7-е сутки уровень pNF-H со средней силой положительно коррелировал с IL-1 β ($p < 0,05$). На 14-е сутки фиксировали появление средней силы положительной связи между содержанием pNF-H и TNF α ($p < 0,05$), IL-1 β ($p < 0,05$). На 21-е сутки обнаруживали средней силы положительные корреляции pNF-H с IL-6 ($p < 0,05$) и IL-10 ($p < 0,05$). На 30-е сутки была выявлена средней силы положительная связь между концентрациями pNF-H и IL-10 ($p < 0,05$).

Изучение взаимосвязи между титром анти-MAG и содержанием цитокинов

свидетельствовало о появлении на 7-е сутки после травмы положительной средней силы корреляции анти-MAG с TNF α ($p < 0,05$), которая также сохранялась на 14-е ($p < 0,05$) и 21-е сутки ($p < 0,05$). Положительная средней силы корреляция обнаруживалась между анти-MAG и IL-1 β на 14-е ($p < 0,05$) и 21-е сутки

($p < 0,05$), сила которой становилась слабой к 30-м суткам с момента травмы ($p < 0,05$). На 21-е ($p < 0,05$) и 30-е сутки ($p < 0,05$) возникала сильная положительная связь между концентрациями анти-MAG и IL-6, а также слабая положительная корреляция между анти-MAG и IL-4 ($p < 0,05$).

Таблица 1

Корреляции маркеров альтерации нервной ткани и провоспалительных цитокинов при травматической болезни спинного мозга

Нейроспецифический белок	1–4 сутки		7 сутки		14 сутки		21 сутки		30 сутки	
	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p
pNF-H	TNF α	+0,73	IL-1 β	+0,36	TNF α	+0,44	IL-6	–0,37	IL-10	+0,67
	IL-1 β	+0,71	TNF α ,	$p > 0,05$	IL-1 β	+0,58	IL-10	+0,43	TNF α ,	$p > 0,05$
	IL-4, 6, 10	$p > 0,05$	IL-4, 6, 10		IL-4, 6, 10	$p > 0,05$	TNF α , IL-1 β , 4	$p > 0,05$	IL-1 β , 4, 6	
анти-MAG	TNF α , IL-1 β , 4, 6, 10	$p > 0,05$	TNF α	+0,40	TNF α	+0,53	TNF α	+0,69	IL-1 β	+0,33
			IL-1 β , 4, 6, 10	$p > 0,05$	IL-1 β	+0,48	IL-1 β	+0,67	IL-6	+0,79
					IL-4, 6, 10	$p > 0,05$	IL-6	+0,73	IL-4	+0,33
							IL-4	+0,28	TNF α ,	$p > 0,05$
MBP	TNF α	+0,52	TNF α	+0,58	IL-6	–0,27	IL-6	–0,50	IL-6	–0,59
	IL-1 β	+0,23	IL-1 β	+0,31	IL-4	+0,37	IL-4	+0,58	IL-4	+0,44
	IL-4	+0,29	IL-4, 6, 10	$p > 0,05$	TNF α ,	$p > 0,05$	IL-10	+0,63	IL-10	+0,42
	IL-10	+0,31			IL-1 β , 10		TNF α ,	$p > 0,05$	TNF α ,	$p > 0,05$
	IL-6	$p > 0,05$					IL-1 β		IL-1 β	

Примечание: «+» – положительная корреляция; «–» – отрицательная корреляция.

Анализ корреляций содержания MBP показал наличие на 1-4-е сутки положительных средней силы связи с TNF α ($p < 0,05$) и IL-10 ($p < 0,05$), слабой силы – с IL-1 β ($p < 0,05$) и IL-4 ($p < 0,05$). На 7-е сутки уровень MBP слабо положительно коррелировал с TNF α ($p < 0,05$) и IL-1 β ($p < 0,05$). На 14-е сутки появилась слабая отрицательная корреляция MBP и IL-6 ($p < 0,05$) и средняя положительная – с IL-4 ($p < 0,05$). На 21-е сутки после травмы отмечали появление средней силы отрицательной связи между содержанием MBP и IL-6 и средней силы положительной связи с IL-4 и IL-10 ($p < 0,05$), которые сохранялись и на 30-е сутки ($p < 0,05$).

Изучение у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника острый и ранний периоды травматической болезни содержания нейроспецифических белков – маркеров регенерации нервной ткани и цитокинов также позволило нам выявить отдельные значимые взаимосвязи между ними (табл. 2).

Корреляционный анализ содержания CNTF в сыворотке крови на 1–4-е сутки после получения травмы свидетельствовал о возникновении слабой положительной связи с IL-4 ($p < 0,05$) и средней положительной – с IL-10 ($p < 0,05$). В этот же период отмечали образование положительной корреляции: сильной – с TNF α ($p < 0,05$), средней – с IL-6 ($p < 0,05$) и слабой – с IL-1 β ($p < 0,05$). На 7-е сутки корреляции CNTF с TNF α становились слабыми ($p < 0,05$), однако характер связей не изменялся. 14-е сутки после травмы характеризовались появлением средней положительной связи содержания CNTF с IL-4 ($p < 0,05$) и IL-10 ($p < 0,05$). В эти же сроки фиксировали средней силы положительную корреляцию исследуемого показателя с TNF α ($p < 0,05$) и IL-1 β ($p < 0,05$) и слабую – с IL-6 ($p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи NT-3 с уровнями цитокинов обнаруживал на 1–4-е сутки сильную положительную корреляцию NT-3 с IL-4 ($p < 0,05$), IL-10 ($p < 0,05$).

На 7-е сутки содержание NT-3 со средней силой положительно коррелировало с IL-4 ($p < 0,05$) и IL-10 ($p < 0,05$). На 14-е сутки посттравматический период характеризовался появлением множества положительных корреляций, а имен-

но сильной с IL-4 ($p < 0,05$), средней силы – с IL-1 β , 6 и 10 ($p < 0,05$) и слабой – с TNF α ($p < 0,05$). На 21-е и 30-е сутки концентрация NT-3 со средней силой положительно коррелировала с уровнем IL-10 ($p < 0,05$).

Таблица 2

Корреляции маркеров регенерации нервной ткани и противовоспалительных цитокинов при травматической болезни спинного мозга

Нейроспецифический белок	1–4 сутки		7 сутки		14 сутки		21 сутки		30 сутки	
	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p	Цитокин	R, p
CNTF	IL-4	+0,25	IL-4	+0,27	IL-4	+0,34	IL-4	+0,23	IL-4, 10, TNFα, IL-1β, 6	p > 0,05
	IL-10	+0,30	TNFα	+0,33	IL-10	+0,37	IL-10, TNFα, IL-1β, 6	p > 0,05		
	TNFα	+0,71	IL-1β, 6, 10	p > 0,05	TNFα	+0,39				
	IL-1β	+0,19			IL-1β	+0,37				
	IL-6	+0,34			IL-6	+0,25				
NT-3	IL-4	+0,73	IL-4	+0,47	IL-4	+0,72	IL-10	+0,62	IL-10	+0,59
	IL-10	+0,72	IL-10	+0,57	IL-10	+0,46	IL-4, TNFα, IL-1β, 6	p > 0,05	IL-4, TNFα, IL-1β, 6	p > 0,05
	IL-1β	+0,44	TNFα, IL-1β, 6	p > 0,05	TNFα	+0,29				
	TNFα, IL-6	p > 0,05			IL-1β	+0,47				
					IL-6	+0,31				
NT-4	IL-10	+0,38	IL-4, 6, 10	p > 0,05	IL-4, 6, 10, TNFα, IL-1β	p > 0,05	IL-4, 6, 10, TNFα, IL-1β	p > 0,05	IL-4, 10, 6, TNFα, IL-1β	p > 0,05
	TNFα, IL-1β, 4, 6	p > 0,05	TNFα, IL-1β	p > 0,05						

Примечание. «+» – положительная корреляция; «-» – отрицательная корреляция.

Исследование взаимосвязи NT-4 показало лишь формирование положительной корреляции средней силы на 1–4-е сутки с IL-10 ($p < 0,05$). В остальные сроки наблюдения статистически достоверных корреляций NT-4 с цитокинами выявлено не было.

Согласно современным представлениям, процессы ремоделирования спинного мозга в посттравматическом периоде характеризуются усилением экспрессии разнообразных нейроспецифических белков и цитокинов, которые оказывают стимулирующее или угнетающее влияние на структуру и функционирование вторично поврежденных нейронов и клеток глии. При этом формируются новые временные регулирующие рецептор-опосредованные взаимодействия различных цитокинов, изучение хронометража которых позволяет оценивать преобладание в каждый момент времени механизмов альтерации или регенерации нервной ткани, что определяет возможности ее ремоделирования в посттравматическом периоде [1, 3].

Проведенный сопоставительный анализ содержания иммунологических маркеров ремоделирования нервной ткани и цитокинового профиля в сыворотке крови показал наличие отдельных разного характера и силы корреляций между ними.

В условиях альтерации нервной ткани в сроки с 1-х по 14-е сутки после травмы нами было обнаружено инициирующее влияние высвобождаемых в системный кровоток pNF-H и MBP на продукцию макрофагальной нейроглией TNF α . Это, по нашему мнению, может быть обусловлено массовой гибелью нейронов при первичном повреждении вещества спинного мозга, фрагменты и содержимое которых, в том числе и высвобождаемые в системный кровоток цитоплазматические нейроспецифические белки, вызывают гиперцитокинемию. Развитию последней также способствует миграция моноклеаров в очаг повреждения и продукция ими свободных радикалов (миелопероксидазы, пероксинитрита) и хемокинов, активирующих нейроны и глиocyты

на синтез цитокинов. Обнаруженная нами возрастающая корреляция рNF- κ B с уровнем IL-1 β в сроки с 7-х по 14-е сутки с момента травмы, вероятно, связана с участием IL-1 β в рекрутинге клеток иммунной системы и реализации через активацию нейтрофилов вторичного иммуно-воспалительного ответа. Появление отрицательных корреляций на 21–30-е сутки между рNF- κ B, MBP и IL-6 может свидетельствовать о дальнейшей инициации «цитокинового» каскада, направленного на процессы ремиелинизации поврежденных аксонов. Появление положительных корреляций между содержанием анти-MAG и TNF α , IL-1 β , усиливающихся к 21-м суткам после получения травмы, может отражать степень выраженности повреждения вещества спинного мозга, обусловленную прогрессией локальной (органной) воспалительной реакции демиелинизацией нервных волокон. Полученные нами сведения согласуются с данными [3, 9] об инициации продукции цитокинов клетками макрофагальной нейтрофилии под влиянием цитоплазматических нейроспецифических белков, высвобождающихся при повреждении клеточных мембран нейронов.

Наряду с описанными корреляциями концентраций нейроспецифических белков и провоспалительных цитокинов, начиная с 21-х суток посттравматического периода, нами были обнаружены положительные взаимосвязи с противовоспалительными IL-4, 10, что мы считаем связанным с их регулирующим влиянием на выработку нейротрофических факторов, патофизиологический эффект которых направлен на повышение выживаемости сохранившихся нейронов в зоне вторичного повреждения спинного мозга. Аналогичные сведения приводятся в работах [6, 7], отражающих полифункциональные регулирующие влияния отдельных цитокинов на факторы роста нервов.

Процесс регенерации нервной ткани характеризовался двухфазными корреляциями между содержанием CNTF и уровнями про- и противовоспалительных цитокинов. Так, была зафиксирована положительная корреляция с провоспалительными цитокинами на 1–4-е и 14-е сутки. Это мы связываем с выработкой клетками макрофагальной нейтрофилии TNF α , IL-1 β и 6, которые потенцируют выработку астроцитами CNTF, максимально необходимого для восстановления поврежденных нейронов спинного мозга в условиях возникновения первичного и прогрессирования вторичного повреждения. Решающая роль TNF α , IL-1 β и 6 в иницировании процессов ремиелинизации поврежденных нервных волокон описана в работе [3]. Аналогичное двухфазное по-

явление на 1–4-е и 14-е сутки положительных корреляций CNTF с противовоспалительными IL-4, 10 обусловлено, по нашему мнению, с ограничением выраженности локальной воспалительной реакции, что создает оптимальные условия для выживания нейронов в зоне «пенумбры» в периоды наиболее агрессивного воздействия на них, в том числе – провоспалительных цитокинов. Однако низкие уровни содержания противовоспалительных цитокинов, а также слабые и средней силы их корреляции с CNTF отражают относительную недостаточность ограничивающих воспаление механизмов, что делает весьма затруднительными возможности внутриклеточной регенерации нейронов. Обнаруженные нами сильные и средние положительные корреляции уровней NT-3 с IL-10 во все сроки наблюдения свидетельствуют о комплексных трофных эффектах на нервную ткань. Появление слабой и средней силы положительных связей с отдельными провоспалительными цитокинами в сроки с 1-х по 14-е сутки по данным [2, 10] может быть связано с инициацией ремиелинизации поврежденных аксонов.

Выводы

1. Процессы ремоделирования спинного мозга в остром и раннем посттравматическом периодах определяются комбинацией механизмов альтерации и регенерации нервной ткани, направленность и выраженность которых характеризуется динамическими изменениями соотношений нейроспецифических белков и цитокинов в сыворотке крови.

2. Содержание нейроспецифических белков в сыворотке крови при альтерации нервной ткани характеризуется преимущественным появлением отдельных преимущественно положительных корреляций с провоспалительными цитокинами; при регенерации – с противовоспалительными.

Список литературы

1. Болевич С.Б., Войнов В.А. Молекулярные механизмы в патологии человека: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 208 с.
2. Борщенко И.А. Некоторые аспекты патофизиологии травматического повреждения и регенерации спинного мозга // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2000. – № 2. – С. 28–31.
3. Бэр М. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия / Под ред. М. Бэра; пер. с англ.; под ред. В.П. Зыкова, П.Р. Камчатного. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 429 с.
4. Гранди Д., Суэйн Э. Травма спинного мозга: пер. с англ. П.В. Дорошенко, Б.Л. Лихтермана, А.В. Рылова / под ред. И.Н. Шевелева. – М.: БИНОМ, 2008. – 124 с.
5. Долгих Т.И., Савалкин В.И., Меньшикова И.В. Диагностическое и прогностическое значение определения

TNF- α , IL-8 и IL-6 у больных с микоплазменными пневмониями // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4–5. – С. 519–522.

6. Одинак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. – СПб.: Наука, 2005. – 157 с.

7. Одинак М.М., Цыган Н.В. Механизмы повреждения и регенерации нейронов при травме спинного мозга (состояние проблемы) // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2003. – № 2. – С. 97–103.

8. Черных Е.Р. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммуно-терапевтических воздействий при лечении сепсиса // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 415–429.

9. Чехонин В.П., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б. Моноклональные антитела к нейроспецифическим белкам. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2007. – 344 с.

10. Hayashi M., Ueyama T., Nemoto K. Sequential mRNA expression for immediate early genes, cytokines, and neurotrophins in spinal cord injury // J. Neurotrauma. – 2000. – Vol. 17, № 3. – P. 203–218.

M. Bjera; per. s angl.; pod red. V.P. Zykova, P.R. Kamchatnogo. Moscow: BINOM. Laboratorija znanij, 2011. 429 p.

4. Grandi D., Sujejn Je. Travma spinnogo mozga (Spinal Cord Injury) / Per. s angl. P.V. Doroshenko, B.L. Lihtermann, A.V. Rylova / Pod red. I.N. Sheveleva. Moscow: BINOM, 2008. 124 p.

5. Dolgih T.I., Sovalkin V.I., Men'shchikova I.V. Med. Immunologija, 2007, t. 9, no. 4–5, pp. 519–522.

6. Odnak M.M., Cygan N.V. Faktory rosta nervnoy tkani v tsentral'noy nervnoy sisteme (Nerve growth factors in the central nervous system). St. Petersburg: Nauka, 2005. 157 p.

7. Odnak M.M., Cygan N.V. Vestn. Ros. voen.-med. akad., 2003, no. 2, pp. 97–103.

8. Chernyh E.R. Med.immunologija, 2001, t. 3, no. 3, pp. 415–429.

9. Chekhonin V.P., Gurina O.I., Dmitrieva T.B. Monoklonal'nye antitela k neyrospeetsificheskim belkam (Monoclonal antibodies to neurospecific proteins). Moscow: «Medicina», 2007. 344 p.

10. Hayashi M., Ueyama T., Nemoto K. J. Neurotrauma, 2000, vol. 17, no.3, pp. 203–218.

References

1. Bolevich S.B., Vojnov V.A.. Molekuljarnye mehanizmy v patologii cheloveka: Rukovodstvo dlja vrachej (Molecular mechanisms in human pathology: a guide for doctors). Moscow: «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2012. 208 p.

2. Borshhenko I.A. Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko, 2000, no.2, pp. 28–31.

3. Bjer M. Nejiroprotekcija: modeli, mehanizmy, terapija (Neuroprotection: models, mechanisms, therapy) / Pod red.

Рецензенты:

Слободской А.Б., д.м.н., профессор, заведующий отделением ортопедии ГУЗ «ОКБ», г. Саратов;

Щуковский В.В., д.м.н., профессор, ГУЗ «Перинатальный центр», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.

УДК 616.831-005.1:616-005.4(470.345)

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ

Кузнецова Т.Ю.*ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»,
Саранск, e-mail: tanja_kuznecova_@mail.ru*

Проведено изучение генетических особенностей ишемического инсульта у 125 пациентов Мордовского Регионального сосудистого центра – представителей различных этнических групп, проживающих на территории Республики Мордовия – русских и мордвы-эрзя. Исследование основано на результатах наблюдений 65 больных-эрзя и 58 русских больных. Выявлено достоверное преобладание носителей патологической аллели С Т1565С гена GPIIa (rs5918) поверхностного рецептора тромбоцитов среди больных с ишемическим инсультом в группе больных-эрзя по сравнению с группой русских больных и патологической аллели Т G894Т гена эндотелиальной NO-синтазы eNOS (rs1799983) в группе русских больных по сравнению с группой больных-эрзя. Таким образом, подтверждена прямая взаимосвязь этнических и генетических особенностей популяции.

Ключевые слова: ишемический инсульт, полиморфизм генов, патологическая аллель

GENETIC FEATURES OF THE ISCHEMIC STROKE IN VARIOUS ETHNIC GROUPS LIVING IN THE TERRITORY OF THE REPUBLIC OF MORDOVIA

Kuznetsova T.Y.*FGBOU VPO «The Mordovian state university of a name of N.P. Ogarev»,
Saransk, e-mail: tanja_kuznecova_@mail.ru*

Studying of genetic features of an ischemic stroke at 125 patients of the Mordovian Regional vascular center – representatives of various ethnic groups living in the territory of the Republic of Mordovia – Russians and mordvy-erzi is carried out. Research is based on results of supervision of 65 patients – Erzyans and 58 Russians of patients. Reliable prevalence of carriers of a pathological allele of C T1565C of a gene of GPIIa (rs5918) of a superficial receptor of platelets among patients with an ischemic stroke in group of patients Erzyans in comparison with group of the Russian patients and a pathological allele of T of G894T of a gene endothelialny NO синтазы eNOS (rs1799983) in group of the Russian patients in comparison with group of patients – Erzyans is revealed. Thus, the direct interrelation of ethnic and genetic features of population is confirmed.

Keywords: ischemic stroke, polymorphism of genes, pathological allele

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) наряду с ишемической болезнью сердца по-прежнему занимают одно из главных мест в структуре общей смертности [2], могут приводить к стойким нарушениям жизнедеятельности и инвалидизации больных, являющихся одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем во всем мире, все чаще поражая трудоспособное население. Поэтому всё большее значение придается первичной профилактике заболеваний, направленной на выявление лиц с высоким риском развития инфаркта мозга. Для проведения превентивных мероприятий важно понимание как патогенетических, так и этиологических аспектов заболеваний. Достаточно широко исследованы многие модифицируемые (артериальное давление, уровень глюкозы крови, дислипидемии, малоподвижный образ жизни, курение, алкоголь, нарушения питания и многие другие) и немодифицируемые факторы риска развития инсульта (пол, возраст) [3]. Кроме того, в последние годы проводится все больше исследований, посвященных изучению эт-

нической и генетической предрасположенности к развитию инсультов. Так, на семейное накопление церебрально-васкулярной патологии первым обратил внимание С.Н. Давиденков, что было подтверждено генеалогическими исследованиями и результатами близнецового анализа [5].

NO-синтаза определяет формирование чувствительности ткани мозга к ишемии. Как важный фактор риска развития инсультов в популяциях англичан и китайцев рассматривается аллель 4a полиморфизма гена eNOS 4a/4b. Связь между генотипом -786T/T и -922A/A и риском развития инфаркта мозга определяется у афроамериканцев. В других работах связи между описанными полиморфизмами и инсультом не выявлено, что может объясняться тем, что в различных этнических группах имеется изменчивость генотипов [6, 7], поэтому в данной работе представляло интерес изучение полиморфизма G894T гена эндотелиальной NO-синтазы eNOS (rs1799983).

Тромбоз брахиоцефальных артерий является одной из основных причин

в формировании инфаркта мозга [4]. В работе Касаповой Е.Н. показана связь сердечно-сосудистых заболеваний у больных с дислипидемиями с носительством аллеля PLA2 гена GPIIa [1]. С этой точки зрения представляется актуальным изучение полиморфизма T1565C гена GPIIa (rs5918) поверхностного рецептора тромбоцитов.

Цель исследования – изучение генетических аспектов ишемического инсульта у пациентов – представителей различных этнических групп, проживающих на территории Республики Мордовия – русских и мордвы-эрзи.

Материалы и методы исследования

Учитывая то, что одним из основных немодифицируемых факторов риска развития ишемического инсульта (ИИ) считается этническая принадлежность, в настоящее исследование были включены представители двух этнических групп – русских и мордвы-эрзи, проживающих на территории Республики Мордовия. Исследование основано на результатах наблюдений 125 пациентов, перенесших ишемический инсульт, прошедших курс обследования и лечения в условиях Мордовского Регионального сосудистого центра: 65 больных-эрзя (в возрасте от 47 до 80 – средний возраст $61,5 \pm 7,67$ лет), среди них 33 женщины и 32 мужчины, и 58 русских больных (в возрасте от 42 до 77 – средний возраст $61,7 \pm 7,57$ лет), среди них 33 женщины и 28 мужчин. Наличие инфаркта мозга и его локализация устанавливались с помощью компьютерной томографии головного мозга. Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории Научно-технического центра «ДНК-диагностики и геномных исследований»

ГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Детекция вариантов полиморфизма T1565C гена GPIIa (rs5918) поверхностного рецептора тромбоцитов проводилась с помощью анализа на выявление замены аллели Т на аллель С и полиморфизма G894T гена эндотелиальной NO-синтазы eNOS (rs1799983) на выявление замены аллели G на аллель Т. Для проведения данного анализа у всех обследуемых пациентов при их информированном согласии проводился забор 3–5 мл венозной крови в стандартные одноразовые пробирки, содержащие EDTA. Для определения полиморфизма гена использовались выделенные из лимфоцитов периферической крови образцы ДНК. Определение проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе результатов генетического обследования полиморфизмов гена GPIIa выявлено достоверное преобладание носителей патологической аллели С среди больных с ИИ в группе больных-эрзя по сравнению с группой русских больных, кроме того, достоверно чаще в группе больных-эрзя встречается гетерозиготное носительство данного гена.

Распределение частот аллелей и генотипов гена GPIIa у русских и эрзи, больных ИИ, представлено в табл. 1.

Распределение частот аллелей и генотипов гена eNOS у русских и эрзи, больных ИИ, представлено в табл. 2.

Таблица 1

Аллели/генотипы	Больные-эрзя <i>n</i> = 65	Русские больные <i>n</i> = 60	Значение <i>p</i> при сравнении частот
Аллели, число (%)			
T	61 (93,9%)	57 (95%)	*
C	44 (67,7%)	17 (28,3%)	<i>p</i> = 0,0000
Генотипы, число (%)			
T/T	21 (32,3%)	43 (71,7%)	<i>p</i> = 0,0005
T/C	40 (61,5%)	14 (23,3%)	<i>p</i> = 0,0000
C/C	4 (6,2%)	3 (5%)	*

Примечание. * – значение *p* не приводится, т.к. не обнаружено достоверных различий.

Таблица 2

Аллели/генотипы	Больные-эрзя <i>n</i> = 65	Русские больные <i>n</i> = 60	Значение <i>p</i> при сравнении частот
Аллели, число (%)			
G	56 (86,2%)	54 (90%)	*
T	31 (47,7%)	40 (66,7%)	<i>p</i> = 0,0197
Генотипы, число (%)			
G/G	34 (52,3%)	19 (31,7%)	<i>p</i> = 0,0197
G/T	22 (33,85%)	35 (58,3%)	<i>p</i> = 0,0034
T/T	9 (13,85%)	5 (8,3%)	*

Примечание. * – значение *p* не приводится, т.к. не обнаружено достоверных различий.

Таким образом, выявлено достоверное преобладание носителей патологической аллели Т гена eNOS в группе русских больных с ИИ по сравнению с группой больных-эрзя. Кроме того, достоверно чаще в группе русских больных встречается гетерозиготное носительство данного гена. В генотипе больных-эрзя достоверно чаще отсутствует патологическая аллель Т.

Заключение

При анализе результатов генетического обследования полиморфизмов гена GP1IIa выявлено достоверное преобладание носителей патологической аллели С среди больных с ИИ в группе больных-эрзя по сравнению с группой русских больных и преобладание носителей патологической аллели Т гена eNOS в группе русских больных с ИИ по сравнению с группой больных-эрзя.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает необходимость дальнейшего проведения молекулярно-генетических исследований с учетом этнических особенностей популяции.

Список литературы

1. Касапова Е.Н. Распределение аллелей гена GP1IIa среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: автореферат дис. канд. биол. наук. – М., 2007. – 16 с.
2. Сковрцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта // Качество жизни. Медицина. – 2004. – № 4 (7). – С. 10–12.
3. Сковрцова В.И., Стаховская Л.В. Современные подходы к профилактике инсульта // Качество жизни. Медицина. – 2004. – № 4 (7). – С. 20–24.
4. Фаворова О.О., Судомойна М.А., Мартынов М.Ю., Сердюк И.Е., Парфенов М.Г., Никонова А.А., Колесникова Т.И., Ясаманова А.Н., Гусев Е.И. Влияние полиморфизма гена b-фибриногена на показатели тромбоцитарного гомеостаза и уровень фибриногена у больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии (приложение «Инсульт»). – 2008. – № 23. – С. 10–14.
5. Чиньбаев Л.А., Каражанова Л.К., Капакова М.А. Семейная предрасположенность к инсульту // Журнал неврологии и психиатрии (приложение «Инсульт»). – 2009. – № 5. Вып. 2. – С. 27–31.
6. Kullo I.J., Greene M.T., Boerwinkle E. et al. Association of polymorphisms in NOS3 with the ankle-brachial index in hypertensive adults // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 196., № 2. – P. 905–912.
7. Sticchi E., Soft F., Romagnuolo I. et al. eNOS and ACE genes influence peripheral arterial disease predisposition in stroke // J. Vasc. Surg. – 2010. – Vol. 52., № 1. – P. 97–102.
1. Kasapova E.N. Raspredelenie alleley gena GP1IIa sredi patsientov s dislipidemiymi, stradayushchikh gipertonicheskoy boleznью I ishemicheskoy boleznью serdtsa: avtoreferat dis. kand. boil. nauk. Moscow, 2007, pp. 16.
2. Skvortsova V.I. Kachestvo zhizni. Medicina., 2004, no. 4 (7), pp. 10–12.
3. Skvortsova V.I., Stachovskaya L.V., Kachestvo zhizni. Medicina., 2004, no. 4 (7), pp. 20–24.
4. Favorova O.O., Sudomoina M.A., Martynov M.YU., Serdyuk I.E., Parfenov M.G., Nikonova A.A., Kolesnikova T.I., YAsamanova A.N., Gusev E.I. Zhurnal neurologii I psichiatrii (prilozhenie «Insult»), 2008, no. 23, pp. 10–14.
5. Chinybaev L.A., Karazhanova L.K., Kapakova M.A. Zhurnal neurologii I psichiatrii (prilozhenie «Insult»), 2009, no. 5 (Vyp. 2), pp. 27–31.
6. Kullo I.J., Greene M.T., Boerwinkle E. et al. Association of polymorphisms in NOS3 with the ankle-brachial index in hypertensive adults // Atherosclerosis. 2008. Vol. 196., no. 2. pp. 905–912.
7. Sticchi E., Soft F., Romagnuolo I. et al. eNOS and ACE genes influence peripheral arterial disease predisposition in stroke // J. Vasc. Surg. 2010. Vol. 52., no. 1. pp. 97–102.

References

Рецензенты:

Корнилова Л.Е., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, г. Москва;

Соков Е.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.

УДК 616-07:57.083/.089:618.19-006.86

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Лоскутова К.С., ¹Кириллина М.П., ¹Иннокентьева А.С.,

²Никитюк Д.Б., ²Непомнящих Л.М.

¹ФГБУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» СО РАМН, Якутск;

²ФГБУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии» СО РАМН,
Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru

Проведен анализ результатов иммуногистохимического (ИГХ) исследования 21 случая нейроэндокринного рака молочной железы (НЭРМЖ). Показано, что НЭРМЖ выявляется в 3,4% всех случаев рака молочной железы, достоверно чаще у женщин старше 60 лет. Установлена специфичность маркеров НЭРМЖ: нейрон-специфической энolahзы (NSE) (100%) и хромагранина А (ChromA) (57%). Остальные маркеры встречались реже: Synap (23%), CD56/NCAM (38%). Выявлен низкий уровень пролиферативной активности НЭРМЖ, индекс Ki-67 составил 1–2%. Приведенные наблюдения свидетельствуют, что НЭРМЖ при различной локализации, макроскопической картине и ИГХ профиле цитокератинов и стероидных гормонов имеет четко выраженную экспрессию нейроэндокринных маркеров в различной комбинации, выявляющей гормонсекретирующие элементы и их долю в опухолевом пуле, что позволяет дифференцировать НЭРМЖ от других форм рака молочной железы, в том числе и при исследовании пункционного биоптата. Авторами показано значение иммуногистохимического метода в морфологической диагностике рака молочной железы.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, молочная железа, иммуногистохимия

IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS OF THE PRIMARY NEUROENDOCRINE BREAST CANCER

¹Loskutova K.S., ¹Kirillina M.P., ¹Innokenteva A.S.,

²Nikityuk D.B., ²Nepomnyaschikh L.M.

¹Yakut Scientific Center of complex medical problems SD RAMS;

²Research Institute of regional pathology and pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@inboxn.ru

The analysis of results of IGH of research of 21 cases of a neuroendocrine breast cancer (NEBC) is carried out. It is shown that NEBC detected in 3,4% of all cases of breast cancer were significantly more frequently in women older than 60 years. Specificity of markers (NEBC) is established: Neuron – specific enolase (NSE) (100%) and Chromogranin A (ChromA) (57%). Other markers were less common: Synap (23%), CD56/NCAM (38%). Revealed a low level of proliferative activity NEBC, Ki-67 index was 1–2%. The given supervision testify that NEBC, at various localization, macroscopical picture and IGH profile of cytokeratins and steroid hormones, has accurately expression of neuroendocrine markers in the various combination revealing hormone secreting elements and their share in the tumoral pool that allows to differentiate NEBC from other forms of breast cancer, including researching of puncture biopsy. Authors showed value of immunohistochemical method in morphological diagnostics of the breast cancer.

Keywords: neuroendocrine cancer, breast, immunohistochemistry

Среди многообразия злокачественных опухолей выделяется группа новообразований различной локализации, способных синтезировать биогенные амины и многочисленный класс пептидных гормонов, источником которых являются клетки диффузной эндокринной системы – нейроэндокринные опухоли (НЭО). Несмотря на то, что НЭО относят к классу редких опухолей, их встречаемость ежегодно увеличивается. Проблема НЭО стоит чрезвычайно остро, о чем свидетельствует мировая статистика: за последние 30 лет частота выявления НЭО увеличилась в 5 раз [10]. Это обусловлено тем, что нейроэндокринные опухоли становятся все более распространенными из-за действительного увеличения случаев заболевания ими, а также благодаря улучшению диагностики данно-

го вида злокачественных новообразований. При этом наличие очагов с эндокринной дифференцировкой, а также обнаружение эндокринных маркеров в единичных, рассеянных опухолевых клетках не является основанием для причисления данной опухоли к НЭО. К основным типам НЭО следует отнести эпителиальные новообразования, которые происходят из клеток диффузной эндокринной системы, способных продуцировать пептидные гормоны и биологически активные амины, в которых экспрессия нейроэндокринных маркеров (НЭМ) выявляется более чем в 50% клеток всей клеточной популяции.

Диагностика НЭО является достаточно сложной. В 12% случаев НЭО оказываются клинически нефункционирующими, длительно существуют без ха-

бактерной симптоматики и почти в 60 % случаев выявляются на стадиях, когда уже имеются отдаленные метастазы [3, 4]. При этом гормонально обусловленные (карциноидный) синдромы встречаются исключительно редко, в основном при парадоксальном повышении уровня нейроэндокринных маркеров, таких как хромогранин А, в крови. В настоящее время дискусионными остаются вопросы о клинико-морфологических характеристиках и особенностях биологического поведения этих новообразований.

Для выявления нейроэндокринной дифференцировки опухолевых элементов применяется импрегнационный метод серебрения по Гримелиусу, в результате которого положительно окрашенными, аргирофильными, считаются только клетки с четким, зернистым, темным окрашиванием. Однако некоторые раки могут имитировать строение НЭО, при этом плотные гранулы мукопротеинов в цитоплазме трудно отличимы от нейроэндокринных гранул не только при проведении гистохимических реакций, поскольку могут давать положительную аргирофильную реакцию, но и при электронно-микроскопическом исследовании [7]. Следует отметить, что количество нейроэндокринных клеток при опухолевом росте выше, чем в норме и при гиперпластических процессах. В последние годы большое внимание уделяется различным молекулярным и клеточным маркерам, характеризующим фундаментальные биологические свойства опухоли [2, 5]. Большую значимость приобретает не морфологическое типирование, а иммуногистохимическое определение тех или иных маркеров [1, 6].

Морфофункциональный профиль молочной железы определяется наличием двух клеточных дифферонов: эпителио-клеточного и инкреторных гранулоцитов, апудоцитов (нейроэндокринных аргирофильных и хромогранин А-реактивных клеток), которые в норме располагаются между миоэпителиальными клетками и пластом эпителиальных клеток и осуществляют синтез биогенных аминов и полипептидных гормонов. Наличие различных комбинаций опухолевых производных двух дифферонов позволяет предполагать их общее происхождение из полипотентной стволовой клетки. В пользу возможности подобной двойной дифференцировки свидетельствует и наличие в опухолевых клетках НЭРМЖ рецепторов стероидных гормонов (50 % клеток в мелко-клеточных НЭРМЖ и большинство клеток при высокодифференцированных НЭРМЖ).

Классификация WHO (World Health Organization Classification of Tumors) относит к НЭРМЖ только случаи с экспрессией нейроэндокринных маркеров в более чем 50 % клеточной популяции.

Первичный нейроэндокринный рак молочной железы (НЭРМЖ) – это группа НЭО редкой локализации, не имеющая значительных морфологических отличий от опухолей APUD-системы других органов, встречается в 2–5 % всех раков молочной железы, чаще в возрасте 60–70 лет [8]. Следует отметить, что до настоящего времени не существует общего соглашения о стандартах лечения НЭРМЖ. Считается, что НЭРМЖ имеют более благоприятный прогноз, чем раки молочной железы, не содержащие апудоцитов, и при обычном лечении даже низкодифференцированных мелко-клеточных НЭРМЖ безрецидивный период составляет 33–48 месяцев. В то же время прогноз НЭРМЖ во многом зависит от уровня дифференцировки опухоли. Если исключить мелко-клеточные раки, то почти 45 % этих опухолей хорошо дифференцированы, 40 % имеют умеренную дифференцировку и только 15 % – плохо дифференцированы. Продукция слизи, наличие рецепторов к эстрогену и прогестерону в нейроэндокринной опухоли являются благоприятным прогностическим признаком.

Ведущими экспертами был разработан минимальный набор универсальных данных, необходимых для морфологического заключения. Для диагностики НЭРМЖ во всем мире рекомендуют и традиционно используют панель антител: 3–4 маркера для гистологического типирования опухоли и 1 прогностический, характеризующий пролиферативную активность опухоли. Основными диагностическими ИГХ-маркерами, рекомендованными для практического применения, являются маркеры, ассоциированные с секреторными гранулами: хромогранин А (ChromA), который считается одним из наиболее характерных неспецифических маркеров нейроэндокринной дифференцировки, связанный с плотными эндокринными гранулами (LDCV), и синаптофизин (Synap) – маркер мелких везикул с нейротрансмиттерами (SLMV). Остальные маркеры, такие как CD56 (NCAM), PGP9,5 и NSE, обладают высокой чувствительностью, но не являются достаточно специфичными. В последнее время изучают новые антигены, которые являются эффективными нейроэндокринными маркерами: VMAT1 и VMAT2, NESP55, SV2. Кроме того, обязательно уточняется степень злокаче-

ности с учетом пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki-67).

Цель исследования – провести анализ данных иммуногистохимических исследований НЭРМЖ, выполненных за период 2007–2011 гг. в лаборатории патоморфологии ФГБУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» СО РАМН.

Материалы и методы исследования

За 5-летний период (2007–2011 гг.) проведено исследование 621 случая РМЖ у пациенток, которым выполняли оперативное лечение и/или диагностические пункционные биопсии в ГБУ РС (Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», 2-м хирургическом отделении и отделении общей рентгенодиагностики ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», с цитологической, морфологической и иммуногистохимической верификацией диагноза.

Гистологическая обработка материала проводилась по общепринятым методикам. Использовали серийные срезы толщиной 3–5 м. Для морфологического анализа препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

При иммунофенотипировании клеток первичной опухоли были использованы следующие моноклональные и поликлональные антитела: РСК (PanCytokeratin 5/6/8/18 (clone 5D3fndLP34) – панцитокератин, ЕМА (clone GP 1.4) – эпителиально-мембранный антиген, нейроэндокринные маркеры (НЭМ): CromA (LK2H10) – хромагрин А, Synap (Polyclonal) – синаптофизин, NSE 2 (Polyclonal) – нейрон-специфическая энолаза, CD56/NCAM (clone 1213C3), Ki-67(clone MB67) (фирма-производитель «Diagnostic ByoSystems»), ER (clone 1D5) – антитела к рецепторам эстрогена, PgR (clone PgR 636) – антитела к рецепторам прогестерона (фирма-производитель «Dako»).

Демаскировка антигенных детерминант на депарафинированных, обезвоженных срезах проводилась под давлением в растворе Epitop Retrieval Solution (0,01 М цитратный буфер, pH 6,0) в течение 3 минут с момента закипания. Затем срезы охлаждали 30 минут и промывали в фосфатно-солевом буфере (pH = 7,4). Срезы с первичными моно- и поликлональными антителами инкубировали 40–60 минут. Иммуноокрашивание проводилось непрямым иммунопероксидазным методом. Для визуализации антигенреактивных клеток использовали тест-системы Super Sensitive Polymer – HRP Detection System (фирма-производитель «BoiGenex») и NovoLink Polymer Detection System (фирма-производитель «Novocastra»). Срезы обрабатывали хромогенным субстратом (3,3-диаминбензидин) с последующим докрасиванием гематоксилином в течение 3 минут. Антигенпозитивные клетки идентифицировали по их коричневому ядерному, мембранному и/или цитоплазматическому окрашиванию на светооптическом уровне.

При иммунофенотипировании опухолевых клеток результаты реакций оценивали полуквантитативным методом, с учетом уровня диссоциации в количестве окрашенных клеток и интенсивности окрашивания по каждому маркеру отдельно от 1 до

3 баллов. Определение уровня пролиферативной активности опухолевых клеток проводили на основе индекса Ki-67 (низкая – до 2, средняя – до 20 и высокая – более 20) как частоты окрашенных ядер при анализе 2000 опухолевых клеток в областях наибольшей пролиферативной активности.

Результаты всех исследований были занесены в специально созданную базу данных. Статистический анализ данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ «Статистика для Windows» (StatSoft Inc., 1996, Version 5,0).

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен анализ антигенных характеристик в опухолях 21 пациенток с первичным НЭРМЖ (T2-4N0-1M0-1), что составило 3,4% от общего числа исследований РМЖ. Средний возраст обследованных составлял $68,1 \pm 6,9$ лет, из них 16 (72,2%) были старше 60 лет. Локальная стадия НЭРМЖ (T1-3N0M0) установлена в 7 случаях (33,3%), локорегиональная стадия (T1-3N1-2M0) в 7 случаях (33,3%). Первичная опухоль чаще локализовалась в правой молочной железе (15 больных; 71,4%), чем в левой железе (6 больных; 28,6%). Количество диагностированных случаев НЭРМЖ увеличилось в 2011 г. в сравнении с 2007 г. в 8 раз.

Экспрессия NSE была выявлена в 100% наблюдений, при этом в 16 случаях (76,2%) отмечен высокий уровень содержания антигена (2–3 балла).

Остальные маркеры встречались значительно реже: Synap – в 7 случаях (23,8%), ChromA – в 12 случаях (57,1%), CD56/NCAM – в 8 случаях (38,1%). При этом наличие только NSE было установлено в 6 случаях (28,6%). В остальных наблюдениях имелась коэкспрессия NSE с одним НЭМ в 4 случаях (19%), с двумя НЭМ – в 5 случаях (23,8%), и в 6 случаях выявлена коэкспрессия всех четырех НЭМ (28,6%). Все исследованные НЭРМЖ характеризовались низкой степенью пролиферативной активности: индекс Ki-67 составил 1–2%.

При исследовании эпителиальных маркеров РСК и ЕМА установлено, что экспрессия РСК в большинстве случаев отсутствовала или была слабо выражена (14 случаев; 66,7%) и определялась в виде мозаичной и «dot-like» реакции. В то же время ЕМА регистрировалась чаще (16 случаев; 76,2%) и была более выраженной и мономорфной.

Исследование рецепторов стероидных гормонов ER и PgR показало, что в 12 случаях (57,1%) опухолевые клетки имели рецепторы обоих гормонов.

Приводим описание двух собственных наблюдений.

Пациентка Д., 54 года. Опухоль диаметром 3,5 см в виде четко ограниченного узла округлой формы, плотно-эластичной консистенции, локализовалась в нижнем внутреннем квадранте левой молочной железы. Проведена диагностическая пункционная биопсия. При гистологическом исследовании опухоль была представлена полями солидного роста лимфоцитоподобных, относительно мономорфных клеток с гиперхромными ядрами с различным содержанием хроматина, узкой цитоплазмой. Клеточные поля были пронизаны тонкостенными синусоидными сосудами с образованием перичитарных структур типа псевдорозеток. При проведении ИГХ исследования опухолевые клетки экспрессировали виментин (Vim), эпителиально-мембранный антиген (EMA), с гиперэкспрессией маркера нейроэктодермальной ткани (S100), нейронспецифической энолазы (NSE) при негативной реакции к панцитокератину (PanCK). В цитоплазме опухолевых клеток выявлена экспрессия нейроэндокринных маркеров: хромагранина (ChromA) и синаптофизина (Synap) в виде пылевидного и мелкозернистого цитоплазматического окрашивания во всех опухолевых клетках. Поставленный патоморфологический диагноз «Нейроэндокринный мелкоклеточный рак молочной железы (ICD-O codes 8041/3)» был подтвержден при морфологическом и повторном ИГХ исследовании удаленной молочной железы. При этом установлено отсутствие в опухолевых клетках рецепторов стероидных гормонов – эстрогена (ER) и прогестерона (PgR).

Пациентка В., 68 лет. Опухоль размерами 4,0×3,0×2,5 см, каменистой плотности, с нечеткой, фестончатой границей, локализовалась в верхне-наружном квадранте правой молочной железы. При гистологическом исследовании опухоль представлена полями гиперхромных, округлых клеток небольших размеров, с узкой цитоплазмой, разделенных между собой прослойками фиброзной ткани, растущих в виде солидных клеточных комплексов округлой и неправильной формы, с розеткоподобными структурами. В периферических отделах имеется инфильтрирующий рост в виде трабекул и тяжей, местами напоминающими скirr. ИГХ исследование выявило гиперэкспрессию всеми опухолевыми клетками следующих антител: Vim, EMA, S100, NSE, а также примерно в 10% клеток PanCK. Выявлена цитоплазматическая экспрессия большинством клеток

опухоли только синаптофизина (Synap) при негативной реакции на хромагранин А (ChromA). В отличие от первого случая, большинство опухолевых клеток были ER- и PgR-позитивными. Патоморфологический диагноз «Нейроэндокринный мелкоклеточный рак молочной железы (ICD-O codes 8041/3)».

Заключение

В результате проведенного морфологического и иммуногистохимического исследования установлено увеличение частоты диагностики НЭРМЖ за 5 лет наблюдения в 8 раз, что находится в соответствии с современными данными литературы [8, 9]. НЭРМЖ встречается в 3,4% всех раков молочной железы и достоверно чаще у женщин в возрасте старше 60 лет. Анализ полученных данных свидетельствует, что НЭРМЖ при различной локализации, макроскопической картине и ИГХ профиле панцитокератинов и стероидных гормонов имеет четко выраженную экспрессию нейроэктодермальных и нейроэндокринных маркеров в различной комбинации, с высокой специфичностью NSE (100%) и ChromA (57,1%).

Таким образом, рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, которое существенно различается по клиническому течению, морфологическому и молекулярному строению опухолевых элементов, что требует различных подходов к его диагностике с оптимизацией клинико-морфологического исследования и проведением иммуногистохимической верификации. НЭРМЖ образуют редкую и гетерогенную группу опухолей. ИГХ исследование выявляет гормонсекретирующие элементы и их долю в опухолевом пуле и позволяет дифференцировать НЭРМЖ от других форм рака молочной железы, в том числе и при исследовании пункционного биоптата.

Список литературы

1. Кириллина М.П., Лоскутова К.С., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Иммуногистохимическое исследование маркера апоптоза P53 как прогностического фактора при раке молочной железы // Якутский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 55–58.
2. Кириллина М.П., Лоскутова К.С., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Особенности экспрессии молекулярно-биологических маркеров при раке молочной железы в условиях республики Саха (Якутия) // Бюл. exper. биол. – 2014. – Т. 157, № 5. – С. 642–647.
3. Комов Д.В., Кушлинский Н.Е., Поликарпова С.Б. и др. Клинико-морфологические параллели нейроэндокринных опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 2. – С. 27–31.

4. Любимова Н.В., Кожарская Г.В., Портной С.М., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры костного метаболизма при раке молочной железы // Бюл. экспер. биол. – 2014. – Т. 157, № 6. – С. 740–744.

5. Тодоров С.С., Кит О.И., Босенко Е.С. и др. Морфо-иммуногистохимическая характеристика синхронного билатерального рака молочной железы // Бюл. экспер. биол. – 2014. – Т. 157, № 5. – С. 663–666.

6. Peraldi R., Versini S., Peres C., Pages A. Les tumeurs neuroendocrines de la glande mammaire: Bilan actuel a propos d'un cas // Arch. Anat. et Cytol. Pathol. – 1991. – № 4. – P. 151–157.

7. Silva E.G. Tumors of diffuse endocrine system, histochemical and electronoptic aids and pitfalls in diagnosis // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 1984. – Vol. 21, № 1. – P. 19–49.

8. Soga J., Osaka M., Yakuwa Y. Gut-endocrinomas (carcinoids and related endocrine variants) of the breast: an analysis of 310 reported cases // Int. Surg. – 2001. – Vol. 86, № 1. – P. 26–32.

9. Wang J., Wei B., Albarracin C.T. et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database // BMC Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 147–156.

10. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 18. – P. 3063–3072.

References

1. Kirillina M.P., Loskutova K.S., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal – Yakut medical journal*, 2013, no 2, pp. 55–58.

2. Kirillina M.P., Loskutova K.S., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of experimental biology and medicine*, 2014, vol. 157, no. 5, pp. 642–647.

3. Komov D.V., Kushlinskiy N.E., Polikarpova S.B. et al. *Sovremennye tekhnologii v meditsine – Modern technology in medicine*, 2010, no. 2, pp. 27–31.

4. Lyubimova N.V., Kozharskaya G.V., Portnoy S.M., Kushlinskiy N.E. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of experimental biology and medicine*, 2014, vol. 157, no. 6, pp. 740–744.

5. Todorov S.S., Kit O.I., Bosenko E.S. et al. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of experimental biology and medicine*, 2014, vol. 157, no. 5, pp. 663–666.

6. Peraldi R., Versini S., Peres C., Pages A. *Arch. Anat. et Cytol. Pathol.*, 1991, no. 4, pp. 151–157.

7. Silva E.G. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 1984, vol. 21, no. 1, pp. 19–49.

8. Soga J., Osaka M., Yakuwa Y. *Int. Surg.*, 2001, vol. 86, no. 1, pp. 26–32.

9. Wang J., Wei B., Albarracin C.T. et al. *BMC Cancer*, 2014, vol. 14, pp. 147–156.

10. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. *J. Clin. Oncol.*, 2008, vol. 26, no. 18, pp. 3063–3072.

Рецензенты:

Авдалян А.М., д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики Алтайского филиала ФГБУ Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул;

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией функциональной морфологии лимфатической системы, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 07.07.2014.

УДК 616-022-036.1: [578.825.12 + 578.825.13]

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР ИНФЕКЦИЯМИ**Любошенко Т.М.***ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный университет физической культуры и спорта», Омск, e-mail: luboshenkotm@mail.ru*

У пациентов с ЦМВИ и ВЭБИ не выявлено патогномоничных симптомов, характерных для каждой из рассматриваемых инфекций, за исключением тонзиллита, который статистически значимо чаще регистрировался при ЦМВИ. Сопутствующие бактериальные инфекции, фурункулез, грибковые инфекции, а также аутоиммунный синдром чаще наблюдались у пациентов с ВЭБИ. Осложненный акушерский анамнез регистрировался чаще у женщин с ЦМВИ. У пациентов обеих групп по сравнению с контролем снижена доля лимфоидных клеток, экспрессирующих маркеры ранней ($CD25^{+}$) и поздней ($HLA-DR^{+}$) активации лимфоцитов, что свидетельствует об угнетении эффекторной фазы цитотоксического иммунного ответа. У больных с ВЭБИ в сравнении с пациентами с ЦМВИ статистически значимо выше доля и абсолютное количество $CD3^{+}$ -лимфоцитов, абсолютное количество $CD4^{+}$ -, $CD95^{+}$ - и $HLA-DR^{+}$ -лимфоцитов, ниже доля $CD25^{+}$ -лимфоцитов. У пациентов с ЦМВИ в сравнении с пациентами с ВЭБИ ниже показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, но выше спонтанная активация нейтрофилов и уровень Ig M.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, клиника, диагностика, иммунный профиль**COMPARATIVE EVALUATION CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH CYTOMEGALOVIRUS AND CAUSED BY EPSTEIN – BARR VIRUS INFECTIONS****Lyuboshenko T.M.***Siberian State University of Physical Culture and Sports, Omsk, e-mail: luboshenkotm@mail.ru*

Patients with CMV and EBV is not revealed pathognomonic symptoms characteristic of each of our infections, tonsillitis, except that significantly more registered with CMV. Concomitant bacterial infections, abrasions, fungal infections, and autoimmune syndrome were more frequently observed in patients with EBV. Complicated obstetrical history was recorded more frequently in women with CMV infection. Patients in both groups compared to the control lymphoid reduced proportion of cells expressing markers of the early ($CD25^{+}$) and late ($HLA-DR^{+}$) lymphocyte activation, which indicates that inhibition of the cytotoxic effector phase of an immune response. Patients with EBV infection compared with patients with CMV infection was significantly higher proportion and absolute number of $CD3^{+}$ -lymphocytes, the absolute number of $CD4^{+}$ -, $CD95^{+}$ - and $HLA-DR^{+}$ -lymphocytes, a smaller proportion of $CD25^{+}$ -lymphocytes. In patients with CMV infection compared with patients with EBV infection following indicators neutrophil phagocytic activity, but above the spontaneous activation of neutrophils and the level of Ig M.

Keywords: Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, clinic, diagnosis, immune profile

Стремительное ухудшение здоровья населения за последние 20 лет в большой степени обусловлено первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями (ИДС) [2–4]. Наиболее часто ИДС проявляются в настоящее время вялотекущими хроническими воспалительными процессами, обусловленными персистенцией инфекционных агентов вирусной природы [1]. В связи с этим научный интерес представляют оппортунистические инфекции, вызываемые цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом Эпштейна – Барр [1, 5, 7]. Кроме роста серопозитивности населения к этим инфекциям актуальность данной проблемы связана со сложностью диагностики и лечения данных инфекций [5, 8]. Вопрос о клинических проявлениях и иммунных сдвигах, возникающих при ЦМВИ и ВЭБИ, до настоящего времени является дискуссионным [7, 9, 10].

Цель исследования – изучение клинико-иммунологических аспектов инфекций, вызванных ВЭБ и ЦМВ, для оптимизации диагностики и лечения больных с данной патологией.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены пациенты с верифицированной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) и инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБИ). В 1 группу вошли 295 человек (243 женщины и 52 мужчины, средний возраст $32,5 \pm 0,6$ лет) с активным течением ЦМВИ; во 2 группу – 120 пациентов (95 женщин и 25 мужчин, средний возраст $32,4 \pm 0,8$ лет) с активным течением ВЭБИ. Свидетельством активного течения ЦМВИ являлась регистрация ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или «ранних белков» возбудителя с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ), специфических IgM методом иммуноферментного анализа, антител IgM к отдельным белкам ЦМВ методом Western-blot (наборы фирмы «Euroimmun») или Line-blot (фирма «Microgen»,

Германия), низкоавидных специфических антител IgG, а также наличие IgG к ранним белкам вируса методом иммуноблотинга. Серологические маркеры ЦМВ выявляли в сыворотке крови пациентов с помощью тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск): «ВектоЦМВ-IgM-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgM к ЦМВ, «ВектоЦМВ-IgG-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgG к ЦМВ. Постановку полимеразной цепной реакции осуществляли с помощью тест-систем производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва): «Ампли-Сенс® Цитомегаловирус-500/ВКО-800» и «Ампли-Сенс® EBV-EPH». РИФ осуществляли при помощи набора «ЦМВ МоноСкан» (НПФ «Лабдиагностика», Москва). Активное течение ВЭБИ подтверждалось выявлением ДНК вируса, специфических IgM, EA-IgG и IgA. Для ПЦР-метода использовали наборы «АмплиСенс» с детекцией по конечной точке (ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии», г. Москва). IgM и IgG к ВЭБ определяли на тест-системах ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл.), IgA – на наборах компании «Euroimmun AG» (Германия). Иммуноблот (Western-blot) проводился на тест-системах производства «Euroimmun AG» и «Immunodiagnostik» (Германия). Основным материалом для исследования служили: кровь, соскобы со слизистой рта и миндалин, из цервикального канала. Исследование клеточного звена иммунитета включало определение относительного и абсолютного количества CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-, CD25⁺-, CD95⁺-, HLA-DR⁺-лимфоцитов методом проточной цитометрии с применением моноклональных антител («Beckman Coulter») на проточном цитометре Cytomics FC 500 («Beckman Coulter», США). Определение IgG, IgM, IgA осуществлялось турбидиметрическим методом. Пролиферативная способность лимфоцитов оценивалась в реакции бласттрансформации при добавлении в культуральную среду фитогемагглютина (ФГА, Difco, США) в концентрации 10 мкг/мл и без него (спонтанный и стимулированный варианты). Кроме того, оценивали показатели фагоцитоза, кислородный метаболизм нейтрофилов в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте. Активность комплемента определялась методом 50% гемолиза. Уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли общепринятыми методами (по Хашковой и Дижону). Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы «STATISTICA 6.0» с использованием параметрических и непараметрических методов: Т-критерия Стьюдента, метода углового преобразования Фишера (Рф), критерия Манна – Уитни (U). Различия величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Локализация и частота выделения ЦМВ методом РИФ у обследованных пациентов представлена следующим образом: зев (в 42,2% случаев), уретра (21,6%), полость рта (12,9%), цервикальный канал (8,6%), очаг поражения (6,9%), кровь (2,6%), глаза и нос (по 1,7%), шейка матки и кожа (по 0,9%). При положительном результате ПЦР в 46% случаев ЦМВ выявлялся в уретре и цервикальном канале, в 23,1% – в вагине,

в 15,4% – в крови, в 7,7% – в зеве. Таким образом, с помощью РИФ цитомегаловирус чаще выявлялся в зеве и уретре, а с помощью ПЦР анализа – в уретре, цервикальном канале и вагине.

Для установления активности ВЭБИ у пациентов 2 группы чаще использовался ИФА (антитела IgM и ранние EA-IgG выявлены в 42% случаев) и иммуноблот. Методом Western-blot выявлены антитела к ранним белкам вируса у 43 (36%) человек. ДНК вируса с помощью ПЦР-метода выделен у 32 пациентов (26,7%), причем у 18 человек из зева и у 8 – в крови. Методом РИФ ВЭБ был обнаружен в 2-х случаях в крови, у 1 пациента – в зеве и в 1-м случае – в цервикальном канале. С помощью двух методов – ПЦР и Western-blot выявлено активное течение ВЭБИ у 7 человек, а ПЦР и ИФА – у 3 человек. С помощью РИФ ВЭБ чаще выявлялся в крови, зеве и цервикальном канале, а с помощью ПЦР анализа – в зеве, полости рта и уретре. У обследованных больных в анамнезе отмечались хронический тонзиллит и тонзиллофарингит (в 1 группе – 34,9%, во 2 группе – в 25,8% случаев), частые ОРВИ (17,9 и 17,5% случаев соответственно), субфебрилитет (53,3 и 58,3%), астения (44,7 и 49,2%), лимфоаденопатия (13,1 и 10,0%), дисбактериоз (9,3 и 10,0% пациентов) и артралгия (6,4 и 10,8%). Таким образом, у пациентов с ЦМВИ и ВЭБИ не выявлено патогномоничных симптомов, характерных для каждой из рассматриваемых инфекций, за исключением тонзиллита, который статистически значимо чаще регистрировался при ЦМВИ ($p = 0,04$). Из сопутствующих воспалительных заболеваний у обследованных пациентов преобладала урогенитальная патология (19,6 и 19,2% случаев в 1 и 2 группах) и другая, кроме тонзиллофарингита, патология ЛОР-органов (ринит, гайморит и отит) – у 13% больных 1 группы и 10% больных 2 группы, а также имели место бронхит и конъюнктивит. Чаще сопутствующие бактериальные инфекции наблюдались у пациентов 2 группы в сравнении с больными 1 группы (у 65 и 40,5% больных соответственно; $p < 0,001$). Инфекции, вызванные атипичными микроорганизмами, регистрировались у пациентов 1 и 2 групп со следующей частотой: хламидиоз – 23,2 и 24,2% случаев соответственно, микоплазмоз – 18,7 и 27,5% ($p = 0,026$), уреаплазмоз – 10,2 и 7,5%. Грибковые инфекции в 1 и 2 группах отмечались с частотой 12,3 и 28,3% и чаще наблюдались у пациентов с ВЭБИ ($p < 0,001$). При этом 28,0% женщин 1 группы и 24,2% пациенток 2 группы страдали вагинальным

кандидозом. Установлена одинаковая частота регистрации пиодермии у пациентов с ЦМВИ (9,5%) и с ВЭБИ (10,0%). Фурункулез статистически значимо чаще регистрировался у пациентов 2 группы в сравнении с больными 1 группы (21,7 и 12,8% случаев соответственно; $p = 0,013$). При выявлении частоты встречаемости других иммунопатологических синдромов установлена статистически значимо более частая регистрация аутоиммунного синдрома у больных 2 группы (11,8 и 24,2%; $p < 0,001$).

Наиболее часто сопутствующая соматическая патология наблюдалась со стороны желудочно-кишечного тракта: у пациентов 1 группы в 29,4%, 2 группы – в 24,2% случаев. Гинекологические заболевания отмечены у 45 и 55% женщин 1 и 2 групп соответственно ($p = 0,033$). Эрозия шейки матки имела место у 32,3 и 38,9% женщин 1 и 2 групп соответственно. Осложненный акушерский анамнез (ОАА) регистрировался чаще у женщин с ЦМВИ (28,8 и 18,9% соответственно в 1 и 2 группах; $p = 0,017$).

Установленным фактом считается, что оппортунистические инфекции, к которым

относятся ЦМВИ и ВЭБИ, манифестно протекают у больных с вторичными иммунодефицитами. Поэтому большое внимание уделяется изучению иммунного профиля данных больных. Оценка типа иммунодефицита показала преобладание изолированно клеточного (31,5% в 1 группе и 43,9% больных во 2 группе) и клеточно-фагоцитарного (36,4 и 17,3% пациентов соответственно в 1 и во 2 группах). У 12,3% пациентов 1 группы и 9,4% больных 2 группы определялся изолированно-фагоцитарный тип иммунодефицита.

По данным лабораторного иммунологического обследования пациентов обеих групп выявлено наличие инфекционного синдрома вирусного генеза: лейкоцитоз – $7,83 \pm 0,9 \cdot 10^9/\text{л}$; $6,6 \pm 0,23 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно в 1 и 2 группах; относительный и абсолютный лимфоцитоз ($41,3 \pm 1,9\%$ и $2,3 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$ – в 1 группе; $38,3 \pm 0,85\%$ и $2,4 \pm 0,15 \cdot 10^9/\text{л}$ – во 2 группе). При анализе содержания субпопуляций лимфоцитов у больных 1 и 2 групп обращали на себя внимание следующие моменты (табл. 1).

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета ($M \pm m$) больных

Показатель	ЦМВИ, $n = 42$	ВЭБИ, $n = 37$	Контроль, $n = 30$
CD3+, %	$53,3 \pm 0,8^*$	$59,9 \pm 1,0^{***}$	$69,8 \pm 1,7^{**}$
CD3+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$1,06 \pm 0,5$	$1,46 \pm 0,4^{***}$	$1,18 \pm 0,1$
CD4+, %	$32,1 \pm 0,7^*$	$32,5 \pm 1,1$	$37,0 \pm 1,3^{**}$
CD4+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,59 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,05^{***}$	$0,61 \pm 0,04^{**}$
CD8+, %	$30,3 \pm 0,8$	$27,7 \pm 1,0$	$29,8 \pm 1,4$
CD8+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,63 \pm 0,02^*$	$0,57 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,04$
CD16+, %	$11,1 \pm 1,1$	$9,6 \pm 0,8$	$13,2 \pm 1,1^{**}$
CD16+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,20 \pm 0,07^*$	$0,25 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,03$
CD20+, %	$5,6 \pm 0,6^*$	$7,0 \pm 0,5$	$8,5 \pm 1,0$
CD20+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,11 \pm 0,08^*$	$0,16 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02$
CD25+, %	$4,5 \pm 0,5^*$	$2,5 \pm 0,2^{***}$	$6,5 \pm 0,4^{**}$
CD25+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,1 \pm 0,006$	$0,1 \pm 0,005$	$0,1 \pm 0,01$
CD95+, %	$5,7 \pm 1,2$	$4,5 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,3^{**}$
CD95+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,12 \pm 0,01^*$	$0,18 \pm 0,01^{***}$	$0,08 \pm 0,01^{**}$
HLA-DR+, %	$9,9 \pm 1,0^*$	$8,4 \pm 0,4$	$12,2 \pm 0,4^{**}$
HLA-DR+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,14 \pm 0,01^*$	$0,35 \pm 0,02^{***}$	$0,22 \pm 0,01^{**}$
ИРИ	$1,03 \pm 0,1^*$	$1,2 \pm 0,08$	$1,8 \pm 0,07^{**}$
РБТЛ, спонт.	$1,3 \pm 0,08^*$	$1,0 \pm 0,06^{***}$	$1,77 \pm 0,2^{**}$
РБТЛ, индуц.	$44,1 \pm 1,1^*$	$48,0 \pm 0,9$	$75,0 \pm 1,1^{**}$

Примечания: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей больных ЦМВИ и в контроле; ** – различия статистически значимы при сравнении показателей больных ВЭБИ и в контроле; *** – различия статистически значимы при сравнении показателей больных ЦМВИ и ВЭБИ.

У пациентов 1 группы в сравнении с контролем снижена доля $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD20^{+}$ -, $CD25^{+}$ -, $HLA-DR^{+}$ -лимфоцитов, абсолютное количество $CD16^{+}$ -, $CD20^{+}$ - и $HLA-DR^{+}$ -лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, спонтанная и индуцированная бласттрансформация лимфоцитов, повышены – абсолютное содержание $CD8^{+}$ -лимфоцитов и $CD95^{+}$ -лимфоцитов. У пациентов 2 группы в сравнении с контролем снижены доля $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD16^{+}$ -, $CD25^{+}$ - и $HLA-DR^{+}$ -лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, спонтанная и индуцированная бласттрансформация лимфоцитов, повышены – абсолютное содержание $CD4^{+}$ -, $CD95^{+}$ - и $HLA-DR^{+}$ -лимфоцитов. У больных ВЭБИ в сравнении с пациентами с ЦМВИ статистически значительно выше доля и абсолютное количество $CD3^{+}$ -лимфоцитов, абсолютное количество $CD4^{+}$ -лимфоцитов, абсолютное количество $CD95^{+}$ - и $HLA-DR^{+}$ -лимфоцитов, ниже доля $CD25^{+}$ -лимфоцитов. Имеются сведения о том, что $CD4^{+}$ -клетки способны играть центральную роль в контроле рецидивов инфекции [1]. Полученные данные свидетельствуют о снижении доли этих клеток у пациентов 1 и 2 групп и абсолютного количества у пациентов с ЦМВИ в сравнении с донорами. У пациентов обеих групп по сравнению с контролем снижена доля лимфоидных клеток, экспрессирующих маркеры ранней ($CD25^{+}$) и поздней ($HLA-DR^{+}$) активации лимфоцитов, что свидетельствует об угнетении эффекторной фазы цитотоксического иммунного ответа.

Установлено, что ВЭБ нарушает механизмы иммунного ответа, подавляет про-

дукцию интерферонов, блокирует механизмы апоптоза, вызывает при присоединении к мембране В-лимфоцита экспрессию особого антигена, распознающего как чужеродный, что способствует формированию аутоиммунных процессов [6]. Нами выявлено повышение у пациентов обеих групп и особенно у больных с ВЭБИ абсолютного количества лимфоцитов, экспрессирующих рецептор $CD95$ ($p < 0,05$). ВЭБ индуцирует, с одной стороны, дефект преимущественно клеточного звена иммунитета, с другой – нарушает готовность к апоптозу инфицированных клеток, что приводит к формированию хронического процесса [6].

При исследовании фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета (табл. 2) установлено, что у пациентов 1 группы в сравнении с контролем снижены фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, индекс завершенности фагоцитоза, повышены НСТ-спонтанный и уровень основных классов иммуноглобулинов. У пациентов 2 группы в сравнении с контролем так же, как у пациентов 1 группы снижены показатели фагоцитоза нейтрофилов, НСТ-индуцированный, повышены уровни Ig G и Ig A. У пациентов 1 группы в сравнении с пациентами 2 группы ниже показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, но выше спонтанная активация нейтрофилов ($p < 0,05$). Это, в свою очередь, свидетельствует о снижении функционального резерва микрофагов. У больных с ЦМВИ в сравнении с пациентами с ВЭБИ статистически значительно выше уровень IgM.

Таблица 2

Показатели фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета ($M \pm m$) больных

Показатель	ЦМВИ, $n = 42$	ВЭБИ, $n = 37$	Контроль, $n = 30$
Фагоцитарное число	$5,0 \pm 0,4^{*}$	$6,9 \pm 0,1^{***}$	$6,4 \pm 0,08^{**}$
Фагоцитарный индекс	$70,0 \pm 4,2^{*}$	$87,0 \pm 0,5^{***}$	$89,8 \pm 1,7$
ИЗФ, ед.	$0,74 \pm 0,02^{*}$	$0,8 \pm 0,006$	$1,0 \pm 0,04^{**}$
НСТ-тест, спонт.	$19,7 \pm 1,3^{*}$	$7,2 \pm 0,5^{***}$	$9,0 \pm 1,0$
НСТ-тест, индуц.	$21,0 \pm 1,5$	$9,4 \pm 0,4^{***}$	$20,2 \pm 2,1^{**}$
ЦИК по Хашковой, ед.	$196,8 \pm 24,1^{*}$	$291,0 \pm 22,7^{***}$	$119,0 \pm 25,2^{**}$
ЦИК по Дижону, мг/мл	$2,6 \pm 0,06^{*}$	$1,9 \pm 0,03^{***}$	$1,2 \pm 0,03^{**}$
Комплемент, CH50/мл	$62,0 \pm 2,9$	$65,0 \pm 0,3$	$64,9 \pm 1,4$
IgM, г/л	$2,6 \pm 0,2^{*}$	$1,4 \pm 0,1^{***}$	$1,53 \pm 0,2$
IgG, г/л	$15,6 \pm 0,8^{*}$	$15,3 \pm 0,8$	$10,5 \pm 0,6^{**}$
IgA, г/л	$2,7 \pm 0,2^{*}$	$2,7 \pm 0,1$	$2,04 \pm 0,08^{**}$

Примечания: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей больных ЦМВИ и в контроле; ** – различия статистически значимы при сравнении показателей больных ВЭБИ и в контроле; *** – различия статистически значимы при сравнении показателей больных ЦМВИ и ВЭБИ.

Следует отметить высокий уровень ЦИК у пациентов обеих групп, особенно у больных с ВЭБИ.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ЦМВИ и ВЭБИ не выявлено патогномичных симптомов, характерных для каждой из рассматриваемых инфекций, за исключением тонзиллита, который статистически значительно чаще регистрировался при ЦМВИ. Сопутствующие бактериальные инфекции, фурункулез, грибковые инфекции, а также аутоиммунный синдром чаще наблюдались у пациентов с ВЭБИ. Осложненный акушерский анамнез регистрировался чаще у женщин с ЦМВИ. У пациентов обеих групп по сравнению с контролем снижена доля лимфоидных клеток, экспрессирующих маркеры ранней (CD25⁺) и поздней (HLA-DR⁺) активации лимфоцитов, что свидетельствует об угнетении эффекторной фазы цитотоксического иммунного ответа. У больных с ВЭБИ в сравнении с пациентами с ЦМВИ статистически значимо выше доля и абсолютное количество CD3⁺-лимфоцитов, абсолютное количество CD4⁺-, CD95⁺- и HLA-DR⁺-лимфоцитов, ниже доля CD25⁺-лимфоцитов. У пациентов с ЦМВИ в сравнении с пациентами с ВЭБИ ниже показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, но выше спонтанная активация нейтрофилов и уровень IgM.

Список литературы

1. Долгих Т.И., Минакова Е.Ю., Запарий Н.С. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения кагоцела при лечении пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией // Рос. журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». – 2010. – № 1. – С. 18–21.
2. Ерофеев Ю.В., Ляпин В.А., Нескин Т.А. Особенности формирования здоровья населения крупного промышленного центра Западной Сибири // Сибирь-Восток. – 2005. – № 9. – С. 4–8.
3. Ляпин В.А., Дедюлина Н.В. Современные тенденции формирования здоровья детского населения промышленного города // Здоровье населения и среда обитания. – 2005. – Т. 142, № 1. – С. 11–15.
4. Ляпин В. А. Здоровье населения промышленного центра Западной Сибири // Сибирь-Восток. – 2003. – Т. 67, № 7. – С. 17–19.
5. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Частота регистрации маркеров цитомегаловирусной инфекции по данным иммуноферментного анализа у жителей Донецкого региона // Медико-социальные проблемы СИМ, I. – 2013. – № 2. – С. 123–127.
6. Особенности иммунного статуса у больных ревматоидным артритом, инфицированных и неинфицированных ВЭБ / Т.У. Арипова [и др.] // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 205–208.

7. Патогенетическая значимость вируса Эпштейна-Барр в формировании патологии у лиц молодого возраста / Т.И. Долгих [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 51–53.

8. Цитомегаловирусная инфекция в Омской области / Т.И. Долгих [и др.] // Журн. микробиол. – 2008. – № 3. – С. 85–87.

9. Черевко Н.А., Попова И.С., Климов В.В. Особенности изменения популяционного иммунитета населения на фоне герпес-инфицирования // Рос. аллергол. журн. – 2010. – № 1. – С. 207–208.

10. Colomba C., Lalicata F., Siracusa L. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clinic. and immunol. Considerations // Le Infezioni in Medicina. – 2012. – № 1. – P. 12–15.

References

1. Dolgih T.I., Minakova E.Ju., Zaparij N.S. Kliniko-immunologicheskaja ocenka jeffektivnosti primenenija kagocela pri lechenii pacientov s recidivirujushhej gerpeticheskoy infekciej // Ros. zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. Prilozhenie «Gerpes». 2010. no. 1. pp. 18–21.
2. Erofeev Ju.V., Ljapin V.A., Neskin T.A. Osobennosti formirovaniya zdorov'ja naselenija krupnogo promyshlennogo centra Zapadnoj // Sibir'-Vostok. 2005. no. 9. pp. 4–8.
3. Ljapin V.A., Dedjulina N.V. Sovremennye tendencii formirovaniya zdorov'ja detskogo naselenija promyshlennogo goroda // Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya. 2005. T. 142, no. 1. pp. 11–15.
4. Ljapin V.A. Zdorov'e naselenija promyshlennogo centra Zapadnoj Sibiri // Sibir'-Vostok. 2003. T. 67, no. 7. pp. 17–19.
5. Majljan Je.A., Majljan D.Je. Chastota registracii mark-erov citomegalovirusnoj infekcii po dannym immunofermentnogo analiza u zhitelej Doneckogo regiona // Mediko-social'nye problemy SIM, I. 2013. no. 2. pp. 123–127.
6. Osobennosti immunnogo statusa u bol'nyh revmatoidnym artritom, inficirovannyh i neinficirovannyh VJeB / T.U. Aripova [i dr.] // Immunologija. 2010. no. 4. pp. 205–208.
7. Patogeneticheskaja znachimost' virusa Jepshtejna-Barr v formirovanii patologii u lic mladogo vozrasta / T.I. Dolgih [i dr.] // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2011. no. 4. pp. 51–53.
8. Citomegalovirusnaja infekcija v Omskoj oblasti / T.I. Dolgih [i dr.] // Zhurn. mikrobiol. 2008. no. 3. pp. 85–87.
9. Cherevko N.A., Popova I.S., Klimov V.V. Osobennosti izmenenija populjacionnogo immuniteta naselenija na fone herpes-inficirovanija // Ros. allergol. zhurn. 2010. no. 1. pp. 207–208.
10. Colomba C., Lalicata F., Siracusa L. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clinic. and immunol. Considerations // Le Infezioni in Medicina. 2012. no. 1. pp. 12–15.

Рецензенты:

Ляпин В.А., д.м.н., профессор кафедры анатомии, физиологии, спортивной медицины и гигиены, ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный университет физической культуры и спорта», г. Омск;

Корягина Ю.В., д.б.н., профессор кафедры анатомии, физиологии, спортивной медицины и гигиены, ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный университет физической культуры и спорта», г. Омск.

Работа поступила в редакцию 10.07.2014.

УДК 6181-087-092

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКОЗОВ СТОП У РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА

Мамедов К.А.

Центральная Железнодорожная больница, Баку, e-mail: khalafli@mail.ru

Приведенными данными показано, что клинический спектр микозов, выявленных в результате целевого дерматологического скрининга, характеризуется многообразием нозологических форм, степень распространенности которых зависит как от производственных, так и медико-социальных (возраст, стаж) факторов, этиологического спектра микозов стоп, обусловленных грибковой инфекцией, и включает микроорганизмы различных таксономических групп. Полученные данные демонстрируют, что у больных I группы имеются значительные функциональные нарушения кожи нижних конечностей, которые способствуют колонизации кожи грибами. В $46,4 \pm 4,7\%$ у больных микозами стоп, осложненных вторичной инфекцией, была констатирована интертригинозная форма. Дисгидротическая форма диагностирована у $31,8 \pm 4,4\%$ больных, эритематозно-сквамозной формой страдали $13,6 \pm 3,3\%$ больных, случаи сквамозно-гиперкератотической формы заболевания были у $8,2 \pm 2,6\%$.

Ключевые слова: микозы стоп, профессиональные дерматозы, системный антимикотик

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT TEENAGERS IN AZERBAIJAN

Mamedov K.A.

Central Railwel hospital, Baku, e-mail: khalafli@mail.ru

Given data shows that the clinical spectrum of fungal infections identified in the screening target characterized by a variety of dermatological entities that the extent of which depends on the production and medico-social (age, seniority) factors, etiologic spectrum of foot mycoses caused by a fungal infection, and includes microorganisms of different taxonomic groups. These data demonstrate that patients in group I, there is considerable functional disorders of the skin of the lower extremities, which promotes skin colonization by fungi. In $46,4 \pm 4,7\%$ in patients with tinea pedis, complicated by secondary infection, was pronounced intertriginosis form. Disgidrotic form diagnosed in $31,8 \pm 4,4\%$ of patients, erythematosis- squamosis form suffered $13,6 \pm 3,3\%$ of patients, cases of squamous hyperkeratotic form of the disease was at $8,2 \pm 2,6\%$.

Keywords: tinea pedis, occupational dermatoses, systemic antimycotics

В настоящее время по своему экономическому значению и, прежде всего, по объему выполняемых перевозок железнодорожный транспорт занимает ведущее место среди других видов транспорта. К одной из самых многочисленных групп железнодорожных профессий относятся машинисты локомотивов и их помощники, работа которых связана с обеспечением безопасности движения поездов. У работников этой группы регистрируются в основном заболевания, вызванные воздействием физических факторов (вибрация, шум, высокая температура в кабинах тепловозов и т.д.) [1, 2]. В кабинах машинистов в летний период без должной вентиляции температура достигает $40-48^{\circ}\text{C}$ при резком снижении относительной влажности и низкой подвижности воздуха. Связанное с этим напряжение организма приводит к неэкономичному расходованию функциональных резервов и быстрому их истощению. Влияние на этом фоне вредных техногенных, производственных и экологических факторов создаёт дополнительную нагрузку на защитные механизмы, увеличивая риск развития различных заболеваний [3, 4, 5].

Наиболее распространенным заболеванием среди работников железнодорожного

транспорта являются микозы стоп. Микозы стоп оказывают негативное воздействие на качество жизни и общее состояние здоровья больных, поражая наиболее трудоспособное население, и делают эту проблему не только медицинской, но и социально-экономической. По данным различных авторов, клиника микозов стоп претерпевает в настоящее время определенные изменения – отмечается тенденция к быстрой хронизации и распространенности процесса [6, 7, 8].

Таким образом, актуальным является изучение заболеваемости микозами стоп работников железнодорожного транспорта и разработка комплексного лечения с учетом выявленных изменений, обусловленных профессиональной деятельностью.

Цель работы – изучение клинико-эпидемиологических особенностей микозов стоп у работников железнодорожного транспорта в Азербайджане

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 110 больных с микозами стоп, в возрасте от 20 до 65 лет, обратившихся в кожно-венерологический кабинет Центральной железнодорожной больницы г. Баку с 2009 по 2013 гг. Среди обследованных пациентов было

42 женщины и 68 мужчин. Средний возраст больных составлял $46,3 \pm 1,8$ лет. Эти больные составили основную I группу обследованных. Дополнительно в качестве группы контроля было взято 29 практически здоровых лиц (средний возраст $46,0 \pm 1,8$ года).

В основной группе анализировались: жалобы (зуд, жжение кожи стоп, дискомфорт, болезненность при ходьбе, поражение кожи стоп), анамнез (продолжительность болезни, возможный источник инфекции, проводимое ранее лечение, факторы риска), объективные клинические симптомы (эритема, мацерация эпидермиса, шелушение, эрозии, поверхностные и глубокие трещины, папулы, везикулы) в динамике, лабораторные показатели до, во время (на 7, 14 дни) и после окончания лечения (21 день).

Для изучения состояния кожи определялись следующие функциональные показатели: увлажненность, кислотность и жирность кожных покровов нижних конечностей. Измерение проводилось аппаратом Multi skin test center MC 750 (Courage + Khazaka Electronic GmbH.) Германия. Для количественной оценки функциональных показателей кожи рассчитывался индекс функционального состояния кожи (ИФСК). Определялись функциональные показатели кожи, оценивались в баллах и суммировались. Значение ИФСК: от 0 до 3 свидетельствует о значительном снижении функциональных показателей кожи; от 4 до 6 – об умеренном снижении; от 7–8 – о здоровом состоянии кожи.

Микологическое обследование больных включало микроскопическое исследование патологиче-

ского материала и культуральное исследование. Для микроскопического исследования чешуйки кожи и кусочки ногтевых пластин обрабатывали 20 % раствором КОН; после экспозиции препараты микроскопировали в светополитическом микроскопе. В патологическом материале мицелий был обнаружен у всех больных микозами стоп. Для идентификации возбудителей использовали посев патологического материала на твердые и жидкие питательные среды Сабуро. Инкубировали в термостате при 27°C . Рост колоний дерматофитов определялся на 7–10 день, плесневых и дрожжеподобных грибов рода *Candida* на 2–4 день культивирования. Идентификацию проводили на основании обнаружения специфических макро- и микроскопических признаков 2–3-недельных колоний.

Для объективной оценки микотического поражения ногтей рассчитывался индекс КИОТОС.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы электронных таблиц Microsoft Excel, которые были сформированы в соответствии с запросами проводимого исследования.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение значений КИОТОС свидетельствует о значительной доле тяжелых форм онихомикоза у работников железнодорожного транспорта (ЖТ): 12–16 – 19,6%; 16–20 – 17,2%; больше 20 – 36,3 % (рисунк).

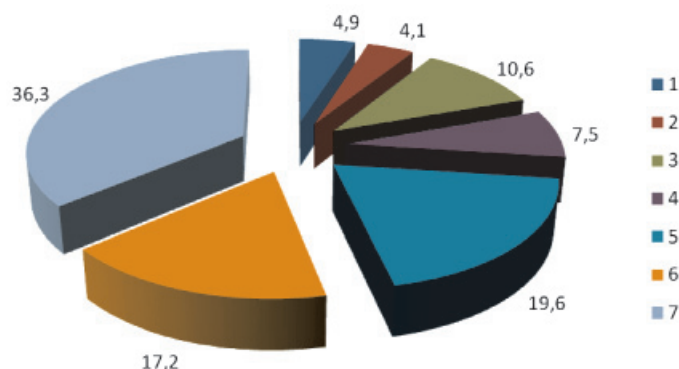


Рис. 1. Распределение больных онихомикозами в зависимости от значения КИОТОС.

Условные обозначения: 1 – от 1 до 3; 2 – от 3 до 6; 3 – от 6 до 9; 4 – от 9 до 12; 5 – от 12 до 16; 6 – > 16; 7 – > 20

В I группе больных, в возрасте до 40 лет, среднее значение КИОТОС оказалось наименьшим ($16,8 \pm 1,8$), с каждым последующим десятилетием тяжесть онихомикоза увеличивается и достигает наибольших значений у пациентов старше 50 лет ($23,5 \pm 2,9$). При длительности стажа работы до 5 лет среднее значение КИОТОС составило $16,6 \pm 2,1$. При более длительном стаже работы этот показатель неуклонно возрастал: от 5 до 9 лет – $17,0 \pm 1,7$; от 10 до 15 лет – $22,7 \pm 2,4$ и свыше 15 лет – $23,2 \pm 2,8$.

У 110 больных I группы и 29 человек контрольной группы проводилось исследование функциональных показателей (степени жирности и гидратации, pH) кожи нижних конечностей. Можно отметить, что наблюдалось достоверное снижение степени жирности кожи нижних конечностей у больных I группы по сравнению с группой контроля: в 65 % и 31 % соответственно ($\chi^2 = 13,4$, $p < 0,001$). Степень гидратации кожи нижних конечностей у больных I группы была значительно снижена (меньше 5 у.е.) в 35 %, умеренно снижена (5–25 у.е.)

в 45 % и достаточно увлажнена (> 25 у.е) в 20 %. В группе контроля распределение было следующим: 13 % – «очень сухая», 31 % – «сухая», 56 % – «достаточно увлажненная». При сравнении средних показателей кислотности кожи у больных I группы и в контрольной группе выявлено, что кожа у больных I группы имеет более щелочную реакцию (средние показатели 5,72 и 5,39 соответственно). При расчете ИФСК выявлено, что при значениях от 0–3 частота микозов составила 72,3 %, от 4 до 6 – 51,6 %, от 6 до 8 – 23,4 %.

Анализ фоновых заболеваний у больных с грибковой патологией показал, что в основном преобладают заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка) – у $24,7 \pm 2,4\%$, у $29,6 \pm 2,6\%$ больных в анамнезе отмечается лямблиоз, у $21,2 \pm 2,3\%$ – варикозный симптомокомплекс. Полученные результаты согласуются с результатами УЗИ гепатобилиарной системы. Выявлены изменения у $96,6 \pm 3,4\%$, что несомненно, определяет взаимосвязь соматической патологии с грибковыми заболеваниями.

Изучение этиологического спектра грибковых заболеваний показало незначительный удельный вес дерматофитов ($31,8 \pm 4,4\%$), в остальных случаях грибковый процесс был обусловлен микромицетами – плесневыми грибами ($42,7 \pm 4,7\%$) spp. *Penicillium* ($20,2 \pm 3,8\%$), *Aspergillus* ($22,7 \pm 3,9\%$) и *Candida* (табл. 1), которые относятся к группе потенциально опасных грибов (степень риска по BSL-biological safety levels оценивается как 1–2 группа).

Как известно, микромицеты на начальной стадии развития продуцируют комплексы органических кислот и ферментов, разрушающих кератин, в логарифмической стадии – микотоксины (стеригматоцистин, роридин, нидулин, фумигаллин и др.), обеспечивающие их конкурентоспособность

и агрессивность [6]. Выделение у больных грибковыми заболеваниями этих возбудителей как самостоятельных этиологических агентов подтверждается степенью доминантности плесневых грибов (42,7%), дерматофитов (31,8%) и грибов рода *Candida* (25,5%). Установлено синергидное действие между плесневыми грибами рода *Penicillium*, *Aspergillus* и грибов рода *Candida* (50%).

Таблица 1
Этиологический спектр грибковой патологии у работников железнодорожного транспорта

Показатель	Абс. (n = 110)	M $\pm$ m, %
Дерматофиты, всего	35	$31,8 \pm 4,4$
<i>Trichophyton rubrum</i>	3	$2,7 \pm 1,6$
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var.	27	$24,5 \pm 4,1$
<i>Trichophyton gypsum</i>	5	$4,5 \pm 1,8$
Плесневые грибы, всего	47	$42,7 \pm 4,7$
<i>Penicillium</i>	22	$20,0 \pm 3,8$
<i>Aspergillus</i>	25	$22,7 \pm 3,9$
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	28	$25,5 \pm 4,2$

При изучении состава дерматофитной флоры при микозах стоп установлено, что основную долю составляют не *T. rubrum*, а *T. mentagrophytes* var. *Interdigitale* ($24,5 \pm 4,1\%$), обладающий более агрессивными свойствами по отношению к кератину. Соотношение данного дерматофита к *T. rubrum* становится 9:1, что не сопоставимо с результатами многих исследователей [4, 5]. Удельный вес *Trichophyton gypsum* составляет $4,5 \pm 1,8\%$. (табл. 2).

Клинические формы микозов стоп

Таблица 2

Клинические формы	Обследуемые пациенты					
	Мужчины (n = 68)		Женщины (n = 42)		Всего (n = 110)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Интертригинозная	33	$48,5 \pm 6,0$	18	$42,9 \pm 7,6$	51	$46,4 \pm 4,7$
Дисгидротическая	25	$36,7 \pm 5,8$	10	$23,8 \pm 6,5$	35	$31,8 \pm 4,4$
Эритроматозно-сквамозная	5	$7,4 \pm 3,1$	10	$23,8 \pm 6,5$	15	$13,6 \pm 3,3$
Сквамозно-гиперкератотическая	5	$7,4 \pm 3,1$	4	$9,5 \pm 4,5$	9	$8,2 \pm 2,6$

Наиболее часто у больных микозами стоп, осложненных вторичной инфекцией, была констатирована интертригинозная форма – 51 пациент ($46,4 \pm 4,7\%$). Следу-

ющей по значимости являлась дисгидротическая форма, которая была диагностирована у 35 ($31,8 \pm 4,4\%$) больных, причем у мужчин подобное поражение встречалось

чаще – у 25 пациентов ($36,7 \pm 5,8\%$), чем у женщин – 10 ($23,8 \pm 6,5\%$). Эритематозно-сквамозной формой страдали 15 ($13,6 \pm 3,3\%$) человек. Эта форма микоза стоп достоверно ($p < 0,05$) чаще встречалась у женщин – 10 ($23,8 \pm 6,5\%$), чем у мужчин – 5 ($7,4\%$). Случаев сквамозно-гиперкератотической формы заболевания было 9 ($8,2 \pm 2,6\%$). Она наблюдалась у 5 мужчин ($7,4\%$) и у 4 ($9,5\%$) женщин.

Заключение

Приведенными данными показано, что клинический спектр микозов, выявленных в результате целевого дерматологического скрининга, характеризуется многообразием нозологических форм, степень распространенности которых зависит как от производственных, так и медико-социальных (возраст, стаж) факторов, этиологического спектра микозов стоп, обусловленных грибковой инфекцией, и включает микроорганизмы различных таксономических групп. Полученные данные демонстрируют, что у больных I группы имеются значительные функциональные нарушения кожи нижних конечностей, которые способствуют колонизации кожи грибами. В $46,4 \pm 4,7\%$ у больных микозами стоп, осложненных вторичной инфекцией, была констатирована интертригинозная форма. Дисгидротическая форма диагностирована у $31,8 \pm 4,4\%$ больных, эритематозно-сквамозной формой страдали $13,6 \pm 3,3\%$ больных, случаи сквамозно-гиперкератотической формы заболевания были у $8,2 \pm 2,6\%$.

Таким образом, имеется настоятельная необходимость для разработки системы управления риском для здоровья работников железнодорожного транспорта, включающая санитарно-гигиенические, медицинские, общеоздоровительные и лечебно-реабилитационные мероприятия, направленные на улучшение условий труда, оптимизацию функционального состояния, повышение резистентности организма, а также снижение профессионального риска, позволяет достичь высокой медико-гигиенической и экономической эффективности.

Список литературы

1. Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Грязева Т.М. Принципы наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии // *Conc Med (Дерматология)*. – 2011. – № 2. – С. 16–20.

2. Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П., Богомолова Т.С. Этиология онихомикоза стоп в г. Санкт-Петербурге и г. Москве: результаты проспективного открытого многоцентрового исследования // *Проблемы медицинской микологии*. – 2009. – № 11 (2). – С. 14–18.

3. Измерова Н.И., Чикин В.В. Проблема профессиональных дерматозов в различных регионах мира // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2003. – № 6. – С. 14.

4. Карпова О.А. Взаимосвязь течения онихомикозов стоп и изменений нейروفункциональных и нейровизуализационных показателей у железнодорожников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 21 с.

5. Терегулова Г.А. Клинико-патогенетическое обоснование рациональной терапии больных микозами стоп с осложненным течением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.

6. Цыкин А.А. Онихомикозы: ДНК-диагностика, совершенствование комбинированной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.

7. Ginter-Hanselmayer G. Dermatomycosis with epidemic proportions: Tinea capitis and onychomycosis // *Wien Med Wochenschr.* – 2007. – Vol 57, № 19–20. – P. 511–516.

8. Leshner J.L. Recent developments in antifungal therapy // *Dermatol. Clin.* – 2010. – Vol 14, № 1. – P. 163–169.

References

1. Belousova T.A. Goryachkina M. V., Gryazeva T.M. principles of external therapy of a dermatosis of the combined etiology. *Conc Med (Dermatology)* 2011; 2: 16–20.

2. Vasilyeva N.V., Raznatovsky K.I. Kotrekova L.P. Bogomolova T.S. Etiologiya onihomikozov stop in St. Petersburg and Moscow. Results of prospektivny open multicenter research. *Problems of a medical mycology*. 2009; 11 (2): 14–18.

3. Izmerova N.I. the Check-in V.V. Problema of a professional dermatosis in various regions of the world/the Russian magazine of skin and venereal diseases, 2003, no. 6, pp. 14.

4. Karpova O.A. Vzaimosvyaz of a current onihomikozov feet and changes of neurofunctional and neurovisualization indicators at railroad workers: Avtoref. edging. medical sciences, Novosibirsk, 2007. 21 p.

5. Teregulova G.A. Kliniko-patogeneticheskyy justification of rational therapy of patients by mycoses of feet with the complicated current: Avtoref. дисс.канд.мед.наук, М., 2009, 24 p.

6. Tsykin A.A. Onihomikozov: DNA diagnostics, improvement of the combined therapy: Avtoref. yew. ... edging. medical sciences, М., 2008, 24 p.

7. Ginter-Hanselmayer G. Dermatomycosis with epidemic proportions: Tinea capitis and onychomycosis // *Wien Med Wochenschr.* 2007, vol 57, no 19–20, pp. 511–516.

8. Leshner J.L. Recent developments in antifungal therapy // *Dermatol. Clin.* 2010, vol 14, no 1, pp. 163–169.

Рецензенты:

Агаев И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Азербайджанского медицинского университета, г. Баку;

Нифтуллаев М.З., д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии Азербайджанского медицинского университета, г. Баку.

Работа поступила в редакцию 16.06.2014.

УДК 614.2

КОНЦЕПЦИЯ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРА ПО ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ «МАЛЕНЬКАЯ МАМА» НА БАЗЕ СПб ГБУЗ «РОДИЛЬНЫЙ ДОМ № 10» (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)**Михайлин Е.С., Иванова Л.А.***СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10», Санкт-Петербург, e-mail: mihailin@mail.ru*

В статье приводится концепция развития организационной структуры Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних, созданного на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» (Санкт-Петербург), где с 2013 года осуществляется городская социальная Программа «Маленькая мама». В рамках Программы осуществляется медицинская помощь несовершеннолетним при беременности и в родах, проводятся консультации психолога и юриста, занятия лечебной физкультурой и чтение лекций по уходу за новорожденным в центре подготовки к родам. Целью специализированного Центра является как можно более раннее привлечение беременных подростков, чтобы они обращались в Центр, как только узнали о своей беременности. Разрабатываются специализированные программы по ведению беременности у несовершеннолетних, описываются приоритетные маршруты их поступления в родильный дом, приводится кадровый состав сотрудников и соответствующая материально-техническая база, необходимые для оказания комплексной медико-социальной помощи беременным подросткам.

Ключевые слова: беременность у несовершеннолетних, роды у несовершеннолетних, специализированный Центр для беременных несовершеннолетних

CONCEPT OF DEVELOPMENT OF THE CENTRE FOR MANAGEMENT OF PREGNANCY AND DELIVERY IN MINORS «LITTLE MOTHER» BASED IN SPBGBUZ «MATERNITY HOSPITAL № 10» (ST. PETERSBURG)**Mikhaylin E.S., Ivanova L.A.***SPbSBI «Maternity hospital № 10», Saint-Petersburg, e-mail: mihailin@mail.ru*

The article presents the concept of development of the organizational structure of the Centre for management of pregnancy and childbirth in minors, created on the basis of SPbGBUZ «Maternity Hospital № 10» (St. Petersburg), where from 2013 there is the city social program «Little Mother». The Program provided medical care to minors during pregnancy and childbirth, consulted a psychologist and lawyer, physiotherapy sessions and lectures on newborn care at the center of preparation for childbirth. The purpose of the Center is dedicated earliest possible involvement of pregnant teenagers, so they appealed to the Centre as soon as found out about the pregnancy. The article presents specialized programs for management of pregnancy in minors, describes the priority routes of their admission to the maternity ward, provides staffing employees and the appropriate material and technical base needed to provide comprehensive medical and social services to pregnant teenagers.

Keywords: pregnancy in adolescents, delivery at minors, specialized program for pregnant adolescents

В последние десятилетия в большинстве стран наблюдается процесс акселерации и, несмотря на общее снижение рождаемости среди женщин детородного возраста, число родов у юных женщин постоянно растет и ежегодно в мире происходит около 15 миллионов родов у подростков [5]. По данным Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, в городе ежегодно родоразрешаются около 200 беременных девочек-подростков, причем за последнее десятилетие отмечается неуклонная тенденция к снижению числа родов у несовершеннолетних. Так, с 2000 года их количество с 519 упало до 199 в 2013 году, то есть в 2,5 раза. Вероятно, это связано с активной пропагандой и улучшением доступности средств контрацепции, а также с хорошей работой молодежных консультаций нашего города, ведущих работу среди подростков по половому воспитанию [3]. Анализ ситуации показывает, что наблюдение по беременности и роды у подрост-

ков происходят в различных учреждениях первичной сети и родильных домах такого мегаполиса, как Санкт-Петербург. Вместе с тем крайне актуальным является выделение беременных несовершеннолетних женщин в отдельную медико-социальную группу, учитывая большой риск развития у них осложнений беременности и родов, а также возможные социально неблагоприятные исходы беременности (отказы от ребенка, самовольный уход с ребенком из лечебных учреждений и др.) [1–2, 4].

На базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» работает городская Программа по ведению беременности и родов у несовершеннолетних «Маленькая мама». Посещение Центра для несовершеннолетних беременных на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» не подменяет собой ведение беременных в женских консультациях по месту их регистрации/проживания, но дает дополнительные возможности для получения медицинской, медико-социальной,

психологической и юридической помощи. Цель проекта создания Центра для несовершеннолетних беременных на базе крупного родовспомогательного учреждения Санкт-Петербурга направлена на улучшение качества оказания помощи беременным несовершеннолетним женщинам, решившим сохранить ребенка, чтобы ранняя беременность из трагедии превратилась в семейную радость и позволила молодой женщине утвердиться физически и психологически в семье и обществе [4]. Всего за прошедшие 10 лет (2004–2013 гг.) в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» были родоразрешены 493 несовершеннолетние женщины, что составило около 17% от всех подростков, родивших за это время в Санкт-Петербурге. Следует отметить, что с момента официального утверждения Программы Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга в 10 июля 2013 г., число рожаящих в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» подростков неуклонно растет и приближается в настоящее время к 25% от числа родов у несовершеннолетних в Санкт-Петербурге.

Целью настоящего исследования была разработка концепции развития на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» специализированного Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних, позволяющего принять всех беременных девочек-подростков Санкт-Петербурга, решивших сохранить беременность, в одном медицинском учреждении.

Результаты исследования и их обсуждение

Предлагаемые мероприятия, необходимые для развития специализированного Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10»:

1. Разработка маршрутов движения несовершеннолетних беременных женщин внутри специализированного Центра. Разработка мероприятий по информированию населения о деятельности специализированного Центра. В зависимости от того этапа беременности, на котором несовершеннолетняя беременная обращается в Центр по ведению беременности и родов у несовершеннолетних, мы условно выделяем три маршрута движения несовершеннолетних пациентов в родильном доме:

А. Длинный маршрут пациентка проходит в случае первичного обращения в амбулаторно-поликлиническое отделение. Этапы этого маршрута таковы: ведение в амбулаторно-поликлиническом отделении → плановая госпитализация

в отделение патологии беременности при сроке 38 недель → роды в родильном отделении → послеродовое и детское отделения (ведение послеродового и послеоперационного периода и периода новорожденности).

В. Средний маршрут пациентка проходит в случае первичного попадания в родильный дом по направлению своего врача женской консультации для плановой госпитализации в отделение патологии беременности. Этапы этого маршрута таковы: плановая госпитализация в отделение патологии беременности при сроке 38 недель → роды в родильном отделении → послеродовое и детское отделения (ведение послеродового и послеоперационного периода и периода новорожденности).

Отдельными этапами вышеобозначенных маршрутов, в случае необходимости, являются промежуточные госпитализации на отделение гинекологии (до 22 недель) или отделение патологии беременности или лечение несовершеннолетней беременной в условиях дневного стационара.

С. Короткий маршрут возникает в случае первичного поступления несовершеннолетней беременной уже в родах сразу в родильное отделение. Этапы этого маршрута таковы: роды в родильном отделении → послеродовое и детское отделения (ведение послеродового и послеоперационного периода и периода новорожденности).

Отдельными этапами всех трех вышеперечисленных маршрутов, в случае необходимости, являются нахождение в палате интенсивной терапии (в случае тяжелой патологии или после родоразрешения путем операции кесарева сечения), а также занятия в Центре подготовки к родам. Следует отметить, что в случае прохождения пациентки по короткому маршруту уже родившие несовершеннолетние также посещают лекции по уходу за ребенком, занятия с психологом, юристом и социальным работником в Центре подготовки к родам «Жемчужина».

Целью специализированного Центра является увеличение количества несовершеннолетних пациенток, прошедших по длинному пути маршрутизации, то есть впервые посетивших амбулаторно-поликлиническое отделение Центра, как только узнали о беременности. Для этого ведется большая пропагандистская работа в СМИ, Центр регулярно проводит дни открытых дверей для врачей женских консультаций, психологов школ и молодежных консультаций. Регулярным стало участие в общегородских конференциях и круглых столах, посвященных молодежной тематике в Комитете по здравоохранению, администрации районов города. Также большое значение приобрело

выступление в телевизионных программах и регулярные публикации в научных и научно-популярных журналах на тему подростковой беременности. Тесное взаимодействие также осуществляется с детскими домами и социальными приютами для несовершеннолетних, попавших в трудную жизненную ситуацию, и с городским консультативно-диагностическим центром для детей (репродуктивное здоровье) «Ювента».

В современном обществе важное значение приобретают социальные сети. Группу «Ведение беременности и родов у несовершеннолетних» (<http://vk.com/club64406181>) ежедневно посещает около 10 уникальных посетителей, среднемесячная посещаемость – более 300 уникальных посетителей, причем география охвата аудитории весьма широка: от Рязани до Долгопрудного, от Стокгольма до Тель-Авива.

2. Разработка специализированных программ по ведению беременности у несовершеннолетних в амбулаторных условиях. Специалистами СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» разработаны специальные программы ведения беременности у несовершеннолетних, наполнение которых медицинскими услугами согласуется с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)» и зависит от того, на каком сроке беременная обратилась в амбулаторно-поликлиническое отделение, от состояния ее соматического и репродуктивного здоровья, а также особенностей течения беременности. Разработаны варианты базовых, стандартных и расширенных программ для несовершеннолетних по триместрам.

3. Определение, в дополнение к уже существующим подразделениям и должностным ставкам, дополнительного кадрового состава специализированного Центра для осуществления комплексной медицинской, медико-социальной, психологической и реабилитационной помощи несовершеннолетним беременным женщинам. В СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» есть все специалисты, необходимые для качественного оказания медицинской помощи, в соответствии с Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 года № 572н. Для осуществления деятельности по оказанию медицинской помощи в период беременности, родов и послеродовом периоде для несовершеннолетних беременных необходимы все специалисты амбулаторного и стационарного звена медицинского учреждения

2 группы (врачи акушеры-гинекологи, неонатологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, акушерки, медицинские сестры, санитарки и другие).

Для осуществления деятельности по оказанию комплексной медико-социальной помощи в штате Центра для несовершеннолетних должны быть дополнительные ставки специалистов:

1. Юрист и социальный работник, консультирующий несовершеннолетних беременных касательно их прав вообще и родительских прав в частности, а также разъясняющий возможность получения различных социальных льгот и гарантий. В штате Центра для несовершеннолетних СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» работает врач акушер-гинеколог, имеющий второе высшее юридическое образование.

2. Семейный психолог. Для осуществления психологической помощи в штате Центра для несовершеннолетних должен быть клинический психолог, имеющий опыт работы с подростками, беременными женщинами и опыт психологического консультирования по вопросам семьи.

3. Для осуществления реабилитации несовершеннолетних беременных женщин в штате работают два врача акушера-гинеколога, имеющие дополнительный сертификат врача-специалиста по спортивной медицине (восстановительной медицине), владеющие навыками организации лечебной физкультуры для беременных женщин, а также инструктор по лечебной физкультуре, имеющий непосредственный опыт проведения занятий лечебной физкультурой с беременными женщинами.

4. Врач-физиотерапевт в послеродовом или послеоперационном периоде осуществляет воздействие на организм молодой матери физических методов лечения, позволяющее быстрее восстановиться после беременности и родов.

4. Определение потребности в дополнительной материально-технической базе, необходимой для полноценного функционирования специализированного Центра по ведению беременности и родов у подростков. В СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» есть все необходимое для качественного оказания медицинской помощи, в соответствии с Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 года № 572н. В соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 26.12.2012 года № 705-р «О профиле и мощности Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом № 10» мощность

кочного фонда СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» составляет 210 коек. Для осуществления деятельности по оказанию медицинской помощи в период беременности, родов и послеродовом периоде, согласно этому приказу, для несовершеннолетних беременных в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» выделяется 15 коек на отделения патологии беременности и 15 коек на послеродовых отделениях. Эти койки расположены в двухместных палатах «Маленькая мама», кроме того, в родильном отделении выделен отдельный родильный зал «Маленькая мама». Кроме вышеупомянутых подразделений стационара, в Программе по ведению беременности и родов у несовершеннолетних широко используются стационарза-мещающие технологии – палата дневного

стационара, рассчитанная на пять коек, где получают лечение несовершеннолетние беременные, не нуждающиеся в круглосуточном наблюдении. Также созданы:

– спортивный зал для проведения занятий лечебной физкультурой в составе Центра подготовки к родам;

– лекционный зал для проведения групповых лекций по подготовке к родам и уходу за новорожденными детьми;

– кабинет для индивидуальных консультаций психолога, юриста, социального работника.

Ниже представлена матрица количественных оценок ключевых результатов (по [4]) деятельности Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних «Маленькая мама» на 2014 год (таблица).

Матрица количественных оценок ключевых результатов деятельности Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних «Маленькая мама» на 2014 год

Объект оценки	Что планируется	В каких временных рамках	В какие сроки
Количество несовершеннолетних беременных, родоразрешенных в СПбГБУЗ «Родильный дом № 10»	Увеличение	В течение года	От уровня предыдущего года – 42 беременные
Количество несовершеннолетних беременных, наблюдающихся с ранних сроков в амбулаторно-поликлиническом отделении	Увеличение	В течение года	От уровня предыдущего года – 18 беременных
Количество несовершеннолетних беременных, планово госпитализированных в отделение патологии беременности для подготовки к родоразрешению при сроке 38 недель	Увеличение	В течение года	От уровня предыдущего года – 24 беременные
Количество несовершеннолетних беременных, не наблюдавшихся в Центре для несовершеннолетних, а поступивших непосредственно в роды в родильное отделение	Уменьшение	В течение года	От уровня предыдущего года – 18 беременных
Количество преждевременных родов у несовершеннолетних	Сохранение на прежнем низком уровне	В течение года	От уровня предыдущего года – 2,3 %
Уровень родового травматизма среди несовершеннолетних	Уменьшение	В течение года	От уровня предыдущего года – 2,9 %
Уровень перинатальной смертности среди несовершеннолетних	Поддержание на нулевом уровне	В течение года	Уровень предыдущего года – 0
Уровень материнской смертности среди несовершеннолетних	Поддержание на нулевом уровне	В течение года	Уровень предыдущего года – 0
Количество отказов от детей	Отсутствие	В течение года	Уровень предыдущего года – 0

Заключение

Для создания оптимальной организационной структуры специализированного Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних, помимо материально-технической базы акушерского учрежде-

ния 2 группы, требуются дополнительные подразделения и специальный кадровый состав. Создание центра подготовки к родам с залом для лечебной физкультуры и лекционным залом, привлечение к работе с несовершеннолетними семейного психолога, юриста и социального работника, оптими-

зация маршрутов поступления несовершеннолетних, направленная на как можно более раннее обращение беременной девочки в специализированный Центр, а также разработка особых программ по ведению беременности и родов у подростков позволят улучшить качество оказания медицинской помощи беременным несовершеннолетним женщинам.

Список литературы

1. Гончарова В.П. Материнство в раннем репродуктивном возрасте: современные медико-демографические и социальные тенденции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2002.
2. Гуркин Ю.А., Суслопаров Л.А., Островская Е.А. Основы ювенильного акушерства. – СПб.: Фолиант, 2001.
3. Кротин П.Н. Научное обоснование службы охраны репродуктивного здоровья девушек-подростков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1998.
4. Суслопаров Л.А. Беременность и роды у несовершеннолетних: учебно-методические рекомендации. – СПб., 1997.
5. Чечулина О.В. Течение беременности и родов у девушек-подростков и прогнозирование их исходов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Казань, 2007.
6. Фраймович В.Б. Модернизация экономического управления развитием организаций социальной сферы России. – СПб.: Астерион, 2011.

References

1. Goncharova V.P. Materinstvo v rannem reproduktivnom vozraste: sovremennye mediko-demograficheskie i sotsial'nye tendentsii [Motherhood in the early reproductive years: modern

medical and demographic and social trends]: Avtoref. dis. kand. med.nauk. Ryazan', 2002.

2. Gurkin Yu.A., Susloparov L.A., Ostrovskaya E.A. Osnovy yuvenil'nogo akusherstva [Fundamentals of juvenile Obstetrics]. SPb.: Foliant, 2001.

3. Krotin P.N. Nauchnoe obosnovanie sluzhby okhrany reproduktivnogo zdorov'ya devushek-podrostkov [Scientific justification for reproductive health of adolescent girls]: Avtoref. dis. dokt. med.nauk. SPb., 1998.

4. Susloparov L.A., red. Beremennost' i rody u nesovershennoletnikh: uchebno-metodicheskie rekomendatsii [Pregnancy and childbirth among adolescents: teaching guidelines]. SPb., 1997.

5. Chechulina O.V. Tечение beremennosti i rodov u devushek-podrostkov i prognozirovaniye ikh iskhodov [Pregnancy and childbirth in adolescent girls and predict their outcomes]: Avtoref. dis. dokt. med.nauk. Kazan', 2007.

6. Fraymovich V.B. Modernizatsiya ekonomicheskogo upravleniya razvitiem organizatsiy sotsial'noy sfery Rossii [Modernization of economic management of organization development in social sphere in Russia]. SPb.: Asterion, 2011.

Рецензенты:

Савицкий А.Г., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург;

Аганезова Н.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК 616.831-005-082:614.2:314.14

ОКАЗАНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В КРУПНОМ ГОРОДЕ

¹Мухаметзянов А.М., ¹Шарафутдинова Н.Х., ²Зиганшин М.М.

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: elzafa@rambler.ru;

²МБУЗ «Станция скорой медицинской помощи», Уфа, e-mail: nazira-h@mail.ru

Проведен анализ электронного журнала Станции скорой медицинской помощи г. Уфа за 2009–2013 годы, которая обслуживает население численностью 1 087 170 человек, и карт вызова скорой помощи за 2013 год. Выявлено увеличение числа вызовов скорой медицинской помощи по поводу острого нарушения мозгового кровообращения на 35,1%, он составил в 2013 г. – 5,98 на 1000 взрослого населения. По среднегодовым данным выявлена неравномерность поступления потока вызовов по поводу острого нарушения мозгового кровообращения по сезонам года, дням недели и часам суток. Максимум вызовов отмечался в зимне-осенний период, минимум – в летний период, по дням недели число обращений было выше в понедельник и вторник (по 17,0%), ниже – в четверг и пятницу (по 11,0%). Наибольшее число обращений в течение суток оказалось с 16.00 до 20.00 часов (25,2%), наименьшее – с 24.00 до 04.00 (7,6%). Возросла с 64,4% в 2009 г. до 79,1% в 2013 г. доля больных инсультом, доставленных бригадой скорой медицинской помощи в первичное сосудистое отделение. Среди причин поздней госпитализации – отказ от стационарного лечения пациентов с легкой формой инсульта, позднее обращение за экстренной медицинской помощью.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, острое нарушение мозгового кровообращения, городское население

MERGENCY MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH ACUTE DISORDER OF CEREBRAL CIRCULATION IN A LARGE CITY

¹Mukhametzyanov A.M., ¹Sharafutdinova N.K., ²Ziganshin M.M.

¹The Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: elzafa@rambler.ru;

²Ambulance Station, Ufa, e-mail: nazira-h@mail.ru

The paper presents an analysis of the electronic journal of Ufa's Ambulance Station in 2009–2013, which serves the population of 1 087 170 people and emergency medical information forms in 2013. An increase in the number of emergency calls by patients with acute disorder of cerebral circulation by 35,1%, that represents 5,98 per 1000 adult population, was revealed. The average annual data showed irregularity of the volume of incoming calls by patients with acute disorder of cerebral circulation by seasons, days of the week and hours of the day. The maximum number of calls was observed in winter and autumn, a minimum number – in summer. The number of calls was higher on Monday and Tuesday (17,0%), lower – on Thursday and Friday (11,0%). The most number of calls within 24 hours were from 4 pm to 8 pm (25,2%), the least – from 12 am to 4 am (7,6%). The rate of patients with stroke, who were taken to the primary Department of Vascular Surgery by the emergency team, increased from 64,4% in 2009 to 79,1% in 2013. Among the causes of late hospitalization there were the refusal of hospital treatment by patients with mild stroke and the delay in seeking emergency care.

Keywords: emergency medical services, acute disorder of cerebral circulation, urban population

Последнее десятилетие в Республике Башкортостан (РБ), несмотря на тенденцию к повышению заболеваемости инсультом, отмечается снижение показателей смертности, как вследствие ишемического, так и геморрагического инсульта. Указанная тенденция может быть связана с созданием в 2009 году, в рамках программы модернизации здравоохранения РБ, регионального и первичных сосудистых центров, внедрения инновационных методов диагностики и лечения церебрального инсульта [3].

Проблемами догоспитального этапа повсеместно являются недостаточная информированность населения о факторах риска, проявлениях инсульта, действиях при этом. Как результат – поздняя обращаемость населения за помощью. Не меньшую роль

в поздней доставке больного с инсультом в стационар играет недооценка диспетчерами скорой помощи значимости экстренной госпитализации больных с инсультом, недостаточная информированность фельдшеров об инсульте, а также нарушение принципа прямой госпитализации в учреждение, на базе которого развернуто первичное сосудистое отделение (ПСО) [5]. При обсуждении проблемы исходов ОНМК очень часто ведущее значение придается фактору времени – сроку с момента заболевания до оказания первой помощи [2].

Цель исследования – изучить медико-организационные аспекты оказания скорой медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения в условиях крупного города.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования был проведен анализ отчетов о работе муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Станция скорой медицинской помощи» (МБУЗ ССМП) г. Уфа Республики Башкортостан и данные электронного архива программного комплекса автоматизации диспетчерской службы станции за 2009–2013 годы. Проанализировано 5303 карты вызова скорой помощи (учетная форма № 110/у) и талоны к сопроводительному листу ССМП (учетная форма № 114/у) к больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) за 2013 год. В ходе анализа оценили обращаемость на СМП по поводу ОНМК (на 1000 взрослого населения), долю пациентов, госпитализированных в стационар, показатели оперативности работы бригад ССМП (время от момента получения вызова до передачи его бригаде, средние сроки выполнения вызова скорой помощи, среднюю длительность транспортировки пациента до стационара).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 7,0» для «Windows». Количественные данные представлены в виде средней арифметической (М), стандартного отклонения (σ), относительных частот. Анализ динамики показателей во времени проведен с помощью показателя темп роста/снижения, вычисленного базисным методом. Достоверность различий средних величин определялась с помощью критерия Стьюдента (t), относительных величин – Z-критерия.

Результаты исследований и их обсуждение

Станция скорой медицинской помощи г. Уфы Республики Башкортостан обслуживает население численностью 1 087 170 человек, доля взрослого населения 81,6%. В составе ССМП функционируют 7 подстанций, с 2009 года – мобильный пункт медицинской помощи, установленный на федеральной трассе М5.

В последние годы, в ходе реализации программы модернизации здравоохранения РБ получено бортовое оборудование системы ГЛОНАСС, специалисты станции прошли подготовку по программам «Система электронного документооборота», «Паспорт ЛПУ», проведена оптимизация деятельности ССМП, направленная на улучшение оказания медицинской помощи больным с ОНМК. В оперативном отделе ССМП функционирует дистанционно-консультативный кардиологический пункт, являющийся ее структурным подразделением, где круглосуточно работают врачи-кардиологи, оснащенный дистанционными телеэлектрокардиографами «Валента». В 2013 году было проведено 6483 консультаций выездных бригад по чтению и анализу электрокардиограмм. Врачи-кардиологи работают, в основном, с фельдшерскими бригадами общего профиля с целью ока-

зания консультативной помощи и выбора тактики ведения пациента. В оснащении фельдшерской бригады имеются кардиопередатчики, с помощью которых происходит передача данных ЭКГ исследования на кардиопульт ССМП. Современная техника и высокотехнологичные навигационные системы позволяют выстроить оптимальные маршруты «скорой» до пациента. Полную картину расположения всех бригад операторы наблюдают на мониторах в режиме «онлайн», что позволяет выбрать ближайшую бригаду СМП.

В исследованиях последних лет [4, 5, 7] обоснована эффективность внедрения формализованного интервью, когда диспетчеры используют алгоритмы опроса по инсульту. Такое интервью используют операторы ССМП г. Уфы. Вызовы ранжируются по степени сложности.

Качество организации работы станции скорой медицинской помощи подразумевает наличие оптимального числа бригад, при котором будут обеспечены условия для выполнения поступающих вызовов без опоздания на всей территории независимо от условий районов обслуживания [6]. За 2009–2013 годы среднее количество круглосуточных бригад увеличилось с 81,6 до 85,1, из них 16 бригад (18,8%) – специализированные. Среднесуточная нагрузка на 1 бригаду составила 13,6 вызова, среднее время выполнения одного вызова – $52 \pm 12,56$ мин. В 2013 году 99,1% вызовов передаются своевременно (до 4-х минут с момента поступления вызова на станцию).

Вызовы от больных ОНМК обслуживают 2,5 неврологические бригады, в том числе 2 круглосуточные, которые располагаются на Центральной, Орджоникидзевской и Кировской подстанциях ССМП. В 2013 году неврологическими бригадами было обслужено 8859 вызовов, в том числе 1009 (11,4%) по поводу ОНМК. Было госпитализировано в специализированные сосудистые отделения 78,7% больных. Среднесуточная нагрузка на неврологическую бригаду составила $9,7 \pm 0,11$ вызова, среднее время на выезд – $56,2 \pm 9,30$ мин.

В ходе анализа статистической отчетности за пятилетний период выяснили, что общее количество выездов увеличилось на 3,2%, составив в 2013 году 389,2 на 1000 населения (на 3,3%). За 2009–2013 гг. было всего выполнено 23 304 вызова по поводу ОНМК. В динамике выявлено увеличение числа вызовов СМП по поводу ОНМК в 1,4 раза, показатель к 2013 году составил 5,98 на 1000 взрослого населения (табл. 1).

Таблица 1

Обращаемость по поводу ОНМК населения г. Уфы за 2009–2013 годы
(на 1000 взрослого населения)

Показатели	Годы					Темп роста, %	p-уровень значимости
	2009	2010	2011	2012	2013		
Выезды по поводу ОНМК (на 1000 взрослого населения), в том числе по поводу:	4,41	4,52	6,15	5,89	5,98	135,6	p < 0,001
– транзиторной ишемической атаки	0,33	0,47	0,86	0,80	1,01	304,7	p < 0,001
– ишемического инсульта	4,04	3,97	5,18	4,98	4,87	120,5	p < 0,050
– геморрагического инсульта	0,04	0,08	0,12	0,11	0,09	266,7	p < 0,001

Возросло число вызовов по поводу ишемического инсульта (ИИ) в 1,2 раза (с 4,04 до 4,87 на 1000 взрослого населения; p < 0,05), геморрагического инсульта (ГИ) – в 2,3 раза (с 0,04 до 0,09; p < 0,001), по поводу транзиторной ишемической атаки (ТИА) – в 3,1 раза (с 0,33 до 1,01; p < 0,001).

В 2013 году в часы работы пунктов неотложной помощи поликлиник г. Уфы бригадами СМП обслужено 49,8% всех поступающих вызовов. Наибольшее число вызовов к больным ОНМК поступало непосредственно из мест проживания больного – 91,9%. В 2013 году из 5303 вызовов по поводу ОНМК неврологическими бригадами обслужено 19,0%.

Было установлено, что в 60,1% случаев вызов СМП осуществлялся родственниками больного, в 17,7% – медицинскими работниками, в том числе в 2,6% случаев – врачами пунктов (отделений неотложной помощи), по 4,7% – в равной степени вызов осуществлялся соседями и сослуживцами, в 3,5% – прохожими. Группу высокого риска составили больные, проживающие одиноко (13,9%), из них 9,2% вызвали бригаду самостоятельно, в 4,7% случаев вызов был осуществлен соседями.

Анализ показал, что среди госпитализированных больных с ОНМК среднее время от передачи вызова бригаде до доезда в специализированное отделение стационара составило $59,2 \pm 4,08$ мин. Среднее время доезда в стационар от адреса больного составило $16,4 \pm 3,38$ мин. Госпитализируются, как правило, более «тяжелые» пациенты. В 2013 году среди общего числа вызовов 20,9% больных оставлены на месте, из них 4,2% были нетранспортабельны, 16,7% – больные с ТИА отказались от госпитализации, в то время как такие больные должны быть госпитализированы так же, как и больные с инсультом. Среднее время на выезд к больным с легкой формой ОНМК (ТИА), которые были оставлены дома, составило $50,12 \pm 3,67$ мин.

Нами проанализирована динамика обращений по месяцам за 2009–2013 годы. Так, среднемесячный показатель вызовов по

среднегодовым данным составил $385 \pm 15,3$ вызова, выше среднего он оказался в январе ($411 \pm 12,2$), феврале ($407 \pm 14,0$), сентябре ($270,5 \pm 11,5$) и ноябре ($436 \pm 13,6$). Наиболее низкой оказалась частота обращений в мае месяце ($313 \pm 13,6$) и июле ($354 \pm 12,8$).

За 2013 год был проведен анализ вызовов к больным с ОНМК по дням недели и в течение суток с 4-часовым интервалом. Выяснилось, что доля вызовов была выше в начале недели – в понедельник, вторник (по 17%), ниже в четверг и пятницу (по 11% соответственно). Полученные данные согласуются с результатами исследования, полученными Даутовым М.С. в 2006 году в г. Уфе. Наибольшая доля обращений отмечалась в период с 16.00 до 20.00 часов (25,2%), наименьшая – с 24.00 до 04.00 (7,6%).

Оказание скорой медицинской помощи больным с ОНМК на догоспитальном этапе должно ограничиваться диагностикой без дальнейшей детализации характера и механизмов развития, проведением неотложных мероприятий и экстренной госпитализацией больного в специализированное отделение [5].

За период исследования доля больных инсультом, доставленных бригадой СМП в первичные сосудистые отделения, увеличилась на 15% (с 64,4% в 2009 г. до 79,1% в 2013 г.). Оптимизация сроков госпитализации для повышения эффективности терапии церебрального инсульта достигается разработкой маршрутизации транспортировки больных. Для сокращения сроков доставки больных госпитализация больного осуществляется первой бригадой СМП, установившей диагноз ОНМК. Бригады скорой медицинской помощи г. Уфы доставляли больных с признаками ОНМК в региональный сосудистый центр на базе ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» и в ПСО на базе МБУЗ ГКБ № 18 и ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы, минуя приемное отделение.

Проведенные медико-организационные мероприятия позволили на 50% снизить летальность на догоспитальном этапе с 0,4 до 0,2% (p < 0,001) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели летальности при оказании скорой медицинской помощи больным с ОНМК в г. Уфе за 2009–2013 годы

Показатели	Годы					Темп снижения, %	p-уровень значимости
	2009	2010	2011	2012	2013		
Летальность на догоспитальном этапе	0,4	0,3	0,4	0,4	0,2	50,0	p < 0,001
Летальность от геморрагического инсульта	53,3	15,9	20,0	24,7	9,5	17,8	p < 0,001
Летальность от ишемического инсульта	—	—	—	—	0,1	—	

Значительно снизилась летальность на догоспитальном этапе при геморрагическом инсульте (с 53,3% до 9,5%; p < 0,001). Среднемесячное число умерших от ГИ за пятилетний период составило $1,3 \pm 0,12$ случая. Наибольшим оно оказалось в январе и июне. Летальность от ишемического инсульта отмечалась только в 2013 г. (0,1%). В структуре догоспитальной летальности в присутствии бригад СМП доля умерших от ОНМК в динамике также снизилась (с 6,0 до 3,7%; p < 0,001).

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что за 2009–2013 годы на 35,1% увеличилось число обращений на ССМП г. Уфы по поводу ОНМК. Максимум вызовов по среднегодовым данным отмечался в зимне-осенний период, минимум – в летний период, по дням недели число обращений было выше в понедельник и вторник (по 17,0%), ниже – в четверг и пятницу (по 11,0%). Наибольшее число обращений в течение суток оказалось с 16.00 до 20.00 часов (25,2%), наименьшее – с 24.00 до 04.00 (7,6%).

В динамике возросла доля госпитализированных больных с 64,4 до 79,1%.

Реализация мероприятий по оптимизации оказания СМП больным с ОНМК в рамках реализации программы модернизации здравоохранения в РБ позволила снизить показатель летальности на догоспитальном этапе на 50,0%, который в 2013 году составил 0,2%, преимущественно за счет снижения летальности от геморрагического инсульта на 82,2%.

Список литературы

1. Даутов М.С. Медико-организационные аспекты острых нарушений мозгового кровообращения в условиях крупного города: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с.
2. Морозова Е.Г. Оптимизация медицинской помощи больным острыми нарушениями мозгового кровообращения на догоспитальном этапе и в условиях неврологического стационара: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2009. – 22 с.
3. Новикова Л.Б. Организация специализированной медицинской помощи больным с инсультом в Республике Башкортостан // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 12. – Вып. 2. – С. 72–76.
4. Сидоров А.М. Оптимизация ведения больных с инсультом на догоспитальном этапе в мегаполисе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 23 с.

5. Сковцова В.И., Стаховская Л.В., Лелюк В.Г., Иванова Г.Е., Шамалов Н.А., Губский Л.В., Шеховцева К.В. // Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации: материалы Всерос. науч.-практич. конф. (Ярославль, 21–23 нояб. 2011 г.). – Ярославль, 2011. – С. 13–32.

6. Шестаков Г.С., Байсултанов И.Х. Актуальные проблемы ресурсного обеспечения и оптимизации управления станцией скорой медицинской помощи муниципального образования сельской местности // Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. – № 1. – С. 42–45.

7. Nor A. Agreement between-ambulance paramedic and physician-recorded neurological signs using the face arm speech test (fast) in acute stroke patients / A. Nor, C. Mc Allister, S. Louw // Stroke. – 2004. – № 35. – P. 1355–1359.

References

1. Dautov M.S. Mediko-organizacionnye aspekty ostryh narushenij mozgovogo krovoobrashhenija v uslovijah крупного города: Abstract of the candidate of medical sciences. Moscow, 2006, 24 p.
2. Morozova E.G. Optimization of medical care by the patient by sharp violations of brain blood circulation at a pre-hospital stage and in the conditions of a neurologic hospital: Abstract of the candidate of medical sciences. Kazan, 2009, 22 p.
3. Novikova L.B. The Neurology and Psychiatry Magazine, 2012, no. 12, pp. 72–76.
4. Sidorov A.M. Optimization of maintaining patients with a stroke at a pre-hospital stage in the megalopolis: Abstract of the candidate of medical sciences. Moscow, 2009, 24 p.
5. Skvortsova V.I., Stahovskaja L.V., Leljuk V.G., Ivanova G.E., Shamalov N.A., Gubskij L.V., Shehovceva K.V. Materialy Vserossijskoj Nauchno-prakticheskoy Konferencii «so vershenstvovanie okazaniyamedicinskoj pomoshhi bol'nym s sosudistymi zabolevanijami v Rossijskoj Federacii» (Mat.All-Russian scien. and pract.conf. «Improvement of rendering medical care by the patient with vascular diseases in the Russian Federation»). Yaroslavl, 2011, pp. 13–32.
6. Shestakov G.S., Bajsultanov I.H. Health care of the Russian Federation, 2013, no. 1, pp. 42–45.
7. Nor A. Agreement between-ambulance paramedic and physician-recorded neurological signs using the face arm speech test (fast) in acute stroke patients / A. Nor, C. Mc Allister, S. Louw // Stroke, 2004, no. 35, pp. 1355–1359.

Рецензенты:

Тюков Ю.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск;

Хуснутдинова З.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой охраны здоровья и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы», г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 07.07.2014.

УДК 618.3:616-008.851-076

НОВОЕ В ИЗУЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ГЕСТОЗОВ**¹Павлова Т.В., ²Селиванова А.В., ²Сырцева И.С., ³Сумин С.А., ⁴Петрухин В.А.**¹ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru;²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,
Белгород, e-mail: okb@bel.ru;³ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»,
Курск, e-mail: ser-sumin@yandex.ru;⁴Московский областной научно-исследовательский институт акушерства
и гинекологии, Москва, e-mail: lakmoniiag@mail.ru

В статье представлены результаты исследования пациенток с тяжелым гестозом. При этом было проведено обследование, лечение и родоразрешение 60 беременных с тяжелым гестозом. С целью проведения сопоставительного анализа клинико-анамнестических данных беременные были распределены на группы: первая группа – беременные, прооперированные в экстренном порядке, вторая группа женщин получала стандартную терапию гестоза, третья группа – получала стандартную терапию гестоза в сочетании с 6% раствором Стабизола®. В ходе исследования в этих группах был проведен сравнительный анализ по следующим показателям: уровень протеинурии, среднего артериального давления у родильниц в послеродовом периоде, а также показатели пульса после родоразрешения. Авторами было показано, как влияют различные виды терапии тяжелых форм гестоза при доношенной беременности на состояние матери в послеродовом периоде.

Ключевые слова: гестозы, плацента, матка**NEW IN THE STUDY OF HEAVY GESTOSIS****¹Pavlova T.V., ²Selivanova A.V., ²Syrtseva I.S., ³Sumin S.A., ⁴Petrukhin V.A.**¹Belgorod state national research university, Belgorod, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru;²Belgorod Regional Hospital St. Ioasafa, Belgorod, e-mail: okb@bel.ru;³Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: ser-sumin@yandex.ru;⁴Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, e-mail: lakmoniiag@mail.ru

The paper presents the results of a study of patients with severe preeclampsia. At the same time, a survey, treatment and delivery was 60 pregnant women with severe preeclampsia. At the same time, in order to conduct a comparative analysis of clinical and anamnestic data pregnant were divided into groups: the first group – pregnant women operated on an emergency basis, the second group of women received standard therapy of preeclampsia, the third group – received standard therapy of preeclampsia in combination with a 6% solution of Stabizola®. In a study of these groups, a comparative analysis of the following indicators: the level of proteinuria, mean arterial blood pressure in postpartum women in the postpartum period, as well as indicators of heart rate after delivery. The authors showed how different types affect the treatment of severe forms of preeclampsia at term on the status of the mother during the postpartum period.

Keywords: gestoses, placenta, uterus

Тяжелый гестоз в настоящее время является основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, а также загадкой и одновременно вызовом научному сообществу. Частота возникновения гестоза в общей популяции развитых стран составляет примерно 0,5–8% от всех беременностей и зависит от региона [1]. Результатом прогрессирующего гестоза становятся плацентарная недостаточность и внутриутробное страдание плода, частота развития которых обусловлена особенностями течения беременности, родов, функциями плаценты, другими причинами, которые на сегодняшний день изучены недостаточно [5, 6]. Артериальная гипертензия является наиболее частым осложнением, приводящим к развитию синдрома задержки развития плода при гестозе. Это происходит как вследствие нарушения по-

глощения питательных веществ и кислорода матерью, так и в результате нарушения их передачи плоду [2, 3, 4].

В связи с этим изучение особенностей различных видов терапии поздних гестозов на состоянии матери, а также выявление изменений на ультразвуковом уровне при определенных видах терапии позволит оптимизировать лечение данного осложнения беременности и определить пути дальнейшего улучшения перинатальных исходов.

Цель исследования – выявление изменений в организме женщины при гестозе на ультразвуковом уровне и при определенных видах его терапии

Материалы и методы исследования

На базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа в 2007–2009 гг. проведено обследование, лечение

и родоразрешение 60 беременных с тяжелым гестозом. Критериями включения пациенток послужила оценка гестоза по шкале Гоеске в модификации Г.М. Савельевой 12 баллов и выше. В целях проведения сопоставительного анализа клинико-анамнестических данных беременные были распределены на следующие группы: первая группа – 25 беременных прооперированы в экстренном порядке при поступлении в связи с тяжестью состояния (преэклампсия), вторая группа – 18 беременных получали стандартную терапию гестоза, третья группа – 17 беременных, которые получали стандартную терапию гестоза в сочетании с 6% раствором Стабизола®.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациенток, включенных в исследование, отсутствовала соматическая патология в стадии декомпенсации. Все женщины родоразрешались путем операции кесарево сечение в условиях общей анестезии с искусственной вентиляцией легких и миоплегией. Показаниями к оперативному родоразрешению послужили преэклампсия, гестоз тяжелой степени, утяжеление гестоза. Обследование включало в себя: клинические анализы крови и мочи, суточную протеинурию, биохимический анализ крови, гемостазиограмму, анализы мочи по Нечипоренко, Зимницкому, пробу Реберга, бактериологический посев мочи, УЗИ

внутренних органов, УЗИ плода, доплерографию маточно-плацентарно-плодового кровотока, кардиотокограмму плода, ЭКГ, консультирование офтальмолога, терапевта, кардиолога, нефролога, невролога. Все женщины получали патогенетическую терапию гестоза согласно отраслевым стандартам, включавшую антигипертензивную, магнезиальную, седативную, метаболическую, спазмолитическую и инфузионную терапию. В послеродовом периоде в течение 3 суток все женщины находились в условиях отделения реанимации, проводился мониторинг среднего артериального давления, оценка суточной протеинурии. Все родильницы получали антибактериальную, инфузионную, утеротоническую терапию, а также во всех случаях проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений.

Средний срок гестации на момент родоразрешения составил $38,6 \pm 0,8$, $39,1 \pm 1,2$, $38,5 \pm 1$ недель в группах. При анализе среднего возраста установлено, что в первой группе эти показатели были ниже, чем во второй и третьей, и составили $23,2 \pm 5,6$, $26,6 \pm 5,0$, $29,1 \pm 2,4$ лет соответственно (табл. 1). Это свидетельствовало о том, что молодой возраст является фактором, приводящим к наиболее неблагоприятному течению гестоза.

Таблица 1

Средний возраст женщин

	Группы женщин		
	Первая прооперированы в экстренном порядке ($n = 25$)	Вторая получали стандартную терапию гестоза ($n = 18$)	Третья получали стандартную терапию гестоза в сочетании с 6% раствором Стабизола® ($n = 17$)
Возраст, лет	$23,22 \pm 5,6$	$26,63 \pm 5,0$	$29,1 \pm 2,4$
Средний срок начала гестоза, недель	$34,5 \pm 1,3$	$33,6 \pm 1,2$	$33,5 \pm 1,5$

Примечание. * $P > 0,05$.

Обращает на себя внимание неоднородность групп по паритету родов. Встречаемость первородящих в 1, 2, 3 группах составила соответственно 80% (20), 55,5% (10), 76,5% (13), а повторнородящих 20% (5), 45,5% (8), 23,5% (4). При анализе паритета родов на исход беременности не выявлено статистически значимых различий между группами. При анализе акушерско-гинекологического анамнеза пациенток первой группы нарушения овариально-менструального цикла встречались у 12% (3), хронические воспалительные заболевания гениталий – у 16% (4), самопроизвольные выкидыши на ранних сроках – 8% (1), бесплодие –

в 12% (3), медицинские аборт 4% (1). Во 2 группе нарушения овариально-менструального цикла встречались в 5,5% (1) случаев, хронические воспалительные заболевания гениталий отмечались в 16,7% (3), самопроизвольные выкидыши на ранних сроках – у 5,5% (1), неразвивающаяся беременность – 5,5% (1), бесплодие – 9% (2), миома матки – 5,5% (1), медицинские аборт – 16,7% (3). В 3 группе нарушения овариально-менструального цикла выявлены в 11,7% (2), хронические воспалительные заболевания гениталий – 11,7% (2), неразвивающаяся беременность – 0% (0), бесплодие 11,7% (2), медицинские аборт – 5,9% (1).

При анализе экстрагенитальной патологии заболевания сердечно-сосудистой системы встречались в 52% (13), 50% (9), 70,5% (12) случаев в 1, 2 и 3 группах соответственно, анемия была выявлена в 24% (6), 16,6% (3), 35,2% (6) случаев, хронический пиелонефрит встречался в 16% (4), 22,2% (4), 23,5% (4) наблюдений, ожирение отмечено у 40% (10), 38,8% (2), 41,6% (7); заболевания щитовидной железы – в 12% (3), 11,1% (2), 11,7% (2), заболевания глаз в первой группе 40% (10), во второй и третьей группах 11,1% (2), 23,5% (4). Токсикоз первой половины беременности

наблюдался в 8% (2), 11,1% (2), 23,5% (4) случаев, угрожающий аборт встречался в 26,3% (5), 13,6% (3), 29,1% (7), угроза преждевременных родов отмечена в 16,0% (4), 27,7% (10), 29,4% (5).

В общеклинических анализах крови, коагулограмме не отмечалось достоверно значимых различий в группах.

При анализе среднего артериального давления и пульса в послеродовом периоде стабилизация в группе родильниц, получавших 6% ГЭК Стабизол®, происходила к третьим суткам, в то время как в 1 и 2 группах это происходило к 5–6 суткам (табл. 2, табл. 3).

Таблица 2

Уровни среднего артериального давления у родильниц в послеродовом периоде

Группы	Первая прооперированы в экстренном по- рядке ($n = 25$)	Вторая получали стандарт- ную терапию гестоза ($n = 18$)	Третья получали стандартную терапию гестоза в сочетании с 6% рас- твором Стабизола® ($n = 17$)
1 сутки (мм рт.ст.)	$132 \pm 9,2$	$129 \pm 11,3$	$123 \pm 13,3$
2 сутки (мм рт.ст.)	$121 \pm 10,2$	$119 \pm 9,4$	$113 \pm 8,8$
3 сутки (мм рт.ст.)	$123 \pm 7,3$	$121 \pm 13,6$	$108,4 \pm 11,6$
4 сутки (мм рт.ст.)	$118 \pm 9,0$	$124 \pm 11,7$	$102 \pm 12,2$
5 сутки (мм рт.ст.)	$115 \pm 12,2$	$107,4 \pm 15,3$	$103,3 \pm 21,8$
6 сутки (мм рт.ст.)	$108 \pm 12,2$	$107,4 \pm 15,3$	$93,6 \pm 9,2$

Таблица 3

Показатели пульса после родоразрешения

Группы	Первая прооперированы в экстренном по- рядке ($n = 25$)	Вторая получали стандарт- ную терапию гестоза ($n = 18$)	Третья получали стандартную тера- пию гестоза в сочетании с 6% раствором Стабизола® ($n = 17$)
1-е сутки (уд. в 1 мин)	$92,0 \pm 10,1$	$90,3 \pm 12,1$	$85,7 \pm 6,7$
3-е сутки (уд. в 1 мин)	$86,4 \pm 5,89$	$82,4 \pm 8,53$	$78,6 \pm 5,4$
5-е сутки (уд. в 1 мин)	$83,4 \pm 5,7$	$82,6 \pm 6,3$	$74,6 \pm 3,4$

При анализе протеинурии в послеродовом периоде у родильниц отмечена более ранняя динамика сниже-

ния суточной потери белка в группе женщин, получавших 6% – ГЭК Стабизол® (табл. 4).

Таблица 4

Уровень протеинурии у родильниц в послеродовом периоде, г/л

Группа	Первая прооперированы в экстренном порядке ($n = 25$)	Вторая получали стандарт- ную терапию гестоза ($n = 18$)	Третья получали стандартную терапию гестоза в сочетании с 6% раствором Стабизола® ($n = 17$)
1 сутки	$1,3 \pm 0,95$	$1,56 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,7$
3 сутки	$0,9 \pm 0,54$	$0,7 \pm 0,3$	$0,12 \pm 0,06$
6 сутки	$0,4 \pm 0,1$	$0,12 \pm 0,07$	$0,03 \pm 0,02$

Таким образом, использование 6% гидроксипропилированного крахмала Стаби-зол® в комплексной терапии тяжелых форм гестоза при доношенной беременности способствует стабилизации состояния матери в послеродовом периоде путем более раннего снижения среднего артериального давления, пульса, протеинурии.

Список литературы

1. Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 230 с.
2. Павлова Т.В. Влияние 6% ГЭК Стабизола на клинические особенности материнско-плодовых взаимоотношений при недоношенной беременности на фоне тяжелого гестоза / Т.В. Павлова, А.В. Нестеров, В.А. Петрухин, А.Н. Семькин // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 3. – 64 с.
3. Павлова Т.В., Петрухин В.А., Семькин А.Н. Влияние Стабизола® ГЭК 6% на стабилизацию маточно-плацентарного кровообращения при тяжелом гестозе: Методические рекомендации. – М.: ООО «МедЭкспертПресс», 2011. – 32 с.
4. Павлова Т.В., Петрухин В.А., Семькин А.Н. Роль Стабизола® ГЭК 6% в системе мать-плацента-плод при гестозе: методические рекомендации. – М.: ООО «МедЭкспертПресс», 2011. – 18 с.
5. Павлова Т.В. Терапия тяжелых гестозов при недоношенной беременности / Т.В. Павлова, В.А. Петрухин, А.Н. Семькин // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 5. – С. 29–32.
6. Pavlova T.V. Development of endothelial dysfunction in system mother-placenta-fetus at hypertensive disease in gravi-

dae / T.V. Pavlova, A.V. Selivanova // European journal of natural history. – 2008. – № 4. – 52 p.

References

1. Kulakov V.I. *Klinicheskie rekomendacii. Akusherstvo i ginekologija* [Clinical guidelines. Obstetrics and Gynecology]. Moscow, GJeOTAR Media, 2006. 230 p.
2. Pavlova T.V., Nesterov A.V., Petruhin V.A., Semykin A.N. *Novosti anesteziologii i reanimatologii*. 2011, no. 3, 64 p.
3. Pavlova T.V., Petruhin V.A., Semykin A.N. *Vlijanie Stabizola® GJeK 6% na stabilizaciju matочно-placentarnogo krovoobrashhenija pri tjazhelom gestoze* [Vlijanie Stabizola® GJeK 6% na stabilizaciju matочно-placentarnogo krovoobrashhenija pri tjazhelom gestoze]. Moscow, Med Jekspert Press, 2011. 32 p.
4. Pavlova T.V., Petruhin V.A., Semykin A.N. *Rol' Stabizola® GJeK 6% v sisteme mat'-placenta-plod prigestoze* [Role Stabizola® HES 6% in the mother-placenta-fetus in preeclampsia]. Moscow, Med Jekspert Press, 2011. 18 p.
5. Pavlova T.V., Petruhin V.A., Semykin A.N. *Obshhaja reanimatologija*. 2010, Vol. 6, no. 5, pp. 29–32.
6. Pavlova T.V., Selivanova A.V. *European journal of natural history*. 2008, no. 4, 52 p.

Рецензенты:

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор Автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва;

Суворова К.Н., д.м.н., профессор-консультант Медицинского центра «Ваша клиника» ООО «БелМедИнвест», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

УДК 613.98

КРОВЬ КАК ТАРГЕТНАЯ СИСТЕМА ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ**Павлова Т.В., Башук В.В., Прошаев К.И., Башук И.П.***ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru*

Нами показано, что кровь можно рассматривать как геротропную ткань при процессах преждевременного старения. При этом все изменения крови, сопряженные с процессами преждевременного старения, можно отнести к трем основным группам: морфологические и морфофункциональные изменения клеток крови (повышение сладжированности, нарушения формы, деструкция клеток). Особая роль в каскаде патологических изменений придается нарушениям реологических свойств. Помимо дисбаланса коагуляционного гемостаза, одним из патогенетических звеньев изменений реологического статуса крови является структурно-функциональная дестабилизация ее клеточных компонентов (эритроцитов, тромбоцитов), что приводит к нарушению трофической, регуляторной и гемостатической функций крови. Данный каскад в свою очередь сказывается на нарушении процессов нормального метаболизма органов и тканей, что приводит к преждевременному старению.

Ключевые слова: эритроциты, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, преждевременное старение, геронтология, патология

BLOOD AS A TARGET SYSTEM OF AGING**Pavlova T.V., Bashuk V.V., Proshaev K.I., Bashuk I.P.***Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education
«Belgorod National Research University», Belgorod, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru*

We demonstrated that blood may be considered as an indicator of premature aging. Herewith, all blood alterations, conjugated with process of premature aging, may be referred to three main groups: morphological and morphofunctional changes of blood cells (increasing of sludging, violation of form and cell's destruction). The special role in cascade of pathological changes is attached to violations of rheological properties. The structural and functional destabilization of cell components (erythrocytes, trombocytes) is the one of pathogenic elements of changing of blood rheological status except the imbalance of coagulation hemostasis. It leads to violation of trophic, regulatory and haemostatic functions of blood. This cascade in its turn influences on violation of processes of normal metabolism of organs and tissues, what leads to premature aging.

Keywords: erythrocytes, hypertension, coronary heart disease, diabetes, premature aging, gerontology, pathology

Одними из основных показателей цивилизованности страны, как считают ООН и ВОЗ, являются уровень здоровья и продолжительность жизни ее населения. Фактически суммарные затраты в современном развитом обществе на «увеличение количества и улучшение качества жизни» уступают только затратам на вооружение, и данный вопрос является основным конкурентом военному вопросу в менталитете развитых обществ.

Выявление многих параметров основано на базе морфологических критериев. Одними из таких объектов являются эритроциты. В организме взрослого человека примерно 25 000 000 миллионов эритроцитов, и каждые сутки обновляется 0,8% их числа. Это означает, что за минуту образуется 160 миллионов эритроцитов. Для этого необходима четкая регуляция системы созревания эритроцитов для поддержания постоянного количества эритроидных клеток в крови. Кроме того, эта система должна быть высокочувствительна к изменению количества кислорода в организме. По мере старения пластичность эритроцитов уменьшается. Пластичность понижена также

у эритроцитов с измененной формой (например, у сфероцитов и серповидных эритроцитов), что встречается при врожденной патологии. Понижение пластичности мембраны является причиной разрушения старых и неполноценных эритроцитов в селезенке, печени и костном мозге.

В последнее время стали появляться работы, направленные на исследование особенностей молекулярной организации мембран эритроцитов и тромбоцитов, определяющих их микрореологические свойства, что открывает новые перспективы в изучении патогенеза сосудистых осложнений. Однако накопленные к настоящему времени фактические данные о механизмах модификации эритроцитарных и тромбоцитарных мембран весьма противоречивы [1–8].

Цель исследования – разработать клинко-инструментальные критерии для оценки воздействия процессов старения и преждевременного старения у пациентов с ведущей возраст-ассоциированной патологией на основе изучения крови и кровообращения как геротропных таргетных систем.

Материалы и методы исследования

Клиническими базами исследования явились Муниципальная городская клиническая больница № 2 г. Белгорода, городская поликлиника № 7. Морфологическая и биохимическая части исследования проведены в лаборатории кафедры патологии медицинского факультета и в Центре развития нанотехнологий ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ.

В исследование было включено 253 человека: 122 человека среднего возраста и 131 человек пожилого возраста. Все люди, включенные в исследование, были разделены на несколько групп:

1. Практически здоровые люди ($n = 61$):

1.1. практически здоровые люди среднего возраста ($n = 31$, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $44,1 \pm 2,2$ года, мужчин – 17 чел., женщин – 14 чел.);

1.2. практически здоровые люди пожилого возраста ($n = 30$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $64,4 \pm 2,3$ года, мужчин – 14 чел., женщин – 16 чел.).

2. Пациенты, страдающие артериальной гипертензией (АГ) ($n = 61$):

2.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ: ($n = 30$, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $44,8 \pm 3,1$ года, мужчин – 11 чел., женщин – 19 чел.);

2.2. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ ($n = 31$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $64,0 \pm 2,7$ года, мужчин – 13 чел., женщин – 18 чел.).

При этом все пациенты страдали АГ II–III степени, 2–4 степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

3. Пациенты, страдающие АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) ($n = 63$):

3.1. пациенты среднего возраста, страдающие АГ и ИБС ($n = 31$, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст $45,2 \pm 2,7$ года, мужчин – 21 чел., женщин – 10 чел.);

3.2. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ и ИБС ($n = 32$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $65,8 \pm 2,2$ года, мужчин – 19 чел., женщин – 13 чел.).

Все пациенты в этой группе страдали АГ II–III степени, 3–4 степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф и ИБС в виде стенокардии напряжения I–III функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ФК I–II по классификации NYHA.

4. Пациенты, страдающие АГ, ИБС и сахарным диабетом (СД) 2 типа ($n = 68$):

4.1. пациенты пожилого возраста, страдающие АГ, ИБС и СД 2 типа ($n = 30$) (возраст от 40 до 54 лет, средний возраст $48,2 \pm 2,6$ года, мужчин – 8 чел., женщин – 22 чел.);

4.2. пациенты среднего возраста, страдающие АГ, ИБС и СД 2 типа ($n = 38$, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст $65,6 \pm 2,1$ года, мужчин – 13 чел., женщин – 25 чел.).

Зондовую сканирующую микроскопию проводили на сканирующем зондовом микроскопе Ntegra-Aura (Компания HT-MDT, г. Зеленоград, Россия). Осуществлялся забор крови, проводилось приготовление образцов крови, сканирование клеток в режиме полуконтактной атомно-силовой микроскопии и проводилось измерение геометрических параметров клеток. При этом образец готовился из суспензии нативных эритроцитов, предварительно отмытых от плазмы, путем нанесения капли на чистое обезжиренное предметное стекло (брались стекла для иммуно-

гистохимии), помещался образец во влажную камеру, насыщенную парами воды, закрытую мембраной, и проводилось сканирование в парах воды в полуконтактном режиме, используя коммерческие Si или SiN-кантилеверы серии NSG 01 (NT-MDT, Россия) в режимах постоянного или прерывистого контактов на приборе «Ntegra-Aura». Обработку и построение АСМ-изображений проводили при помощи программного обеспечения «NOVA» (HT-MDT, Россия) и «ImageAnalysis» (HT-MDT, Россия). Использование способа позволяет сократить время исследования и получать сканы клеток с высоким разрешением, сохраняя их жизнеспособность, нативные размеры и форму.

Для электронной микроскопии образцы готовились таким же образом и затем просматривали в растровых микроскопах FEI Quanta 200 3D, а также FEI Quanta 600 FEG (HT-MDT, Россия).

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе результатов проведения зондовой и электронной микроскопии эритроцитов оказалось, что у практически здоровых людей среднего возраста в абсолютном большинстве случаев ($97,5 \pm 0,3\%$) были получены сканы клеток правильной округлой формы.

При оценке структурно-функциональной характеристики эритроцитов показано, что это преимущественно дискоциты без выростов ($22,0 \pm 0,1\%$), дискоциты с одним выростом ($2,0 \pm 0,3\%$), реже дискоциты с гребнем ($2,0 \pm 0,2\%$), дискоциты с множественными выростами ($70,5 \pm 0,3\%$) и отдельные эритроциты в виде тутовой ягоды ($1,0 \pm 0,1\%$). Первые пять классов эритроцитов обратимо деформированные, так как они способны спонтанно восстанавливать форму. И лишь отдельные клетки наблюдаются в виде сфероцитов с гладкой поверхностью, сфероцитов с шипиками на поверхности, эритроциты в виде «спущенного мяча». Они относятся к группе необратимо деформированных или предгемолитических.

Размеры клеток составляли в среднем $6,12 \pm 0,30 \mu\text{m}$. При этом они были преимущественно в форме правильного овала. У эритроцитов с выростами на поверхности их величина составляла $672,45 \pm 50,30 \text{ nm}$. С помощью этих отростков клетки взаимодействовали друг с другом (рис. 3, 4).

При изучении поверхности эритроцитов с помощью зондовой микроскопии видно, что на их поверхности наблюдались поры, образующие четкий однотипный рисунок размерами порядка $0,61 \pm 0,15 \mu\text{m}$ с рельефными выступами внутри (рис. 4, б).

У практически здоровых людей пожилого возраста наблюдалась схожая картина. В абсолютном большинстве случаев были получены сканы клеток правильной формы ($96,8 \pm 0,4\%$ клеток от общего числа сканированных эритроцитов), в полях зрения

встречались эритроциты с явлениями сладжа ($2,3 \pm 0,2\%$) и клетки-тени ($3,9 \pm 0,3\%$ клеток). При этом достоверных отличий по сравнению с параметрами эритроцитов у людей среднего возраста выявлено не было ($p > 0,05$).

При оценке структурно-функциональной характеристики мембран эритроцитов показано, что возрастало, по сравнению с группой среднего возраста, содержание дискоцитов без выростов по сравнению с дискоцитами с множественными выростами и отдельные эритроциты в виде тутовой ягоды. Увеличивалось также содержание клеток в виде сфероцитов с гладкой поверхностью, сфероцитов с шипиками на поверхности. В полях зрения встречались эритроциты с явлениями сладжа ($2,0 \pm 0,2\%$) и клетки-тени ($3,5 \pm 0,3\%$ клеток). Поры хорошо выражены, но различной формы.

При сканировании эритроцитов больных АГ среднего возраста наблюдались следующие изменения. $85,0 \pm 0,5\%$ эритроцитов было представлено эритроцитами первых пяти групп, среди них дискоцитами без выростов ($30,0 \pm 0,4\%$), дискоцитами с одним выростом ($7,0 \pm 0,6\%$), дискоцитами с гребнем ($8,0 \pm 0,2\%$). Увеличивалось содержание эритроцитов в виде тутовой ягоды ($3,0 \pm 0,5\%$). Уменьшалось число эритроцитов с множественными выростами ($37,0 \pm 0,8\%$). Остальные 15% – составляли куполообразные эритроциты, сфероциты с гладкой поверхностью, сфероциты с шипиками на поверхности, эритроциты в виде «спущенного мяча».

Между собой измененные дискоциты (35%) в основной группе распределялись следующим образом. Порядка 5% эритроцитов приходилось на сфероциты с шипиками на поверхности, столько же (5%) эритроцитов было в виде «спущенного мяча» и дегенеративно измененных эритроцитов. Оставшиеся 25% были представлены куполообразными эритроцитами (стоматоциты) и сфероцитами с гладкой поверхностью. При этом наблюдались как микроциты ($5,49 \mu\text{m}$), так и макроциты ($8,36 \mu\text{m}$), что свидетельствовало о пойкилоцитозе. В среднем размеры клеток $7,0 \pm 0,3 \mu\text{m}$.

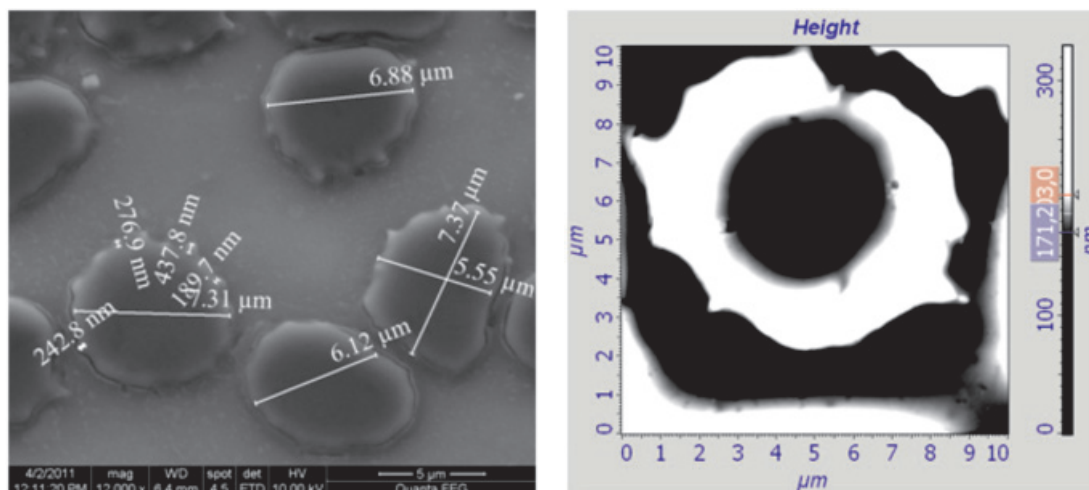
Эти изменения были сведены к единичным клеткам у практически здоровых людей и свидетельствовали о нарушении эластичности мембран, повышалась сладжированность ($7,1 \pm 0,2\%$ клеток, $p < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми людьми среднего возраста), увеличивалось вследствие нарушения стабильности плазмолемм количество клеток неправильной формы (до $6,1 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$

по сравнению с практически здоровыми людьми среднего возраста), при этом количество клеток-теней достоверно не отличалось ($p > 0,05$) от их содержания в крови здоровых людей и составило $3,7 \pm 0,3\%$ от общего числа сканированных эритроцитов.

Аналогичная динамика была получена при сканировании крови у людей пожилого возраста, страдающих АГ. При сканировании эритроцитов больных АГ пожилого возраста наблюдались следующие изменения. Так, $80,0 \pm 0,9\%$ эритроцитов было представлено дискоцитами без выростов ($35,0 \pm 0,4\%$), дискоцитами с одним выростом ($7,0 \pm 0,6\%$), дискоцитами с гребнем ($5,0 \pm 0,2\%$). Увеличивалось содержание эритроцитов в виде тутовой ягоды ($5,0 \pm 0,5\%$). Уменьшалось число эритроцитов с множественными выростами ($35,0 \pm 0,8\%$). Остальные 20% – составляли куполообразные эритроциты, сфероциты с гладкой поверхностью, сфероциты с шипиками на поверхности. Увеличивалось содержание эритроцитов в виде «спущенного мяча» ($2,2 \pm 0,2\%$ эритроцитов от общего числа сканированных клеток), что не наблюдалось у практически здоровых людей, повышалась сладжированность ($7,4 \pm 0,2\%$ клеток, $p < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми людьми пожилого возраста), увеличивалось вследствие нарушения стабильности плазмолемм количество клеток неправильной формы (до $6,2 \pm 0,4\%$, $p < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми людьми пожилого возраста), при этом количество клеток-теней достоверно не отличалось ($p > 0,05$) от их содержания в крови здоровых людей и составило $3,8 \pm 0,2\%$ от общего числа сканированных эритроцитов.

По сравнению с практически здоровыми людьми и с АГ среднего возраста, в группе людей пожилого возраста эритроциты часто приобретали форму вытянутого овала. На поверхности эритроцитов значительно уменьшалось число отростков, а также их размеров ($323,40 \pm 60,20 \text{ nm}$) (рис. 1). На поверхности эритроцитов сокращалось число пор, а оставшиеся имели меньшие размеры и форму.

При сканировании эритроцитов больных АГ в сочетании с ИБС наблюдались более выраженные изменения. Так, у людей среднего возраста, страдающих АГ и ИБС, наблюдались следующие изменения: количество первых пяти классов эритроцитов, которые охарактеризовываются как обратимо деформированные, доходило до $76,0 \pm 0,8\%$. При этом они распределялись следующим образом.



а

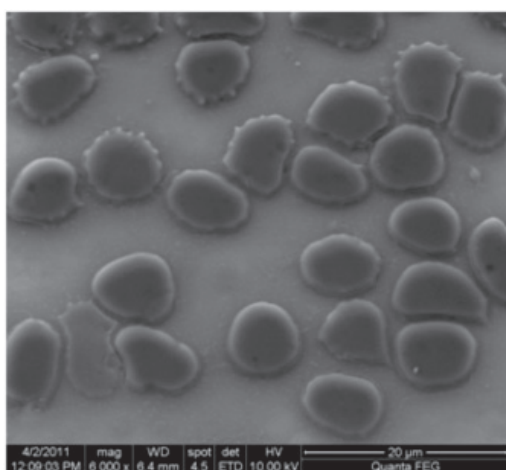
б

Рис. 1. Эритроциты у больных с артериальной гипертензией пожилого возраста: а – часть эритроцитов в форме вытянутого овала. Уменьшено число отростков. РЭМ. $\times 12000$; б – дискоциты без выростов, с гребнем, с множественными выростами, эритроциты в виде тутовой ягоды, куполообразные эритроциты, сфероциты с шипиками на поверхности, эритроциты в виде «спущенного мяча». Двухмерная гистограмма

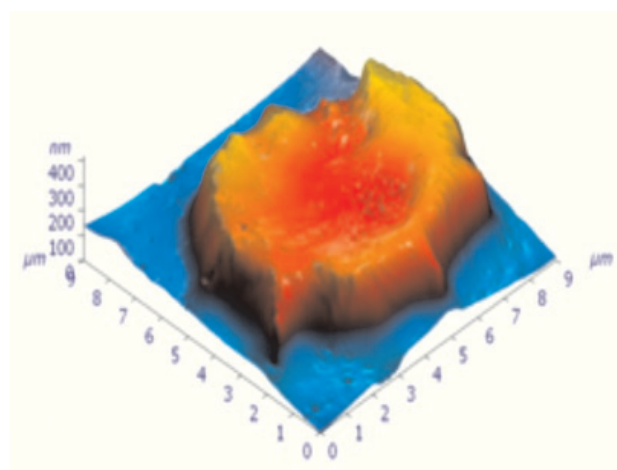
Дискоциты без выростов – $38,0 \pm 0,4\%$, дискоциты с одним выростом $6,0 \pm 0,8\%$, дискоциты с гребнем – $6,0 \pm 0,4\%$. Увеличивалось содержание эритроцитов в виде тутовой ягоды ($6,0 \pm 0,5\%$). Уменьшалось число эритроцитов с множественными выростами ($20,0 \pm 0,9\%$).

Между собой измененные дискоциты (34%) в основной группе распределялись следующим образом. Порядка 20% эритроцитов приходилось на сфероциты с шипика-

ми на поверхности, 10% было эритроцитов в виде «спущенного мяча» и дегенеративно измененных эритроцитов. Оставшиеся 4% были представлены куполообразными эритроцитами и сфероцитами с гладкой поверхностью. При этом наблюдались как микроциты, но больше все же было макроцитов. Форма клеток была значительно изменена. В среднем размеры клеток составляли $7,3 \pm 0,42 \mu\text{m}$. Размеры отростков на поверхности клеток уменьшались (рис. 2).



а



б

Рис. 2. Эритроциты у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: а – изменение формы клеток, сладжированность клеток, наличие эритроцитов с эффектом спущенного мяча, клеток-теней. РЭМ. $\times 6000$; б – нарушение поверхности и изменение рельефа пор. Зондовая сканирующая микроскопия. Трехмерная гистограмма

У людей пожилого возраста, страдающих АГ и ИБС, наблюдались следующие изменения. Число дискоцитов, количество эритроцитов с эффектом «спущенного мяча» возрастало до $5,1 \pm 0,1\%$ от общего числа сканированных эритроцитов, повышалась сладжированность – $15,1 \pm 0,2\%$, количество неправильных форм эритроцитов также возрастало – $12,2 \pm 0,1\%$, увеличивалось количество клеток-теней до $5,2 \pm 0,2\%$ (для всех показателей $p < 0,05$ по сравнению с пациентами пожилого возраста, страдающими АГ). При этом количество неправильных форм эритроцитов и степень сладжированности была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у людей среднего возраста с сочетанием АГ и ИБС.

Менялась и поверхность клеток. Наряду с деструктивными процессами наблюдалось изменение пор с уменьшением их числа и нарушением формы.

Изучение образцов крови, полученных от больных АГ в сочетании с ИБС и СД 2 типа, показало следующее. У людей среднего возраста, страдающих АГ, ИБС и СД 2 типа, наблюдались следующие изменения. При оценке структурно-функциональной характеристики эритроцитов показано, что это преимущественно дискоциты без выростов ($35,0 \pm 1,1\%$), дискоциты с одним выростом ($4,0 \pm 0,3\%$), реже дискоциты с гребнем ($6,0 \pm 0,2\%$), дискоциты с множественными выростами ($20,0 \pm 1,8\%$) и отдельные эритроциты в виде тутовой ягоды ($5,0 \pm 0,1\%$). Первые пять классов эритроцитов составляли 70%. Остальные 30% были в виде сфероцитов с гладкой поверхностью, сфероцитов с шипиками на поверхности, эритроцитов в виде «спущенного мяча». Они относятся к группе необратимо деформированных или предгемолитических. Размеры клеток в среднем были меньше, чем в других группах. При этом они составляли $5,70 \pm 0,40 \mu\text{m}$. По форме они были преимущественно в виде правильного овала. У эритроцитов с выростами на поверхности их величина составляла $492,55 \pm 40,60 \text{ nm}$, что было также меньше, чем в других группах (рис. 15, 16). При этом следует отметить сладж-феномен, а также увеличение содержания клеток-теней.

У людей пожилого возраста, страдающих АГ, ИБС и СД 2 типа, наблюдались следующие изменения: При оценке структурно-функциональной характеристики эритроцитов показано, что это преимущественно дискоциты без выростов ($31,0 \pm 1,3\%$), дискоциты с одним выростом ($4,0 \pm 0,4\%$), реже дискоциты с гребнем

($6,0 \pm 0,3\%$), дискоциты с множественными выростами ($20,0 \pm 1,2\%$) и отдельные эритроциты в виде тутовой ягоды ($5,0 \pm 0,1\%$), которые чаще располагались фрагментарно. Первые пять классов эритроцитов составляли 66% (для всех показателей $p < 0,05$ по сравнению с пациентами пожилого возраста, страдающими АГ, и $p > 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста, страдающими АГ и ИБС).

Остальные 34% были в виде сфероцитов с гладкой поверхностью, сфероцитов с шипиками на поверхности, эритроцитов в виде «спущенного мяча». Они относятся к группе необратимо деформированных или предгемолитических. Размеры клеток в среднем были меньше, чем в других группах. При этом они составляли $5,10 \pm 0,35 \mu\text{m}$. По форме они были преимущественно в виде правильного овала. У эритроцитов с выростами на поверхности их величина составляла $480,40 \pm 40,20 \text{ nm}$, что было также меньше, чем в других группах. Возрастало содержание клеток-теней. При этом количество неправильных форм эритроцитов и степень сладжированности была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у людей среднего возраста с сочетанием АГ, ИБС и СД 2 типа. В значительной степени изменялась поверхность эритроцитов, форма и размеры пор на ней.

Таким образом, кровь можно рассматривать как геротропную ткань при процессах преждевременного старения. При этом все изменения крови, сопряженные с процессами преждевременного старения, можно отнести к трем основным группам: морфологические и морфофункциональные изменения клеток крови (повышение сладжированности, нарушения формы, деструкция клеток).

Список литературы

1. Ильницкий А.Н., Совенко Г.Н., Башук В.В., Захарова И.С., Киселевич М.М., Позднякова Н.М. и др. К вопросу о медико-социальных аспектах геронтологической помощи при социально значимой патологии пожилого возраста // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 3. – С. 36-43.
2. Павлова Т.В., Позднякова Н.М., Прошаев К.И., Башук В.В. Содержание кислорода в эритроцитах крови пожилых больных с полиморбидной патологией // Российский семейный врач. – СПб., 2011. – Т.15. – № 4. – С. 94.
3. Павлова Т.В., Прошаев К.И., Сумин С.А., Петрухин В.А., Башук В.В., Сырцева И.С. Исследование крови с помощью наноструктурных морфологических методов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – № 22 (141). – Выпуск 20/2. – С. 19–23.
4. Позднякова Н.М., Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Павлова Т.В., Башук В.В. Современные взгляды на возможности оценки биологического возраста в клинической

практике // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 2. – С.17–23.

5. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Павлова Т.В., Павлова Л.А., Башук В.В. Сovenko Г.Н. и др. Локальные и системные нейроиммuno-эндокринные сдвиги под влиянием поллютантов в контексте преждевременного старения: анализ состояния проблемы // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 6. – С. 150–153.

6. Pavlova T., Prashchayev K., Nesterov A., Bachuk V. The chemical structure of erythrocytes in clinical models of early ageing. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology. 25th European Congress of Pathology. European Society of Pathology, P. 222–223.

7. Pavlova T., Prashchayev K., Pozdnyakova N., Bashuk V., Selivanova A. Erythrocytes as target cells of diabetes types 1 and 2. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology. 25th European Congress of Pathology. European Society of Pathology, P. 157–158.

8. Prashchayev K., Pavlova T., Pozdnyakova N., Ilitski A., Bachuk V. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome. The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, December 1–4, 2011, P. 42.

References

1. Il'nickij A.N., Sovenko G.N., Bashuk V.V. Zaharova I.S., Kiselevich M.M., Pozdnyakova N.M. i dr. K voprosu o mediko-social'nyh aspektah gerontologicheskoy pomoshhi pri social'no znachimoy patologii pozhilogo vozrasta. Fundamental'nye issledovaniya. no. 3, M., 2011, pp. 36–43.

2. Pavlova T.V., Pozdnyakova N.M., Proshhaev K.I. Bashuk V.V. Soderzhanie kisloroda v jerytrocitah krovi pozhilyh bol'nyh s polimorbitnoj patologiej. Rossijskij semejnij vrach. vol.15, no. 4, SPb., 2011, pp. 94.

3. Pavlova T.V., Proshhaev K.I., Sumin S.A., Petruhin V.A., Bashuk V.V. Syrceva I.S. Issledovanie krovi s pomoshh'ju nanostrukturnyh morfologicheskikh metodov. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012, no. 22 (141), Vypusk 20/2, pp. 19–23.

4. Pozdnyakova N.M., Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Pavlova T.V. Bashuk V.V. Sovremennye vzgljady na vozmozhnosti ocenki biologicheskogo vozrasta v klinicheskoy praktike. Fundamental'nye issledovaniya. no. 2, M., 2011, pp. 17–23.

5. Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Pavlova T.V., Pavlova L.A., Bashuk V.V. Sovenko G.N. i dr. Lokal'nye i sistemnye nejroimmuno-jendokrinnye sdvigi pod vlijaniem polljutantov v kontekste prezhdvremennogo starenija: analiz sostojanija problem. Fundamental'nye issledovaniya. no. 6, M., 2011, pp. 150–153.

6. Pavlova T., Prashchayev K., Nesterov A., Bachuk V. The chemical structure of erythrocytes in clinical models of early ageing. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology. 25th European Congress of Pathology. European Society of Pathology, pp. 222–223.

7. Pavlova T., Prashchayev K., Pozdnyakova N., Bashuk V., Selivanova A. Erythrocytes as target cells of diabetes types 1 and 2. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology. 25th European Congress of Pathology. European Society of Pathology, pp. 157–158.

8. Prashchayev K., Pavlova T., Pozdnyakova N., Ilitski A., Bachuk V. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome. The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, December 1–4, 2011, p. 42.

Рецензенты:

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации УО «Полоцкий государственный университет», председатель Белорусского республиканского общественного геронтологического объединения, г. Полоцк;

Иванова М.А., д.м.н., профессор-консультант многопрофильного клинического медицинского центра «Ваша клиника», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

УДК 616.24-006.6:616-097.3

АНТИТЕЛА К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ПРОГЕСТЕРОНУ И ЭСТРАДИОЛУ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО**¹Поленок Е.Г., ¹Глушков А.Н., ²Титов В.А., ³Костянко М.В.**¹ФГБУН «Институт экологии человека Сибирского отделения РАН»,
Кемерово, e-mail: ihe@list.ru;²ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер»,
Кемерово, e-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru;³ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»,
Кемерово, e-mail: ihe@list.ru

Проведен анализ иммунного ответа на химический канцероген бензо[а]пирен и стероидные гормоны (эстрадиол, прогестерон) у 316 мужчин и женщин, больных раком легкого. Цель работы – выявить особенности образования антител к ксено- и эндобиотикам при данной онкопатологии в зависимости от пола. Обнаружено, что между уровнями исследуемых антител имеют место прямые корреляционные связи, более выраженные у женщин больных, раком легкого. У женщин, больных раком легкого, уровни антител классов А и G к бензо[а]пирену и стероидным гормонам (эстрадиолу и прогестерону) ниже, чем у мужчин. При этом показатели индивидуальных соотношений уровней антител к прогестерону (эстрадиолу) к уровню антител к бензо[а]пирену у женщин достоверно выше по сравнению с таковыми у мужчин. Таким образом, подтверждается гипотеза о дисбалансе иммунных реакций на низкомолекулярные ксено- и эндобиотики при злокачественных новообразованиях как у мужчин, так и у женщин.

Ключевые слова: рак легкого, антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон**ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, PROGESTERONE AND ESTRADIOL MEN AND WOMEN WITH LUNG CANCER****¹Polenok E.G., ¹Glushkov A.N., ²Titov V.A., ³Kostyanko M.V.**¹*Institute of Human Ecology Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,*
Kemerovo, e-mail: ihe@list.ru;²*Regional clinical oncology hospital, Kemerovo, e-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru;*³*Kemerovo State University, Kemerovo, e-mail: ihe@list.ru*

The analysis of the immune response to a chemical carcinogen benzo [a] pyrene and steroid hormones (estradiol, progesterone) of 316 male and female patients with lung cancer was done. Purpose – to identify features of the formation of antibodies to xeno- and endobiotics for this oncopathology depending on gender. Found that between the levels of the studied antibodies occur in direct correlation, more pronounced in women with lung cancer. In women, patients with lung cancer antibody levels classes A to G to benzo [a] pyrene and steroid hormones (estradiol and progesterone) is lower than in men. Wherein ratios of individual indicators antibodies to progesterone levels (estradiol) to the level of antibodies to the benzo [a] pyrene in women was significantly higher compared to those of men. Thus the hypothesis is confirmed by an imbalance of immune responses to low-molecular xeno- and endobiotics in malignancy in both men and women.

Keywords: lung cancer, antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone

Химические канцерогены окружающей среды, в частности бензо[а]пирен (БП), являются значимыми факторами возникновения рака легкого (РЛ) у человека [8]. В свою очередь эндогенные стероидные гормоны принимают участие в патогенезе злокачественных опухолей. Имеются основания полагать, что эстрогены стимулируют, а прогестерон (ПГ) ингибирует пролиферацию клеток РЛ [12, 13].

В сыворотке крови здоровых мужчин и больных раком легкого ранее обнаружены антитела (АТ) к БП [2, 3, 6, 14], а также эстрадиолу (ЭС) и ПГ [4, 5]. Предполагается, что АТ к химическим канцерогенам окружающей среды и к эндогенным стероидам, модулируя их биологические свойства, способны влиять на процессы инициации и промоции злокачественной трансфор-

мации клеток [1, 10, 11]. Для дальнейшего выяснения роли АТ к низкомолекулярным ксено- и эндобиотикам в канцерогенезе целесообразно исследовать их у женщин с онкологическими заболеваниями.

Цель настоящей работы – сравнить образование АТ к БП, ПГ и ЭС у мужчин и женщин, больных РЛ.

Материалы и методы исследования

В обследовании приняли участие 316 человек. Из них – 201 мужчина и 115 женщин с диагнозом РЛ, которые поступили на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз РЛ в каждом случае был подтвержден морфологически, рентгенологически и эндоскопически. Средний возраст мужчин, больных РЛ, составил $59,4 \pm 6,9$ лет, средний возраст женщин, больных РЛ – $58,2 \pm 8,2$ лет.

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии

с Хельсинской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие в нем.

Исследование АТ к БП, ЭС и ПГ проводили с помощью модифицированного нами неконкурентного иммуноферментного анализа [3, 4]. Уровни АТ к гаптенам выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле

$$AT-X = (OD_{X-BCA} - OD_{BCA}) / OD_{BCA};$$

где X = БП, ЭС, ПГ; OD_{X-BCA} – связывание АТ с конъюгатом гаптен-БСА; OD_{BCA} – связывание с БСА.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием ППП STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Ненормальный характер распределения показателей определили с помощью критерия Шапиро – Уилка и в дальнейшем статистически значимые различия между группами выявляли с помощью непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность вариации и U-критерия Манна – Уитни

при уровне значимости $p < 0,05$. Риск возникновения РЛ оценивали с помощью величины OR с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены медианы уровней АТ классов А и G против БП, ПГ и ЭС, а также соотношений уровней АТ против БП к уровням АТ против стероидных гормонов у мужчин и женщин, больных РЛ. Выяснилось, что уровни IgA и IgG АТ к БП у женщин статистически значимо ниже, чем у мужчин. Уровни IgA-ПГ и IgA-ЭС незначительно, а IgG-ПГ и IgG-ЭС статистически достоверно ниже у женщин.

Медианы индивидуальных соотношений уровней IgA-ПГ/БП, IgA-ЭС/БП, IgG-ПГ/БП у женщин значимо выше, чем у мужчин. Превышение IgG-ЭС/БП у женщин не достигает статистической достоверности.

Таблица 1

Медианы уровней антител классов А и G (IgA, IgG) к бензо[а]пирену (БП), прогестерону (ПГ) и эстрадиолу (ЭС) и соотношений уровней (ПГ/БП, ЭС/БП) у мужчин и женщин, больных раком легкого

АТ	Мужчины	Женщины	p
	Me $\pm$ SD	Me $\pm$ SD	
IgA-БП	3,7 $\pm$ 4,3	2,7 $\pm$ 4,2	0,0005
IgA-ПГ	2,7 $\pm$ 2,5	2,2 $\pm$ 4,1	0,2
IgA-ЭС	3,2 $\pm$ 3,1	2,4 $\pm$ 4,6	0,2
IgA-ПГ/БП	0,7 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 0,6	0,001
IgA-ЭС/БП	0,8 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,5	0,0002
IgG-БП	6,1 $\pm$ 6,9	4,5 $\pm$ 4,9	0,0002
IgG-ПГ	4,0 $\pm$ 4,2	3,3 $\pm$ 4,4	0,03
IgG-ЭС	6,3 $\pm$ 5,1	5,2 $\pm$ 5,7	0,0003
IgG-ПГ/БП	0,6 $\pm$ 0,7	0,8 $\pm$ 0,6	0,03
IgG-ЭС/БП	0,9 $\pm$ 1,0	1,1 $\pm$ 0,6	0,08

Принимая во внимание выявленную разницу в индивидуальных соотношениях уровней АТ, специфичных к стероидным гормонам, к уровням АТ против химического канцерогена, был выполнен анализ взаимосвязей между уровнями АТ-ПГ и АТ-ЭС с уровнями АТ-БП

в сравниваемых группах. Выявлены прямые линейные корреляционные связи между уровнями указанных АТ как у мужчин (средней силы, $r_s = 0,52-0,67$), так и у женщин (сильные, $r_s = 0,72-0,87$). Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2

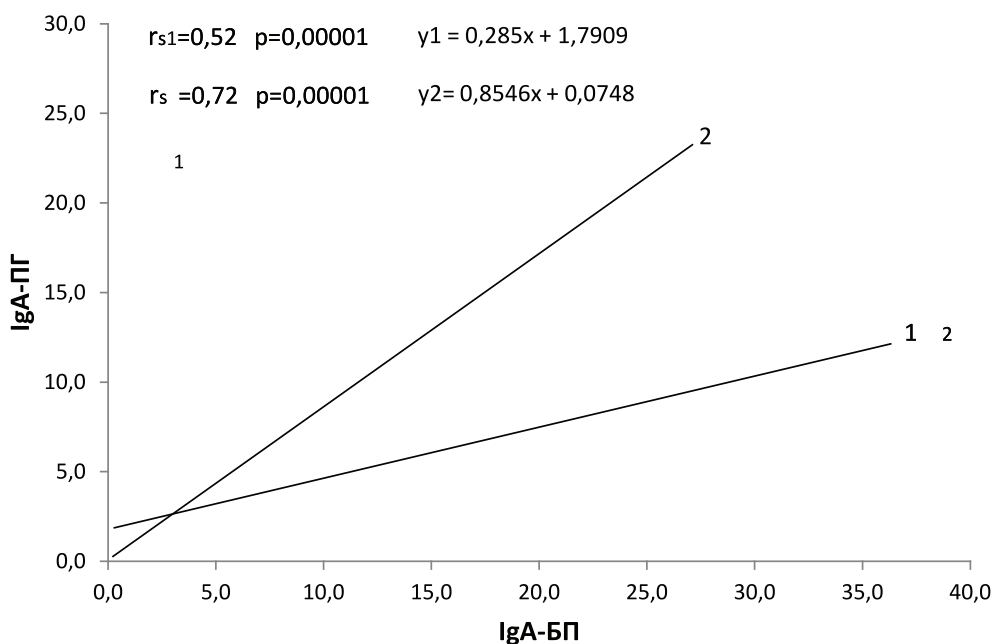
Уравнения линейной регрессии между уровнями антител классов А и G (IgA, IgG) к бензо[а]пирену (БП), прогестерону (ПГ) и эстрадиолу (ЭС) у мужчин и женщин, больных раком легкого

y	x	Мужчины		Женщины	
		r_s (p)	$y = ax + b$	r_s (p)	$y = ax + b$
IgA-ПГ	IgA-БП	0,52 (0,00001)	$y = 0,29x + 1,8$	0,72 (0,00001)	$y = 0,85x + 0,07$
IgA-ЭС	IgA-БП	0,67 (0,00001)	$y = 0,59x + 0,9$	0,84 (0,00001)	$y = 0,97x + 0,2$
IgG-ПГ	IgG-БП	0,60 (0,00001)	$y = 0,44x + 1,4$	0,77 (0,00001)	$y = 0,72x + 0,3$
IgG-ЭС	IgG-БП	0,65 (0,00001)	$y = 0,55x + 3,1$	0,87 (0,00001)	$y = 1,0x + 0,6$

Примечание. r_s – коэффициент корреляции по Спирмену.

Видно, что коэффициенты a в уравнениях линейной регрессии для каждой исследуемой взаимосвязи у женщин больше, чем у муж-

чин. Это означает, что при возрастании уровня АТ-БП (x) уровни АТ-ПГ и АТ-ЭС (y) у женщин увеличиваются больше, чем у мужчин.



Корреляция между уровнями АТ к БП (IgA-БП) и АТ-ПГ (IgA-ПГ) у мужчин (1) и женщин (2), больных РЛ

В качестве наглядного примера на рисунке приведено графическое изображение корреляций IgA-БП(x) и IgA-ПГ(y) в сравниваемых группах.

Заключение

Ранее предположили, что гаптен-специфические иммунные реакции на химические канцерогены окружающей среды и низкомолекулярные эндобиотики — это взаимосвязанные процессы, влияющие на механизмы инициации и промоции канцерогенеза [9]. В настоящей работе получено подтверждение этой гипотезы не только для РЛ у мужчин [4, 5], но и у женщин. Обнаруженные различия между сравниваемыми группами свидетельствуют о половых особенностях образования АТ к низкомолекулярным ксено- и эндобиотикам. Вероятно, они обусловлены различиями в уровнях половых гормонов и их реакционных метаболитов, образующих аддукты с макромолекулами организма, за счет чего и происходит индукция синтеза гаптен-специфических АТ.

Роль АТ к химическим канцерогенам и стероидным гормонам остается неясной. Возможные физиологические (адаптационные) или патологические (стимуляция канцерогенеза) функции указанных АТ в воз-

никновении злокачественных опухолей подробно рассматриваются в предыдущих статьях [1, 9–11].

Работа выполнена в рамках проекта № 59.1.1. Программы фундаментальных научных исследований СО РАН.

Благодарность. Авторы благодарят академика Л.Н. Иванову за содействие в развитии выбранного направления исследований; сотрудников лаборатории иммунохимии ИЭЧ СО РАН Аносову Т.П., Аносова М.П., Красильникову К.С., Гурова Е.А. за техническую поддержку настоящей работы.

Список литературы

1. Глушков А.Н. Клиническая иммунохимия канцерогенеза: новые задачи и перспективы // Российский иммунологический журнал. — 2013. — Т. 7(16), № 1. — С. 27–34.
2. Глушков А.Н. Новый метод иммуноанализа антигенов человека к химическим канцерогенам / А.Н. Глушков, Т.П. Аносова, М.П. Аносов, С.В. Черно, М.В. Костянко, С.А. Ларин, С.А. Мун // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 3. — С. 42–44.
3. Глушков А.Н. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия / А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, Т.П. Аносова, Я.А. Савченко, М.Л. Баканова, В.И. Минина, С.А. Мун, С.А. Ларин, М.В. Костянко // Российский иммунологический журнал. — 2011. — Т. 5(14), № 1. — С. 39–44.
4. Глушков А.Н. Влияние курения на образование антител к химическим канцерогенам и стероидным гормонам у здоровых мужчин и больных раком легкого / А.Н. Глуш-

ков, Е.Г. Поленок, В.А. Титов, Н.Е. Вержбицкая, И.А. Вафин, С.Е. Рагожина // Известия Самарского научного центра РАН. – 2013. – Т. 15, № 3(6). – С. 1765–1768.

5. Глушков А.Н. Антитела к химическим канцерогенам и стероидным гормонам у больных раком легкого / А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, Н.Е. Вержбицкая, В.А. Титов, И.А. Вафин, С.Е. Рагожина // Российский иммунологический журнал. – 2014. – № 2. (в печати).

6. Глушков А.Н. Антитела к бензо[а]пирену как маркер канцерогенной нагрузки у рабочих углеперерабатывающей промышленности / А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, С.А. Мун, С.А. Ларин, С.Ф. Зинчук // Гигиена и санитария. – 2010. – № 2. – С. 53–56.

7. Поленок Е.Г. Антитела к бензо[а]пирену в сыворотке крови больных немелкоклеточным раком лёгкого / Е.Г. Поленок, Т.П. Аносова, М.П. Аносов, К.С. Красильникова, Е.А. Гуров, В.А. Титов, Н.Е. Вержбицкая, И.А. Вафин, С.Е. Рагожина, Глушков А.Н. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3(85). – Часть 2. – С. 151–154.

8. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия – СПб.: НИИ Химии СПбГУ, 1990. – 419 с.

9. Glushkov A.N. Mechanisms of antibody formation and action during carcinogenesis // *Experimental Oncology*. – 1999. – Vol. 21. – P. 3–8.

10. Glushkov A.N. Immunostimulation of the chemical-induced carcinogenesis in the phase of initiation // *Medical Hypotheses*. – 2002. – Vol. 5. – P. 501–503.

11. Glushkov A.N. Immunological disbalance in carcinogenesis // *Medical Hypotheses*. – 2014. – Vol. 83. – P. 166–171.

12. Stabile L.P. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor α and β and show biological responses to estrogen / L.P. Stabile, A.L.G. Davis, C.T. Gubish, T.M. Hopkins, J.D. Luketich, N. Christie, S. Finkelstein, J.M. Siegfried // *Cancer Res*. – 2002. – Vol. 62. – P. 2141–2150.

13. Su J.M. Expression of estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer: immunohistochemical study / J.M. Su, H.K. Hsu, H. Chang, S.L. Lin, H.C. Chang, M.S. Huang, H.H. Tseng // *Anticancer Res*. – 1996. – Vol. 16. – P. 3803–3806.

14. Ustinov V.A. Antibodies against benzo[a]pyrene in immunized mouse and in lung cancer patients / V.A. Ustinov, V.A. Matveeva, M.A. Kostyanko, A.N. Glushkov // *Experimental Oncology*. – 2013. – Vol. 35. – P. 207–210.

References

1. Glushkov A.N., *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*, 2013, Vol. 7(16), no. 1, pp. 27–34.

2. Glushkov A.N., Anosova T.P., Anosov M.P., Chernov S.V., Kostjanko M.V., Larin S.A., Mun S.A., *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*, 2008, no. 3, pp. 42–44.

3. Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ja.A., Bakanova M.L., Minina V.I., Mun S.A., Larin S.A., Kostjanko M.V., *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*, 2011, Vol. 5(14), no. 1, pp. 39–44.

4. Glushkov A.N., Polenok E.G., Titov V.A., Verzhbickaja N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E., *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra RAN*, 2013, Vol. 15, no. 3(6), pp. 1765–1768.

5. Glushkov A.N., Polenok E.G., Verzhbickaja N.E., Titov V.A., Vafin I.A., Ragozhina S.E., *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*, 2014, no. 2. (v pechaty).

6. Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Larin S.A., Zinchuk S.F., *Gigiena i sanitarija*, 2010, no. 2, pp. 53–56.

7. Polenok E.G., Anosova T.P., Anosov M.P., Krasil'nikova K.S., Gurov E.A., Titov V.A., Verzhbickaja N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E., *Bulleten' VSNC SO RAMN*, 2012, no. 3(85), ch. 2, pp. 151–154.

8. Hudoley V.V., *Sankt-Peterburg: NII Himii SPbSU*, 1990. 419 p.

9. Glushkov A.N., *Experimental Oncology*, 1999, Vol. 21, pp. 3–8.

10. Glushkov A.N., *Medical Hypotheses*, 2002, Vol. 5, pp. 501–503.

11. Glushkov A.N., *Medical Hypotheses*, 2014, Vol. 83, pp. 166–171.

12. Stabile L.P., Davis A.L.G., Gubish C.T., Hopkins T.M., Luketich J.D., Christie N., Finkelstein S., Siegfried J.M., *Cancer Res*, 2002, Vol. 62, pp. 2141–2150.

13. Su J.M., Hsu H.K., Chang H., Lin S.L., Chang H.C., Huang M.S., Tseng H.H., *Anticancer Res*, 1996, Vol. 16, pp. 3803–3806.

14. Ustinov V.A., Matveeva V.A., Kostyanko M.A., Glushkov A.N., *Experimental Oncology*, 2013, Vol. 35, pp. 207–210.

Рецензенты:

Лавряшина М.Б., д.б.н., профессор кафедры генетики биологического факультета, ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово;

Неверова О.А., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией экологического биомониторинга, ФГБУН «Институт экологии человека Сибирского отделения РАН», г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

УДК 616.9-053.2

CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE И MYCOPLASMA PNEUMONIAE: ДИАГНОСТИКА, РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА И ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹Рукуйжа М.С., ¹Незабудкин С.Н., ¹Коростовцев Д.С., ²Медведев Д.С.

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: rukuyzha.mary@yandex.ru;

²ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, г.п. Кузьмоловский, e-mail: rsc-ide@yandex.ru

311 детям от 2 до 17 лет с затяжным обострением бронхиальной астмы и длительным кашлевым синдромом (более 3, но менее 8 недель) проведено иммунологическое (ИФА) и молекулярно-генетическое (ПЦР) обследование для выявления *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. У 150 детей (48%) диагностирована хламидийная или микоплазменная инфекции, в 42 и 53 % случаев, соответственно, были положительны оба метода. В этой же группе зарегистрировали увеличение содержания общего IgE в плазме крови не только у детей с бронхиальной астмой, но и с инфекционным бронхитом. Обострение бронхиальной астмы на фоне *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae* характеризовалось длительным применением β2 агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов. Результаты ингаляционного проверочного теста с возрастающими концентрациями гипертонических растворов NaCl через 4 недели и 6 месяцев после начала медикаментозного и восстановительного лечения, подтвердили формирование неспецифической гиперреактивности бронхов на фоне *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae*

Ключевые слова: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, неспецифическая гиперреактивность бронхов, бронхиальная астма

CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE AND MYCOPLASMA PNEUMONIAE: THEIR DIAGNOSING AND INFLUENCE ON WHEEZING DEVELOPMENT AND BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION

¹Rukuyzha M.S., ¹Nezabudkin S.N., ¹Korostovtsev D.S., ²Medvedev D.S.

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, e-mail: rukuyzha.mary@yandex.ru;

²Scientific research institute of hygiene, professional pathology and ecology of the person Federal medical and biologic agency of Russia, the item Kuzmolovsky, the item of Kapitoloovo, e-mail: rsc-ide@yandex.ru

311 children aged from 2 to 17 with protracted Bronchial Asthma exacerbation and lingering Cough Syndrome (more than 3, but less than 8 weeks) were tested with Enzyme Immunoassay (EIA) and Molecular Genetic (PCR) methods to detect the presence of *Chl. pneumoniae* and *M. pneumoniae*. 150 children (48%) had Chlamydial infection or Mycoplasmal disease, both methods were positive in 42 of 53% cases. In the same group there was detected that not only asthmatic children had an increase of total IgE in blood plasma, but also those who had infectious bronchitis. β2 agonists and inhalant glucocorticosteroids were used during Bronchial Asthma exacerbation associated with *Chl. pneumoniae* and *M. Pneumonia*. In 4 weeks and 6 month after initiation of medical and rehabilitation treatment, results of inhalation test with hypertonic saline NaCl increasing concentration, confirmed nonspecific bronchial hyperreactivity associated with *Chl. pneumoniae* and *M. pneumoniae*.

Keywords: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, nonspecific bronchial hyperreactivity, bronchial asthma

Болезни органов дыхания занимают первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков, их удельный вес составляет около 60% [2, 5]. С развитием новых иммунологических и молекулярных методов диагностики, особое внимание привлекли заболевания респираторного тракта, ассоциированные с *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* (*Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*), распространенность которых у детей с бронхолегочной патологией значительно варьи-

рует – от 6,2 до 50% [1, 3, 6]. Первичное инфицирование с острой формой заболевания в виде ОРВИ, крупы и острого бронхита чаще регистрируется у детей первых 6 лет жизни, с возрастом у пациентов растет число хронических форм инфекций [7, 9].

Существует большое число клинических исследований, которые подтверждают связь обострения бронхиальной астмы с подтвержденной хламидийной и микоплазменной инфекциями [4, 8, 10, 12]. Исследования в области иммунологии

Chl. pneumoniae, *M. pneumoniae* определили механизмы их влияния на утяжеление течения аллергических заболеваний респираторного тракта, которые базируются на преобладании Th2 типа иммунного ответа, снижении содержания Иф-γ, повышенном синтезе провоспалительных интерлейкинов [11].

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвящённое изучению респираторной микоплазменной и хламидийной инфекций у детей имеется значительный круг неразрешённых вопросов. Недостаточно изучено влияние *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* на формирование неспецифической гиперреактивности бронхов, спорным является влияние *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* на дебютирование и утяжеление течения бронхиальной астмы (БА), а также уровень IgE в плазме крови у пациентов изучаемых групп.

Целью исследования явилось изучение роль *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в этиопатогенезе синдрома длительного кашля, обострения и дебютирования бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе Центра восстановительного лечения для детей с аллергологическими заболеваниями Московского административного района (СПб ГБУЗ ДГП № 35, клиническая база СПб ГПМУ). Обследовано 311 детей (от 2 до 17 лет 11 месяцев 29 дней), направленных на консультацию к пульмонологу/аллергологу по поводу длительного кашля (продолжительностью более 3, но менее 8 недель, M.D. Shields et al., 2008), не поддающегося симптоматической противокашлевой терапии.

Анамнестические данные получены при опросе пациентов, родителей, анализе всей предоставленной медицинской документации. Состояние пациентов оценивалось в динамике (длительность катмнеза не менее 1 года). Иммунологическое обследование включало определение: общего IgE (тест системы «Алкор-био»); IgA, IgM, IgG в сыворотке крови к *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, титра антител к коклюшу и паракоклюшу (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Молекулярная диагностика: выделение ДНК патогенов (*Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Cytomegalovirus*) из браш-биоптатов слизистой носоглотки методом ПЦР (наборы «АмплиСенс», Россия). Функциональное обследование: спирография (спирограф Micro Medical Limitid, England), бронходилатационный тест с β2 агонистом (200 мг сальбутамола), ингаляционный проверочный тест с возрастающими концентрациями гипертонических растворов NaCl (с 0,9 до 28,8, 57,6% – сверхпороговая концентрация, не ингалировалась) на аппарате PARI Master Провотест II, результаты которого оценивали в баллах (0,9% – 7 баллов, 1,8% – 6 баллов, 3,6% – 5 балла, 7,2% – 4 балла, 14,4% – 3 балла, 28,8% – 2 балла, 57,6% – 1 балл). Терапия хламидийной и микоплазменной инфекций проводилась азитромицином в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки по схеме в сочетании с иммуномодулирующей терапией и восстановительным лечением.

Результаты исследований и их обсуждение

Для выявления причин длительного кашля детям проведено многопрофильное обследование. Из 311 обследованных на носительство *M. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae* детей у 150 пациентов (48%) с диагностировали респираторную хламидийную и/или микоплазменную инфекции. Причины длительного кашля у 161 ребёнка, без выявленных *M. pneumoniae* или *Chl. pneumoniae* следующие: коклюш у 15 детей (9,3%), паракоклюш – 17 (10,6%), цитомегаловирусная инфекция – 18 (11,2%), вирус Эпштейн – барр – 4 (2,5%), герпес-вирус 1–2 типов – 8 (5%), аденоидит – 3 (23,6%), респираторный тик – 1 (0,6%), заболевания нижних дыхательных путей: трахеобронхит 16 детей (10%), бронхит с обструктивным синдромом – 9 (5,6%), обострение БА – 35 (21,6%).

Диагностика респираторной хламидийной и микоплазменной инфекций основана на результатах лабораторных исследований и клинических данных. Для повышения достоверности диагностики использовали не менее двух методов исследования из-за возможности получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов. При этом оптимальным является сочетание иммунологического метода с ПЦР. Результаты представлены на рис. 1.

Однако результаты молекулярно-генетической диагностики не позволяют дифференцировать острое, хроническое инфицирование и персистенцию. Иммунологические методы позволяют установить стадию заболевания.

При отрицательных результатах ПЦР и положительных титрах специфических антител к *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, оценивали динамику нарастания IgG. Если титр антител нарастал, то инфицирование считали доказанным. Отрицательные результаты ПЦР можно объяснить редкой колонизацией *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* слизистой ротоглотки и преимущественным поражением эпителия нижних дыхательных путей.

Положительные результаты ПЦР при отсутствии диагностических титров специфических антител к *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* объясняются длительным персистированием микроорганизмов в слизистой носоглотки и проведением серологической диагностики до формирования полноценного иммунного ответа. У данных пациентов наличие одного положительного метода обследования в совокупности с анамнестическими

данными, клинической картиной было расценено как подтверждение хламидийной или микоплазменной инфекции.

Эффективность этиотропной антибактериальной терапии подтвердила сделанное заключение.

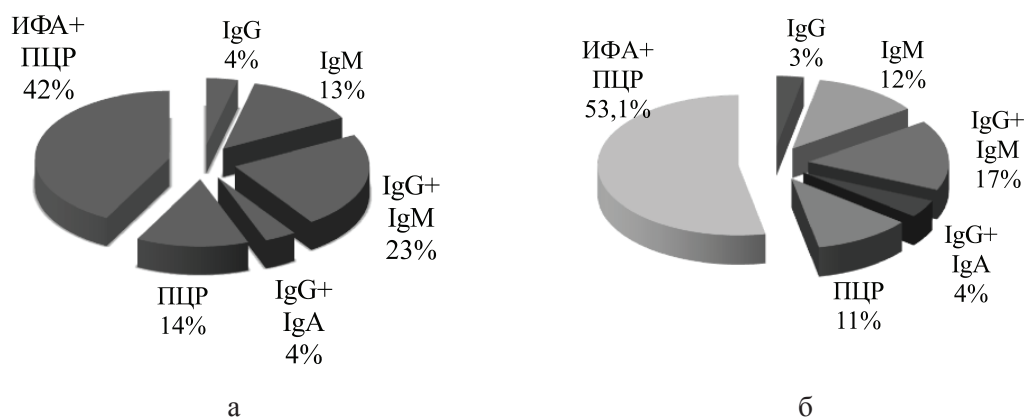


Рис. 1. Результаты положительных серологического и молекулярно-генетического методов исследований: а – *M. pneumoniae* (n = 52); б – *Chl. pneumoniae* (n = 98) (специфические IgM, A, G выявлены методом ИФА)

Для определения роли хламидийной и микоплазменной инфекций в формировании и утяжелении аллергических заболеваний у 68 детей на момент включения в исследование определяли содержание IgE в плазме крови. Обследованные пациенты распределены в группы по основному заболеванию: БА – дети с бронхиальной астмой (n = 21), БОС – дети с клинически диагно-

стированным синдромом бронхообструкции (n = 22), ИБ – дети с инфекционным бронхитом, у которых клинически синдром бронхообструкции не выявлен (n = 25). Общее содержание IgE оценивали в баллах: 1 балл – норма, 2 балла – выше верхнего значения нормы в 2 раза, 3 балла – в 3 раза, 4 балла – в 4 раза, 5 баллов – в 5 раз, 6 баллов – 6 раз. Данные представлены на рис. 2.

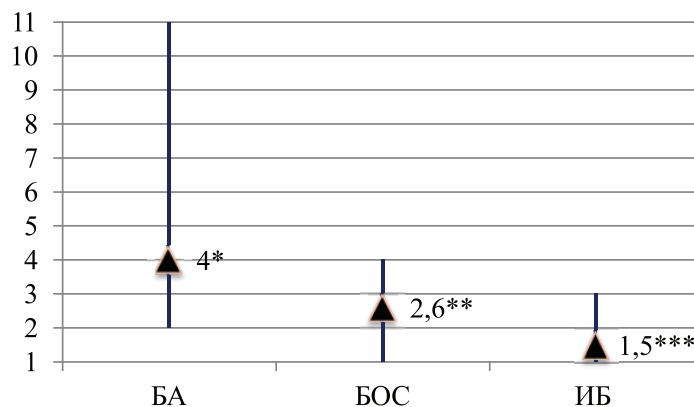


Рис. 2. Содержание общего IgE в сыворотке крови (в баллах) у детей с *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*. Примечания: *, **, *** – средние значения в группах, p БА – БОС < 0,01, p БА – ИБ < 0,01, p БОС – ИБ < 0,01

На фоне хламидийной и микоплазменной инфекций определяется увеличение содержания IgE в плазме крови не только в группе пациентов с БА и бронхообструктивным синдромом, но и у детей с инфекционным бронхитом. Повышенное содержание общего IgE у детей объясняется выработкой специфических IgE конкретно

к инфекционным агентам (*Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*), а также со стимулированием Th2 типа иммунного ответа. В данном исследовании специфические IgE не определялись. Однако по данным литературы у инфицированных детей в крови определяются не только Ig класса A, M, G, но и Ig E к *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*.

Среди патогенетических механизмов, характеризующих течение респираторных *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, важное место занимает формирование неспецифической гиперреактивности бронхов (НГРБ) и, как следствие, синдрома бронхообструкции. Для оценки вентиляционных нарушений, которые подтверждаются объёмом бронхолитической и противовоспалитель-

ной терапии, сформировано две группы пациентов: дети с обострением БА на фоне хламидийной и микоплазменной инфекций (БА [инфекция «+»], $n = 45$), группа сравнения – дети с обострением БА, у которых *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* по результатам диагностики не выявлены (БА [инфекция «-»], $n = 35$), результаты представлены в таблице.

Объём противовоспалительной и бронхоспазмолитической терапии для купирования обострения бронхиальной астмы у детей

Объём терапии		Длительность терапии			
		7 дней	14 дней	21 день	28 дней
БА [инфекция «+»] n (%)	Средние дозы ИГКС (> 250–500) 1	–	–	12 (26,7)	8 (17,8)
	Высокие дозы ИГКС (> 500–1000) 2	–	–	25 (55,6)	–
	$\beta 2$ агонист 3	–	–	37 (82,2)	8 (17,8)
БА [инфекция «-»] n (%)	Средние дозы ИГКС (> 250–500) 1	12 (34,3)	9 (25,7)	–	–
	Высокие дозы ИГКС (> 500–1000) 2	14 (40)	–	–	–
	$\beta 2$ агонист 3	19 (54,3)	14 (40)	2 (5,7)	–

Примечание. БА [+] 1–2 – БА [-] 1–2 $p < 0,05$; БА [+] 3 – БА [-] 3 $p < 0,01$.

Средние и высокие дозы представлены в соответствии с рекомендациями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2012 г.».

Из таблицы следует, что инфицирование *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* при БА приводит к неконтролируемому течению заболевания, что требует длительного применения $\beta 2$ агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов.

Для оценки НГРБ использовали ингаляционный проверочный тест (ИПТ) с возрастающими концентрациями растворов NaCl. Тестирование проводили после

завершения антибактериальной и иммуномодулирующей терапии – через 4 недели и через 6 месяцев от начала терапии. ИПТ провели у 68 детей с выявленной *Chl. pneumoniae* или *M. pneumoniae*. Пациенты разделены на следующие подгруппы: БА – дети с atopической бронхиальной астмой ($n = 21$), БОС – дети с синдромом бронхообструкции ($n = 22$, из которых у 9 в дальнейшем диагностирована БА), ИБ – дети с инфекционным бронхитом, у которых бронхообструктивный синдром не выявлен ($n = 25$). Результаты представлены на рис. 3.

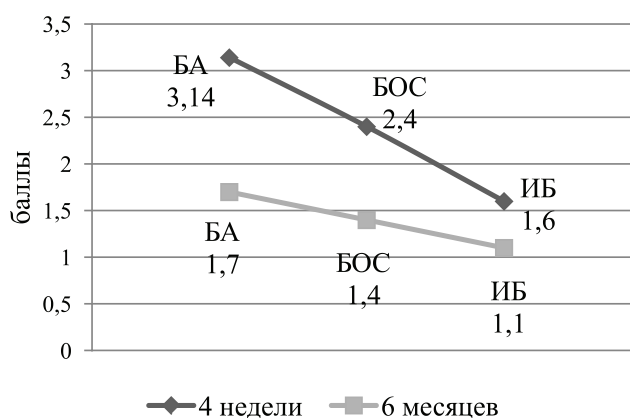


Рис. 3. Реактивность бронхов по результатам ИПТ (в баллах) у детей с *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* через 4 недели и через 6 месяцев терапии. p БА 4–6 месяцев $< 0,01$; p БОС 4–6 месяцев $< 0,01$; p ИБ 4–6 месяцев $< 0,01$

Данные, представленные на рисунке отражают изменения ИГРБ у пациентов по результатам ИПТ, подтверждают влияние *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* на формирование длительного кашлевого синдрома у инфицированных детей. Проведение комплексной лечебно-восстановительной терапии приводит к угасанию воспалительных изменений в тканях респираторного тракта в более короткие сроки.

Заключение

Chl. pneumoniae, *M. pneumoniae* приводят к формированию неспецифической гиперреактивности бронхов, что усугубляет течение БА, у части детей приводит к дебютированию БА. Кроме того, способствует формированию Th2 иммунного ответа, что подтверждается повышением содержания IgE в плазме крови. Следует подчеркнуть необходимость проведения двух методов (ИФА, ПЦР) для верификации *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, при этом положительный результат одного из методов может служить подтверждением инфекционного процесса. Терапия *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* должна проводиться пролонгированным курсом антибактериальных препаратов макролидного ряда в сочетании с комплексом восстановительного лечения.

Список литературы

1. Ахупкина И.Г. Распространение микоплазменной инфекции у больных с астмией // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 39–41.
2. Ильина Е.С. Многофакторный анализ заболеваемости, летальности и смертности детей при острой и хронической патологии органов дыхания и пути их снижения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. – М., 2004. – 28 с.
3. Лобзин Ю.В. Хламидийная инфекция: руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк. – СПб.: Фолиант, 2003. – 400 с.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» / Рос. респират. о-во, Педиатр. респират. о-во; науч. ред.: проф. И.К. Волкова и др. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2012. – 182 с.
5. Практическая пульмонология детского возраста: справочник / В.К. Таточенко, С.В. Рачинский, И.К. Волков и др.; под ред. В.К. Таточенко. – 2-е изд. – М.: [б. и.], 2001. – 268 с.
6. Савенкова М.С. Хламидиоз у детей: современные аспекты лечения / М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева // Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. – 2012. – № 1. – С. 19–30.
7. Associated factors in children with chronic cough / V. Khoshoo, D. Edell, S. Mohnot [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 136, № 3. – P. 811–815.
8. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment / F. Blasi, S. Damato, R. Cosentini [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 672–676.
9. Chlamydia pneumoniae and newly diagnosed asthma: a case-control study in 1 to 6-year-old children / M. Korppi, M. Paldanius, A. Hyvarinen [et al.] // Respiriology. – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 255–259.
10. Importance of acute Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with wheezing / S. Esposito, F. Blasi, C. Arosio [et al.] // Eur. Respir. – 2000. – Vol. 16, № 6. – P. 1142–1146.
11. Induction of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with Chlamydia pneumoniae / J. Yang, W.C. Hooper, D.J. Phillips [et al.] // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71, № 2. – P. 614–620.
12. Patel K.K. Evidence of an infectious asthma phenotype: chlamydia driven allergy and airway hyperresponsiveness in pediatric asthma: a dissertation. doctor of philosophy / Katir Kirit Patel. – Massachusetts, 2013. – 172 p.

References

1. Ahapkina I.G. Rasprostraneniye mikoplazmennoj infekcii u bol'nyh s atopiej / I.G. Ahapkina. Infekcionnye bolezni. 2006. T. 4, no. 3. pp. 39–41.
2. Il'ina E.S. Mnogofaktornyj analiz zaboлеваemosti, letal'nosti i smertnosti detej pri ostroj i hronicheskoy patologii organov dyhaniya i puti ih snizheniya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.09. Il'ina Elena Sergeevna. M., 2004. 28 p.
3. Lobzin, Ju.V. Hlamidijnaja infekcija: rukovodstvo dlja vrachej. Ju.V. Lobzin, Ju.I. Ljashenko, A.L. Poznjak. SPb.: Foliant, 2003. 400 p.
4. Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija lechenija i profilaktika» / Ros. respirat. o-vo, Peditr. respirat. o-vo; [nauch. red.: prof. Volkov I. K. i dr.]. [4-e izd., ispr. i dop.]. M. Original-maket, 2012. 182 p.
5. Prakticheskaja pul'monologija detskogo vozrasta: spravochnik V.K. Tatochenko, S.V. Rachinskij, I.K. Volkov [i dr.]; pod red. V. K. Tatochenko. 2-e izd. M.: [b. i.], 2001. 268 p.
6. Savenkova M.S. Hlamidioz u detej: sovremennye aspekty lechenija / M.S. Savenkova, A.A. Afanas'eva. Jeffektivnaja farmakoterapija. Jependimologija i infekcii. 2012. no. 1. pp. 19–30.
7. Associated factors in children with chronic cough. V. Khoshoo, D. Edell, S. Mohnot [et al.] // Chest. 2009. Vol. 136, no. 3. pp. 811–815.
8. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment / F. Blasi, S. Damato, R. Cosentini [et al.]. Thorax. 2002. Vol. 57. pp. 672–676.
9. Chlamydia pneumoniae and newly diagnosed asthma: a case-control study in 1 to 6-year-old children / M. Korppi, M. Paldanius, A. Hyvarinen [et al.]. Respiriology. 2004. Vol. 9, no. 2. pp. 255–259.
10. Importance of acute Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with wheezing / S. Esposito, F. Blasi, C. Arosio [et al.]. Eur. Respir. 2000. Vol. 16, no. 6. pp. 1142–1146.
11. Induction of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with Chlamydia pneumoniae. J. Yang, W.C. Hooper, D.J. Phillips [et al.]. Infect. Immun. 2003. Vol. 71, no. 2. pp. 614–620.
12. Patel K.K. Evidence of an infectious asthma phenotype: chlamydia driven allergy and airway hyperresponsiveness in pediatric asthma: a dissertation. doctor of philosophy. Katir Kirit Patel. Massachusetts, 2013. 172 p.

Рецензенты:

Кветной И.М., д.м.н., профессор, заведующий отделом патоморфологии ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург;

Полякова В.О., д.б.н., профессор, руководитель лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

УДК 616-008.851:618.3

НОВОЕ В ИЗУЧЕНИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ГЕСТОЗАХ

¹Селиванова А.В., ²Павлова Т.В., ¹Сырцева И.С., ³Сумин С.А., ⁴Петрухин В.А.

¹ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,
Белгород, e-mail: okb@bel.ru;

²ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский
университет», Белгород, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru;

³ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»,
Курск, e-mail: ser-sumin@yandex.ru;

⁴Московский областной научно-исследовательский институт акушерства
и гинекологии, Москва, e-mail: lakmoniiag@mail.ru

В статье представлены результаты исследования новорожденных от пациенток с тяжелым гестозом. При этом было проведено обследование, лечение и родоразрешение 60 беременных с тяжелым гестозом, а также обследовано 60 новорожденных. Беременные и новорожденные были распределены на группы: первая группа – беременные, прооперированные в экстренном порядке, вторая группа женщин получала стандартную терапию гестоза, третья группа – получала стандартную терапию гестоза в сочетании с 6% раствором Стабизола®. В рамках исследования в этих группах был проведен сравнительный анализ состояния новорожденных при рождении по шкале Апгар и состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде, в том числе проводился анализ возникших осложнений. Авторами было показано, как влияют различные виды терапии тяжелых форм гестоза при доношенной беременности на наличие осложнений, течение периода адаптации и состояние новорожденных в целом.

Ключевые слова: гестозы, плацента, матка

NEW IN LEARNING PERINATAL PATHOLOGY IN SEVERE GESTOSIS

¹Selivanova A.V., ²Pavlova T.V., ¹Syrtsseva I.S., ³Sumin S.A., ⁴Petrukhin V.A.

¹Belgorod Regional Hospital St. Ioasafa, Belgorod, okb@bel.ru;

²Belgorod state national research university, Belgorod, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru;

³Kursk State Medical University, Kursk, ser-sumin@yandex.ru;

⁴Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology,
Moscow, e-mail: lakmoniiag@mail.ru

The paper presents the results of a study of neonatal patients with severe preeclampsia. At the same time, a survey, treatment and delivery was 60 pregnant women with severe preeclampsia, as well as examined 60 newborns. Pregnant women and infants were divided into groups: the first group – pregnant women operated on an emergency basis, the second group of women received standard therapy of preeclampsia, the third group – received standard therapy of preeclampsia in combination with a 6% solution of Stabizola®. In a study of these groups, a comparative analysis of the newborn at birth and Apgar scores of newborn in the early neonatal period, including an analysis is to complications. The authors showed how different types affect the treatment of severe forms of preeclampsia at term for the presence of complications during the adaptation period and the condition of newborns in general.

Keywords: gestoses, placenta, uterus

Аntenатальная охрана плода имеет особое значение в связи с высокой заболеваемостью и смертностью новорожденных, появившихся от матерей, перенесших гестоз. Прогрессирующий гестоз становится причиной развития плацентарной недостаточности и внутриутробного страдания плода [2, 4]. Разностороннее изучение морфологических особенностей микроциркуляторного русла в системе мать – плацента – плод при позднем гестозе показало выраженное нарастание дистрофических изменений в плаценте, и необходимость дальнейшего поиска возможных методов их коррекции [3]. Отставание в развитии плода при гестозе считают типичным результатом его хронической гипоксии. Частота синдрома

задержки развития плода при гестозе легкой и средней степени тяжести достигает 8,5–16,2%, а при тяжелом гестозе достигает 19,1–37,9% [1,5].

Таким образом, изучение особенностей действия различных видов терапии поздних гестозов на состояние матери, плода и новорожденного, а также определение изменений на ультразвуковом уровне при определенных видах терапии позволит оптимизировать лечение и определить пути улучшения перинатальных исходов.

Цель исследования – выявление изменений на ультразвуковом уровне у плода и новорожденного при гестозе и определенных видах его терапии.

Материалы и методы исследования

На базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа в 2007–2009 гг. проведено обследование, лечение и родоразрешение 60 беременных с тяжелым гестозом и оценка состояния 60 новорожденных в раннем неонатальном периоде, необходимость перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и на второй этап выхаживания. Критериями включения пациенток послужила оценка гестоза по шкале Гоеске в модификации Г.М. Савельевой 12 баллов и выше. В целях проведения сопоставительного анализа клинико-анамнестических данных беременные были распределены на следующие группы: первая группа – 25 беременных, прооперированных в экстренном порядке при поступлении в связи с тяжестью состояния (преэклампсия), вторая группа – 18 беременных, получавших стандартную терапию гестоза, третья группа – 17 беременных, которые получали стандартную терапию гестоза в сочетании с 6% раствором Стабизола®.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациенток, включенных в исследование отсутствовала соматическая патология в стадии декомпенсации. Все женщины родоразрешались путем операции кесарево сечение в условиях общей анестезии с искусственной вентиляцией легких и миоплегией. Показаниями к оперативному родоразрешению в первой, второй и третьей группах послужили преэклампсия, гестоз тяжелой степени, утяжеление гестоза. Помимо стандартного клинического обследования, включавшего в себя клинические анализы крови и мочи, суточ-

ную протеинурию, биохимический анализ крови, гемостазиограмму, анализы мочи по Нечипоренко, Зимницкому, пробу Реберга, бактериологический посев мочи, УЗИ внутренних органов, УЗИ плода, доплерометрию маточно – плацентарно – плодового кровотока, кардиотокограмму плода, ЭКГ, консультирование офтальмолога, терапевта, кардиолога, нефролога, невролога. Все женщины получали патогенетическую терапию гестоза согласно отраслевым стандартам, включавшую антигипертензивную, магниезальную, седативную, метаболическую, спазмолитическую и инфузионную терапию. В послеродовом периоде в течение 3 суток все женщины находились в условиях отделения реанимации, проводился мониторинг среднего артериального давления, оценка суточной протеинурии. Все родильницы получали антибактериальную, инфузионную, утеротоническую терапию, а также во всех случаях проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений.

Средний срок гестации на момент родоразрешения составил $38,6 \pm 0,8$, $39,1 \pm 1,2$, $38,5 \pm 1$ недель в группах. Всего родилось живыми 60 новорожденных. Средний вес доношенных детей в первой группе был ниже, чем во второй и третьей, составив $3003,8 \pm 537$, $3145 \pm 371,7$, $3348,3 \pm 575,3$ г соответственно. В третьей группе у новорожденных оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах была выше ($7,0 \pm 0,4$ и $7,7 \pm 0,6$ балла), чем в первой ($6,2 \pm 1,2$ и $7,3 \pm 0,6$ балла) и второй ($6,5 \pm 1,3$ и $6,8 \pm 2,2$ балла) группах (табл. 1).

Таблица 1

Состояние новорожденных при рождении

Группа	Первая прооперированы в экстренном по- рядке ($n = 25$)	Вторая получали стан- дартную терапию гестоза ($n = 18$)	Третья получали стандартную тера- пию гестоза в сочетании с 6% раствором Стабизола® ($n = 17$)
Срок гестации на момент родоразрешения, недель	$38,6 \pm 0,8$	$39,1 \pm 1,2$	$38,5 \pm 1,1$
Вес, грамм	$3003,8 \pm 536,9$	$3145 \pm 371,7$	$3348,3 \pm 575,3$
Рост, см	$51,5 \pm 2,7$	$51,5 \pm 2,2$	$51,7 \pm 3,0$
Оценка по шкале Апгар 1 минута, баллов	$6,2 \pm 1,2$	$7,0 \pm 0$	$7,0 \pm 0,4$
Оценка по шкале Апгар 5 минута, баллов	$7,3 \pm 0,6$	$7,5 \pm 0,7$	$7,7 \pm 0,6$

Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) потребовался в 12% (3), 11,1% (2) и 5,9% (1) наблюдений 1, 2 и 3 групп соответственно. Интранатальная асфиксия встречалась в 12% (3) случаев 1 группы, а во 2 и 3 группах данного осложнения не

было (0%), при этом встречаемость РДСН достоверно не различалась по частоте развития данного осложнения в 1 и 2 группах (16% (4) и 16,6% (3) соответственно), снижаясь в 3 подгруппе до 5,9% (1). Кроме того, наиболее часто тяжелый и среднетяжелый РДСН встречались в 1 и 2 группах по срав-

нению с 3 группой (табл. 6). Использование ИВЛ, в том числе назального SIPAP, от общего числа переведенных в ОРИТН составило 33,3% (1), 50% (1) в первой и второй группах. Случаев перевода новорожденных 3 группы на ИВЛ не было в связи с отсутствием необходимости интенсивной респираторной поддержки. Задержка внутриутробного развития составила 53,8% (13), 33,3% (6) и 23,5% (4). Несмотря на то, что церебральная ишемия наблюдалась в 16% (4), 22,2% (4) и 29,4% (5) случаев 1, 2 и 3 групп, частота внутрижелудочковых кровоизлияний была характерна «обратная картина» с уровнем встречаемости 12% (3), 0% (0), и 0% (0) случаев. Показатели

неонатальной желтухи незначительно различались в 1 и 2 группах, составляя 8% (2) и 5,5% (1). В 3 группе данного осложнения не наблюдалось. Инфекционные осложнения, такие как пиодермия, конъюнктивит, не имели статистически достоверной разницы, составляя 16% (4), 16,6% (3), 11,8% (3). Встречаемость пневмонии между 1 и 2 группами была минимальна, – 8% (2) и 5,5% (1). В 3 группе пневмонии не было. Несмотря на значительную заболеваемость во всех группах, перинатальной смертности не было. Частота перевода на второй этап выхаживания в 1, 2 и 3 группах составила 76% (19), 44,4% (8) и 29,4% (5) соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Состояние новорожденных в раннем неонатальном периоде

Группа	Первая прооперированы в экстренном по- рядке (n = 25)	Вторая получали стандартную терапию гестоза (n = 18)	Третья получали стандартную терапию гестоза в со- четании с 6% раствором Стабизола® (n = 17)
Срок гестации на момент родораз- решения, недель	38,6 ± 0,8	39,1 ± 1,2	38,5 ± 1,1
Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии новорож- денных (ОРИТН)	12% (n = 3)	11,1% (n = 2)	5,9% (n = 1)
Частота РДСН, из них: легкой степени средней степени тяжелой степени	16% (n = 4) 25% 75% 0%	16,6% (n = 3) 33,3% 66,7% 0%	5,9% (n = 1) 100% 0% 0%
Частота ИВЛ в ОРИТН от общего числа переведенных в ОРИТН	33,3% (n = 1)	50% (n = 1)	0% (n = 0)
ЗВУР	53,8% (n = 13)	33,3% (n = 6)	23,5% (n = 4)
Церебральная ишемия	16% (n = 4)	22,2% (n = 4)	29,4% (n = 5)
внутрижелудочковые кровоизли- яния	12% (n = 3)	0% (n = 0)	0% (n = 0)
интранатальная асфиксия	12% (n = 3)	0% (n = 0)	0% (n = 0)
неонатальная желтуха	8% (n = 2)	5,5% (n = 1)	0% (n = 0)
инфекционные осложнения (пио- дермия, конъюнктивит)	16% (n = 4)	16,6% (n = 3)	11,8% (n = 2)
пневмония	8% (n = 2)	5,5% (n = 1)	0% (n = 0)
Перевод на второй этап выхажива- ния в отделение патологии ново- рожденных	76% (n = 19)	44,4% (n = 8)	29,4% (n = 5)
Выписано домой после родов	24% (n = 6)	63,6% (n = 10)	70,6% (n = 12)

Таким образом, использование 6% гидроксипропилированного крахмала Стабизол® в комплексной терапии тяжелых форм гестоза при доношенной беременности позволяет улучшить период адаптации для новорожденных и перинатальные исходы в целом.

Список литературы

1. Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 230 с.
2. Павлова Т.В. Влияние 6% ГЭК Стабизола на клинические особенности материнско-плодовых взаимоотношений при недоношенной беременности на фоне тяжелого гестоза / Т.В. Павлова, А.В. Нестеров, В.А. Петрухин, А.Н. Семыкин // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 3. – 64 с.
3. Павлова Т.В., Петрухин В.А., Семыкин А.Н. Влияние Стабизола® ГЭК 6% на стабилизацию маточно-плацентарного кровообращения при тяжелом гестозе: Методические рекомендации. – М.: ООО «МедЭкспертПресс», 2011. – 32 с.
4. Павлова Т.В., Петрухин В.А., Семыкин А.Н. Роль Стабизола® ГЭК 6% в системе мать-плацента-плод при гестозе: методические рекомендации. – М.: ООО «МедЭкспертПресс», 2011. – 18 с.
5. Pavlova T.V. Development of endothelial dysfunction in system mother-placenta-fetus at hypertensive disease in gravidae / T.V. Pavlova, A.V. Selivanova // European journal of natural history. – 2008. – № 4. – 52 p.

References

1. Kulakov V.I. *Klinicheskie rekomendacii. Akusherstvo i ginekologija* [Clinical guidelines. Obstetrics and Gynecology]. Moscow, GJeOTAR Media, 2006. 230 p.
2. Pavlova T.V., Nesterov A.V., Petruhin V.A., Semykin A.N. *Novosti anesteziologii i ireanimatologii*. 2011, no. 3, 64 p.
3. Pavlova T.V., Petruhin V.A., Semykin A.N. *Vlijanie Stabizola® GJeK 6% na stabilizaciju matochno-placentarnogo krovoobrashhenija pri tjazhelom gestoze* [Vlijanie Stabizola® GJeK 6% na stabilizaciju matochno-placentarnogo krovoobrashhenija pri tjazhelom gestoze]. Moscow, Med Jekspert Press, 2011. 32 p.
4. Pavlova T.V., Petruhin V.A., Semykin A.N. *Rol' Stabizola® GJeK 6% v sisteme mat'-placenta-plod prigestoze* [Role Stabizola® HES 6% in the mother-placenta-fetus in preeclampsia]. Moscow, Med Jekspert Press, 2011. 18 p.
5. Pavlova T.V., Selivanova A.V. *European journal of natural history*. 2008, no. 4, 52 p.

Рецензенты:

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор Автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва;

Суворова К.Н., д.м.н., профессор-консультант Медицинского центра «Ваша клиника» ООО «БелМедИнвест», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

УДК 57.011. 579.61. 579.22

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS**Тимохина Т.Х., Губин Д.Г., Паромова Я.И., Николенко М.В.***ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень, e-mail: dgubin@mail.ru*

Изучена пролиферативная и гемолитическая активность музейных и госпитальных изолятов *Staphylococcus aureus* в течение суток. Учитывали следующие характеристики метода: период ритма, МЭЗОР, амплитуда, акрофаза. Ритмометрический анализ выявил у музейных штаммов *S. aureus* ведущий циркадианный ритм биологической активности с акрофазами в вечерние и ночные часы. Для госпитальных изолятов *S. aureus* характерна гетерогенность биоритмов пролиферации с преобладанием ультрадианных вкладов ритмов со смещением акрофаз от соответствующих параметров музейных штаммов. Хронобиологический подход позволил выявить гемолитическую активность в ночное время у госпитального изолята, типированного как негемолитический. Проведенный сравнительный анализ выявил достоверную прямую корреляцию пролиферативной и гемолитической активности музейных изолятов *S. aureus*, а у госпитальных изолятов данные показатели не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, пролиферативная активность, гемолитическая активность, циркадианные, ультрадианные ритмы

CHRONOBIOLOGY OF PROLIFERATION AND HEMOLYTIC ACTIVITY IN STAPHYLOCOCCUS AUREUS**Timokhina T.K., Gubin D.G., Paromova Y.I., Nikolenko M.V.***Tyumen Medical Academy, Tyumen, e-mail: dgubin@mail.ru*

24-hour dynamics in proliferation and hemolytic activity of *Staphylococcus aureus* was studied and compared in established strains vs. strains isolated from patients. Linear least-squares and cosinor analyses were used to validate presence of rhythms with certain periods and its parameters (MESOR, amplitude, acrophase). 24-hour rhythm with nocturnal acrophase has been revealed in established strains. In hospital strains rhythms were more heterogeneous with predominant ultradian dynamics and phases differed from those of established strains. Nocturnal phase in hemolytic activity was preserved in hospital strain, labeled as «non-hemolytic». Comparative analysis as well showed significant positive correlation between proliferation and hemolytic activity in established strains, whereas it was lacking in hospital strains.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, proliferation, hemolytic activity, circadian, ultradian rhythms

На современном этапе уделяется большое внимание изучению закономерностей осуществления процессов жизнедеятельности различных организмов во времени. Существование эндогенных циркадианных ритмов, наряду со стабильно выявляемыми ультрадианными циклическими процессами на всех уровнях организации эукариот, не вызывает сомнений. Исследования физиологических и онтогенетических процессов бактериальных клеток в масштабах физического времени, проведенные с целью обнаружения «биологических часов», отличаются разнообразием и разноречивостью выводов [4, 9, 11].

Бактериальная популяция рассматривается как морфологически и физиологически непрерывно изменяющаяся и саморегулирующаяся многоклеточная система, обладающая высоким приспособительным потенциалом, направленным на сохранение вида [2] и занимающая свой специфический пространственно-временной континуум. С этой точки зрения хронобиологический подход выступает одновременно и как методологический принцип и как методический прием [3].

Цель исследования – изучить особенности биологических свойств *S. aureus* в разное время суток.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования служили музейные штаммы: *S. aureus* ATCC № 25923 и *S. aureus* № 209-Р (НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов имени Л.А. Тарасевича). В качестве госпитальных вариантов использовали изоляты, выделенные из клинического материала раневого отделяемого пациентов ожогового центра Областной клинической больницы г. Тюмени (*S. aureus* № 2888; № 2891; № 2305).

Выделение и идентификацию госпитальных штаммов *S. aureus* проводили в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 22.04.85. Биоритмы пролиферативной активности микроорганизмов изучали по разработанной авторами методике проведения биоритмологического эксперимента и обработке данных, учитывающих особенности работы с микроорганизмами [7, 8]. Гемолитическую активность определяли по методике Бухарина О.В. [1].

Хронодизайн исследований подразумевал получение по каждой оцениваемой функции 8-ми измерений в сутки с 3–5-кратным повторением условий эксперимента. Данные были обработаны по методу наименьших квадратов (косинор-анализ) при заданной значимости достоверности $p < 0,05$ [10]. Поиск достоверных ритмов проведен линейно по периоду с шагом поиска 1 час в спектральном диапазоне 8–24 ч, где было выявлено три основных спектральных компонента с периодами $T = 8$, $T = 12$ и $T = 24$ часа. Для каждого штамма впоследствии

определены основные параметры ритмов с $T = 8$, $T = 12$ и $T = 24$ часа: МЕЗОР (M) – среднее значение гармонической кривой наилучшей аппроксимации функции (косинусоиды), амплитуда ритма (A) – расстояние от экстремума до МЕЗОРа и акрофаза(f) – момент времени ожидаемого экстремума функции.

Статистическую обработку материалов и графическое изображение результатов проводили с использованием программ: Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998, Microsoft Office Excel 2003. Достоверность различия сравниваемых выборок определяли непараметрическим методом статистической обработки: критерий Манна – Уитни (T) – для несвя-

занных выборок (опыт-контроль, музейные и госпитальные культуры). Анализируемые различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для установления связи между параметрами использовали корреляционный анализ по Спирмену (метод ранговой корреляции).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований выявили суточную динамику пролиферативной активности госпитальных изолятов и музейных штаммов *S. aureus* (табл. 1).

Таблица 1

Ритмометрические показатели пролиферативной активности госпитальных изолятов и музейных штаммов *S. aureus*

Номер штамма	Вклад ритма, %	Мезор ($M \pm m$), КОЕ/мл	Амплитуда, КОЕ/мл	Акрофаза
	24-часовой 12-часовой		24-часовой 12-часовой	24-часовой 12-часовой
ATCC 25923	56,1* 10,4	$204,4 \pm 3,8$	$39,8 \pm 5,9$ $16,9 \pm 3,4$	22 ч 21 мин 05 ч 45 мин
209-P	38,4* 8,0	$193,4 \pm 4,3$	$37,8 \pm 7,9$ $16,8 \pm 9,7$	22 ч 12 мин 10 ч 27 мин
2888	6,7 15,4	$157,6 \pm 2,9$	$27,0 \pm 17,2$ $41,8 \pm 16,4$	21 ч 33 мин 01 ч 33 мин
2891	13,4 17,8*	$172,2 \pm 2,9$	$22,6 \pm 9,7$ $25,4 \pm 8,9$	23 ч 18 мин 08 ч 09 мин
2305	10,9 44,0*	$187,2 \pm 3,5$	$20,5 \pm 5,2$ $31,4 \pm 3,9$	05 ч 51 мин 09 ч 16 мин

Примечание. * – ритм достоверен ($p < 0,05$).

Биоритмы пролиферативной активности госпитальных изолятов *S. aureus* были гетерогенны. Каждый из изолятов *S. aureus* 2305, 2888 и 2891 имел свой индивидуальный профиль ритма (рис. 1). Для *S. aureus* 2888 достоверным являлся период, близкий к 8-часовому – 74,6 % ($p < 0,05$). Выявление ультрадианного ритма с различными гармониками (12- и 8-часовые периоды) в хроно-

биологических исследованиях предполагает проявление нескольких акрофаз в течение суток. По всей видимости, ультрадианные ритмы, как ритмы с высокочастотными гармониками, для госпитальных изолятов имеют важное биологическое значение, так как определяют устойчивое к внешним воздействиям и способность к адаптивному ответу на периодические раздражители.

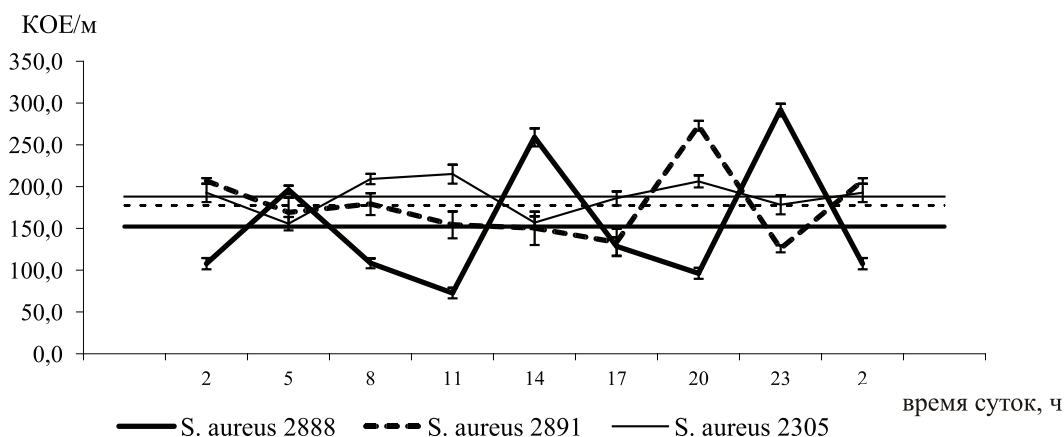


Рис. 1. Суточная динамика пролиферативной активности госпитальных изолятов *S. aureus*.

Примечание: по оси абсцисс – время суток, часы;
по оси ординат – количество колониеобразующих единиц на 1 мл (КОЕ/мл)

У музейных штаммов *S. aureus* 25923 и 209-Р ведущий – циркадианный (около-суточный) ритм пролиферативной активности ($p < 0,05$). Максимальные значения показателя наблюдались в вечернее и ночное время для обоих штаммов, минимальные – в утренние часы (рис. 2). Преобладание тех или иных гармоник в хроноинфраструктуре явно выражено и,

можно сказать, является типовым признаком изученных временных рядов пролиферативной активности данных штаммов. Достоверные отличия показателей вкладов ритмов в спектральном составе, амплитуды и акрофазы ритмов музейных штаммов от ритмометрических показателей госпитальных изолятов *S. aureus* могут быть использованы для их дифференциации.

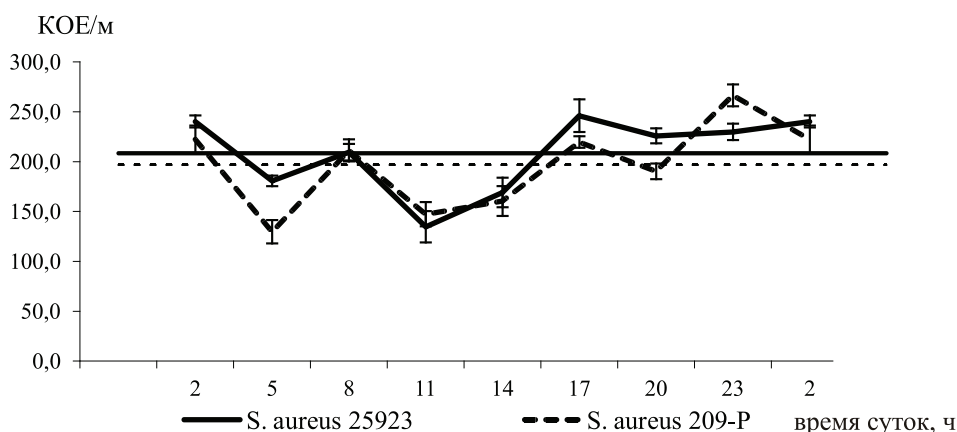


Рис. 2. Суточная динамика пролиферативной активности музейных штаммов *S. aureus*.

Примечание: по оси абсцисс – время суток, часы;
по оси ординат – количество колониеобразующих единиц на 1 мл (КОЕ/мл)

Исследования гемолитической активности музейных штаммов и госпитальных изолятов *S. aureus* в разное время суток позволили выявить динамику данного фактора

патогенности у изучаемых микроорганизмов в течение суток. Сравнительная характеристика ритмометрических показателей гемолитической активности представлена в табл. 2.

Таблица 2

Ритмометрические показатели гемолитической активности музейных штаммов и госпитальных изолятов *S. aureus*

Номер штамма	Вклад ритма, %	Мезор ($M \pm m$), %	Амплитуда, %	Акрофаза
	24-часовой 12-часовой		24-часовой 12-часовой	24-часовой 12-часовой
ATCC 25923	63,0* 30,7*	$14,7 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,9$ $3,8 \pm 3,8$	22 ч 46 мин 01 ч 13 мин
209-Р	72,1* 16,4	$22,4 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,7$ $1,4 \pm 1,2$	17 ч 35 мин 06 ч 55 мин
2888	31,9* 19,9*	$4,7 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,9$ $2,1 \pm 0,9$	03 ч 8 мин 02 ч 42 мин

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверные вклады ритмов.

Гемолитическая активность музейного штамма *S. aureus* 25923 характеризовалась достоверным циркадианным ритмом и достигала максимума в 23.00, минимума – в раннее утреннее время – с 5.00 до 8.00 часов (рис. 3). У музейного штамма *S. aureus* 209-Р прослеживался достоверный циркадианный ритм с акрофазой в 17.00 часов (максимальные значения показателя – $30,6 \pm 0,2\%$).

Среднесуточный показатель гемолитической активности у музейных штаммов *S. aureus* был достоверно выше, в сравнении с госпитальным изолятом, ($T = 40$, $p < 0,05$ для штаммов 25923 и 2888; $T = 36$, $p < 0,05$ для штаммов 209 и 2888). Высокая амплитуда (как показатель стабильности ритма) также отмечалась у музейных штаммов *S. aureus*.

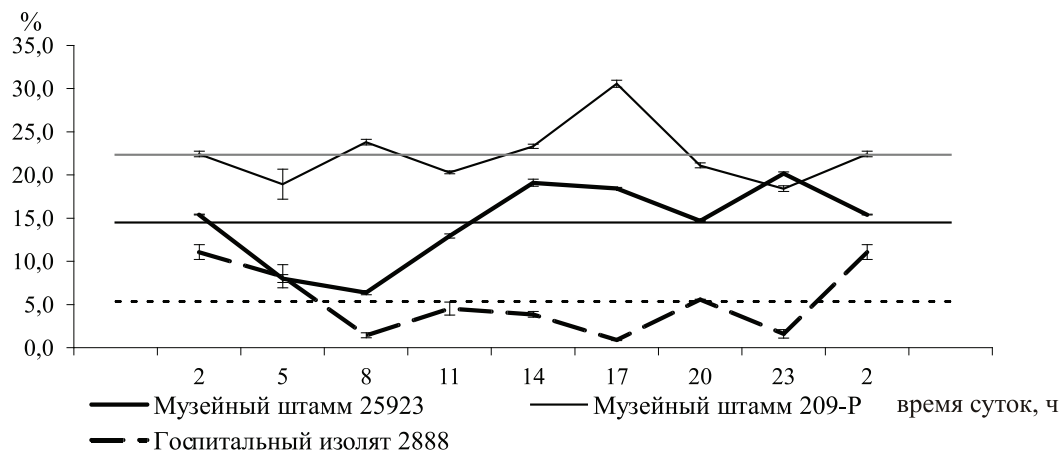


Рис. 3. Суточная динамика гемолитической активности *S. aureus*.

Примечание. По оси абсцисс – время суток, часы;
по оси ординат – гемолитическая активность, %

Госпитальный изолят *S. aureus* 2888 был типирован как негемолитический, однако, исследуя этот показатель в суточной динамике, мы установили, что у данного микроорганизма определялось наличие гемолизинов, причем в большей степени в ночное время – 02.00 часа ($11,1 \pm 0,1\%$). В утреннее и дневное время показатели гемолитической активности у госпитального изолята были настолько низкими (минимальные значения – $0,9 \pm 0,03\%$, $1,4 \pm 0,1\%$), что не могли быть определены традиционными методами (рис. 3).

Проведенный корреляционный анализ пролиферативной и гемолитической активности *S. aureus* показал положительную корреляцию между этими показателями у музейных штаммов (штамм 25923: $r = 0,36$; $p < 0,05$; штамм 209-Р: $r = 0,29$; $p < 0,05$).

Таким образом, в результате исследований было выявлено наибольшее сходство между музейными штаммами *S. aureus* по пролиферативной и гемолитической активности. Для музейных штаммов выявлены преимущественно циркадианные ритмы изучаемых показателей. Для госпитальных изолятов микроорганизмов характерна гетерогенность биоритмов пролиферативной активности, сформировавшаяся, вероятно, под влиянием окружающей среды. Госпитальные изоляты *S. aureus* имели различный спектральный состав ритмов, не совпадающий с ритмами музейных штаммов. У госпитального изолята *S. aureus*, типированного как негемолитический вариант, выявлены циркадианные и ультрадианные ритмы с акрофазой в ночное время.

При сравнении суточной динамики пролиферативной и гемолитической активности изучаемых штаммов отметили, что с увеличением пролиферативной активнос-

сти наблюдалась максимальная продукция гемолизинов. У госпитальных изолятов не было выявлено четкой закономерности, хотя можно отметить, что в период минимальной пролиферативной активности наблюдался максимум активности гемолизинов.

Полученные данные могут свидетельствовать о различных суточных периодах физиологической активности микробных культур. Результаты исследований не противоречат существующему принципу попеременной (асинхронной) работы структур организма. Он справедлив для всего диапазона структурных уровней организма, начиная от системного и кончая молекулярным. Так, при интенсивном функционировании той или иной системы органов функциональная активность многих других систем снижается: в одной и той же клетке адаптивная интенсификация синтеза одних ферментов обязательно сопровождается ингибированием продукции других. Это свидетельствует о том, что организму свойственна способность экономии материальных ресурсов и максимальная концентрация их на главном участке развертывания приспособительной реакции в каждый данный момент [5, 6].

Выводы

1. Выявлены циркадианные ритмы пролиферативной и гемолитической активности у музейных штаммов и ультрадианные ритмы у госпитальных изолятов *S. aureus*, что имеет важное значение для адаптации патогена к меняющимся условиям внешней среды.

2. Хронобиологический подход позволил выявить генетически детерминированный признак – гемолитическую активность госпитального изолята *S. aureus*, типированного традиционным методом как гемолитически негативный вариант.

3. Установлена прямая корреляция между пролиферативной и гемолитической активностью музейных штаммов *S. aureus* и обратная корреляция у госпитального изолята.

4. Выявление суточной динамики биологических свойств определяет возможность нового подхода к изучению адаптивного потенциала микроорганизмов.

Список литературы

1. Бухарин О.В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 4–8.
2. Высоцкий В.В., Котлярова Г.А. Поли(гетеро)морфные формы патогенных бактерий в инфекционной патологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999. – № 2. – С. 100–104.
3. Губин Г.Д., Губин Д.Г. Хроном сердечно-сосудистой системы на различных этапах онтогенеза человека. – Тюмень, 2000. – 176 с.
4. Загускин С.Л. Временная организация и устойчивость биосистем // Проблема времени в культуре, философии и науке: Сб. науч. тр. / под ред. В.С. Чуракова. – Шахты: Изд-во ЮРГУЭС, 2006. – 155 с.
5. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 9–24.
6. Лукомская К.А. Микробиология с основами вирусологии: учебн. пособие для пед. институтов по биол. и хим. специальностям. – М.: Просвещение, 1987. – 192 с.
7. Патент РФ на изобретение № 2285258 Способ диагностики госпитальных штаммов // Кашуба Э.А., Тимохина Т.Х., Курлович Н.А., Паромова Я.И., Варницына В.В., Холявина Р.М., Губин Д.Г., Козлов Л.Б. – 2006. – 11 с.
8. Тимохина Т.Х., Курлович Н.А., Паромова Я.И. и др. Биоритмы пролиферативной активности музейных и госпитальных штаммов микроорганизмов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 4. – С. 1–6.
9. Min H., Guo H., Xiong J. Department of Biology, Texas A&M University, College Station, USA, 2005. – P. 77843–77858.
10. Nelson W., Tong Y.L., Lee J.K., Halberg F. Methods for cosinorhythmometry // Chronobiologia. – 1979. – Vol. 6. N 4. – P. 305–323.
11. Soriano M.I., Roibas B., Garcia A.B., Espinosa-Urgel M.J. Evidence of circadian rhythms in non-photosynthetic bacteria? // J. Circadian Rhythms. – 2010. – 8:8 doi: 10.1186/1740-3391-8-8.

References

1. Buharin O.V. Problemi persistenzii patogenov v infektologii. *J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2006, no 4: pp. 4–8.
2. Vysotsky V.V., Kotlyarova G.A. Poly(gero)morphnyie formi patogennykh bakteriy v infektsionnoy patologii. *J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* 1999, no 2: pp. 100–104.
3. Gubin G.D., Gubin D.G. Chronome serdechno-sosyudistoi sistemi na razlichnykh etapah ontogeneza cheloveka [Cardiovascular system Chronomes at different stages of human ontogeny]. Tyumen, 2000. 176 p.
4. Zaguskin S.L. Vremennaya organizatsiya i ustoitichivost biosistem. (Temporal order and stability of biosystems, In: Problem of Time in culture, philosophy and science). Shakhity. URGUES, 2006, 155 p.
5. Komarov F.I., Rapoport S.I. Chronobiologia i Chronomedicina (Chrononobiology and Chronomedicine). Moscow, Triada, 2000, pp. 9–24.
6. Lukomskaya K.A. *Mikrobiologiya s osnovami virusologii* (Microbiology with bases of virology). Moscow. Prosveshchenie. 1987. 192 p.
7. RF Patent № 2285258 “Sposob diagnostiki gospitalnykh shtammov («A method for diagnosing hospital strains») // Kashuba E.A., Timohina T.Kh., Kurlovich N.A., Paromova Ya.I., Varnytsina V.V., Hohlyavina R.M., Gubin D.G., Kozlov L.B. 2006. 11 p.
8. Timohina T.Kh., Kurlovich N.A., Paromova Ya.I. et al. Bioritmi proliferativnoy aktivnosti muzeynykh i gospitalnykh shtammov mikroorganizmov. *J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2007, no 4: pp. 1–6.
9. Min H., Guo H., Xiong J. Department of Biology, Texas A&M University, College Station, USA, 2005. pp. 77843–77858.
10. Nelson W., Tong Y.L., Lee J.K., Halberg F. Methods for cosinorhythmometry // *Chronobiologia*. 1979. Vol. 6. no. 4. pp. 305–323.
11. Soriano M.I., Roibas B., Garcia A.B., Espinosa-Urgel M.J. Evidence of circadian rhythms in non-photosynthetic bacteria? // *J. Circadian Rhythms*, 2010. 8:8 doi: 10.1186/1740-3391-8-8.

Рецензенты:

Ральченко И.В., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ботаники, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России, г. Тюмень;

Жданова Е.В., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России, г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

УДК 616-053.2:616-056.3

ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТЕЙ РАБОТНИЦ ПРОИЗВОДСТВ СТРОИТЕЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

¹Хайруллина Л.Р., ¹Юсупова Н.З., ²Хакимова Р.Ф., ¹Даутов Ф.Ф.¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Минздрава России, Казань, e-mail: liliyakhajrullin@ya.ru, nelya321@ya.ru, khakimova@ya.ru;

²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Казань, e-mail: khakimova@ya.ru

Проведены исследования по изучению факторов риска и аллергической заболеваемости у детей работниц производств строительных материалов. Углубленный медицинский осмотр позволил выявить аллергические заболевания у детей работниц силикатно-кирпичного, ЖБИ и асфальтобетонного заводов по сравнению с контрольной группой (соответственно в 36,8; 46,9; 37,8 и 29,3% случаев; $p < 0,05$). В структуре аллергической заболеваемости дошкольников в большинстве случаев встречаются сочетанные формы аллергопатологии, в частности сочетание atopического дерматита и аллергического ринита, atopической бронхиальной астмы. Методом дисперсионного анализа определена доля влияния отдельных факторов на аллергическую заболеваемость детей. Установлено, что основными критериями факторов риска, способствующими формированию аллергических заболеваний у детей работниц строительных материалов, являются социально-гигиенические (занятость родителей в производстве строительных материалов ($n^2 = 12,4\%$; $p < 0,01$)), проживание в районе промышленных предприятий ($n^2 = 6,9\%$; $p < 0,05$), и медико-биологические факторы (аллергические заболевания в анамнезе ($n^2 = 18,9\%$; $p < 0,05$)),отяаощенная по atopии наследственность ($n^2 = 6,2\%$, $p < 0,05$)).

Ключевые слова: аллергические заболевания, дети, производство строительных материалов, факторы риска

RISK FACTORS AND CLINICAL FEATURES OF ALLERGIC DISEASES OF CHILDREN BUILDING MATERIALS PRODUCTION WORKERS

¹Khayrullina L.R., ¹Yusupova N.Z., ²Khakimova R.F., ¹Dautov F.F.¹Kazan State Medical Academy, Kazan,

e-mail: liliyakhajrullin@ya.ru, nelya321@ya.ru, khakimova@ya.ru;

²Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: khakimova@ya.ru

Conducted research on the study of factors of risk and allergic morbidity for the children of workwomen of productions of building materials. Deep physical examination allowed to educe allergic diseases for the children of workwomen silicate-brick, GBI and bituminous concrete plants as compared to a control group (accordingly in 36,8; 46,9; 37,8 and 29,3%; $p < 0,05$). In the structure of allergic morbidity of preschool children in most cases there are co-четанные forms of allergy, in particular combination of atopic dermatitis and rhinallergosis, atopic bronchial asthma. The stake of influence of separate factors is certain the method of analysis of variance on allergic morbidity of children. It is set that the basic criteria of risk factors, assisting forming of allergic diseases for children, workwomen of building materials, are socially-hygienical (employment of parents is in the production of building materials: $n^2 = 12,4p < 0,01$), residence in the district of industrial enterprises: ($n^2 = 6,9p < 0,05$), and медико-биологические факторы (allergic diseases are in anamnesis of $n^2 = 18,9z < 0,05$), heredity (of $n^2 = 6,2$ burdened on an atopy.

Keywords: allergic diseases, children, production of building materials, risk factors

Атопические аллергические заболевания относятся к генетически обусловленным болезням, на развитие которых оказывают влияние внешнесредовые факторы, такие как условия и образ жизни, характер питания, социально-экономический статус семьи, неблагоприятные экологические факторы риска (табачный дым, аэрополлютанты, состояние почвы, воды и др.) [2, 3, 5, 9].

Среди факторов, оказывающих влияние на состояние здоровья детей, наряду с экологическими, особого внимания заслуживают профессиональные вредности у родителей [1, 4]. Однако работ, посвященных данному вопросу, недостаточно [6, 7, 8, 10].

В «Руководстве по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда»

(Р. 2.2.2006-05) представлен перечень высоко опасных и умеренно опасных промышленных аллергенов, включающий 45 высоко опасных и 147 умеренно опасных промышленных ингредиентов, в связи с этим изучение влияния профессиональных вредностей родителей на аллергическую заболеваемость детей приобретает особую актуальность. Значение данной проблемы усиливается в связи с необходимостью определения роли профессиональных вредностей у родителей в возникновении и реализации механизмов аллергической патологии у детей.

Цель исследования – изучить состояние здоровья работниц производства строительных материалов и роль профессиональных факторов в развитии аллергических заболеваний их детей.

Материалы и методы исследования

Программа исследований включала изучение условий труда работников трех заводов (силикатно-кирпичного, асфальтобетонного и железобетонных изделий). Заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) изучалась у 583 женщин. Основную группу составили 488 работниц производственных цехов, группу сравнения – 95 работниц управления. Формирование контрольной группы было обусловлено имеющимися различиями в условиях труда (отсутствие вредных веществ в воздухе рабочей зоны, отсутствие физического и психоэмоционального напряжения, соответствующие гигиеническим требованиям параметры микроклимата). Наряду с этим проводилось обследование детей работниц основной и контрольной групп, изучались частота, особенности клинического течения аллергических заболеваний. Для оценки влияния факторов производственной среды матерей на состояние здоровья детей были обследованы 225 детей, посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ) вблизи асфальтобетонного завода (АБЗ), завода ЖБИ и силикатно-кирпичного завода СКЗ). Контрольную группу составили 80 детей, матери которых не подвергаются влиянию производственных факторов. Аллергологическое обследование проводилось в соответствии с принятыми стандартами и включало аллергологический анамнез, кожное тестирование с неинфекционными аллергенами скарификационным методом. У детей сравниваемых групп нами был изучен уровень общего иммуноглобулина Е (IgE общий) в слюне. Общий IgE был определен у 40 детей в возрасте от 4 до 6 лет (23 дошкольника в основной группе и 17 в контрольной).

Одновременно проводился дисперсионный анализ для выявления доли влияния отдельных и комплекса факторов на аллергическую заболеваемость детей (η^2_{xy}). Для определения силы и иерархии влияния социально-гигиенических и медико-биологических факторов на аллергическую заболеваемость детей нами было изучено 9 факторов и 18 их градаций.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение условий труда работников в производствах строительных материалов показало, что имеет место загрязнение воздуха комплексом вредных веществ: силикатосодержащей пылью, пылью известняка, цемента, сварочной аэрозолью, диоксидом азота, предельными и непредельными углеводородами. Концентрации вредных веществ в отдельных случаях (7% проб) превышали ПДК.

Микроклимат в цехах формируется наличием в нем теплопроизводящей аппаратуры. В теплый период года микроклимат в цехе соответствовал санитарно-гигиеническим требованиям. В холодный период года, особенно в морозную погоду, микроклиматические условия оценивались как неблагоприятные.

Работницы цехов подвергаются влиянию прерывистого шума, вибрации. На отдельных рабочих местах уровень шума превышал допустимую величину.

Возрастной состав работниц сравниваемых групп был одинаковым и составил соответственно $36,5 \pm 3,2$ и $38,3 \pm 1,6$ лет. Общий стаж работы составил $13,9 \pm 3,1$ лет в основной группе и $15,4 \pm 1,7$ лет – в контрольной. При этом стаж в данной профессии также достоверно не отличался ($11,3 \pm 1,5$ и $12,4 \pm 1,4$ лет соответственно).

Анализ показателей ЗВУТ за 3 года показал, что число случаев временной утраты трудоспособности на 100 работниц завода железобетонных изделий (ЖБИ) составляет 63,2%, асфальтобетонного завода (АБЗ) – 78,6%, кирпичного завода (СК) – 69,7%, в контрольной группе – 36,2%. При этом показатели ЗВУТ в случаях и днях нетрудоспособности, а также средняя продолжительность одного случая нетрудоспособности у работниц производств строительных материалов достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ заболеваемости в зависимости от возраста и стажа работниц показал, что во всех возрастно-стажевых группах уровень заболеваемости, как в случаях, так и днях, у работниц всех изучаемых нами производств строительных материалов выше, чем в контрольной группе. Наиболее высокие показатели по числу случаев с временной утратой трудоспособности работниц приходится на возраст 20–24 года (33,6%). Наименьшее число болевших наблюдается в возрастных группах 30–34 и 35–39 лет (соответственно 8,9 и 6,2%). В возрастных группах до 20, 25–29 и 40 лет и более число случаев с временной утратой трудоспособности достоверно не отличалось (15,3; 16,1 и 17,9% соответственно).

При рассмотрении заболеваемости с ВУТ в зависимости от стажа работы наименьшая заболеваемость отмечается у работниц, проработавших менее 1 года (0,86% от общей заболеваемости). При стаже работы 1–4 года заболеваемость резко возрастает до 16,1% и является максимальной при стаже 5–9 лет (45,9% от общей заболеваемости). В дальнейшем, с увеличением стажа работы, ЗВУТ постепенно снижается. Так, при стаже 10–14, 15–19, 20 лет и более показатели составляют соответственно 14,4; 8,9; 11,3% от всей заболеваемости.

В структуре ЗВУТ ведущее место занимают болезни органов дыхания, второе место – болезни женской половой системы (9,1%) и осложнения беременности и родов (3,5%). На третьем месте находятся болезни костно-мышечной системы (4,6%), составившие $5,1 \pm 0,8$ случаев и 38,8 дней нетрудоспособности. Необходимо отметить, что у работниц производств при контакте с цементом и полимерцементными

составами, аллергические дерматозы встречаются у 10–12% лиц. Это можно объяснить сенсибилизирующим действием многокомпонентных продуктов, в том числе полимерных (в составе полимерцемента хром, никель, кобальт).

Анализ результатов обследования детей и работников изучаемых групп показал, что аллергические заболевания встречались достоверно чаще у детей работников силикатно-кирпичного, ЖБИ и асфальтобетонного заводов по сравнению с контрольной группой (соответственно в 36,8; 46,9; 37,8 и 29,3% случаев; $p < 0,05$). Частота бронхиальной астмы у детей работников завода силикатного кирпича составила 12,5%, завода железобетонных изделий – 9,8%, асфальтобетонного завода – 16,3%, в то время как в контрольной группе – 3,7% ($p < 0,01$). Бронхиальная астма чаще встречалась у детей основных групп в возрасте 6 лет, что связано с расширением спектра сенсибилизации к ингаляционным аллергенам.

Достоверных различий в показателях частоты аллергического ринита в сравниваемых группах не выявлено, данная патология во всех обследованных группах детей встречается с одинаковой частотой (28,7–32,6%). У детей, посещающих ДДУ в районе расположения асфальтобетонного завода, достоверно раньше, чем в других основных группах встречаются сочетанные формы бронхиальной астмы и аллергического ринита.

Наряду с этим установлено, что наибольшее число детей с аллергическими заболеваниями кожи отмечается в основных группах: у детей работников завода силикатного кирпича данная патология встречается в 35,7% случаев, завода железобетонных конструкций – в 32,9%, асфальтобетонного завода – 28,6% случаев. В контрольной группе показатель составил 15,3%. Во всех группах преобладающей формой аллергических заболеваний кожи является атопический дерматит. Изучение возрастной динамики аллергической патологии в сравниваемых группах показало, что дебют аллергических симптомов происходит в различные возрастные периоды у детей основного и контрольного районов.

В основных группах по сравнению с контрольной в большинстве случаев встречаются сочетанные формы аллергопатологии. Так, у детей работников завода ЖБИ в 43% случаев зарегистрировано сочетание атопического дерматита и аллергического ринита, атопической бронхиальной астмы. Дети, матери которых работают на производстве асфальтобетона, в 37% случаев от

общего числа аллергических заболеваний имели сочетание атопического дерматита и лекарственной аллергии.

Анализ результатов аллергологического обследования с использованием кожных скарификационных тестов с неинфекционными аллергенами показал, что у 26–42% детей основных групп выявлялась сенсибилизация к бытовым аллергенам. Клинически данный вид сенсибилизации проявлялся в виде аллергического ринита и бронхиальной астмы. Наряду с этим бытовая сенсибилизация обнаружена у 12% дошкольников основной группы, больных атопическим дерматитом. В контрольной группе положительные кожные пробы с бытовыми аллергенами выявлены у 6% детей.

Группы дошкольников были сравнимы по полу и возрасту. При этом у детей с аллергическими заболеваниями исследование проводилось в период ремиссии основного заболевания. Средний уровень содержания общего IgE в слюне у детей основной группы был достоверно выше и составлял – $5,61 \pm 1,2$ МЕ/мл, в контрольной группе – $4,4 \pm 0,8$ МЕ/мл ($p < 0,005$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей дошкольного возраста, матери которых работают на производстве строительных материалов, отмечается увеличение частоты аллергических заболеваний, изменение структуры заболеваний и сенсибилизации.

Как известно, в возникновении аллергических заболеваний важную роль играют многие факторы, и определить, какой фактор, является основным, очень сложно. Поэтому изучалась роль отдельных факторов влияющих на возникновение аллергических заболеваний, определялась сила и иерархия влияния факторов на аллергическую заболеваемость детей с применением дисперсионного анализа.

Анализ результатов изучения социально-гигиенических факторов показал, что наиболее сильное влияние на уровень аллергической заболеваемости детей в сторону повышения оказывает фактор F – занятость родителей на предприятиях по производству строительных материалов, который составляет 12,4% (табл. 1).

Второе место среди изученных нами факторов, оказывающих влияние на формирование аллергических заболеваний у детей, занимает фактор наличия промышленных предприятий в районе проживания ($\eta^2 = 6,9\%$; $p < 0,05$).

В дисперсионные комплексы медико-биологических факторов были включены: А – перенесенные аллергические заболевания (A1 – перенес, A2 – не перенес), В –

наличие аллергических заболеваний у родственников (B1 – имеются, B2 – не имеются), C – наличие заболеваний органов желудочно-

кишечного тракта (C1 – имеет, C2 – не имеет), D – наличие заболеваний органов дыхания (D1 – имеются, D2 – не имеются).

Таблица 1

Доля влияния социально-гигиенических факторов на аллергическую заболеваемость детей дошкольного возраста (η^2 , %)

Факторы	Степень влияния (η^2 , %)	Ранговое место
A ₂ – жилищные условия – неудовлетворительные	4,6 (P < 0,05)	4
C ₂ – наличие сырости и запущенности в квартире	3,2 (P < 0,05)	5
D ₂ – наличие домашних животных	5,7 (P < 0,01)	3
E ₂ – наличие промышленных предприятий в районе проживания	6,9 (P < 0,05)	2
F ₂ – занятость родителей на предприятиях по производству строительных материалов	12,4 (P < 0,01)	1

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что среди медико-биологических факторов лидирующее место по силе

влияния занимают перенесенные ранее аллергические заболевания $\eta^2 = 18,9\%$; (p < 0,01) (табл. 2).

Таблица 2

Доля влияния медико-биологических факторов на аллергическую заболеваемость детей дошкольного возраста (η^2 , %)

Факторы	Степень влияния (η^2 , %)	Ранговое место
A1 – перенесенные аллергические заболевания	18,9 (p < 0,01)	1
B1 – наличие аллергических заболеваний у родственников	6,2 (p < 0,05)	2
C1 – наличие заболеваний органов желудочно-кишечного тракта	4,7 (p < 0,05)	4
D1 – наличие заболеваний органов дыхания	5,6 (p < 0,05)	3

Кроме того, установлено, что среди всех факторов, способствующих развитию аллергических заболеваний, основными являются медико-биологические (наличие ранее перенесенных аллергических заболеваний), социально-гигиенические (занятость родителей на предприятиях по производству строительных материалов, наличие промышленных предприятий в районе проживания).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что на формирование аллергических заболеваний у детей изученные факторы риска оказывают различное по силе влияние. В развитии аллергических заболеваний наибольшее значение имеют социально-гигиенические (занятость родителей в производстве строительных материалов: $\eta^2 = 12,4\%$; p < 0,01), проживание в районе промышленных предприятий: ($\eta^2 = 6,9\%$; p < 0,05), медико-биологические факторы (аллергические заболевания в анамнезе $\eta^2 = 18,9\%$; p < 0,05),

отягощенная по атопии наследственность ($\eta^2 = 6,2\%$, p < 0,05).

Заключение

Увеличение распространенности, раннее возникновение и более тяжелое течение аллергических заболеваний у детей основной группы можно рассматривать как результат опосредованного влияния неблагоприятного воздействия условий производственной среды матери, так как изучаемые группы были сформированы по принципу «копия-пара» и идентичны по всем другим факторам. Значимость изученных факторов в развитии аллергических заболеваний у детей работниц производств строительных материалов диктует необходимость проведения комплекса профилактических мероприятий, направленных на устранение их причин, условий их возникновения, внедрение и контроль за проведением мероприятий по охране труда и здоровья женщин.

Список литературы

1. Баженова О.П. Частота и причины респираторных аллергозов у детей работников тяжелого машиностроения и колхозников / О.П. Баженова, Е.В. Никитина // Актуальные проблемы аллергии в педиатрии. – М., 1987. – С. 11.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицина, 2003. – 320 с.
3. Биличенко Т.Н. Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди детей 6–7 лет / Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин, Н.В. Ефименко и [др.] // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 5–17.
4. Брагина Л.Я. Аллергические заболевания у детей, рожденных женщинами работницами некоторых текстильных предприятий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Фрунзе, 1982. – 22 с.
5. Гervазиева В.Б. Экология и аллергические заболевания у детей / В.Б. Гervазиева, Т.И. Петрова // Аллергология и иммунология. – 2000. – № 1. – С. 101–108.
6. Гигиенические аспекты состояния здоровья детей работников сельскохозяйственных производств / Н.З. Юсупова, Ф.Ф. Даутов, Р.Ф. Хакимова, Л.Р. Хайруллина. – Казань: ИдМедДок, 2013. – 184 с.
7. Павлова Г.В. Анализ причинно-следственных связей: условия труда в производстве пенополиуретанов в автомобилестроении, состояние здоровья рабочих и их детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 49 с.
8. Таипова Г.Ф. Условия труда работников шинного производства и аллергическая заболеваемость их детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2009. – 23 с.
9. Holm T., Rutishauser D., Kai-Larsen Y., Lyutviskiy Y. Et al. Proten biomarkers in vernix with potential to predict the development of atopic eczema in early childhood / *Allegry*.-2013, Nov11.doi:10.1111/all/12308.
10. Perry M.J. Childrensagriculture health: traumatic injuries and hazardous inorganic exposures // *J. Rural Health*. – 2003. – Summer; 19 (3). – P. 269–278.
2. Balabolkin I.I. Bronhial'naja astma u detej // *M., Medicina*, 2003. 320 p.
3. Bilichenko T.N. Rasprostranennost' allergicheskikh zabol'evanij i ih faktorov riska sredi detej 6–7 let / T.N. Bilichenko, A.G. Chuchalin, N.V. Efimenko i [dr.] // *Pul'monologija*. 2006. no. 1. pp. 5–17.
4. Bragina L.Ja. Allergicheskie zabol'evanija u detej, rozhden'nyh zhenwinami rabotnicami nekotoryh tekstil'nyh predpri-jatij: avtoref. dis. ... kand. med.nauk. Frunze, 1982. 22 p.
5. Gervazieva V.B. Jekologija i allergicheskie zabol'evanija u detej / V.B. Gervazieva, T.I. Petrova // *Allergologija i immu-nologija*. 2000. no. 1. pp. 101–108.
6. Gigienicheskie aspekty sostojanija zdorov'ja de-tej rabotnic sel'skhozjajstvennyh proizvodstv / N.Z. Jusupova, F.F. Dautov, R.F. Hakimova, L.R. Hajrullina. Kazan':IdMeDDok, 2013. 184 p.
7. Pavlova G.V. Analiz prichinno-sledstvennyh svjazej: uslovija truda v proizvodstve penopoliiuretanov v avtomobilestroenii, sostojanie zdorov'ja rabochih i ih detej: avtoref. dis. ... dokt. med.nauk. M., 2001. 49 p.
8. Taipova G.F. Uslovija truda rabotnic shinnogo proizvodstva i allergicheskaja zabol'evaemost' ih detej: Avtoref. dis. kand. med.nauk. Kazan', 2009. 23 s.
9. Holm T., Rutishauser D., Kai-Larsen Y., Lyutviskiy Y. Et al. Proten biomarkers in vernix with potential to predict the development of atopic eczema in early childhood / *Allegry*. 2013, Nov11.doi:10.1111/all/12308.
10. Perry M.J. Childrensagriculture health: traumatic injuries and hazardous inorganic exposures // *J. Rural Health*. 2003. Summer; 19 (3). pp. 269–278.

References

1. Bazhenova O.P. Chastota i prichiny respiratornyh allergozov u detej rabotnikov tjazhelogo mashinostroenija i kolhoznikov / O.P. Bazhenova, E.V. Nikitina // *Aktual'nye problemy allergii v pediatrii*. M., 1987. pp.11.

Рецензенты:

Валиева Э.Р., д.м.н., доцент кафедры общей гигиены, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань;

Галлямов А.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены с курсом радиационной гигиены, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

УДК 616.151.511;575.167

ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

¹Цветовская Г.А., ¹Чикова Е.Д., ¹Кох Н.В., ¹Морозов В.В.,
²Ковалёва Е.В., ¹Лифшиц Г.И.

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск;

²Центр новых медицинских технологий, Новосибирск, e-mail: cvetgalina@mail.ru

Задачей исследования явилось определение значимости данных генетического тестирования в оценке предрасположенности к тромбозам и роль наследственных факторов риска в развитии нарушений мозгового кровообращения (НМК). Изучались частоты встречаемости полиморфизмов генов всех звеньев системы гемостаза, а также генов, определяющих сосудистый тонус у пациентов с верифицированным диагнозом ишемический инсульт (ИИ) и практически здоровых лиц, проживающих в Западно-Сибирском регионе. Показано, что риск развития тромботических осложнений особенно высок при сочетании мутаций в генах, кодирующих процессы тромбообразования, а также генах, определяющих состояние системы фибринолиза и сосудистого тонуса. Проводилась оценка состояния одного из звеньев регулирования системы фибринолиза по содержанию в крови ингибитора активатора плазминогена PAI-1. Концентрации PAI-1, измеренные у больных с ИИ, были достоверно выше, чем в крови лиц без клинических проявлений тромбофилии. Риск тромбообразования у большинства больных с ИИ значительно возрастал на фоне снижения активности системы фибринолиза и повышенной агрегационной функции тромбоцитов. Диагностическая ценность молекулярно-биологических методов исследования значительно повышается при расширении спектра ДНК-полиморфизмов – маркёров склонности к тромбообразованию. Для принятия решений, касающихся диагностики, тактики подбора патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики, обследования пациентов должно быть комплексным, включающим генетическое тестирование, оценку функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза в том числе.

Ключевые слова: ишемический инсульт, генетическая предрасположенность, функция тромбоцитов, фибринолиз

THE VALUE OF MOLECULAR-GENETIC METHODS OF DIAGNOSTICS IN THE PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE

¹Tsvetovskaya G.A., ¹Chikova E.D., ¹Kokh N.V., ¹Morozov V.V.,
²Kovaleva E.V., ¹Lifshits G.I.

¹Institute of chemical biology and fundamental medicine, Novosibirsk;

²Center of new medical technology, Novosibirsk, e-mail: cvetgalina@mail.ru

The study was aimed at determination of importance of genetic testing data for assessing predisposition to thrombosis and the role of genetic risk factors in development of cerebral circulation disorder (CCD). The occurrence of gene polymorphisms in all components of the hemostasis system as well as the genes that determine vascular tone of patients with verified diagnosis of ischemic stroke (IS) and almost healthy individuals living in the West Siberian region were studied. It is shown that the risk of thrombotic complications is especially high at combination of mutations in genes, encoding thrombotic processes, and genes that determine the state of the fibrinolysis system and vascular tone. The state of one of the components controlling the fibrinolysis system was estimated by the content of inhibitor of plasminogen activator PAI-1 in the blood. Concentrations of PAI-1 measured in patients with ischemic stroke were significantly higher than in the blood of individuals without clinical signs of thrombophilia. The risk of thrombosis in most patients with ischemic stroke increased significantly with a decrease in the activity of fibrinolysis system and an increase in the aggregation function of platelets. The diagnostic value of molecular-biological methods of research increases significantly at expansion of the range of DNA-polymorphisms – the markers of propensity to thrombosis. To make the decisions concerning diagnosis and tactics of selection of pathogenetically grounded methods of treatment and prevention, patient examination should be complex, including genetic testing and assessment of functional state of hemostasis and fibrinolysis systems.

Keywords: ischemic stroke, genetic predisposition, platelet function, fibrinolysis

Одной из серьёзных медико-социальных проблем являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), поскольку уровень инвалидизации после перенесенного инсульта составляет в России от 76 до 85 %. В течение года после перенесенного ишемического инсульта (ИИ) умирает 50 % больных, т.е. каждый второй заболевший, именно в этот период регистрируется высокий процент повторных тромбозов сосудов мозга [5, 6, 8, 9, 14]. Причиной возникно-

вения подавляющего большинства острых ишемических нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) являются атеротромбоз и тромбоэмболия сосудов, питающих мозг. Особого внимания ученых заслуживают наследственные формы недостаточности ингибиторов свертывания или аномалии коагуляционных протеинов, обуславливающих состояние предтромбоза и предрасположенности к тромбозу, поскольку встречаются у лиц молодого возраста и зачастую

протекают без клинических проявлений [1, 2, 4, 9]. В то же время ряд авторов не обнаружили достоверного влияния на риск развития инсульта носительства патологических мутаций [3, 7]. Таким образом, литературные данные о роли генов-кандидатов тромбофилий в патогенезе тромбоэмболических осложнений и развитии ишемического инсульта остаются крайне противоречивыми.

Это послужило основанием для проведения исследований, данные которых могли бы позволить своевременно определять возможные риски развития острых нарушений мозгового кровообращения, использоваться при разработке мер профилактики cerebrovasкулярных заболеваний и предупреждения повторных тромбоэмболических осложнений при ИИ.

Цель и задачи исследования. Определить значимость данных генетического тестирования в оценке предрасположенности к тромбозам и роль наследственных факторов риска в развитии нарушений мозгового кровообращения (НМК). Изучить частоту встречаемости полиморфных вариантов ряда генов, кодирующих протеины различных звеньев системы гемостаза (тромбоцитарного, плазменного, фибринолиза) и эндотелиальных факторов у жителей Западно-Сибирского региона – практически здоровых и с верифицированным диагнозом ишемический инсульт.

Материалы и методы исследования

Обследованы две группы пациентов – в 1-ю группу вошли 219 человек – без клинических проявлений тромбофилии; 2-ю группу составили 43 больных с верифицированным диагнозом ишемический инсульт (ИИ), у 4-х больных данной группы ИИ диагностирован повторно. Диагноз ишемического инсульта был верифицирован по результатам МРТ или КТ диагностики головного мозга. Оценка неврологического статуса включала определение степени нарушения сознания, выраженность нарушений двигательной и чувствительной функций, статодинамических, координаторных и когнитивных нарушений. Возрастной диапазон больных 30–68 лет (средний возраст $53,4 \pm 6,2$ года). Генотипирование ряда полиморфизмов системы гемостаза, фибринолиза в частности, и эндотелиальных факторов проводилось методом ПЦР с использованием конкурирующих TagMan-зондов, комплементарных полиморфному участку ДНК.

В крови 78 больных (35 пациентов практически здоровых – 1-я группа и 43 больных с НМК – 2-я группа) исследовали содержание ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1). Для определения в плазме крови концентрации PAI-1 использовали наборы Technoclone PAI-1 Antigen ELISA. Анализатор Architekt фирмы ABBOT. Агрегационная активность тромбоцитов определялась на агрегометре CRONOLOG (США). Выявленное распределение частот встречаемости генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди – Вайнберга с использованием

критерия согласия χ^2 Пирсона. Проверка равенства средних значений в двух выборках проводилась по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия, при которых $p\text{-level} < 0,05$. Доведительный интервал – 95%.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ изменений показателей гемостаза – тромбоцитарного, коагуляционного звеньев и системы фибринолиза у больных с ишемическим инсультом показал, что активность АТIII, содержание протеина С значимо не отличались от нормальных значений, в то же время у 47% обследованных пациентов регистрировался повышенный уровень фибриногена в среднем до $4,6 \pm 0,53$ г/л. В 73% случаев отмечался повышенный уровень Д-димера и РФМК, что указывало на активацию гемостаза, т.е. на усиление процессов тромбин- и фибринообразования.

В группе обследованных нами больных с ИИ при поступлении в клинику повышение функциональной активности тромбоцитов, индуцированной коллагеном, АДФ и адреналином, отмечено в 80% случаев. Функция тромбоцитов у ряда больных, наблюдавшихся после госпитализации, оставалась повышенной и после выписки больного из стационара, несмотря на включение в комплексную терапию антиагрегантов.

Известно, что при дисфункции эндотелия подавление фибринолитической активности происходит главным образом за счет увеличения синтеза и секреции эндотелием PAI-1. [12, 13]. В наших исследованиях средний уровень PAI1 в крови практически здоровых людей составил $26,77 \pm 12,06$ ng/ml. Концентрации ингибитора активатора плазминогена, измеренные у больных с ИИ (2-я группа), были достоверно выше, чем в крови лиц без клинических проявлений тромбофилии (табл. 1).

Нормальное содержание PAI1 в крови больных ИИ обнаружено у 19,3% больных, в 80,7% случаев обследованных данной группы регистрировались высокие уровни белка. Значения, превышающие нормальный уровень в 2,5–3 раза, отмечены у пациентов, кровь у которых забиралась в первые 3–5 дней после развития ишемического инсульта. Однако у большинства пациентов высокие значения PAI1 регистрировались и после выписки из стационара. Показано, что у большинства больных 2-й группы риск тромбообразования значительно возрос на фоне снижения активности системы фибринолиза и повышенной агрегационной функции тромбоцитов.

Таблица 1

Показатели функционального состояния системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом

Показатель	1-я группа (здоровые $n = 124$)	2-я группа (ИИ $n = 43$)
АТ Ш, %	$94 \pm 4,6$	$97,7 \pm 4,2$
Протеин С, %	$91,8 \pm 4,5$	$89,8 \pm 5,3$
Плазминоген, %	$83,6 \pm 4,8$	$86,8 \pm 3,5$
Д-димер, мг/л	$0,36 \pm 0,07$	$0,76 \pm 0,22^*$
РФМК, мг/%	$6,3 \pm 0,5$	$24,6 \pm 5,8^*$
РАI-1, ng/ml	$26,77 \pm 12,06$	$79,73 \pm 12,49^*$
ФГ, г/л	$3,4 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,5$
Агр-ция Тг индуцированная Т, %		
АДФ, 2,5 мкг/мл %	$64,3 \pm 2,2$	$81,5 \pm 3,1^*$
Адр (2,5 мкг/мл) %	$67,4 \pm 4,2$	$83,8 \pm 3,3^*$
Коллаген (20мг/мл) %	$62,0 \pm 2,6$	$78,7 \pm 5,2^*$

Примечание. * ($p < 0,05$) достоверные различия между практически здоровыми людьми и больными с ИИ.

Нами проанализированы гены различных звеньев системы гемостаза – тромбоцитарного, плазменного, фибринолиза и эндотелиальных факторов, участвующих в развитии тромбофилии, данные анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2

Частоты встречаемости генотипов полиморфизма генов-кандидатов тромбофилии у практически здоровых (гр. 1) и больных с ишемическим инсультом (гр. 2) в % у жителей Западной Сибири

Ген Варианты	1-я группа ($n = 219$)			2-я группа ($n = 43$)		
	гомоз. форма	гетер. форма	частота встречаемости минорного аллеля (%)	гомоз. форма	гетер. форма	частота встречаемости минорного аллеля (%)
FV 1691 G-> A	A/A нет	G/A 3,8	3,8	A/A нет	G/A 8,3	8,3
FII (20210 G -> A)	A/A нет	G/A 1,6	1,6	A/A 1,2	G/A 8,1	9,3
MTHFR (C677T)	T/T 12,6	C/T 41,4	54,3	T/T 18,1	C/T 44,3	62,4
MTHFD (1958A->G)	A/A 18,7	G/A 47,3	66,0	A/A 58,4	G/A 25,8	84,2
MTRR (66A > G)	A/A 29,8	G/A 43,6	73,4	A/A 54,0	G/A 38,7	92,7
MTHFR (A1298C)	–	–	–	C/C 33,3	24,9	58,2
PAI1 (675 5G -> 4G)	4G/4G 29,5	5G/4G 39	68,5	4G/4G 40,8	5G/4G 45,4	86,2
PLAT 7351 C -> T	T/T 7,9	C/T 30,5	38,3	T/T 20	C/T 44,4	64,4
GpIIa (1565 T- C)	C/C 3,4	C/T 23,4	26,8	C/C 23,6	T/C 32,4	56,0
GpIa C807T	4,8	29,8	34,6	12,7	43,4	56,1
NSO3 (Glu298Asp)	–	–	–	T/T 18,1	G/T 63,3	81,4
NSO3 (VNTR)				25,4	46,2	71,6
EDN1 (Lys198Asn)	L/L 2,1	L/A 31,7	33,8	L/L 8,6	L/A 43,9	52,5
FGB β-пептид (455 G -> A)	A/A 6,7	G/A 34,8	41,5	A/A 11,6	G/A 46,7	58,3

В создании условий для нормального кровообращения огромная роль отводится системе фибринолиза, в состав которой входят активаторы, ингибиторы и конечный фермент – плазмин, ответственной за лизис фибринового сгустка [11, 13]. Наличие полиморфной замены 675 5G → 4G гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) может указывать на предрасположенность к дисфункции эндотелия и развитие депрессии системы фибринолиза. Из таблицы видно, что частота полиморфизма гена PAI-1, а именно полиморфный вариант 4G, который сопровождается повышенной экспрессией гена и приводит к повышению в крови PAI-1, зарегистрирован нами у 86,2% обследованных пациентов, т.е. в 1,5 раза чаще, чем в крови практически здоровых людей. При этом в 2,3 раза чаще у больных с ИИ выявлялся генотип 4G/G. Сочетание полиморфизма гена PAI-1 с полиморфным вариантом гена тканевого активатора плазминогена PLAT (полиморфная замена 7351 C → T) имело место в 49% случаев, причем вариант T/T обнаружен у 20% обследуемых, что также может являться предиктом снижения высвобождения тканевого активатора плазминогена, приводящего к неэффективному фибринолизу.

По нашим данным встречаемость полиморфной замены 1565 T → C гена GPIIb у обследованных нами пациентов зарегистрирована в 56% случаев, из них в 23,6% обнаружен вариант C/C. У здоровых лиц Сибирского региона этот вариант встретился у 3,4% обследованных. Замещение лейцина на пролин, обусловленное заменой T на C в экзоне 2 гена GPIIb в положении 1565, сопровождается повышенной склонностью тромбоцитов к агрегации, а также усилением адгезии тромбоцитов к эндотелию сосудов, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Полиморфный вариант T гена Gr-Ia – интегрин-альфа-2 – рецептора для субэндотелиального коллагена зарегистрирован нами в 56% случаев. Полученные данные позволяют рассматривать варианты патологических полиморфизмов GPIIb и Gr-Ia – интегрин-альфа-2 в качестве маркеров – предиктов высокого риска тромбообразования, в особенности, в сочетании с дефектами генов – маркеров гипофибринолиза и эндотелиальной дисфункции.

Полиморфный вариант A/A гена фибриногена (β-пептид FGG 455 G → A) зарегистрирован нами в 11,6% случаев у больных с ИИ по сравнению с 6,7% обнаруженным в популяции Западно-Сибирского региона у лиц без признаков тромботических заболеваний. В случае полиморфного варианта

(A) данного гена значительно повышается риск тромбообразования за счет нарушения структуры фибриногена, повышенного образования фибрина и устойчивости тромба к фибринолизу [4].

Предрасположенность к эндотелиальной дисфункции оценивалась нами при анализе мутации генов, регулирующих состояние сосудистой стенки – NOS(e) эндотелиальной NO-синтазы, VNTR-полиморфизм и полиморфная замена C-T (Glu298Asp), а также эндотелина. Полиморфный вариант гена эндотелиальной NO-синтазы – NOS(e), VNTR-полиморфизм и полиморфная замена C → T (Glu298 Asp), зарегистрированы нами в 42,8 и 18,5% случаев соответственно, что может быть причиной снижения синтеза NO и, как следствие, увеличения вазоконстрикции – одного из механизмов развития тромбоза.

Одной из причин противоречивости данных об участии генетических факторов риска в развитии ИИ и ассоциации генетических мутаций с развитием ишемического инсульта может быть ограниченное количество генов, взятых авторами для анализа [3, 7]. Нами показано, что риск развития тромботических осложнений особенно высок при сочетании мутаций в генах, кодирующих процессы тромбообразования, а также генах, определяющих состояние системы фибринолиза и сосудистого тонуса. Особенностью пациентов с ишемическим инсультом явилось наличие мультигенного характера тромбофилии в 100% случаев. Встречаемость пяти и более дефектных генов, кодирующих факторы различных звеньев системы гемостаза, в группе больных с ИИ значительно превышала таковой показатель по сравнению со здоровыми людьми.

Заключение

Таким образом, диагностическая ценность молекулярно-биологических методов исследования значительно повышается при расширении спектра тромбогенных ДНК-полиморфизмов, значимых для развития тромбозов различной локализации. Для принятия решений, касающихся диагностики, тактики подбора патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики, обследование пациентов должно быть комплексным, включающим генетическое тестирование, оценку функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза в том числе, оценку состояния эндотелия. Высокая агрегационная способность тромбоцитов в сочетании с явлениями гипофибринолиза являются надежными диагностически значимыми факторами риска развития тромботических и тромбоэмбо-

лических состояний как при наследственной тромбофилии, так и приобретенной. С целью профилактики повторных эпизодов заболевания у лиц с инсультом и проходящими нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе целесообразно анализировать расширенный спектр генов, кодирующих ферменты и гликопротеиды всех звеньев системы гемостаза с оценкой генов активаторов и ингибиторов активации плазминогена и эндотелиальных факторов. Выявление лиц с наследственной тромбофилией, входящих в группы риска по развитию тромботических заболеваний, своевременная профилактика и адекватная терапия позволят значительно снизить процент инвалидизации населения после перенесенного ишемического инсульта и других тромботических заболеваний.

Список литературы

1. Баранов В.С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям // Медицинская генетика. – 2004. – Т.3. – С. 102–112.
2. Вавилова Т.В. Антитромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 12. – С. 21–32.
3. Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомедова М.У. Генетически обусловленные тромбофилии и их влияние на риск развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 26–30.
4. Гусев Е.И., Фаворова О.О., Судомоина М.А. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – № 4. – С. 27–30.
5. Дамулин И.В., Парфёнов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М.: Медицина, 2003. – Т. 1. – С. 231–302. – 744 с.
6. Иванова Г.Е., Шкловский В.М., Петрова Е.А. Принципы организации ранней реабилитации больных с инсультом // Качество жизни (медицина). – 2006. – № 2. – С. 62–70.
7. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Патрушева Н.Л. Мутации генов, сочетающиеся с тромбозами, при ишемическом инсульте у больных с первичным антифосфолипидным синдромом // Терапевтический архив. – 2005. – № 10. – С. 49–53.
8. Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Медикаментозная реабилитация пациентов после инсульта // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 2. – С. 21–24.
9. Сломинский П.А., Тупицина Т.В., Шетова И.М. Анализ кандидатных генов при остром атеротромботическом инсульте и коронарной болезни сердца // Медицинская генетика. – 2005. – № 6. – С. 267–268.
10. Суслина З.А., Ерофеева А.В., Танащян М.М. Ишемические инсульты: состояние гемостаза и факторы церебральной эмболии. // Инсульт. – 2006. – № 16. – С. 3–9.
11. Шутлов А.А., Байдина Т.В., Агафонов О.В., Гайдаш Г.В. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом // Инсульт. – 2005. – № 14. – С. 42–45.

12. Abdullah W. Z., Idris S. Z., Bashkar S., Hassan R. Role of fibrinolytic markers in acute stroke // Singapore Med J. – 2009. – № 50(6). – P. 604–609.

13. Glueck C.J., Phillips H., Cameron D. et al. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic PAI-1 gene: An independent risk factor for serious pregnancy complications // Metabolism. – 2000. – № 49. – P. 845–852.

14. Mac Kenzie J.M. Are all cardio-embolic strokes embolic? // Cerebrovasc Dis. – 2000. – Vol. 10. – № 4. – P. 289–305.

References

1. Baranov V. Medicinskaja genetika, 2004, T.3, pp. 102–112.
2. Vavilova T.V. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika, 2004, no.12. pp. 21–32.
3. Giljarov M.Ju., Generozov Je.V., Magomadova M.U., Moroshkina S.U., Pogoda T.V., Kostin P.A., Sulimov V.A., Sirkin A.L. Vestnik aritmologii, 2009, no.56, pp. 26–30.
4. Gusev E.I., Favorova O.O., Sudomoina M. A. Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova, 2008, no.4, pp. 27–30.
5. Damulin I.V., Parfjonov V.A., Skoromec A.A., Jahno N.N. Bolezni nervnoj sistemy, Pod redakciej N.N. Jahno, D.R. Shtul'mana, Moscov, Medicina, 2003, T. 1, pp. 231–302, 744 p.
6. Ivanova G.E., Shklovskij V.M., Petrova E.A. Kachestvo zhizni (medicina), 2006, no. 2, pp. 62–70.
7. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Patrusheva N.L., Kovalenko N.F., Patrushev L.I., Aleksandrova E.N., Berkovskiy A.L., Sergeeva E.V., Nasonov E.L. Terapevticheskij arhiv, 2005, no.10, pp. 49–53.
8. Skoromec A.A., Koval'chuk V.V. Zhurnal neurologii i psihiatrii, 2007, no. 2, pp. 21–24.
9. Slominskij P.A., Tupicina T.V., Shetova I.M. Medicinskaja genetika, 2005, no.6, pp. 267–268.
10. Suslina Z.A., Erofeeva A.V., Tanashjan M.M., Ionova V.G. Insul't, 2006, no.16, pp. 3–9.
11. Shutov A.A., Bajdina T.V., Agafonov O.V., Gajdash G.V. Insul't, 2005, no.14, pp. 42–45.
12. Abdullah W. Z., Idris S. Z., Bashkar S., Hassan R. Role of fibrinolytic markers in acute stroke // Singapore Med J. 2009. no. 50(6). pp. 604–609.
13. Glueck C.J., Phillips H., Cameron D. et al. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic PAI-1 gene: An independent risk factor for serious pregnancy complications // Metabolism. 2000. no. 49. pp. 845–852.
14. Mac Kenzie J.M. Are all cardio-embolic strokes embolic? // Cerebrovasc Dis. 2000. Vol. 10. no. 4. pp. 289–305.

Рецензенты:

Ломиворотов В.В., д.м.н., профессор, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НИИПК им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск;

Ступак В.В., д.м.н., профессор, зав. отделом нейрохирургии, ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

УДК 616.314.18-002.4:579.61

БАКТЕРИИ РОДА LEPTOTRICHIA В МИКРОБИОМЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗУБОДЕСНЕВЫХ КАРМАНОВ ПРИ ПАРОДОНТИТАХ

Шаповаленко Е.С., Антонова А.А., Стрельникова Н.В.

ГБОУ ВПО «Дальневосточный медицинский государственный университет»,

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск,

e-mail: kate-dv@yandex.ru, alex.antonova@rambler.ru, jpdom@mail.ru

Исследован бактериальный состав биотопов патологических зубодесневых карманов у 432 пациентов при пародонтитах разной степени тяжести в течение 2013 г. в регионе Хабаровского края, в возрасте от 20 до 70 лет. В составе микробиомов выявлены бактерии рода *Leptotrichia* и другие микроорганизмы: *Streptococcus anginosus*, экологическая группа кокков *Streptococcus viridans*, гемолитические *Streptococcus pyogenes* группы А, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и некоторые другие виды. Анализировалось как наличие отдельных видов микроорганизмов, так и их ассоциации с лептотрихиями. При тяжёлых формах пародонтитов в 91,5% случаев выявлялись бактерии *Streptococcus pyogenes*, а также *Leptotrichia* spp. – в 78,5% случаев и патогенные *Staphylococcus aureus* – в 50% случаев. При пародонтитах средней степени выделены *Streptococcus pyogenes* – в 81,4% случаев, *Leptotrichia* spp. в 84,7% случаев, *Staphylococcus aureus* – в 49%, группа *Streptococcus viridans* – в 45% случаев. Отмечается увеличение частоты встречаемости лептотрихий в микробиоценозе при утяжелении патологического процесса в зубодесневых карманах. Так, при пародонтитах лёгкой степени *Leptotrichia* spp. выявлена в 47,4% случаев, при пародонтитах средней степени – в 84,7% случаев, а при пародонтитах тяжёлой степени – в 78,95% случаев. Выявлено, что при пародонтитах лёгкой степени наиболее часто бактерии рода *Leptotrichia* вступают в ассоциации с бактериями *Streptococcus viridans*. При средних и тяжёлых формах пародонтитов – со *Streptococcus pyogenes* группы А и *Staphylococcus aureus*.

Ключевые слова: пародонтит, микробиом зубодесневых карманов, *Leptotrichia* spp., *Streptococcus pyogenes* группы А, *Staphylococcus aureus*

BACTERIA OF THE GENUS LEPTOTRICHIA IN THE MICROBIOME OF PATHOLOGICAL PERIODONTAL POCKETS IN PERIODONTITIS

Shapovalenko E.S., Antonova A.A., Strelnikova N.V.

The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk,

e-mail: kate-dv@yandex.ru, alex.antonova@rambler.ru, jpdom@mail.ru

Investigated the bacterial composition of pathological periodontal pockets with periodontitis of varying severity in 432 patients during 2013 in the Khabarovsk region, age from 20 to 70 years old. The genus *Leptotrichia* bacteria and other microbes are revealed: *Streptococcus anginosus*, environmental group *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes* group A, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* and other microorganisms. Analyzed as the presence of certain types of microorganisms and their associations with *Leptotrichia*. In severe forms of periodontitis *Streptococcus pyogenes* detected in 91,5% of cases, *Leptotrichia* – in 78,5% of cases, *Staphylococcus aureus* – 50% of cases. When the average degree of periodontitis *Leptotrichia* in 84,7% of cases, *Streptococcus pyogenes* – in 81,4% of cases, *Staphylococcus aureus* – 49%, *Streptococcus viridans* – in 45% of cases. When mild periodontitis, *Leptotrichia* detected in 47,4% of cases, with an average degree of periodontitis, in 84,7% cases, and in severe periodontitis, in 78,95% of the cases. Revealed that the most common kind of bacteria *Leptotrichia* enter into association with the bacteria *Streptococcus viridans* and *Staphylococcus aureus* with mild periodontitis, while medium and heavy forms – with *Streptococcus pyogenes* group A and *Staphylococcus aureus*.

Keywords: periodontitis, microbiome of periodontal pockets, *Leptotrichia* spp., *Streptococcus pyogenes* group A, *Staphylococcus aureus*

Пародонтит – стоматологическое заболевание, распространённость и интенсивность которого неуклонно растёт, несмотря на профилактические, диагностические, лечебные, научно-исследовательские мероприятия пародонтологической службы [10]. Такая тенденция прослеживается по причине воздействия на макроорганизм не только местных, но и общих, а также социальных факторов, оказывающих влияние на развитие процесса и риск рецидивов [1].

По своей природе полиэтиологические и мультифакторные заболевания пародонта представляются непростой терапевти-

ческой задачей для современного практикующего пародонтолога [3]. Ведущим фактором, ускоряющим развитие воспалительных заболеваний пародонта, является зубной налёт и другие отложения на эмали зубов, в основе которых выявлены бактерии рода *Leptotrichia*, относящиеся к семейству *Fusobacteriaceae*. На поверхность длинных, грам-негативных палочек прикрепляются другие, более мелкие бактерии – кокки и палочки, а также грибы рода *Candida*, что облегчает формирование биоплёнок [2]. В Хабаровском крае в разных группах населения выявление лептотрихий у здоровых

детей и взрослых составило от 95 до 99,7% [5]. Встречаемость лептотрихиозов слизистых оболочек полости рта в 1998 году составляла 47 случаев на 100 000 населения, в 2010 году – 52 случая на 100 000 населения [5]. Рост числа больных в регионе, преобладание рецидивирующих, хронических форм заболеваний и частые обострения, устойчивость к стандартной терапии свидетельствуют о недооценивании роли бактерий рода *Leptotrichia* в развитии воспалительных заболеваний слизистых оболочек полости рта и тканей пародонта, это поднимает вопросы детального изучения биологических особенностей фузобактерий рода *Leptotrichia* [5].

Цель исследования: изучить роль бактерий рода *Leptotrichia* в видовом составе микроорганизмов зубодесневых карманов при пародонтитах различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Клиническое обследование стоматологического и пародонтологического статуса основными и дополнительными методами диагностики проведено у 432 пациентов в возрасте от 20 до 70 лет, с диагнозом пародонтит. Пациенты распределены на 3 группы исследования по степени тяжести заболевания:

- 1) 95 человек с пародонтитом тяжёлой степени;
- 2) 183 человека с пародонтитом средней степени;
- 3) 154 человека с пародонтитом лёгкой степени.

Биоматериал для бактериологического исследования – содержимое патологических зубодесневых карманов, забирали в стерильную пробирку Deltalab с транспортной средой Стюарта, в течение 1–2 часов доставляли в бактериологическую лабораторию. Из полученного материала делали разведения 10^{-3} – 10^{-5} стерильным 0,89% раствором NaCl. Первичный посев материала из приготовленных разведений осуществляли калиброванной бактериологической петлей (0,2 мм, ёмкость 0,005 мл) на поверхность пластинчатой среды «Уриселект», производства «Bio-Rad» (Франция), методом секторных посевов на четыре сектора, каждый раз обжигая петлю, в 90 мм чашки Петри и далее инкубировали первичные посевы в анаэробных и микроаэрофильных (5–10% CO₂) условиях, $t_{\text{опт}} = +35... +37^{\circ}\text{C}$ в течение 48–72 часов [6]. На хромогенной питательной среде колонии *Escherichia coli* имели красный цвет, колонии *Enterococcus faecalis* выявляли по тёмно-фиолетовому цвету, размеру от 1 до 5 мм, по морфологии – круглые, с ровным краем, гладкие, блестящие. Колонии *Leptotrichia* на пластинчатой среде «Уриселект» отличались по морфологии и представляли мелкие, диаметром от 0,3 до 3 мм, как правило, яркого голубого цвета, матовые, в проходящем свете непрозрачные. Край колонии под микроскопом неровный, фестончатый, микроскопическая структура колонии мелко волокнистая. Колонии *Staphylococcus aureus* имели обычную морфологию и были окрашены в белый цвет.

Для выявления факторов патогенности *Staphylococcus aureus*, посев первичного материала дополнительно проводили на маннитол-солевой агар (HiMedia, Индия). Через 18–24 часа на среде образовывались гладкие, выпуклые, ярко-жёлтые колонии,

диаметром от 1 до 4 мм, вокруг колоний регистрировали зоны лецитиназной активности.

Для выявления *Streptococcus pyogenes* первичный посев проводили на 5% кровяной агар путём нанесения материала на 1/6 кровяного агара с помощью петли штрихом и разнесением материала в 4-х квадрантах, осуществляемым полуколичественным методом. На поверхность кровяного агара после первичного посева наносили диск с бацитрацином-S. Инкубировали 24 часа при температуре $t_{\text{опт}} = +35... +37^{\circ}\text{C}$, выявлялась зона просветления шириной 2–3 мм вокруг мелких точечных колоний за счёт бета-гемолиза эритроцитов стрептолизинами O и S. *Streptococcus anginosus* образовывали очень мелкие колонии, зона гемолиза вокруг которых значительно превышала размеры колонии. *Streptococcus viridans* представлял собой разнородную группу зеленеющих оральных стрептококков, вокруг мелких серых колоний которых наблюдали зону неполного, альфа-гемолиза, имеющего серо-зелёный или зелёный цвет. Данные исследований обрабатывались в программах Статистика 6, Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

Доля пациентов с пародонтитами тяжёлой степени составила в группе из 432 исследуемых $36\% \pm 5,31\%$, с пародонтитами средней степени – $42\% \pm 5,6\%$, лёгкой степени – $22\% \pm 3,9\%$.

Фузобактерии рода *Leptotrichia* выявили в 47,4% клинических случаев при пародонтитах лёгкой степени, у обследованных с пародонтитами средней степени тяжести – в 84,7% случаев и тяжёлой степени – в 78,9% случаев, эти данные представлены в таблице. *Streptococcus pyogenes* группы А определялся у обследованных с пародонтитами тяжёлой степени в 91,6% случаев, с пародонтитами средней степени – в 81,4% случаев и у пациентов с пародонтитами лёгкой степени – в 20,8% случаев (таблица).

Из данных таблицы видно, что *Staphylococcus aureus* обнаруживали при пародонтитах лёгкой степени тяжести в 51,9% случаев, при пародонтитах средней степени – в 49,2% случаев, при пародонтитах тяжёлой степени – в 56,84% случаев. В случае выявления золотистого стафилококка из патологических десневых карманов достоверного различия между степенями тяжести течения пародонтитов не выявлено, поскольку стафилококк регулярно выделяли у половины пациентов в каждой из групп обследованных.

По данным таблицы, у обследованных лиц с пародонтитом лёгкой степени *Streptococcus viridans* выявлялся в 50,65 случаев, его доля уменьшалась при пародонтитах средней степени тяжести до 37,2% случаев, и до 28,4% случаев при тяжёлой.

Видовой состав бактерий микробиома зубодесневых карманов при пародонтитах

Вид микроорганизма	Степень тяжести пародонтита					
	Лёгкая ($n = 154$)		Средняя ($n = 183$)		Тяжёлая ($n = 95$)	
	N (чел.)	$M \pm m, \%$	N (чел.)	$M \pm m, \%$	N (чел.)	$M \pm m, \%$
<i>Leptotrichia spp.</i>	73	$47,4 \pm 1,8^*$	155	$84,7 \pm 0,9^*$	75	$78,95 \pm 1,2^*$
<i>Streptococcus pyogenes</i> группы А	32	$20,78 \pm 1,2^*$	149	$81,42 \pm 1,1^*$	87	$91,58 \pm 0,6^*$
<i>Streptococcus viridans</i>	78	$50,65 \pm 1,8^*$	83	$45,36 \pm 1,8^*$	38	$40 \pm 1,7^*$
<i>Streptococcus anginosus</i>	66	$42,86 \pm 1,8^*$	50	$27,32 \pm 1,4^*$	15	$15,79 \pm 0,9^*$
<i>Staphylococcus aureus</i>	80	$51,9 \pm 1,8^*$	90	$49,18 \pm 1,8^*$	54	$56,84 \pm 1,8^*$
<i>Escherichia coli</i>	0	0	30	$16,39 \pm 1,1^*$	26	$27,37 \pm 1,4^*$
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	34	$18,58 \pm 1,1^*$	29	$30,53 \pm 1,5^*$

Примечание. *Статистически значимые различия рассчитаны по отношению к пародонтиту лёгкой степени, $p < 0,001$.

Streptococcus anginosus определяется в 42,9% случаев при пародонтите лёгкой степени. Данные подтверждают разнообразие видового состава микрофлоры содержимого патологических зубодесневых карманов, в основном это условно-патогенная микрофлора полости рта. В дальнейшем при развитии патологического процесса, *S. anginosus* утрачивает своё патогенетическое значение и обнаруживается при пародонтитах средней степени тяжести в 27,32 случаях, при пародонтитах тяжёлой степени – в 15,79 случаях, каждый раз его патогенный потенциал снижается в два раза.

Enterococcus faecalis выявляли в 18,58% случаев при средней степени тяжести, 30,53% – при пародонтитах тяжёлой степени, случаев выявления энтерококков при лёгком течении пародонтита – нет.

Энтеробактерии *Escherichia coli* выявляли в 16,39% случаев при средней степени тяжести, в 27,37% – при пародонтитах тяжёлой степени, нет случаев выявления кишечных палочек при лёгком течении пародонтитов. Тем не менее имеется тенденция увеличения представительства энтерококков и кишечных палочек в микробиоме зубодесневых карманов в случае утяжеления процесса примерно в 2 раза.

Выводы и обсуждение

1. В регионе Хабаровского края по степени тяжести проявления патологического процесса наиболее частыми являются пародонтиты средней степени тяжести, их число представлено 42% случаями по данным нашего исследования.

2. Фузобактерии рода *Leptotrichia* выявили в 47,4% клинических случаев при пародонтитах лёгкой степени, в 84,7% случаев при пародонтитах средней степени тяжести, в 78,9% случаев – тяжёлой степени, что свидетельствует о ведущей роли леп-

тотрихий в поддержании патологического процесса и возникновения рецидивов.

3. Преимущественное выявление фузобактерий рода *Leptotrichia* при пародонтитах средней степени тяжести, 84,7% случаев, может свидетельствовать о недостаточном собственном патогенном потенциале лептотрихий – нормальных обитателей полости рта.

4. Патогенность фузобактерий рода *Leptotrichia* значительно возрастает в случае их симбиоза с пиогенными кокками – стрептококками и стафилококками.

5. *Streptococcus pyogenes* группы А определяется преимущественно при пародонтитах тяжёлой степени – в 91,6% случаев и пародонтитах средней степени – в 81,4%.

6. Регулярно, в 51,9; 49,2; 56,84% случаев соответственно степеням тяжести пародонтитов, выявляется *Staphylococcus aureus*, что подтверждает его патогенетическую роль в развитии пародонтитов в нашем регионе, наряду с лептотрихиями.

7. Стрептококки экологической группы *Streptococcus viridans* наибольшую роль играют при пародонтитах лёгкой степени, выявляются в $50,65 \pm 1,8$ случаев заболеваний.

8. Выявляемость энтерококков и кишечных палочек возрастает пропорционально тяжести патологического процесса.

Заключение

Высокая степень распространённости лептотрихозов в полости рта у здоровых жителей Хабаровского края увеличивает риск обсеменения лептотрихиями слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта у пациентов с пародонтитами. Хотя видовой состав патологических зубодесневых карманов при пародонтитах постоянно меняется, у 47,4–84,7% пациентов с пародонтитами различной степени тяжести в регионе Хабаровского края выделяются фузо-

бактерии рода *Leptotrichia*. Следовательно, этиологическая значимость лептотрихий имеет региональное значение для нашего края. Роль лептотрихий в развитии и течении пародонтитов, возникновении рецидивов и осложнений недооценивается. В этой связи требуется более детальное изучение данного вида микроорганизмов и особенностей его ассоциативных взаимодействий с другими участниками пародонтопатогенного симбиоза.

Список литературы

1. Аболмасов Н.Г. Современные представления и мышления о комплексном лечении заболеваний пародонта / Н.Г. Аболмасов, Н.Н. Аболмасов, П.Н. Гелетин, А.А. Соловьев // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 26–32.
2. Александров М.Т. Определение антимикробной активности препаратов, используемых в комплексном лечении больных пародонтитом // Стоматология. – 2009. – Т. 88. – № 2. – С. 13–15.
3. Ахметова Д.М. Эффективность озонированного оливкового масла в лечении хронического генерализованного пародонтита лёгкой и средней степени тяжести: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2008. – 21 с.
4. Гончарова Е.И. Препараты лекарственных растений в стоматологической практике: учебное пособие. – М.: Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, 2008. – 45 с.
5. Стрельникова Н.В. Микробиологические свойства потенциальных патогенов человека рода *Leptotrichia*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2010. – С. 3–5.
6. Стрельникова Н.В., Антонова А.А., Холодок Г.Н., Кольцов И.П., Алексеева И.Н. Способ культивирования бактерий рода *Leptotrichia* – резидентов микрофлоры полости рта // Патент России № 2441908 C2. – 2012. – 11 с.
7. Хватова В.А. Патогенетические принципы лечебно-профилактической помощи больным с патологией пародонта // Маэстро стоматологии. – 2008. – № 4. – С. 65–68.
8. Чепуркова О.А. Особенности микробиоценоза пародонтального кармана при генерализованном пародонтите средней степени тяжести / О.А. Чепуркова, М.Г. Чеснокова, В.Б. Недосеко // Институт стоматологии. – 2007. – № 3. – С. 86–88.
9. Янушевич О.О. Антимикробная терапия и профилактика осложнений воспалительных заболеваний пародонта: учебное пособие / О.О. Янушевич, Р.В. Ушаков, В.Н. Царев. – М., 2009. – 57 с.

10. Янушевич О.О. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние тканей пародонта и слизистой оболочки рта / под ред. проф. О.О. Янушевича. – М., 2009. – С. 228.

References

1. Abolmasov N.G. Modern ideas and reflections on the complex treatment of periodontal disease / N.G. Abolmasov, N.H. Abolmasov, P.N. Geletin, A.A. Solovyov // Russian Journal of Dentistry, 2009. no. 5. P. 26–32.
2. Alexandrov M.T. Determination of antimicrobial activity of drugs used in treatment of patients with periodontitis // Dentistry, 2009. T. 88. no. 2. pp. 13–15.
3. Akhmetov D.M. Effectiveness of ozonated olive oil in the treatment of chronic generalized periodontitis mild to moderate severity: Author. dis. Candidate Science. Kazan, 2008. 21 p.
4. Goncharova E.I. Preparations of medicinal plants in dental practice: a tutorial. M: Institute for Advanced Studies of the Federal Medical Biological Agency, 2008. 45 p.
5. Strelnikova N.V. Microbiological properties of human emergent pathogens of the genus *Leptotrichia* // dissertation for the degree of candidate of medical sciences / Vladivostok, 2010. pp. 3–5.
6. Strelnikova N.V. Cultivation way of the genus *Leptotrichia* bacteria residents of microflora of an oral cavity // N.V. Strelnikova, A.A. Antonova, G.N. Kholodok, I.P. Koltsov, I.N. Alexeeva / Patent RU 2441908 C2, 2012. 11 p.
7. Khvatova V.A. Pathogenetic principles of medical and preventive care for patients with periodontal pathology // Maestro dentistry, 2008. no. 4. pp. 65–68.
8. Chepurkova O.A. Features microbiocenosis periodontal pocket with generalized periodontitis of moderate severity / O.A. Chepurkova, M.G. Chesnokov, V.B. Nedoseko // Institute of Dentistry, 2007. no. 3. pp. 86–88.
9. Yanushevich O.O. Antimicrobial therapy, and prevention of complications of inflammatory periodontal diseases: Textbook / O.O. Yanushevich, R.V. Ushakov, V.N. Tsarev. Moscow, 2009. 57 p.
10. Yanushevich O.O. Dental morbidity in Russia. Condition of periodontal tissues and oral mucosa // Under red. prof. O.O. Yanushevich. Moscow, 2009. pp. 228.

Рецензенты:

Юркевич А.В., д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии, ГБОУ ВПО «ДВГМУ» Минздрава РФ, г. Хабаровск;

Холодок Г.Н., д.м.н., профессор, НИИ охраны материнства и детства, г. Хабаровск.
Работа поступила в редакцию 15.07.2014.

УДК 616.12-008.1-072.7

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ SPECKLE TRACKING КОРТКООСЕВЫХ ПОЗИЦИЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ДИАГНОСТИКЕ ПОСТИНФАРКТНЫХ ОЧАГОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА

¹Швец Д.А., ²Поветкин С.В.¹БУЗ «Орловская областная клиническая больница», Орёл, e-mail: denpost-card@mail.ru;²Курский государственный медицинский университет, Курск, e-mail: clinfarm@kursknet.ru

Тканевая доплерография и метод speckle tracking всё чаще используются при исследовании функционального состояния миокарда левого желудочка. Несмотря на это, многие аспекты практического применения количественной оценки сократимости миокарда остаются неизученными. В работе сравнивали возможности различных методик тканевой доплерографии левого желудочка при выявлении постинфарктных очаговых изменений миокарда. Изучались возможности speckle tracking короткоосевых позиций левого желудочка для отличия передних и задних постинфарктных очаговых изменений. Результаты исследования показали, что в отличие от других методов оценки деформации миокарда анализ speckle tracking короткоосевых позиций левого желудочка несёт дополнительную информацию, позволяя по данным циркулярного strain выявлять постинфарктные изменения базального сегмента переднеперегородочной и среднего сегмента задней стенок левого желудочка.

Ключевые слова: постинфарктные очаговые изменения миокарда левого желудочка, апикальная и короткоосевые позиции левого желудочка, strain, speckle tracking

SUPPLEMENTARY RESOURCES OF SPECKLE TRACKING FOR SHORT-AXIS POSITION OF THE LEFT VENTRICLE OF HEART BY THE DIAGNOSTICS OF POSTINFARCTION FOCAL MYOCARDIAL CHANGES

¹Shvets D.A., ²Povetkin S.V.¹Orel clinical regional hospital, Orel, e-mail: denpost-card@mail.ru;²Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: clinfarm@kursknet.ru

The tissue dopplerometry and the speckle tracking method is used for functional state research of the left ventricle more and more. But many aspects of quantitative assessment of myocardial contractility are still unexplored in practice. This work compares potentialities of different methods of tissue dopplerometry of the left ventricle of heart by showing up postinfarction focal myocardial changes. This work studies the speckle tracking potentialities of short-axis positions of the left ventricle for distinction of front and back postinfarction focal changes. The results showed speckle tracking for short-axis positions of the left ventricle has additional information that allows according to circular strain to discover postinfarction changes of the basal segment of anteroapical and medium segment of back sides in the left ventricle.

Keywords: postinfarction focal myocardial changes of left ventricle, apical and short-axis positions of the left ventricle of heart, strain, speckle tracking

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной убыли населения. С целью улучшения диагностики ИБС не утратил своей актуальности поиск новых критериев нарушения локальной сократимости миокарда. Среди методик тканевой доплерографии одной из первых появилась оценка скорости движения фиброзных колец клапанов с помощью пульсового доплера (митрального или трикуспидального). Впоследствии стали использовать оценку скорости по сегментам миокарда. С появлением возможности цифровой обработки данных производители УЗ оборудования разработали программы количественной оценки движения ткани, что позволило внедрить в практику оценку продольной деформации ЛЖ и speckle tracking [2; 3; 4; 5]. Диагностическая ценность технологии speckle tracking требует детального изучения.

Цель исследования – выявление диагностической возможности speckle tracking

короткоосевых позиций левого желудочка при постинфарктных очаговых изменениях миокарда (ПОИМ) в сравнении с методиками тканевой доплерографии и speckle tracking апикальных позиций ЛЖ.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 60 пациентов с ИБС. Больные разделены на 3 группы в зависимости от наличия и локализации ПОИМ (табл. 1). 1 группа – пациенты с передними ПОИМ ($n = 27$); 2 группа – лица с задними ПОИМ ($n = 17$); 3 группа – больные без ПОИМ ($n = 16$). Пациенты с сочетанными ПОИМ передней и задней локализации в исследование не включались.

В первой группе было 20 пациентов с ИМ (74%), из которых Q образующий – 11 (55%) и не Q – 9 (45%). Остальные 26% ПОИМ приходились на больных с ПИКС. Прогрессирующая стенокардия диагностирована у 2 лиц (8%) и хронические формы ИБС у 5 больных (18%). Во второй группе выявлено 15 ИМ (88%), Q образующий – 9 (60%) и не Q – 6 (40%). 12% больных с ПИКС распределились следующим образом: 1 пациент с прогрессирующей стенокардией (6%) и 1 больной с хронической ИБС (6%). Частота

выявления ПОИМ по сегментам переднеперегородочной стенки ЛЖ (ППстЛЖ) значительно преобладала в среднем и верхушечном сегменте (70 и 85%) в сравнении с базальным (22%). Для задней стенки ЛЖ (ЗстЛЖ) такого преобладания не выявлено: 29%

ПОИМ базального сегмента и по 59% среднего и верхушечного. Третья группа представлена 11 пациентами с прогрессирующей стенокардией (69%) и 5 больными с хроническими формами ИБС (31%). ПОИМ не выявлено.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Группы	Пол	Возраст, лет	Артериальная гипертензия, %	Недостаточность кровообращения, %	
				2 Фкл	3 Фкл
1	М – 19 (70%); Ж – 8 (30%)	56 ± 1,7	85	70	30*
2	М – 16 (94%); Ж – 1 (6%)*	54 ± 2,6*	76	82	18
3	М – 8 (50%); Ж – 8 (50%)	63 ± 2,4	100	94	6

Примечание. М – мужчины, Ж – женщины. * – достоверность различий, $p < 0,05$.

При поступлении больных в стационар проводился сбор анамнестических данных, общеклинические исследования. Допплерэхокардиография (ДЭхо-КГ) выполнялась в среднем на 9 день госпитализации на сканере Philips iE33. Расчет ФВ проводился по методике Симпсона. Наличие постинфарктных очаговых изменений миокарда (ПОИМ) верифицировали при наличии изменений на ЭКГ (Q-ИМ и не Q-ИМ) и эхокардиографических критериев гипокинеза, акинеза или дискинеза. Вычислялся индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ (ИНЛС ЛЖ) по 16 сегментам.

Импульсноволновой режим тканевого доплера из верхушечной позиции использовался для измерения скорости движения фиброзного кольца передней створки митрального клапана, базального и среднего сегментов переднеперегородочной и задней стЛЖ. При этом контрольный объем (5–8 мм) располагался параллельно ультразвуковому лучу. Анализировались данные трёх комплексов подряд и рассчитывалась средняя их величина.

Для записи продольной деформации левого желудочка – продольный strain-исследуемый сегмент располагался вдоль ультразвукового луча. Сектор изображения в режиме тканевого доплера уменьшался до минимума (20–30°). Длительность записи кинопетли составляла 3 с. Получались изображения с частотой кадров 170–190 в мин. В данном режиме записывались сегменты ПП и ЗстЛЖ. Strain измеряли в базальных и средних сегментах (верхушечные сегменты исключались).

Для получения двухмерного strain в режиме speckle tracking записывалась кинопетля в течение 3 циклов ЭКГ в серошкальном изображении (2D режим). Частота смены кадров варьировала от 50 до 80 в минуту. Полученные изображения архивировались на CD. Off-line пакетом программ QLAB 7.1 (Philips) осуществлялась обработка полученных данных. Все изображения плохого качества: с углом более 20° к ультразвуковому лучу (для strain), с дрейфом кривых – выбраковывались. Speckle tracking записан у всех 60 пациентов в апикальной и короткоосевой позициях с получением продольного, радиального и циркулярного strain. При анализе короткоосевых позиций вычислялся индекс скручивания ЛЖ (отношение разницы ротации верхушечной и базальной короткоосевых позиций к длине ЛЖ).

Из-за недостаточного качества визуализации и малочисленности групп исключены из анализа данные передней и боковых стенок левого желудочка.

При обработке полученных данных были получены следующие параметры. По данным импульсно-волнового доплера пиковая скорость (S_m , см/с). По strain: strain rate (SR; c^{-1}), пиковый систолический продольный strain (%), частота выявления PSS (%) и % PSS – отношение PSS к пиковому систолическому strain (дельта%). По speckle tracking: продольный систолический strain (strain long, %), радиальный систолический strain (strain radial, %), циркулярный систолический strain (strain circular, %), PSS (аналогично strain) и индекс скручивания (ед).

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTIKA v 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении пациентов (табл. 1) установлено, что в группе с задними ПОИМ реже встречаются пациенты женского пола и средний возраст меньше, чем в группе без ПОИМ. 1 и 2 группы сопоставимы. Установлено существенное преобладание ИНЛС в 1 группе ($1,5 \pm 0,07$) и менее значимое повышение во второй ($1,24 \pm 0,06$). Следовательно, ПОИМ передней локализации должны оказывать большее влияние на показатели деформации.

Импульсноволновой тканевой доплер позволяет без особого труда выявить нарушения локальной сократимости на уровне фиброзного кольца, базального и среднего сегментов ЛЖ (табл. 2).

Прослеживается общая тенденция в снижении скорости от основания к верхушке сердца, что согласуется с данными литературы [1]. Достоверное снижение показателя при передних ПОИМ обнаружено на всех уровнях ППстЛЖ, в то время как S_m ЗстЛЖ не позволяет выявить пациентов с задними ПОИМ. Скорость движения фиброзного кольца передней створки митраль-

ного клапана зависима от глобальной систолической функции ЛЖ, что подтверждается достоверной положительной корреляцией Sm и ФВ ($r = 0,5$; $p < 0,01$).

Таблица 2

Пиковая систолическая скорость (Sm) в режиме импульсноволновой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана и сегментов ЛЖ ($M \pm SD$)

Стенка ЛЖ/сегмент	Переднеперегородочная			Задняя		
	Фиброзное кольцо клапана	Базальный	Средний	Фиброзное кольцо клапана	Базальный	Средний
1 группа	$4,9 \pm 0,18^{***}$	$5,0 \pm 0,23^{**}$	$4,2 \pm 0,17^*$	$6,7 \pm 0,27$	$5,4 \pm 0,2^*$	$4,1 \pm 0,2^*$
2 группа	$6,3 \pm 0,27$	$6,3 \pm 0,18$	$5,0 \pm 0,26$	$6,9 \pm 0,35$	$6,4 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,2$
3 группа	$5,7 \pm 0,2^{##}$	$5,3 \pm 0,24$	$4,5 \pm 0,16$	$6,7 \pm 0,28$	$5,9 \pm 0,17$	$4,1 \pm 0,3$

Примечание. * – достоверность различий 1 и 2 групп; # – ПП и ЗстЛЖ, $p < 0,05$; ** и ##, $p < 0,01$.

В результате сравнения данных деформации ППстЛЖ пациентов с наличием и отсутствием ПОИМ (табл. 3) выявлено отсутствие достоверных отличий показателей на базаль-

ном уровне. Средний сегмент демонстрирует существенное увеличение strain у пациентов с передними ПОИМ и значительно более частое выявление феномена PSS.

Таблица 3

Показатели продольной деформации ППстЛЖ ($M \pm SD$)

Сегменты	Группа	SR, c^{-1}	strain, %	Частота выявления PSS, %
Базальный	1	$-0,78 \pm 0,07$	$-7,8 \pm 0,8$	71
	2	$-0,81 \pm 0,09$	$-7,9 \pm 1,6$	92
	3	$-0,77 \pm 0,09$	$-6,3 \pm 1,4$	82
Средний	1	$-0,52 \pm 0,07$	$-9,3 \pm 1,0^{**}$	89*
	2	$-0,75 \pm 0,07$	$-18,1 \pm 0,95$	0
	3	$-0,66 \pm 0,05$	$-15,9 \pm 1,2$	56

Примечание. * – здесь, а также в табл. 4 и 5 достоверность различий по сравнению со второй группой, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Как видно, роль strain rate для диагностики ПОИМ менее значима, чем данные strain. Частота выявления феномена PSS является дополнительным критерием выявления ПОИМ. Установлено увеличение значения %PSS в среднем сегменте ППстЛЖ у пациентов с передними ПОИМ в сравнении с лицами без ПОИМ ($p < 0,05$).

Несмотря на меньшую зависимость метода speckle tracking от угла сканирования, базальный сегмент ППстЛЖ так же, как при анализе продольной деформации, демонстрирует отсутствие достоверного отличия strain при передних и задних ПОИМ (табл. 4).

Таблица 4

Показатели speckle tracking апикальной позиции ППстЛЖ ($M \pm SD$)

Сегменты	Группа	Strain long, %	Strain radial, %	Частота выявления pss, %
Базальный	1	$-8,4 \pm 0,8$	$7,0 \pm 2,1$	57
	2	$-9,5 \pm 0,9$	$10,5 \pm 2,6$	56
	3	$-6,2 \pm 1,0$	$7,3 \pm 1,6$	60
Средний	1	$-8,5 \pm 1,0^{***}$	$4,9 \pm 2,1^*$	70*
	2	$-17,4 \pm 0,9$	$19,0 \pm 4,6$	0
	3	$-15,5 \pm 1,7$	$9,1 \pm 2,5$	19
Верхушечный	1	$-9,5 \pm 1,6^{***}$	$3,0 \pm 2,6^{**}$	58*
	2	$-17,4 \pm 2,0$	$17,3 \pm 3,7$	7
	3	$-16,9 \pm 1,2$	$5,2 \pm 2,4$	7

Примечание. ## – достоверность различий в сравнении с третьей группой, $p < 0,01$.

Увеличение продольного и снижение радиального strain верхушечного сегмента при передних ПОИМ, равно как и более частое выявление феномена PSS, свидетельствует о преимуществах speckle tracking перед анализом продольной деформации в диагностике ПОИМ.

Использование speckle tracking короткоосевых позиций ЛЖ в отличие от предшествующих данных позволяет устано-

вить достоверное отличие циркулярного strain базального сегмента ППстЛЖ при передних ПОИМ (табл. 5).

Таким образом, если отличия среднего сегмента ППстЛЖ из апикальной позиции при передних ПОИМ очевидны, то для анализа сократимости базального сегмента можно использовать Sm и циркулярный strain короткоосевых позиций.

Таблица 5

Показатели speckle tracking короткоосевой позиции ЛЖ (M ± SD)

Сегменты	Группа	Strain circular, %	Strain radial, %
Базальный	1	-9,5 ± 1,8*#	4,0 ± 1,7
	2	-16,7 ± 2,2	13,9 ± 4,7
	3	-16,8 ± 1,2	5,8 ± 3,1
Средний	1	-9,9 ± 1,9	6,9 ± 2,3
	2	-15,7 ± 1,3	13,3 ± 4,9
	3	-14,6 ± 1,1	16,1 ± 3,2

Примечание. # – достоверность различий 1 и 3 групп, $p < 0,05$.

В отличие от ППстЛЖ, при сравнении данных деформации задней стЛЖ достоверное увеличение strain и частоты выявления PSS при задних ПОИМ характерно для

базального сегмента ЛЖ (табл. 6). В среднем сегменте не удалось выявить отличия, так как велико влияние передних ПОИМ ($F = 6,4$; $p < 0,05$).

Таблица 6

Показатели продольной деформации задней стЛЖ (M ± SD)

Сегменты	Группа	SR, с ⁻¹	Strain, %	Частота выявления pss, %
Базальный	1	-0,53 ± 0,06	-14,6 ± 0,9	8
	2	-0,35 ± 0,05	-6,3 ± 1,6**#	58*
	3	-0,46 ± 0,09	-12,1 ± 1,9	27
Средний	1	-0,75 ± 0,08	-8,7 ± 1,7	82
	2	-0,78 ± 0,09	-15,5 ± 1,6*	50
	3	-0,79 ± 0,09	-16,3 ± 1,3	18

Примечание. * – здесь, а также в табл. 7 и 8 достоверность различий по сравнению с первой группой, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, # – достоверность различий 2 и 3 групп, $p < 0,05$.

Speckle tracking апикальной позиции задней стЛЖ демонстрирует существенное увеличение продольного и снижение радиального strain базального сегмента при задних ПОИМ (табл. 7). Метод в отличие от продольной деформации позволяет выявлять увеличение strain и среднего сегмента задней стЛЖ, но с учётом значительного влияния передних ПОИМ дифференциальная диагностика локализации ПОИМ по данному критерию невозможна.

В сравнении с данными, полученными при анализе ППстЛЖ, отсутствуют различия по частоте выявления PSS и величине %PSS.

Из всех методик для дифференцировки задних ПОИМ лучше всего подходит speckle tracking короткоосевой позиции

(табл. 8). Данный метод единственный из представленных, по которому можно судить о снижении локальной сократимости среднего сегмента задней стЛЖ при ПОИМ задней локализации.

Достоверное превышение радиального strain короткоосевой позиции над апикальной может являться следствием несовпадения эхокардиографических позиций. При сканировании по короткой оси существуют надёжные ориентиры для лоцирования задней стЛЖ, в то время как из апикальной позиции исследуется задняя и нижнеперегородочная стЛЖ.

Таким образом, анализируя данные короткоосевых позиций можно по величине циркулярного strain отличить пациентов с передними и задними ПОИМ.

Таблица 7

Показатели speckle tracking апикальной позиции задней стЛЖ (M ± SD)

Сегменты	Группа	Strain long, %	Strain radial, %	Частота выявления pss, %
Базальный	1	-16,4 ± 0,98	6,7 ± 2,5	15
	2	-7,3 ± 1,3**#	-3,5 ± 2,8*	35
	3	-13,8 ± 1,2	6,0 ± 2,3	12
Средний	1	-12,5 ± 0,9	6,7 ± 2,7	37
	2	-12,2 ± 1,8#	2,4 ± 2,9	23
	3	-17,4 ± 1,3»	3,4 ± 3,1	12
Верхушечный	1	-9,4 ± 1,8	0,8 ± 2,2	71
	2	-15,8 ± 1,5*	-0,3 ± 3,4	37
	3	-16,6 ± 1,1»	3,3 ± 2,9	13

Пр и м е ч а н и е . « – достоверность различий в сравнении с первой группой, p < 0,05.

Таблица 8

Показатели speckle tracking короткоосевой позиции задней стЛЖ (M ± SD)

Сегменты	Группа	Strain circular, %	Strain radial, %
Базальный	1	-17,5 ± 1,4	14,8 ± 2,5\$
	2	-10,1 ± 1,6\$	6,7 ± 2,8\$
	3	-13,0 ± 1,1	4,6 ± 4,5
Средний	1	-15,7 ± 1,1	16,1 ± 2,1\$\$
	2	-8,4 ± 1,6*#	11,9 ± 2,3\$
	3	-15,3 ± 1,2	16,1 ± 3,2

Пр и м е ч а н и е . \$ – отличие strain radial апикальной и короткоосевой позиций p < 0,05, \$\$ – p < 0,01.

Индекс скручивания ЛЖ одинаково достоверно снижен при передних и задних ПОИМ (0,47 ± 0,07 и 0,44 ± 0,09 соответственно, p < 0,05). У пациентов без ПОИМ он составляет 0,99 ± 0,17. Таким образом, данный показатель не может использоваться для отличия ПОИМ различной локализации.

Значимость каждой методики проверяется временем и практикой. Метод исследования должен быть легкодоступным для большинства врачей и простым в применении, а результат исследования воспроизводимым при динамическом наблюдении. Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана относительно легко определяется, но не позволяет дифференцировать нарушения локальной сократимости базальных, средних и верхушечных сегментов ЛЖ. Этот показатель отражает общее снижение сократимости исследуемой стенки, коррелируя с ФВ ЛЖ. Наличие ПОИМ передней локализации оказывает наибольшее влияние на скорость фиброзного кольца митрального клапана. Выявлено достоверное его снижение при анализе ППстЛЖ у пациентов с передними ПОИМ. При исследовании ЗстЛЖ наличие ПОИМ задней или передней локализации существенно не изменяет данный показатель. То есть при снижении Sm ППстЛЖ можно предполагать передние ПОИМ, а для диагностики задних

ПОИМ оценка скорости фиброзного кольца не применима. Отсутствует различие скоростей базальных и средних сегментов ЛЖ при ПОИМ любой локализации. Вместе с достоверным увеличением сократимости задней стЛЖ при задних ПОИМ это свидетельствует о низкой специфичности показателя Sm для диагностики задних ПОИМ из апикальной позиции ЛЖ.

Методика оценки продольной деформации левого желудочка позволяет отличать нарушения локальной сократимости базальных и средних сегментов. Анализировать верхушечные сегменты нельзя по причине превышения допустимого угла сканирования, что искажает результаты доплеровского исследования. Наиболее значительные отличия показателей у пациентов с передними и задними ПОИМ. Причём при передних ПОИМ достоверные отличия выявлены в среднем сегменте, а при задних – в базальном. Для переднеперегородочной стЛЖ причина в расположении базального сегмента при сканировании из верхушечного доступа. S-образная форма базального сегмента не позволяет качественно оценить показатели продольной деформации. Объяснить отсутствие достоверных отличий на базальном уровне ППстЛЖ меньшей частотой ПОИМ нельзя, так как при анализе короткоосевой позиции ППстЛЖ отличия

найжены. Средний сегмент задней стЛЖ в 4-камерной позиции очень близок к среднему сегменту нижнеперегородочной стЛЖ. Поэтому достоверного отличия при передних и задних ПОИМ не получено.

При сравнении методик, оценивающих нарушения региональной сократимости ЛЖ, становятся очевидными преимущества, открываемые при использовании методики speckle tracking. Исследователь получает возможность оценивать продольное и радиальное сокращение миокарда всех сегментов миокарда (включая верхушечные) без поправки на угол сканирования. Очень важное дополнение – анализ деформации миокарда в короткоосевых позициях. При этом можно оценить те же сегменты миокарда «под другим углом», т.е. анализируя радиальный и циркулярный strain. Различия в диагностических возможностях speckle tracking при выявлении ПОИМ ППстЛЖ из апикальной и короткоосевой позиций можно объяснить только особенностями методики. Несмотря на отсутствие зависимости от угла сканирования, анатомия базального сегмента ППстЛЖ не позволяет оценивать ПОИМ с помощью speckle tracking. Только при анализе короткоосевой позиции удаётся дифференцировать снижение сократимости при передних ПОИМ по снижению циркулярного strain. Феномен PSS часто сопутствует ПОИМ. При выявлении постсистолического пика в сочетании со снижением продольного strain можно диагностировать ПОИМ. В средних сегментах ППстЛЖ о наличии ПОИМ можно судить по величине PSS%.

При оценке задней стЛЖ из апикальной позиции наибольшие отличия выявлены на базальном уровне. Средний и особенно верхушечный сегменты имеют меньшую специфичность, здесь очевидно влияние межжелудочковой перегородки. Продольный strain у пациентов с передними и задними ПОИМ снижен в одинаковой степени. Для анализа среднего сегмента задней стЛЖ больше подходит короткоосевая позиция ЛЖ, где выявлены значимые отличия циркулярного strain.

Если сравнивать радиальный strain верхушечных и короткоосевой позиций, выявлено достоверное превышение сократимости в короткоосевой позиции при оценке задней стЛЖ. Причём повышение характерно для базального и среднего сегментов. Причина, вероятно, в несоответствии позиций: при апикальной позиции задняя стенка выводится ближе к нижнеперегородочному сегменту ЛЖ, а при короткоосевой оценивается непосредственно задняя стенка (короткоосевая более специфична).

При анализе speckle tracking короткоосевых позиций есть возможность оценки величины ротации миокарда. Индекс скручивания ЛЖ одинаково достоверно снижен

у пациентов при передних и задних ПОИМ. Корреляция с ФВ достоверная ($r = 0,55$; $p < 0,05$). По величине индекса скручивания ЛЖ нельзя дифференцировать передние и задние ПОИМ. Снижение данного показателя свидетельствует об общих процессах фиброза миокарда и снижении сократимости ЛЖ.

Выводы

Таким образом, speckle tracking короткоосевой позиции ЛЖ в отличие от других методик, оценивающих деформацию миокарда, несёт дополнительную диагностическую информацию. Циркулярный strain позволяет дифференцировать нарушения локальной сократимости базального сегмента ППстЛЖ при передних ПОИМ и среднего сегмента задней стЛЖ при задних ПОИМ, что затруднительно при использовании других методов оценки деформации миокарда.

Список литературы

1. Алёхин М.Н. Возможности практического использования тканевого доплера. Лекция 1. Тканевой доплер, принципы метода и его особенности. Основные режимы, методика регистрации и анализа // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 115–125.
2. Алёхин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. – М.: Видар, 2012. – 86 с.
3. Blessberger H. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical application / H. Blessberger, T. Binger // Heart. – 2010. – Vol. 96. – P. 2032–2040.
4. Geyer Y. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Application / Y. Geyer, G. Carraciolo, H. Abe et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2010. – Vol. 23. – P. 351–369.
5. Chan J. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function / J. Chan, L. Hanekom, C. Wong et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 2026–2033.

References

1. Alekhin M.N. Vozmozhnosti prakticheskogo ispol'stovaniya tkanevogo dopplera. Lektsiya 1. Tkanevoy doppler, printsipy metoda i ego osobennosti. Osnovnye rezhimy, metoda registratsii i analiza // Ul'trazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika. 2002. no. 3. pp. 115–125.
2. Alekhin M.N. Ul'trazvukovye metody ozenki deformatsii miokarda i ikh klinicheskoe znachenie. M.: Vidar, 2012. 86 p.
3. Blessberger H. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical application / H. Blessberger, T. Binger // Heart. 2010. Vol. 96. pp. 2032–2040.
4. Geyer Y. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Application / Y. Geyer, G. Carraciolo, H. Abe et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2010. Vol. 23. pp. 351–369.
5. Chan J. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function / J. Chan, L. Hanekom, C. Wong et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48. pp. 2026–2033.

Рецензенты:

Вишневский В.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Орловский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Орёл;

Сараев И.А., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК [611.428:615.384-08]616-001.32

МОРФОЛОГИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ КРЫС ПРИ КОРРЕКЦИИ РАННЕГО ПОСТКОМПРЕССИОННОГО ПЕРИОДА СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛЕНИЯ ПЕРФТОРАНОМ

Шугаева К.Я., Османова А.А., Магомедов М.А., Магомедов Х.М.

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия»,

Махачкала, e-mail: dagecol@yandex.ru, dgma@list.ru

В эксперименте на 140 белых беспородных крысах обоего пола, массой 180–200 г воспроизведена модель раннего посткомпрессионного периода синдрома длительного сдавления (РПП СДС) с последующей опытной (перфтораном – ПФ) и контрольной (физиологическим раствором) его коррекцией. Установлено, что через 3 суток моделирования РПП СДС в подколенных (ПКЛУ), поясничных (ПЛУ) и брыжеечных (БЛУ) лимфатических узлах развиваются однонаправленного характера, различной интенсивности морфологические изменения структурно-функциональных зон с нарушением клеточного состава. Через 3 суток после реперфузии и коррекции РПП СДС инфузией ПФ обнаружено более выраженное, чем в контроле, восстановление структурно-функциональной организации как регионарных от области компрессии, так и отдаленных от него лимфатических узлов, что свидетельствует о более полной реализации их компенсаторных возможностей и активации процессов бласттрансформации.

Ключевые слова: синдром длительного сдавления, ранний посткомпрессионный период, коррекция перфтораном, морфология лимфатических узлов

MORPHOLOGY OF THE LYMPH NODES OF RATS AT EARLY CORRECTION POST COMPRESSION LONG PERIOD IN CRUSH – SYNDROME BY PERFTORANE

Shugaeva K.Y., Osmanova A.A., Magomedov M.A., Magomedov K.M.

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: dagecol@yandex.ru, dgma@list.ru

In the experiment on 140 white rats of both sexes, weighing 180–200 g reproduced model of early post compression long period of Crush syndrome followed by experimental (Perftorane – PF) and control (saline), its correction. It was found that after 3 days of modeling (PCP SPC) in popliteal, lumbar and mesenteric lymph nodes develop unidirectional nature of varying intensity morphological changes in structural and functional areas in violation of the cellular composition. 3 days later reperfusion and the correction (PCP SPC) of infusion PF were found that it was more expressed variant than in the control restoration of the structural and functional organization of the area as a regional compression and remote from them lymph nodes, were indicating that more features fully realize their capabilities and compensatory activation of blast transformation.

Keywords: syndrome of prolonged compression (Crush syndrome), early post compression period, Perftorane correction, morphology of the lymph nodes

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных изучению патогенеза, клинической картины и лечения синдрома длительного сдавления (СДС), эти вопросы все еще далеки от окончательного решения. В то же время вероятность стихийных бедствий и катастроф по-прежнему сохраняется на высоком уровне, поэтому проблема изучения СДС не только не потеряла своей актуальности, но и в последнее десятилетие перемещается в число приоритетных, учитывая высокую сейсмическую активность земли, повышение техногенных и автокатастроф [1, 2, 4, 5, 7, 8]. Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза процессов ишемии и реперфузии при СДС, работ, посвященных экспериментальному моделированию СДС, изучению тонких механизмов развития его посткомпрессионного периода и перестройке лимфатического русла, на сегодняшний день немного [2, 3, 5, 8].

Следует отметить особый интерес современных исследователей к поиску новых

эффективных способов лечения и профилактики осложнений посткомпрессионного периода СДС. В частности, известно, что использование плазмозаменителя – перфторана, обладающего газотранспортными и полифункциональными свойствами, в коррекции последствий РПП СДС тяжелой степени позволяет улучшить показатели гемодинамики, реологии крови, а также микроциркуляторного русла фиброзных мембран [2, 5, 6, 9, 10].

Цель исследования – провести морфологический анализ лимфатических узлов крыс в раннем посткомпрессионном периоде синдрома длительного сдавления (РПП СДС) на фоне коррекции его инфузией перфторана (ПФ).

Материал и методы исследования

Работа выполнена на материале, полученном от 140 белых беспородных крыс обоего пола, массой 180–200 г, распределенных на 4 экспериментальные группы:

I – интактные животные – (20);

II – РПП СДС без коррекции – (40);

III – модель РПП СДС + коррекция физ. р-ра (контроль) – (40);

IV – модель РПП СДС + коррекция ПФ (опыт) – (40);

Воспроизведение модели РПП СДС тяжелой степени достигалось по известной методике путем сдавления 2-х тазовых конечностей крыс в специальных тисках в течение 8 часов. Эксперименты проводились под кетаминным наркозом (в/м, из расчета 25 мг/г массы тела). Сразу после декомпрессии животным 3 и 4 группы в течение 3 суток (1 раз в сутки) проводилась внутривенная и лимфотропная инфузия плазмозаменителей. В опытной группе в хвостовую вену крысы вводили 10% эмульсию ПФ (из расчета 2,0 мг/кг массы тела), одновременно ПФ вводили в количестве 0,2–0,4 мл в межпальцевые промежутки тазовых конечностей. В контрольной (III) группе животным вводили аналогичным способом такое же количество физиологического раствора.

Через 3 суток животные забивались под наркозом путем декапитации. Подколенные (ПКЛУ), поясничные (ПЛУ) и брыжеечные (БЛУ) лимфатические узлы фиксировались в 12% нейтральном формалине. После парафиновой проводки изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрический анализ лимфатических узлов проводили по Г.Г. Автандилову (1990), методом точечного счета с использованием бинокулярного микроскопа «МБС-9» с окулярным микрометром и вмонтированной в окуляр морфометрической сеткой (при ув. 8×7; 10×90). Клеточный состав функциональных зон лимфатических узлов подсчитывался на срезах в 5 полях зрения с последующим пересчетом на 1 мм² площади среза в %. Микроскопия и микрофото съемка препаратов проводились с использованием микроскопа «Wilomed» (Германия), сопряженного через видеокамеру с компьютером, при ув. 10×20; 10×10.

Все количественные данные подвергались статистической обработке, используя пакет прикладных программ «Statistika» фирмы Sfatsoft, (2001), v.6.0. Значимость различия параметрических данных оценивали используя t-критерий Стьюдента. Непараметрические данные обработаны с использованием критерия χ^2 . Критическим считался уровень статистической значимости $P \leq 0,05$. Показатели полученные при введении физ. р-ра или ПФ при СДС, сравнивали с данными СДС без коррекции.

Результаты исследования и их обсуждение

Через 3 суток после декомпрессии без инфузии плазмозаменителей у крыс наблюдается изменение соотношения структурно-функциональных зон ПКЛУ, ПЛУ и БЛУ, по сравнению с таковыми интактной группы. При этом общая площадь лимфатических узлов в среднем уменьшается на 13% (по сравнению с интактными; $P \leq 0,05$), площадь коркового вещества практически во всех ЛУ уменьшается (максимально в ПКЛУ на 22,8% ($P \leq 0,05$), по сравнению с интактной группой), а площадь мозгового вещества исследованных ЛУ максимально снижается в БЛУ (на 20%, по сравнению с интактными; $P \leq 0,05$). Через 3 суток после реперфузии в корковом веществе иссле-

дованных ЛУ отмечается незначительный рост количества первичных и вторичных лимфоидных узелков, сопровождающийся существенным увеличением их размеров, по сравнению с интактной группой (табл. 1). Практически во всех исследованных ЛУ на фоне разрыхления, утолщения их капсулы наблюдается расширение краевых и мозговых синусов. Увеличиваются в размерах мозговые тяжи указанных ЛУ, особенно в ПКЛУ (на 2,4%, по сравнению с интактными; $P \leq 0,05$). Отмечалось наибольшее снижение корково-мозгового индекса в ПКЛУ (на 27,4%, по сравнению с интактными; $P \leq 0,05$) и индекс Мт/Мс в БЛУ уменьшался на 35% (по сравнению с интактными) (табл. 1). Состояние цитоархитектоники исследованных ЛУ через 3 суток после реперфузии (без коррекции) представлено в табл. 2. Из таблицы видно, что в герминативных центрах вторичных лимфоидных узелков исследованных ЛУ снижается количество бластных форм средних лимфоцитов, с параллельным ростом малых форм. В ПКЛУ, по сравнению с интактными, средние лимфоциты снижаются в 1,5 раза, в БЛУ – 3 раза, а наибольший рост малых лимфоцитов регистрируется в ПКЛУ. Здесь же существенно возрастает число макрофагов, незначительно увеличивается количество деструктивно измененных клеток. В данной группе экспериментального цитоархитектоника паракортикальной зоны исследованных ЛУ отличалась заметным, по сравнению с интактной группой, ростом числа средних лимфоцитов (в ПКЛУ – 2 раза), увеличением количества макрофагов (в БЛУ – 2 раза).

В мозговых синусах и мозговых тяжах исследованных лимфатических узлов данной группы экспериментов наблюдается увеличение плазматических клеток и макрофагов, по сравнению с интактной группой (табл. 2).

Через 3 суток после декомпрессии и коррекции инфузией физиологического раствора (контроль), во всех исследованных лимфатических узлах обнаружено определенное увеличение площади коркового вещества с дальнейшим снижением мозгового вещества (табл. 1). Одновременно практически во всех ЛУ наблюдается уменьшение числа лимфоидных узелков и их диаметра, размеров краевого синуса с параллельным ростом площади мозговых синусов (табл. 1). Оценка К/М и Мт/Мс индексов через 3 суток после контрольной коррекции РПП СДС показала достоверное снижение К/М (по сравнению с группой без коррекции) практически по всем ЛУ на 4–19%, ($P \leq 0,05$) с ростом индекса

Мт/Мс на 7–60% (по сравнению с группой без коррекции; $P \leq 0,05$) (табл. 1). Оценка клеточного состава функциональных зон изученных ЛУ показала, что через 3 суток после реперфузии и контрольной коррекции в герминативных центрах вторичных лимфоидных узелков основную массу клеток составляют малые, средние лимфоциты, макрофаги и деструктивно измененные клетки, а мозговые синусы исследованных ЛУ содержат зрелые плазматические клетки, макрофаги и малые лимфоциты. В мозговых тяжах на данном сроке контрольной коррекции РПП СДС наблюдается умень-

шение количества плазмочитов и макрофагов (табл. 3).

Анализ микропрепаратов исследованных ЛУ через 3 суток после реперфузии и инфузии перфторана (опыт) показал определенные особенности их позитивной структурной перестройки, более выраженные, чем в контрольной группе (после инфузии физ. р-ра) с наибольшим приближением показателей к интактным значениям. Так, площадь коркового вещества исследованных ЛУ по сравнению с контролем увеличивается в ПКЛУ на 18%, в БЛУ на 7% и в ПЛУ на 0,3% ($P \leq 0,05$).

Таблица 1

Морфометрическая характеристика относительных размеров структурно-функциональных зон подколенных, поясничных и брыжеечных лимфатических узлов крыс через 3 суток коррекции РПП СДС ($M \pm m$; $n = 30$; $v\%$; $P \leq 0,05$)

№ п/п	Экспериментальные серии Группы лимфатических узлов Исследованные показатели	Интактная группа			Модель РПП (без коррект.)			Модель + корр. физ. р-м (контроль)			Модель + корр. ПФ (опыт)		
		ПКЛУ	ПЛУ	БЛУ	ПКЛУ	ПЛУ	БЛУ	ПКЛУ	ПЛУ	БЛУ	ПКЛУ	ПЛУ	БЛУ
1	Капсула ЛУ, толщ. в мкм	3,20±0,16	6,30±0,22	5,0±0,15	5,34±0,36	5,10±0,18	3,90±0,18	4,74±0,28	5,50±0,19	3,30±0,40	3,29±0,24	5,70±0,19	4,80±0,20
2	Корковое вещество, в % к площади среза	52,28±1,86	67,8±1,22	57,50±2,44	40,35±0,07	58,60±1,35	59,90±1,80	44,89±0,89	68,0±0,20	63,40±1,10	53,22±2,20	68,20±0,80	58,80±0,33
3	Мозговое вещество, в % к площади среза	40,53±1,51	22,48±1,20	36,48±2,15	46,29±1,19	20,90±1,40	28,80±0,59	43,2±1,87	19,60±1,10	34,29±1,10	44,28±1,23	23,76±0,55	36,86±0,10
4	Количество лимф. узелков, с центром размножения	3,37±0,31	3,30±1,70	3,69±0,10	6,60±0,60	2,80±0,47	2,70±0,31	5,0±0,90	3,60±0,22	2,70±0,43	3,76±0,12	3,50±0,36	3,60±0,51
5	Количество лимф. узелков, без центров размножения	4,90±0,80	9,20±0,14	5,80±0,47	5,29±0,44	8,90±1,90	3,30±0,80	4,40±0,80	8,70±0,10	2,0±0,41	5,20±0,20	9,30±0,17	5,10±0,20
6	Лимфоидные узелки с центром размножения	4,20±0,31	8,45±1,60	4,57±1,03	5,96±1,20	7,90±1,10	3,90±0,40	3,80±0,21	7,50±0,30	3,40±0,23	5,25±0,32	8,80±1,0	4,90±0,61
7	Лимфоидные узелки без центров размножения	5,91±0,64	7,0±0,74	6,50±0,41	4,65±0,73	5,50±0,30	3,90±0,30	4,70±0,85	4,10±0,50	3,10±0,51	6,0±0,17	7,70±0,65	5,60±0,20
8	Краевой синус	1,83±0,92	3,85±0,47	2,37±0,13	3,77±0,45	4,80±0,27	3,89±0,17	3,30±0,75	3,10±0,29	3,0±0,49	2,10±0,25	4,40±0,18	3,20±0,24
9	Мозговые синусы	12,55±0,90	7,53±0,26	10,01±0,90	23,79±0,70	8,8±0,47	12,60±0,41	22,70±0,56	8,90±0,20	11,80±0,30	15,10±0,24	7,90±0,22	10,90±0,36
10	Мякотные (мозговые) тяжи	24,57±0,63	13,90±0,47	24,80±0,50	25,14±0,61	14,0±0,88	25,00±0,80	22,50±0,12	12,80±0,29	23,10±0,71	26,0±0,37	15,50±0,86	25,40±0,80
11	К/М – индекс	1,35±0,047	2,90±0,47	1,70±0,37	0,98±0,024	2,70±0,36	1,44±0,62	1,30±0,022	2,29±1,0	1,22±0,56	1,40±0,073	3,10±1,21	1,85±0,27
12	Мт/Мс – индекс	2,0±0,190	2,10±0,30	2,80±0,29	1,80±0,250	1,5±0,19	1,80±0,50	2,10±0,312	1,6±0,15	2,20±0,47	2,10±0,210	2,27±0,60	3,10±0,75

Примечание. К/М индекс – корково-мозговой индекс. Мт/Мс – индекс соотношения мякотных тяжей к мозговым синусам; $P \leq 0,05$ – по сравнению с контролем.

Площадь мозгового вещества исследованных ЛУ, по сравнению с контрольной группой в ПКЛУ больше на 2,5%, в ПЛУ на 21%, а в БЛУ на 7,5% ($P \leq 0,05$) (табл. 1). Количество лимфоидных узелков с центрами размножения, по сравнению с контро-

лем уменьшается в ПКЛУ на 33%; в ПЛУ и БЛУ на 2,7% ($P \leq 0,05$). Количество лимфоидных узелков без центров размножения по сравнению с контролем возрастает в БЛУ на 60%; и в ПКЛУ на 18% ($P \leq 0,05$). Аналогичным образом обнаруживается

и превосходство площади указанных лимфоидных узелков при сравнении их с контрольной группой эксперимента. После реперфузии и коррекции ПФ отмечается значительное, по сравнению с контролем, уменьшение площади краевого, корковых, промежуточных и мозговых синусов практически во всех исследованных объектах. Необходимо отметить, что через 3 суток после реперфузии и коррекции ПФ показате-

ли К/М и Мт/Мс индексов исследованных ЛУ достигают значений, наиболее близких в интактной группе наблюдения (табл. 1). На данном сроке коррекции СДС ПФ возрастает толщина капсулы исследованных ЛУ, которая максимально (по сравнению с контролем) приближается к интактным показателям, по нормализации которой, по-видимому, можно косвенно судить о степени восстановления их размеров.

Таблица 2

Клеточный состав структурно-функциональных зон подколенных, поясничных и брыжеечных лимфатических узлов крыс через 3 суток после воспроизведения РПП СДС ($M \pm m$; $n = 30$; в %; $P \leq 0,05$)

№ п/п	Экспериментальные серии	Интактная группа			Модель без коррекции		
	Группы исследов. лимфатических узлов Исследованные показатели	ПКЛУ	ПЛУ	БЛУ	ПКЛУ	ПЛУ	БЛУ
1. Герминативный центр вторичных лимфоидных узелков							
1	Большие лимфоциты	4,76 ± 0,83	5,30 ± 0,29	2,70 ± 0,29	2,70 ± 0,29	2,50 ± 0,20	2,43 ± 0,50
2	Средние лимфоциты	9,26 ± 1,13	11,27 ± 0,30	5,76 ± 1,06	5,76 ± 1,06	3,10 ± 0,44	2,20 ± 0,10
3	Малые лимфоциты	24,68 ± 2,08	25,27 ± 0,23	26,91 ± 2,04	26,91 ± 2,04	20,10 ± 1,0	20,0 ± 0,18
4	Макрофаги	3,53 ± 0,42	0,80 ± 0,39	4,59 ± 0,35	4,59 ± 0,35	1,20 ± 0,33	2,0 ± 0,40
5	Ретикулярные клетки	1,85 ± 0,08	2,10 ± 0,24	0,83 ± 0,05	0,83 ± 0,05	1,80 ± 0,05	0,80 ± 0,15
6	Деструктивно измененные клетки	0,12 ± 0,05	0,7 ± 0,22	10,39 ± 0,10	10,39 ± 0,10	9,80 ± 0,11	8,3 ± 0,33
2. Паракортикальная зона							
1	Большие лимфоциты	0,56 ± 0,13	0,30 ± 0,29	0,35 ± 0,19	0,20 ± 0,10	0,80 ± 0,19	0,39 ± 0,10
2	Средние лимфоциты	0,26 ± 0,012	2,70 ± 0,33	0,86 ± 0,06	2,10 ± 0,11	2,40 ± 0,10	0,70 ± 0,012
3	Малые лимфоциты	62,0 ± 0,59	37,60 ± 1,15	55,4 ± 0,42	19,20 ± 1,70	56,80 ± 0,80	56,3 ± 0,50
4	Макрофаги	5,30 ± 0,45	1,90 ± 0,26	7,90 ± 0,25	2,80 ± 1,0	2,4 ± 0,39	7,88 ± 0,41
5	Ретикулярные клетки	0,85 ± 0,03	2,70 ± 0,32	0,85 ± 0,04	2,0 ± 0,24	0,86 ± 0,27	0,93 ± 0,07
6	Деструктивно измененные клетки	0,20 ± 0,10	0,36 ± 0,10	14,50 ± 0,23	7,90 ± 2,09	2,89 ± 0,74	8,40 ± 0,92
3. Мозговые синусы							
1	Большие лимфоциты	0,37 ± 0,20	0,80 ± 0,19	1,40 ± 0,27	1,40 ± 0,27	0,47 ± 0,22	0,85 ± 0,44
2	Средние лимфоциты	2,53 ± 0,27	1,80 ± 0,11	2,03 ± 0,21	2,03 ± 0,21	2,50 ± 0,43	2,0 ± 0,10
3	Малые лимфоциты	21,96 ± 1,29	16,10 ± 0,59	18,10 ± 1,34	18,10 ± 1,34	7,40 ± 1,77	8,80 ± 0,34
4	Макрофаги	20,20 ± 1,76	4,90 ± 0,62	22,75 ± 2,09	22,75 ± 2,09	5,80 ± 1,10	18,90 ± 0,24
5	Ретикулярные клетки	44,16 ± 1,50	26,10 ± 0,24	51,66 ± 1,50	51,66 ± 1,50	29,90 ± 1,0	48,20 ± 1,62
6	Деструктивно измененные клетки	0,47 ± 0,10	0,21 ± 0,20	2,20 ± 0,51	2,20 ± 0,51	2,80 ± 0,92	2,69 ± 0,21
4. Мозговые тужи							
1	Зрелые плазматические клетки	55,50 ± 1,44	13,10 ± 0,85	61,70 ± 2,33	61,70 ± 2,33	19,30 ± 1,10	52,60 ± 0,93
2	Макрофаги	0,60 ± 0,80	0,40 ± 0,96	15,40 ± 0,90	15,40 ± 0,90	18,80 ± 0,57	1,0 ± 0,04

Примечание. $P \leq 0,05$ – по сравнению с контролем.

Анализ цитоархитектоники функциональных зон исследованных ЛУ через 3 суток после реперфузии и коррекции ПФ показал, что их герминативные центры в основном представлены средними, малыми лимфоцитами, макрофагами и деструктивными клетками (табл. 3), которые по сравнению с аналогичным контролем достоверно возрастают в 1,5–2 раза, макси-

мально приближаясь к интактным значениям. Паракортикальная зона исследованных ЛУ на данном этапе опытной коррекции представлена возрастающим (по сравнению с контролем) числом малых лимфоцитов, макрофагов и ретикулярных клеток. При этом количество деструктивно измененных клеток в ней существенно уменьшается. В мозговых синусах исследованных

ЛУ через 3 суток после коррекции СДС ПФ наблюдается превосходящий в контроле рост лимфоцитов и макрофагов, а также снижение числа плазматических, деструктивно измененных клеток. Мозговые т

исследованных ЛУ в основном содержат плазматические клетки и макрофаги, число которых (при сравнении с контролем) наиболее близко к таковому в интактной группе наблюдения (табл. 3).

Таблица 3

Клеточный состав структурно-функциональных зон подколенных, поясничных и брыжеечных лимфатических узлов крыс через 3 суток после коррекции РПП СДС ($M \pm m$; $n = 30$; в %; $P \leq ,05$)

№ п/п	Экспериментальные серии	Модель + коррекция физ. раствором (контроль)			Модель + коррекция ПФ (опыт)		
	Группы исследов. лимфатических узлов Исследованные показатели	ПКЛУ	ПЛУ	БЛУ	ПКЛУ	ПЛУ	БЛУ
1. Герминативный центр вторичных лимфоидных узелков							
1	Большие лимфоциты	$2,85 \pm 0,27$	$2,69 \pm 0,20$	$3,60 \pm 0,40$	$4,33 \pm 0,56$	$5,80 \pm 0,11$	$3,90 \pm 0,25$
2	Средние лимфоциты	$8,71 \pm 0,32$	$7,62 \pm 0,43$	$5,90 \pm 0,30$	$10,20 \pm 0,69$	$12,80 \pm 0,80$	$5,83 \pm 0,40$
3	Малые лимфоциты	$27,10 \pm 2,0$	$22,73 \pm 1,10$	$22,50 \pm 0,11$	$35,40 \pm 0,21$	$27,70 \pm 1,20$	$26,50 \pm 0,50$
4	Макрофаги	$4,96 \pm 0,40$	$1,50 \pm 0,10$	$2,0 \pm 0,16$	$6,41 \pm 0,32$	$2,89 \pm 0,64$	$2,80 \pm 0,44$
5	Ретикулярные клетки	$0,93 \pm 0,03$	$1,90 \pm 0,70$	$1,90 \pm 0,20$	$1,68 \pm 0,09$	$2,70 \pm 0,10$	$1,96 \pm 0,16$
6	Деструктивно измененные клетки	$6,64 \pm 0,18$	$4,10 \pm 0,10$	$7,0 \pm 0,92$	$3,21 \pm 0,05$	$1,80 \pm 0,21$	$3,80 \pm 0,36$
2. Паракортикальная зона							
1	Большие лимфоциты	$0,39 \pm 0,10$	$0,40 \pm 0,31$	$0,89 \pm 0,90$	$0,69 \pm 0,50$	$0,56 \pm 0,80$	$2,0 \pm 0,44$
2	Средние лимфоциты	$0,70 \pm 0,012$	$2,50 \pm 0,17$	$1,24 \pm 0,12$	$0,80 \pm 0,035$	$3,40 \pm 0,18$	$2,40 \pm 0,27$
3	Малые лимфоциты	$56,3 \pm 0,50$	$27,0 \pm 1,40$	$53,30 \pm 0,71$	$59,7 \pm 0,61$	$39,40 \pm 1,77$	$60,30 \pm 0,30$
4	Макрофаги	$7,88 \pm 0,41$	$3,0 \pm 1,70$	$2,30 \pm 0,56$	$8,85 \pm 0,67$	$4,10 \pm 0,96$	$2,90 \pm 0,10$
5	Ретикулярные клетки	$0,93 \pm 0,07$	$1,80 \pm 0,45$	$0,80 \pm 0,28$	$1,0 \pm 0,02$	$3,0 \pm 0,31$	$0,97 \pm 0,18$
6	Деструктивно измененные клетки	$8,40 \pm 0,92$	$7,85 \pm 1,10$	$1,50 \pm 0,76$	$2,0 \pm 0,47$	$2,28 \pm 1,56$	$0,30 \pm 0,36$
3. Мозговые синусы							
1	Большие лимфоциты	$0,90 \pm 0,37$	$0,53 \pm 0,11$	$0,80 \pm 0,61$	$0,52 \pm 0,10$	$0,96 \pm 0,10$	$0,29 \pm 0,23$
2	Средние лимфоциты	$2,94 \pm 0,14$	$3,40 \pm 0,81$	$2,69 \pm 0,10$	$2,50 \pm 0,26$	$3,30 \pm 0,90$	$1,80 \pm 0,37$
3	Малые лимфоциты	$22,10 \pm 1,33$	$11,20 \pm 2,66$	$12,55 \pm 0,27$	$23,46 \pm 1,25$	$18,80 \pm 2,10$	$17,30 \pm 0,47$
4	Макрофаги	$22,03 \pm 1,20$	$5,0 \pm 1,0$	$20,10 \pm 0,23$	$23,51 \pm 1,15$	$6,60 \pm 1,81$	$22,40 \pm 0,50$
5	Ретикулярные клетки	$48,10 \pm 1,23$	$28,80 \pm 1,90$	$46,20 \pm 0,90$	$50,11 \pm 1,50$	$26,20 \pm 1,10$	$37,10 \pm 0,20$
6	Деструктивно измененные клетки	$0,90 \pm 0,28$	$2,60 \pm 0,67$	$1,90 \pm 0,28$	$0,42 \pm 0,17$	$0,60 \pm 0,65$	$1,0 \pm 0,18$
4. Мозговые т							
1	Зрелые плазматические клетки	$59,44 \pm 1,10$	$14,61 \pm 1,22$	$45,0 \pm 0,14$	$50,63 \pm 0,36$	$19,50 \pm 1,0$	$42,30 \pm 0,23$
2	Макрофаги	$10,59 \pm 0,61$	$10,0 \pm 0,20$	$0,86 \pm 0,02$	$15,36 \pm 0,75$	$15,80 \pm 0,59$	$2,80 \pm 0,03$

Примечание. $P \leq 0,05$ – по сравнению с контролем.

Таким образом, вышеизложенное позволяет сделать выводы:

– При экспериментальном моделировании РПП СДС тяжелой степени без коррекции через 3 суток в ПКЛУ, ПЛУ и БЛУ развиваются одностороннего характера, различной степени интенсивности морфологические изменения их структурно-функциональных зон с нарушением клеточного состава. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в ПКЛУ и ПЛУ.

– Через 3 суток после реперфузии и контрольной коррекции РПП СДС инфузией

физиологического раствора сохраняется значительное расширение краевых и мозговых синусов, истончение капсулы исследованных ЛУ, а в функциональных зонах большое количество деструктивно измененных клеток, что позволяет судить о малой эффективности проводимой инфузионной терапии.

– Через 3 суток после реперфузии и опытной коррекции РПП СДС инфузией перфторана происходит более выраженное, чем в контроле, восстановление структурно-функциональной организации как

регионарных от области компрессии, так и отдаленных от него ЛУ с значительным увеличением средних, малых лимфоцитов, макрофагов и снижением числа деструктивно измененных клеток. Из этого следует, что инфузия ПФ в РПП СДС способствует более полной реализации компенсаторно-приспособительных возможностей и активации процессов бласттрансформации в исследованных ЛУ.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 383 с.
2. Ардашева Е.И. Применение перфторана с целью профилактики и лечения компрессионной травмы мягких тканей конечностей (эксперим. исслед.): – дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 2002.
3. Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Частная анатомия лимфатической системы. – Новосибирск: Изд-во ИК и ЭЛ СО РАМН, 1995. – 362 с.
4. Мусселиус С.Г. Краш-синдром (этиология и патогенез) / С.Г. Мусселиус, А.В. Орлов // Фельдшер и акушерка. – 1990 – № 2 – С. 28–30.
5. Османова А.А. Динамика микроциркуляторного русла фиброзных мембран при компрессионной травме мягких тканей конечностей и коррекции инфузией. (эксперим. исслед.): дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2010.
6. Lowe K.C. Perfluorochemical oxygen carries and ishaemic tissues // Adv. Exp. Med. Biol. – 1990. – P. 257–266.
7. Michaelson M. Crush injury and crush syndrome // World J. Surg. – 1992. – Vol. 24, № 3. – P. 205–207.
8. Musselius S.G., Putinsev M.D., Enileev R.H. // Adviser Expert System in the Myorenal Syndrome: EDTA Congress, 20th. – Glasgow, 1993. – P. 78–93.
9. Riess J.G. Fluorocarbon emulsions as injectable oxygen carries // Rev. Fr. Transfus. Haemobiol. France. – 1992 – Vol. 35. – P. 391–404.
10. Riess J.G. Oxygen Carriers («Blood Substitutes») – Raison d’Etre, Chemistru, and Some Physiology // Chem Rev. – 2001. – Vol. 101. – P. 2797–2919.

References

1. Avtandilov G.G. *Medicinskaya morfometriya*. M.: Medicina, 1990. 383 p.
2. Ardasheva E.I. *Primenenie perflorana s celyu profilaktiki i lecheniya kompressionnoj travmy myagkix tkanej konechnostej (eksperim. issle-e)*: diss. ... kand. med. nauk. kemerovo, 2002.
3. Borodin Yu.I., Sapin M.R., Etingen L.E. *Chastnaya anatomiya limfaticheskoy sistemy* // novosibirsk, izd. ik i el so ramn, 1995, 362 p.
4. Musselius S.G. *Krash-sindrom (etiologiya i patogenez)* / S.G. Musselius, A.V. Orlov // feldsher i akusherka. 1990 no. 2 pp. 28 30.
5. Osmanova A.A. *Dinamika mikrocirkulyatornogo rusla fibroznyx membran pri kompressionnoj travme myagkix tkanej konechnostej i korrekcii infuziej. (eksperim. issled.)*: dis. ... kand. med. nauk. volgograd, 2010.
6. Lowe K.C. *Perfluorochemical oxygen carries and ishaemic tissues* // Adv. Exp. Med. Biol. 1990. pp. 257–266.
7. Michaelson M. *Crush injury and crush syndrome*. World J. Surg. 1992. Vol. 24, no. 3. pp. 205–207.
8. Musselius S.G., Putinsev M.D., Enileev R.H. // *Adviser Expert System in the Myorenal Syndrome: EDTA Congress*, 20th. Glasgow, 1993. pp. 78–93.
9. Riess J.G. *Fluorocarbon emulsions as injectable oxygen carries* // Rev. Fr. Transfus. Haemobiol. France. 1992. Vol. 35. pp. 391–404.
10. Riess J.G. *Oxygen Carriers («Blood Substitutes»)* Raison d’Etre, Chemistru, and Some Physiology // Chem Rev. 2001, Vol. 101, pp. 2797–2919.

Рецензенты:

Бакуев М.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Махачкала;

Ахмадулинов М.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК 616.8-009.832-053.5 (571.1/5)

**СИНДРОМЫ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БОЛЕЙ У ШКОЛЬНИКОВ СИБИРИ
С СИНКОПАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ****¹Эверт Л.С., ²Реушева С.В., ¹Зайцева О.И., ³Паничева Е.С.,
¹Терещенко С.Ю., ¹Горбачева Н.Н.**¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»СО РАМН, Красноярск, e-mail: imprn@imprn.ru;²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона»,Красноярск, e-mail: gkb20@mail.ru;³ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университетим. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, e-mail: rektorkgmu@rambler.ru

Цель исследования – изучение частоты встречаемости и структуры психосоматических синдромов рецидивирующих болей у школьников с синкопальными состояниями, проживающих в южных регионах Сибири (Красноярский край, Республика Хакасия). Объект исследования – учащиеся общеобразовательных школ 7–17 лет, мальчики и девочки ($n = 2253$). Основная группа – школьники с эпизодами синкопе в анамнезе ($n = 344$), группа сравнения – дети без синкопальных состояний ($n = 1909$). Методы исследования – скрининговое анкетирование по методу С.Ю. Терещенко (2010). Статистическая обработка проведена с использованием программного обеспечения «Statistica 5.5 for Windows». Качественные (бинарные) признаки представлены в виде процентной доли (P, %). Значимость различий в сравниваемых группах оценивалась по критерию χ^2 Пирсона. Результаты: частота событий синкопальных состояний составила 16,0% от всех обследованных детей. Синкопальные состояния у девочек (10,6%) в старшей возрастной группе (12–17 лет) являются преобладающими по сравнению с мальчиками (5,4%). Установлено, что для школьников с синкопе в сравнении с группой контроля в большей степени характерны рецидивирующие головные боли (51,7 и 31,8%, $p < 0,0001$), рецидивирующие боли в животе (53,9 и 27,9%, $p < 0,0001$), боли в спине (50,5 и 47,8%). Заключение: у детей с синкопальными состояниями преобладают рецидивирующие болевые синдромы (цефалгий, абдоминальной боли, болей в спине). Отличительной особенностью психосоматических болевых синдромов у детей с синкопальными состояниями является преобладание частых эпизодов боли различной локализации.

Ключевые слова: дети, синкопальные состояния, болевые синдромы**RECURRENT PAIN SYNDROMES IN SCHOOLCHILDREN SIBERIA
WITH SYNCOPAL STATES****¹Evert L.S., ²Reusheva S.V., ¹Zaytseva O.I., ³Panicheva E.S.,
¹Tereschenko S.Y., ¹Gorbacheva N.N.**¹Federal State Institution «Scientific-Research Institute of Medical Problems of the North», Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, e-mail: imprn@imprn.ru;²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 named I.S. Berzon, Krasnoyarsk, e-mail: gkb20@mail.ru;³State Educational Institution of Higher Professional Education «Krasnoyarsk State Medical University named Professor V.F. Voyno-Yasenetsky» Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: rektorkgmu@rambler.ru

The purpose of research – the study of the structure and the frequency of occurrence of psychosomatic syndromes of recurrent pain in schoolchildren with syncope, living in the southern regions of Siberia (Krasnoyarsk Territory, the Republic of Khakassia). Object of study – students of secondary schools 7–17, boys and girls ($n = 2153$). Main group – students with episodes of syncope history ($n = 344$), the comparison group – children without syncope ($n = 1909$). Research methods: The screening questionnaire method S.Y. Tereschenko (2010). Statistical processing has been done using the software «Statistica 5.5 for Windows». Qualitative (binary) characteristics are presented as a percentage (P, %). Significance of the differences in the two groups was assessed by Pearson. Results: The frequency of syncopal events was 16,0% of all children surveyed. Syncope in girls (10,6%) in the older age group (12–17 years) are predominant in comparison with boys (5,4%). Found that for students with syncope compared with the control group are more common recurrent headaches (51,7 and 31,8%, $p < 0,0001$), recurrent abdominal pain (53,9 and 27,9%, $p < 0,0001$), back pain (50,5 and 47,8%). Conclusion: in children with recurrent syncope dominated pain syndromes (cephalgia, abdominal pain, back pain). A distinctive feature of psychosomatic pain syndromes in children with syncope is the prevalence of frequent episodes of pain of different localization.

Keywords: children, syncope, pain syndromes

Психическое здоровье, по определению ВОЗ (1979), это определенный резерв сил человека, благодаря которому он может преодолевать неожиданные стрессы или

затруднения, возникающие в исключительных обстоятельствах [11]. В экстремальных условиях, превышающих индивидуальные физиологические возможности адаптации

человека, могут возникать обморочные (синкопальные) состояния.

Синкопальное состояние – это кратковременная потеря сознания и постурального тонуса с последующим полным их восстановлением, наступающая в результате транзиторной и диффузной мозговой гипоперфузии (ESC, 2009). Обмороки широко (30–40%) распространены в человеческой популяции [7]. Наличие синкопальных состояний, особенно возникающих неоднократно, существенно осложняет жизнь больного, влияя на ее качество и вызывая оправданную тревогу, как у самого пациента, так и у его близких. При этом многими исследователями отмечается высокая распространенность обмороков среди детей и подростков [8].

Высокая чувствительность детского организма к влиянию внешнесредовых факторов, резкое увеличение стрессовых воздействий на детей школьного возраста с одновременным снижением их адаптационных возможностей, изменяющаяся система общего среднего образования приводят к широкому распространению и постоянно-му росту психосоматических расстройств [5, 6, 14, 15], что в дальнейшем может привести к серьезным последствиям во взрослой жизни: трудностям социальной адаптации, асоциальному поведению и преступности, склонности к алкоголизации [9, 10]. В связи с этим изучение особенностей нарушений психосоматического статуса у школьников, в т.ч. с синкопальными состояниями, является чрезвычайно важной и актуальной проблемой в настоящее время, так как поможет выявить не только сами расстройства у данной категории детей, но и своевременно скорректировать эти нарушения и отклонения в поведении, чтобы в будущем у них не возникло трудностей социальной адаптации и дезориентации личности.

Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости и структуры психосоматических синдромов рецидивирующих болей у школьников с синкопальными состояниями, проживающих в южных регионах Сибири (Красноярский край, Республика Хакасия).

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были дети школьного возраста (7–17 лет), проживающие в южных регионах Сибири (Красноярский край, Республика Хакасия). Всего обследовано 2090 школьника (1024 мальчика и 1066 девочек). Основную группу составили 344 школьника с синкопальными состояниями, группу сравнения – 1809 детей аналогичного возраста без эпизодов синкопе в анамнезе. Сбор необходимой информации осуществлялся методом анкетирования. Для выявления психосоматических синдромов ис-

пользовалась скрининговая анкета, разработанная С.Ю. Терещенко.

Проведенные исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета ФГБУ «НИИМП» СО РАМН (протокол № 5 от 12.05.2014 г.), разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Анкетный опрос проводился после получения письменного информированного согласия на участие в исследовании родителей детей младше 15 лет или самих школьников в возрасте старше 15 лет.

Статистическая обработка проведена на персональном компьютере с применением программного обеспечения «Statistica 5.5 for Windows». Для сравнения частот бинарного признака в двух не связанных группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления частоты встречаемости синкопальных состояний в популяции сибирских школьников проведено анкетирование 2153 детей школьного возраста, из них 1024 мальчика и 1066 девочек. Синкопальные состояния в анамнезе имели место у 344 из 2153 обследованных, что составило 16,0%. Синкопе чаще регистрировались в старшей возрастной группе 12–17 лет (17,0%), чем в младшей 7–11 лет (3,9%), в 2 раза чаще у девочек (10,6%) в сравнении с мальчиками (5,4%).

Важной задачей наших исследований было изучение ассоциации синкопальных состояний с наличием у детей психосоматических болевых синдромов: рецидивирующей головной и абдоминальной боли, а также дорсалгий (болей в спине – в шее, в грудном и поясничном отделах позвоночника). Психосоматические синдромы (заболевания) – группа болезненных состояний, появляющихся в результате взаимодействия психических и физиологических факторов, в настоящее время являются важной медико-социальной проблемой [2, 6]. По мнению С.Ю. Терещенко (2013), психосоматическими можно считать заболевания, при которых:

1) отсутствуют доказанные органические (анатомические), метаболические, воспалительные или травматические изменения, которые являются причиной появления симптомов;

2) доказанной является большая частота психологических проблем и/или пограничных психических расстройств (генерализованного тревожного расстройства, депрессивного расстройства и др.);

3) доказанной является эффективность техник когнитивно-поведенческой психотерапии и/или психотропной фармакотерапии.

Головная боль (*cephalalgia*) – распространенный симптом разнообразных заболеваний и патологических состояний, ощущение боли в области черепа [13]. Боль может быть вызвана механическим, химическим или термическим воздействием на чувствительные рецепторы, имеющиеся в мягких тканях головы – коже, мышцах, в стенках поверхностных артерий головы, твердой мозговой оболочке, в сосудах основания мозга. Один из типовых механизмов развития хронических головных болей связан с нарушением сосудистой регуляции. Рецидивирующая головная боль у детей и подростков – одна из наиболее частых жалоб, с которой больные обращаются к врачам различных специальностей. Наиболее распространенными в структуре первичной головной боли у детей являются два вида: мигрень (с аурой и без ауры) – 38 % и головная боль напряжения (эпизодическая и хроническая) – 54 % [3, 4].

Анализ частоты головной боли за последний год у обследованных нами школьников показал, что доля детей, не страдающих рецидивирующими цефалгиями, была значительно больше (21,5 %) у школьников без синкопе, чем в группе с синкопальными состояниями (9,7 %, $p < 0,0001$). Редкими (реже 10 раз в год) были случаи головной боли у половины обследованных школьников, однако и в этом случае контингент таких детей был больше в группе без синкопальных эпизодов – соответственно 57,2 и 50,4 % ($p = 0,0208$). В то же время численность детей с частотой головной боли, превышающей 10 раз в год, была значительно выше среди обследованных с синкопальными состояниями – 39,8 и 21,3 % ($p < 0,0001$).

Головная боль напряжения (ГБН) – наиболее распространенный вид головной боли. Ее происхождение связано с наследственной предрасположенностью, вегетативной дисфункцией, психологическими особенностями личности (тревожность), депрессивными включениями, хроническим стрессом (психозмоциональный, физический) [3, 4]. Согласно международной классификации головных болей выделяют эпизодическую и хроническую головную боль напряжения [3, 4]. Нередко данный вид цефалгии сопровождается психоэмоциональными расстройствами. В отличие от мигрени, интенсивность приступа головной боли напряжения легкая или умеренная, характер – давящий (не пульсирующий), локализация – преимущественно двусторонняя, боль не усиливается при физической нагрузке. Голов-

ная боль напряжения не сопровождается тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией и, как правило, в момент приступа не нарушает трудоспособности больных. Эпизодическая головная боль напряжения носит приступообразный характер, боль возникает в разное время суток, чаще к вечеру, длительность приступа варьирует от 30 мин до 7 дней. На протяжении этого времени боль ощущается постоянно, с ней больной просыпается и засыпает, но никогда не пробуждается по ночам.

Проведенный нами анализ частоты эпизодов цефалгии у детей в течение последних трех месяцев продемонстрировал, что подавляющее большинство (71,3 %) школьников без синкопе характеризовались редкими эпизодическими головными болями (≤ 1 раза в месяц) в сравнении с аналогичной группой детей, страдающих синкопальными состояниями (52,4 %, $p < 0,0001$). Частая эпизодическая головная боль (1–15 дней в месяц) регистрировалась в большем проценте случаев среди детей с синкопе (36,6 %) в сравнении с группой без синкопе (25,6 %, $p < 0,0001$). Частота эпизодов головной боли, превышающая 15 дней в месяц, позволяла верифицировать у детей наличие хронической головной боли напряжения. Таких детей было больше в основной группе (11,0 %) и значительно меньше – в группе сравнения (3,1 %, $p < 0,0001$).

Другим синдромом, относящимся к психосоматическим расстройствам, является синдром рецидивирующей боли в животе (РБЖ). Боли в животе случаются в любом возрасте и приносят немало неприятностей всем членам семьи. В подавляющем большинстве случаев не удается выявить какую-либо органическую причину болей. Нередко они вызваны переживаниями, стрессами либо иными психологическими факторами. Чаще такие боли являются редкими, кратковременными, слабой или средней интенсивности, проходящими самостоятельно или после простого изменения диеты, симптоматического использования спазмолитиков, ферментных и антисекреторных препаратов. Однако есть категория пациентов, у которых повторная абдоминальная боль превышает некий порог «нормальных, естественных» проявлений по частоте и интенсивности субъективных ощущений и является причиной особого беспокойства ребенка и/или его родителей [12]. Согласно предложенным J. Apley и N. Naish критериям, под синдромом РБЖ следует понимать «3 и более эпизодов абдоминальной боли за последние 3 и более месяцев, нарушающих повседневную активность ребенка». Достаточно часто боль в животе острого характера является признаком

неорганических (психогенных, функциональных) расстройств желудочно-кишечного тракта [12].

По данным нашего исследования, у 31,1% обследованных школьников боли в животе отвечали критериям синдрома РБЖ. Значительно большей частотой рецидивирующих болей в животе отличались школьники с синкопе (53,9%) в сравнении с группой детей без синкопальных состояний (27,9%, $p < 0,0001$). Число детей, которых не беспокоили абдоминальные боли, было значительно больше среди обследованных, не имевших эпизодов синкопе в анамнезе (38,4%), и меньше – в группе с синкопальными состояниями (24,1%, $p < 0,0001$). Частота РБЖ 1–2 раза в месяц встречалась чаще у школьников с синкопе, чем без синкопе – соответственно 60,6 и 53,1% ($p = 0,0108$). Частые боли в животе (чаще 2-х раз в месяц) в большей степени были характерны для детей с синкопальными состояниями (15,3%), чем для детей без синкопе (8,5%, $p = 0,0001$). Рецидивирующие абдоминальные боли в 1,7 раза чаще беспокоили девочек, чем мальчиков. В большей степени РБЖ были характерны для старшей возрастной группы.

Еще одним представителем рецидивирующих болевых синдромов, изучавшихся нами, были дорсалгии. Дорсалгия – это боль в спине, независимо от происхождения, характера, сопутствующих симптомов и точной локализации болевого синдрома. В зависимости от локализации, принято выделять три основных вида боли в спине – цервикалгия, торакалгия и люмбалгия. В ряде случаев выделяют комбинированные типы боли, например, цервиго-торакалгия или цервиго-дорсалгия. Все типы болей в спине можно разделить на две большие категории – боль вертеброгенного происхождения (причина боли – патология позвоночника) и боль, истинная причина которой лежит за пределами позвоночного столба, или невертеброгенная дорсалгия (психогенная, миофасциальный синдром, миозит) [1]. Боль, как правило, возникает на фоне физической нагрузки, после резкого движения (наклон туловища, головы, поворот) или переохлаждения. Интенсивность боли варьирует в пределах от умеренной до крайне сильной. Боль в грудном отделе часто усиливается при чихании, глубоком вдохе, кашле.

В нашем исследовании боли в спине, как редкие, периодические, так и частые, регистрировались чаще у школьников с синкопальными состояниями в сравнении с детьми без эпизодов синкопе в анамнезе. Так, частота редких болей в спине состав-

ляла 50,0% у детей с синкопе и 42,2% – без синкопе ($p = 0,0079$), частые боли в спине отмечались у 22,5 и 10,0% детей соответствующих групп ($p < 0,0001$). В структуре болевого синдрома у обследованных школьников преобладающей локализацией были боли в шейном отделе позвоночника, общая частота встречаемости которых составила 22,4%, второе ранговое место занимали боли в поясничном отделе (18,4%), и у меньшего числа обследованных боли локализовались в грудном отделе позвоночника (9,1%). Небольшая часть (0,6%) школьников отметила сочетание болевых ощущений в различных отделах спины, а 49,5% обследованных детей боли в спине никогда не беспокоили.

Сравнительный анализ частоты цервикалгий (боли в области шеи) позволил выявить более частую встречаемость данной локализации боли у школьников, страдающих синкопальными состояниями (35,1%) в сравнении с детьми без синкопе в анамнезе (24,5%, $p < 0,0001$). В целом чаще отмечались боли в шее у девочек (29,6%) в сравнении с мальчиками (22,7%, $p = 0,0006$). Частота встречаемости болей в грудном отделе позвоночника была сопоставимой у детей с синкопе и без них – соответственно 13,2 и 11,3% ($p = 0,3347$), вместе с тем дети с синкопальными состояниями отличались более частой встречаемостью болей в поясничном отделе позвоночника (36,0%), величина аналогичного показателя в группе сравнения составляла 19,9% ($p < 0,0001$).

Проведенные нами исследования позволили установить общую частоту встречаемости эпизодов синкопе у школьников, проживающих в южных регионах Сибири, составившую 16,0% обследованной популяции. Синкопальные состояния чаще регистрируются в возрастной группе 12–17 лет, чем у детей 7–11 лет, в 2 раза чаще – у девочек в сравнении с мальчиками. Результаты нашей работы продемонстрировали факт наличия большего числа детей с рецидивирующими болевыми синдромами (головной и абдоминальной боли, болей в спине) среди школьников, страдающих синкопальными состояниями. Синкопальные состояния у школьников Сибири в большей степени ассоциированы с наличием рецидивирующих головных болей, рецидивирующих болей в животе, болей в спине. Как редкие, так и частые эпизоды болей различной локализации более характерны для детей, имеющих в анамнезе синкопальные эпизоды.

Выявленные особенности частоты встречаемости и структуры психосоматических рецидивирующих болевых синдромов у школьников с синкопальными со-

стояниями свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы, поскольку эти состояния отличаются упорством в течении и сопряжены с нарастающим страданием ребенка, часто выбивающим его из повседневной жизни, и изменениями его психологического статуса – вплоть до социальной дезадаптации. Вследствие противоречивых сведений о причинах и механизмах развития психосоматических функциональных заболеваний и синдромов по настоящее время отсутствуют четко обозначенные стандарты диагностики и лечения таких пациентов, что приводит к назначению большого количества лабораторных и инструментальных исследований, значительная часть которых оказывается слабо информативной. Учитывая эти данные, можно считать одной из технологий выявления данного вида патологии проведение массовых скрининговых обследований детского населения с использованием специально разработанных скрининговых опросников. Создание идеологически единой и функционально завершенной службы медицинской помощи детям с психосоматическими функциональными заболеваниями и синдромами, с разработкой стандартов и протоколов ведения таких пациентов, безусловно, жизненно необходимо в настоящее время.

Список литературы

1. Бороздун С.В., Паничева Е.С., Боброва Е.И., Кузнецов В.С., Эверт Л.С., Артюхова Т.Ю. Современные направления в исследовании этиопатогенеза идиопатического сколиоза у детей // Якут. мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 10–14.
2. Брызгунов И.П. // Психосоматика у детей. – М.: Психотерапия; 2009. – 480 с.
3. Васильева Л.В., Эверт Л.С., Макарова М.В., Катусhenko О.Г. Факторы, провоцирующие развитие первичной головной боли у детей // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2011. – № 8. – С. 19–20.
4. Васильева Л.В., Эверт Л.С., Макарова М.В., Маслова М.Ю. Характеристика различных видов головной боли у детей с синдромом вегетативной дисфункции // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2012. – № 1. – С. 24–26.
5. Зайцева О.И., Деревцова С.Н., Эверт Л.С., Пуликов А.С., Москаленко О.Л. Вариации психовегетативного статуса и адаптационные возможности школьников, проживающих в различных регионах Сибири // Вестн. новых мед. технол. – 2012. – № 2. – С. 139–141.
6. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей. – СПб.: Специальная литература; 2000.
7. Лыткин В.А., Эверт Л.С. Вазовагальные и ортостатические обмороки у детей и подростков // Сиб. мед. обозр. – 2011. – № 1. – С. 106–109.
8. Лыткин В.А., Эверт Л.С., Прахин Е.И. Качество жизни детей и подростков с вазовагальными синкопе // Психосоциальные факторы и внутренние болезни: состояние и перспективы: матер. Всерос. конгр. с междунар. участием (Новосибирск, 12–13 мая 2011 г.). // Сиб. мед. журн. (Томск), 2011 (Приложение 1). – Т. 26. – С. 154–155.
9. Макарова М.В., Потупчик Т.В., Прахин Е.И., Эверт Л.С., Бакшеева С.С. Прогнозирование типа адаптации детей в условиях интенсификации учебного процесса // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2012. – Т. 109 (2). – С. 46–48.
10. Потупчик Т.В., Макарова М.В., Прахин Е.И., Эверт Л.С., Бакшеева С.С. Критерии оценки адаптации детей к высоким учебным нагрузкам // Гиг. и санитар. – 2011. – № 6. – С. 41–44.
11. Семенова Н.Б., Мартынова Т.Ф. Возможности использования теста Р. Гудмана для оценки психического здоровья детей и подростков республики Саха (Якутия) // Якут. мед. журн. – 2012. – № 2 (38). – С. 67–69.
12. Терещенко С.Ю., Прахин Е.И., Кашеева М.В., Горбачева Н.Н. Рецидивирующая боль в животе у детей школьного возраста: распространенность и структура жалоб в соответствии с критериями ROME III // Вопр. дет. диетол. – 2008. – № 6 (3). – С. 27–32.
13. Эверт Л.С., Васильева Л.В., Терещенко С.Ю., Маслова М.Ю., Шаргородская Т.В. Церебральный кровоток при первичной головной боли у детей // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 5 (81). – С. 124–128.
14. Эверт Л.С., Зайцева О.И., Петрова И.А., Паничева Е.С., Боброва Е.И. Показатели психоэмоционального статуса в оценке адаптации детей северян к новым климатогеографическим условиям проживания // Вестн. новых мед. технол. – 2013. – № 2. – С. 64–69.
15. Эверт Л.С., Макарова М.В., Маслова М.Ю. Вариабельность сердечного ритма у младших школьников с различным уровнем адаптации к высоким учебным нагрузкам // Сиб. мед. обозр. – 2009. – № 4 (58). – С. 32–35.

References

1. Borozdun S.V., Panicheva E.S., Bobrova E.I., Kuznetsov V.S., Evert L.S., Artyukhova T.Yu. *Jakut. Med. Journal*, 2011, no. 3, pp. 10–14.
2. Bryazgunov I.P. *Psychosomatics in children*, M.: Psychotherapy, 2009, 480 p.
3. Vasil'eva L.V., Evert L.S., Makarova M.V., Katushenko O.G. *Sib. Med. Journal (Irkutsk)*, 2011, no. 8, pp. 19–20.
4. Vasil'eva L.V., Evert L.S., Makarova M.V., Maslova M.Yu. *Sib. Med. Journal (Irkutsk)*, 2012, no. 1, pp. 24–26.
5. Zaytseva O.I., Derevtsova S.N., Evert L.S., Pulikov A.S., Moskalenko O.L. *Vestn. new med. Tehnol.*, 2012, no. 2, pp. 139–141.
6. Isaev D.N. *Psychosomatic disorders in children*. SPb.: Special literature, 2000.
7. Lytkin V.A., Evert L.S. *Sib. Med. Surveyed*, 2011, no. 1, pp. 106–109.
8. Lytkin V.A., Evert L.S., Prakhin E.I. Quality of life of children and adolescents with vasovagal syncope: Mater. Vseross. Congre. with international participation «Psychosocial factors and internal medicine: Status and Prospects» (Novosibirsk, 12–13 May 2011). // *Sib. Med. Journal (Tomsk)*, 2011 (Append. 1). T. 26. pp. 154–155.
9. Makarova M.V., Potupchik T.V., Prakhin E.I., Evert L.S., Baksheeva S.S. *Sib. Med. Journal (Irkutsk)*, 2012, Vol. 109, no. 2, pp. 46–48.
10. Potupchik T.V., Makarova M.V., Prakhin E.I., Evert L.S., Baksheeva S.S. *Gig. and nurse*, 2011, no. 6, pp. 41–44.
11. Semenova N.B., Martynova T.F. *Jakut. Med. Journal*, 2012, Vol. 38, no. 2, pp. 67–69.
12. Tereschenko S.Ju., Prakhin E.I., Kascheeva M.V., Gorbacheva N.N. *Issues of child nutrition*, 2008, Vol. 6, no. 3, pp. 27–32.
13. Evert L.S., Vasil'eva L.V., Tereschenko S.Ju., Maslova M.Ju., Shargorodskaya T.V. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2011, Vol. 81, No. 5, pp. 124–128.
14. Evert L.S., Zaytseva O.I., Petrova I.A., Panicheva E.S., Bobrova E.I. *Herald of new medical technologies*, 2013, no. 2, pp. 64–69.
15. Evert L.S., Makarova M.V., Maslova M.Ju. *Siberian State Medical Review*, 2009, Vol. 58, no. 4, pp. 32–35.

Рецензенты:

Семенова Н.Б., д.м.н., зав. лабораторией психического здоровья и социальной адаптации, ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН, г. Красноярск;
Поливанова Т.В., д.м.н., зав. лабораторией патологии пищеварительной системы у детей, ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН, г. Красноярск.
Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК 614.2:616-082-084(1-22)(470+571)»312»(048.8)

ПРОБЛЕМА ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЯ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОГО РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА

Юрова И.Ю., Андриянова Е.А., Федорова Л.М., Масляков В.В.

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: innessa2010@gmail.com*

В статье представлен анализ медико-социальных проблем, возникающих в связи с формированием здоровьесберегающего поведения сельского населения, как одной из наиболее уязвимых социальных групп. Постановка вопроса во многом определяется устойчивой тенденцией к снижению уровня здоровья жителей села в отличие от городских жителей и немногочисленными исследованиями этой проблемы в научной литературе. На основании данных современных отечественных исследований, посвященных изучению здоровьесбережения сельских жителей, выделены такие важные барьеры, как сложные условия труда, доступность медицинской помощи, а также недоверие к медицине и консерватизм данной группы населения. Определены основные векторы развития здоровьесбережения, к которым относятся восстановительная и профилактическая медицина, внедрение системы телемедицины, создание школ здоровья.

Ключевые слова: здоровьесбережение, сельское население, сельская медицина, охрана здоровья

THE PROBLEM OF HEALTH SAVING AMONG RURAL POPULATION OF MODERN RUSSIAN SOCIETY

Yurova I.Y., Andriyanova E.A., Fyodorova L.M., Maslyakov V.V.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: innessa2010@gmail.com

The article analyses the main problems of health saving behavior of rural population which is considered to be one of the most vulnerable social groups. The question arises due to the negative tendency towards decreasing health level among rural population in comparison with the urban citizens and due to the few studies in this scientific area. According to the latest domestic studies devoted to health saving barriers some important aspects have been found out. They are poor working conditions, availability of medical aid, medicine discredit and conservatism of the mentioned social group. The basic vectors of health saving development have been identified; they are: recovery and prophylactic medicine, system of telecommunicative medicine and organization of health societies.

Keywords: health saving, rural population, rural medicine, health protection

Проблема повышения уровня здоровья и качества жизни сельского населения является одной из важнейших задач государства на данный момент. В России с 2006 г. реализуется приоритетный национальный проект, направленный в том числе и на решение данной проблемы. Как показывают современные отечественные исследования, качество здоровья сельского населения достаточно сильно отстает от городского и отличается устойчивой тенденцией к ухудшению. Однако сохранение здоровья людей, проживающих в сельских районах, до сих пор не является предметом специальных исследований, несмотря на то, что в сельской местности по данным последней переписи населения 2002 г. проживает более 38,3 млн граждан, в том числе 22 млн трудоспособных жителей РФ. Многие исследователи признают, что наиболее уязвимой группой населения является сельское, поскольку оно отличается множеством специфических особенностей. Сельская территория является важнейшим ресурсом жизнеобеспечения (производство продовольствия), жизнедеятельности (условия и качество жизни в сельской местности), жизнеустройства (степень освоенности среды обитания)

и воспроизводства населения, национальной культуры и менталитета.

В течение последних десятилетий и по сегодняшний день достаточно серьезной остается проблема со здоровьем и системой охраны здоровья сельского населения в связи с существующими демографическими, экономическими, территориальными, культурными, медицинскими и организационно-управленческими условиями жизни в сельской местности. Одним из наиболее важных вопросов, рассматриваемых в отечественной литературе, является организация медицинской помощи сельскому населению. Тем не менее, как отмечают В.Б. Филатов и К.Ю. Лакунин, до сих пор нет четкого юридического определения понятий «сельское здравоохранение» и «сельское учреждение здравоохранения», что порождает проблему трактовки данных понятий и их использования в современном российском законодательстве [6].

Исследования, связанные с различиями в состоянии здоровья сельского населения и городского, начали проводиться с конца XIX века в Западной Европе, и их результаты убедительно свидетельствуют о худших показателях как физического, так

и психического здоровья сельского населения [1, 3, 7]. Сложившаяся ситуация может быть объяснена с нескольких позиций.

Во-первых, для сельской местности характерны более сложные и неблагоприятные условия труда и быта по сравнению с городом. Трудовая деятельность на селе часто связана с минимальной защищенностью от воздействия неблагоприятных факторов. В сельских поселениях часто отсутствуют водопровод, канализация, система сбора и удаления мусора.

Во-вторых, в сельской местности осложнен доступ к квалифицированной медицинской помощи в силу географической удаленности и зачастую высокой стоимости медицинских услуг.

В-третьих, сельское население отличается консервативностью взглядов и традиционализмом жизненного уклада, что, в свою очередь, порождает:

- недоверие к официальной медицине, самолечение и обращение к «народным средствам», которым отдается предпочтение;
- некоторые патологические состояния не воспринимаются как болезни, а интерпретируются через призму бытовых представлений;
- стремление скрыть некоторые заболевания, в частности психические болезни, из-за боязни осуждения или непонимания;
- жесткая ориентация на групповые нормы, санкционирующие повреждающее здоровье девиантное поведение (например, алкоголизация).

Важнейшей проблемой сельского здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах является доступность медицинской помощи. Во многих странах, где процент сельского населения гораздо выше городского, основные медицинские ресурсы доступны главным образом в больших и малых городах. Основные проблемы, с которыми сталкивается большинство государств, – это нехватка врачей и младших медицинских работников в сельских районах, лекарственных препаратов и медицинского оборудования, трудности с транспортом и средствами связи. Уровень жизни сельского населения во многих странах ниже уровня жизни городского населения, что коррелирует с низкими показателями здоровья и производительности труда на селе.

Наряду с данной тенденцией, критическими являются проблемы народонаселения и состояния окружающей среды. Согласно ряду исследований, около одного миллиарда человек в мире дышат загрязненным воздухом, страдают от нехватки чистой питьевой воды, не имеют централизованного отвода сточных вод, специально отведенных мест

для хранения и утилизации бытовых отходов и т.д. [10]. Большая часть сельского населения уезжает из сельской местности в города. И это не трудовая миграция. Как отмечают эксперты, возможно, скоро все сельское население переедет на постоянное место жительства в города. С точки зрения М.К. Раджакумара, бывшего президента ассоциации семейных врачей (WONCA), для человека сельская местность является более благоприятной средой обитания, в то время как города представляют собой «неестественное» явление. В истории человечества городская среда появилась гораздо позже сельской, что, возможно, объясняет, почему жители городов чувствуют себя как «дома» в сельской местности.

Такой социально-экономический фактор как низкий уровень жизни играет первостепенную роль в оценке жизнедеятельности сельского населения, что определило увеличение внимания к этим вопросам, но не к решению проблем охраны здоровья на селе. Тем не менее медицинские исследования последних лет доказывают, что хорошее здоровье напрямую связано с уровнем жизни, с чувством благополучия, с повышением социального статуса и экономической производительности труда [11].

Низкий уровень здоровья связан не только с низким экономическим положением индивида. В целом рост смертности среди сельского населения носит более негативный характер, чем в городах [5]. Как правило, работники, занятые в сельском хозяйстве, получают гораздо более серьезные и тяжелые производственные заболевания. Более того, среди «болезней» села следует отметить алкоголизм и табакокурение, а также иную, по сравнению с городом, культуру и рацион питания. Изменения в экономике страны негативным образом отражаются на сельском населении, что становится причиной стресса. Однако возможности решения вопросов психического здоровья сельское население не имеет [2].

С другой стороны, четкое представление о поведенческих нормах и распределение социальных ролей в сельских общинах, основанное на давних традициях и конкретных религиозных практиках, определяет самодостаточность, самостоятельность и независимость жителей сельской местности. Приоритет отдается физическому труду, выполнению основных трудовых обязанностей, в то время как здоровью отводится незначительная роль, что во многом объясняется мировоззрением сельского жителя, для которого обращение за медицинской помощью часто воспринимается как крайнее средство.

Изменение уровня здоровья сельского населения в конце XX – начале XXI века имеет ярко выраженную негативную тенденцию, и поэтому проблема охраны и улучшения состояния здоровья сельского населения является приоритетной в сфере социально-экономической политики государства. В рамках данного направления особое значение приобретают медико-демографические показатели здоровья сельского населения, организация медицинской помощи, различные профилактические меры [4].

В исследовании Н.В. Яковлевой здоровьесберегающее поведение через призму социально-психологического подхода рассматривается в трех аспектах: «как акт принятия решения, стадийный процесс и деятельность» [9]. Изучая здоровьесбережение как акт принятия решения, автор описывает две модели поведения субъекта: во-первых, как результат интеграции индивидуальных когний субъекта, связанных со здоровьем (воспринимаемый риск, представление о серьезности проблемы, возможные выгоды и препятствия на пути принятия данного образца поведения); во-вторых, как оценка самоэффективности (личная стоимость отказа от неадаптивного поведения). Подобные одномерные паттерны принятия решения в рамках когнитивно ориентированной модели здоровья, по мнению автора, работают при анализе простых форм социального поведения.

Одним из наиболее важных направлений здоровьесбережения является мониторинг здоровья сельского населения. Современные исследования, связанные с изучением и оценкой здоровья, включают два направления. Первое направление – это оценка состояния здоровья населения на основании медико-социальных и демографических показателей рождаемости, заболеваемости, смертности, уровня физического развития и средней продолжительности жизни. Второе направление – самооценка населением своего собственного здоровья и самочувствия, удовлетворенность условиями и качеством жизни, желание вести здоровый образ жизни.

В научной литературе обычно выделяют индивидуальное здоровье человека и общественное (популяционное) здоровье, или здоровье населения. Индивидуальное здоровье измеряется применительно к каждому человеку. Факторы индивидуального здоровья находятся в органической взаимосвязи с причинами, определяющими популяционное здоровье.

Основополагающие факторы, которые непосредственным образом влияют на состояние здоровья человека, – это возраст, условия, уровень и образ жизни, наличие

и состав семьи, число детей, уровень образования, наличие работы, уровень благосостояния, жилищные условия, компоненты социального капитала, а именно доверие к властям, плотность членства в общественных организациях, масштабы социальных сетей (общение с родственниками, друзьями, соседями). Здоровье населения рассматривается большинством исследователей как понятие статистическое и достаточно полно характеризуется комплексом демографических показателей, которые находятся в определенной зависимости от условий существования: характера окружающей среды, условий труда, его интенсивности, продолжительности рабочего дня, величины реальной заработной платы, обеспеченности продуктами питания, одеждой и жильем, санитарным состоянием территории, уровнем развития здравоохранения [3, 6, 8].

Природно-климатические факторы, влияющие на здоровье человека и населения, заслуживают отдельного внимания, поскольку на качественное состояние человека они также оказывают большое влияние. Оценка влияния климата на все стороны жизнедеятельности человека (хозяйственную, бытовую, рекреационную) предусматривает выявление качества этого ресурса, его объема и территориальных различий, эффективности воздействия климата на здоровье человека и производство.

Для оценки здоровья населения чаще всего используются медико-социальные показатели: уровень смертности, рождаемости, количество заболеваний, продолжительность жизни; самооценка населением своего самочувствия, удовлетворенность своим состоянием, желание трудиться и, наряду с этим – выполнение правил здорового образа жизни. Важнейшие факторы, влияющие на индивидуальное здоровье и здоровье населения: социально-экономические (уровень доходов, безработица, обеспеченность жильем, организация медицинского обслуживания и многие другие) и экологические (качество воды, химический состав почвы, региональные особенности распространения инфекционных заболеваний и др.).

Одним из главных направлений здоровьесберегающей политики государства в отношении сельского населения является развитие восстановительной медицины. Восстановительная медицина развивается в рамках практической медицины и медицинской науки как новое перспективное направление, сформировавшееся в XXI веке в Российской Федерации. Данное направление решает два основных вопроса – оздоровление лиц из групп риска и реабилитация больных с распростра-

ненными заболеваниями. В настоящее время оба эти направления в большей степени реализуются в уже давно функционирующем, эффективном направлении системы оказания санаторно-курортной помощи населению.

Направление, которое считается перспективным для сельского здравоохранения – это развитие системы телемедицины, которая позволяет осуществлять информационно-телекоммуникационную связь и консультативную помощь врачам, работающим в сельской местности. В будущем планируется к внедрению автоматизированная система, благодаря которой сельские жители могут самостоятельно использовать разработанные технологии самооценки состояния и резервов здоровья, технологии выявления лиц из групп риска и рекомендации по здоровьесбережению.

Другим стратегическим вектором развития здоровьесберегательных технологий в сельской местности является создание на базе центральных районных больниц отделений восстановительного лечения и обеспечение их соответствующей техникой и технологиями. В данном случае можно говорить о развитии системы восстановительного лечения после травм, операций, острых состояний, непосредственно после интенсивного лечения. Эффективность подобного направления не вызывает сомнений и оценивается как достаточно высокая.

В рамках развития сельского здравоохранения важной технологией здоровьесбережения является создание автоматизированных средств поддержки в составе автоматизированных рабочих мест профилактической и реабилитационной работы врачей общей практики, работающих на селе, внедрение в практику работы сельских врачей технологий восстановительной медицины.

Страсбургская конференция 1990 г. решением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Европейского экономического сообщества (ЕЭС) одобрила создание так называемых «школ здоровья» для реализации, разработанной в середине 1980-х годов новой, более расширенной, модели здоровьесбережения [11]. Школа здоровья – это медицинская профилактическая технология, основанная на совокупности индивидуального и группового воздействия на пациентов и направленная на повышение уровня их знаний, информированности и практических навыков по рациональному лечению того или иного заболевания, повышение приверженности пациентов к лечению для профилактики

осложнений заболевания, улучшения прогноза и повышения качества жизни. Традиционно используются термины «Школа артериальной гипертонии», «Школа диабета», «Школа бронхиальной астмы» и другие. Данное направление в рамках формирования государственной политики здоровьесбережения является наиболее актуальным, поскольку задействует как административные ресурсы системы здравоохранения, так и личные ресурсы самого сельского населения для достижения более высокого уровня общественного здоровья.

В целом необходимо отметить, что исследования здоровьесбережения сельского населения на сегодняшний день, несмотря на важность данного направления, носят фрагментарный характер и часто касаются отдельных регионов или обращаются к демографическим и медико-социальным показателям, которые не носят репрезентативного характера в отношении стратегий здоровьесбережения сельского населения.

Список литературы

1. Великий П.П. Российское село в условиях новых вызовов // Социологические исследования. – 2007. – № 7. – С. 60–66.
2. Величковский Б.Т. Социальный стресс, трудовая мотивация и здоровье // Здравоохранение Российской Федерации. – 2006. – № 2. – С. 8–17.
3. Евсюков А.А., Шарафутдинова Н.Х., Калининская А.А., Медико-демографические показатели здоровья сельского населения в Республике Башкортостан. – Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 2010. – 182 с.
4. Измеров Н.Ф. О проблемах охраны здоровья сельских жителей // Аналитический вестник Совета Федерации ФС РФ. – 2009. – № 3 (370). – С. 20–24.
5. Кудрявцев А.А., Воробьев М.В. Особенности смертности сельского населения в республике Башкортостан // Электронный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2011 (17). – № 1. [Электронный ресурс] URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/265/30/lang,ru/> (дата обращения: 12.03.2014).
6. Лакунин К.Ю., Филатов В.Б. К вопросу о термине «сельское здравоохранение» // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – № 5. – С. 44–45.
7. Пациорковский В.В. Сельская Россия: проблемы и перспективы // Социологические исследования. – 2007. – № 1. – С. 90–99.
8. Чернышкова Е.В. Конструирование социального отношения к здоровью в позднем возрасте: ретроспективный анализ // Вестник Тамбовского университета. – Серия: Гуманитарные науки. – Тамбов, 2008. – Вып. 10 (66). – С. 181–186.
9. Яковлева Н.В. Здоровьесберегающее поведение человека: социально-психологический дискурс // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие: сетевой журнал. – 2013. – № 1. – С. 70–79.
10. Boule A. Rural Health Care and Rural Poverty – inextricably linked // Health Systems Trust Dept. of Health. – 1997. – Issue 28. – P. 6–7.
11. World Health Organization. Global Forum for Health Research. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/oral_health/events/gf8/en/ (дата обращения: 21.10.2013).

References

1. Velikiy P.P. *Rossiyskoye selo v usloviyakh novykh vyzovov* (Challenge of Russian village nowadays), *Sotsiologicheskie issledovaniya* (Sociological Studies), 2007, no. 7, pp. 60–66.
2. Velichkovskiy B.T. *Sotsialniy stres, trudovaya motivatsiya i zdorovye* (Social stress, motivation and health), *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*, 2006, no. 2, pp. 8–17.
3. Evsyukov A.A., Sharafutdinova N.Kh., Kalininskaya A.A. *Mediko-demograficheskie pokazateli zdorovya selskogo naseleniya v Respublike Bashkortostan* (Medico-demographical data on health level of rural population in Republic of Bashkortostan), Ufa: Zdravookhranenie Bashkortostana, 2010. 182 p.
4. Izmerov N.F. *O problemakh okhrany zdorovya selskikh zhiteley* (On the health problems among rural population), *Analiticheskiy vestnik Soveta Federatsii FS RF*, 2009, no. 3 (370), pp. 20–24.
5. Kudryavtsev A.A., Vorobyev M.V. *Osobennosti smernosti selskogo naseleniya v Respublike Bashkortostan* (Features of mortality rate in rural population of Republic of Bashkortostan), *Journal of Computer – Social aspects of population health*, 2011(17), no. 1, available at www.vestnik.mednet.ru/content/view/265/30/lang,ru.
6. Lakunin K.Yu., Filatov V.B. *K voprosu o termine «selskoe zdravookhranenie»* (To the question of the term «rural health service»), *Problemy Sotsialnoy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*, 2002, no. 5, pp. 44–45.
7. Patsiorkovskiy V.V. *Selskaya Rossiya: problemy i perspektivy* (Rural Russia: problems and perspectives), *Sotsiologicheskie issledovaniya* (Sociological Studies), 2007, no. 1, pp. 90–99.
8. Chernyshkova E.V. *Konstruirovaniye sotsialnogo ot-nosheniya k zdorovyu v pozdnem vozraste: retrospektivnyy analiz* (Creation of social attitude to health at a late age: retrospective analysis), *Vestnik Tambovskogo universiteta, Seriya: Gumanitar-nye nauki*, Tambov, 2008, Vypusk 10 (66), pp. 181–186.
9. Yakovleva N.V. *Zdorovyeberegayushchie povedenie cheloveka: sotsialno-psikhologicheskii diskurs* (Health saving behavior of people: social-psychological discourse), *Lichnost v menyayushchemsya mire: zdorovye, adaptatsiya, razvitiye: setevoy zhurnal* (Personality in a changing world: health, adaptation, development), 2013, no.1, pp. 70–79.
10. Boule A. Rural Health Care and Rural Poverty – inextricably linked, Health Systems Trust Dept. of Health, 1997, Issue 28, pp. 6–7.
11. World Health Organization. Global Forum for Health Research, available at www.who.int/oral_health/events/gf8/en/ (accessed 21 October 2013).

Рецензенты:

Голуб О.Ю., д.соц.н., профессор, заведующая кафедрой социальных коммуникаций, ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» Министерства образования и науки РФ, г. Саратов;

Громов М.С., д.м.н., профессор, ректор Саратовского филиала НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК 615.322:547.458].015.4

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Якушева Е.Н., Сычев И.А., Кириченко Е.Е., Шулькин А.В.

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России, Рязань, e-mail: ekaterinakir2013@yandex.ru

Из цветков пижмы обыкновенной экстрагирован полисахаридный комплекс. Проведено исследование противовоспалительной и антиоксидантной активности выделенного полисахарида на модели экссудативного воспаления, вызванного введением раствора формалина под апоневроз задней конечности крысы. Полисахарид при пероральном введении уменьшает отек тканей воспаленной конечности, снижает лейкоцитоз, нормализует СОЭ. Противовоспалительная активность сравнима с диклофенаком натрия. Полисахаридный комплекс проявляет выраженное антиоксидантное действие, снижает концентрацию МДА, повышает содержание безбелковых тиоловых групп и активность глутатионпероксидазы. При совместном назначении с диклофенаком натрия устраняет его прооксидантное действие. Проведено исследование гастропротекторной активности полисахарида при профилактическом приеме на модели индометацинового поражения слизистой желудка. Введение полисахарида предотвращает появление различных видов эрозивно-язвенных разрушений. По противовоспалительной активности препарат превосходит ранитидин и сравним с омепразолом.

Ключевые слова: полисахарид, цветки пижмы обыкновенной, противовоспалительная активность, антиоксидантное действие, гастропротекторное действие

STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF POLYSACCHARIDE COMPLEX FLOWERS OF TANSY

Yakusheva E.N., Sychev I.A., Kirichenko E.E., Schulkin A.V.

Ryazan State Medical University a. I.P. Pavlov, Ryazan, e-mail: ekaterinakir2013@yandex.ru

We have isolated the polysaccharide complex from the flowers of tansy. We investigated the anti-inflammatory and antioxidant activity of selected polysaccharide on the model exudative inflammation caused by the introduction of formalin solution of the hind legs of the rat. Polysaccharide reduces tissue swelling swollen limbs, reduces the number of white blood cells, normalizes the ESR. Anti-inflammatory activity of polysaccharide comparable with diclofenac-sodium. Polysaccharide complex manifests expressed an antioxidant effect, reduces the concentration of MDA, increases the content of protein-free thiol groups and activity of glutathione peroxidase. Study drug in the joint appointment with diclofenac-sodium fixes his Pro-oxidant action. We explored gastroprotective activity of polysaccharide for preventive reception on the model of indomethacin lesions of the gastric mucosa. Introduction of polysaccharide prevents various ulcers. On antiulcer activity of the drug is superior to ranitidine and compare with omeprazole.

Keywords: polysaccharide, flowers of Tansy, anti-inflammatory activity, antioxidant effect, gastroprotective activity

Цветки пижмы обыкновенной (*Flores Tanacetii*) семейства Астровые (*Asteracea*) используются в медицине как желчегонное и противоглистное средство в виде настоя, отвара и сухого экстракта – препарат «Танацехол», основными действующими веществами которого являются флавоноиды. Цветки пижмы обыкновенной имеют сложный химический состав, представленный помимо флавоноидов эфирными маслами, гидроксикоричными кислотами, дубильными веществами, полисахаридами [4].

Пектиновые полисахариды, выделенные из разных растительных источников, характеризуются разнообразием боковых структур, нерегулярностью, блочным строением молекул, что и определяет широкий спектр их фармакологического действия [7]. В настоящее время основной задачей изучения пектинов является выяснение взаимосвязи их химического строения с биологическим действием и фармаколо-

гической активностью с целью обоснования их более широкого применения в качестве лекарственных средств.

Материалы и методы исследования

Полисахаридный комплекс цветков пижмы обыкновенной (ПСП) выделяли из воздушно-сухих цветков пижмы обыкновенной («Цветки пижмы», ООО «Здоровье», Россия). Полифенольные соединения отделяли предварительной экстракцией 40%-м этанолом. Из полученного шрота трехкратной экстракцией 1%-м раствором оксалата аммония в течение 1,5 часов извлекали ПСП, который осаждали избытком этанола. Очистку проводили этанолом, ацетоном и эфиром. В предварительных исследованиях был изучен состав, физико-химические свойства и предложен метод стандартизации ПСП [2].

Для изучения противовоспалительной, антиоксидантной и гастропротекторной активности использовали 3%-й раствор ПСП в дозе 0,3 г/кг массы [5]. Исследование проводили на 84 аутобредных крысах линии CD (Sprague Dawley), массой 150–200 г, полученных из питомника «Столбовая», содержащихся в стандартных условиях вивария. Исследования на

животных выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ РФ 708н от 23.08.2010).

Для изучения противовоспалительной и антиоксидантной активности 56 животных были разделены на 4 группы по 14 особей. Воспалительную реакцию моделировали введением 0,1 мл 2,5%-го раствора формалина под апоневроз правой задней конечности крысы (серия контроль патологии). Первой группе подопытных крыс за 2 часа до введения флогенного агента, затем с интервалом 2 часа, в последующие 7 суток однократно внутривентрикулярно (через зонд) вводили ПСП. Вторая группа животных получала препарат сравнения – диклофенак натрия (Диклофенак, ООО «Хемофарм», Россия) в дозе 11 мг/кг массы в режиме назначения полисахарида [1]. Третьей группе в те же сроки вводили комбинацию ПСП в дозе 0,3 г/кг массы и диклофенака натрия в дозе 11 мг/кг массы. Животные контрольной группы получали физиологический раствор в эквиваленте в режиме назначения ПСП.

Величину отека конечности крыс измеряли онкометрически на цифровом плетизмометре StoeltingCo (США) через 1, 2, 3, 4, 6 и 24 часа после введения формалина, далее один раз в сутки в течение 7 дней. Динамику воспалительной реакции контролировали также по уровню лейкоцитов и величине СОЭ через 4 часа, на 3 и 7 сутки после начала эксперимента во всех группах ($n = 7$). Состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты по всем сериям ($n = 7$) оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА), тиоловых групп (GSH), глутатион-S-трансферазы (GST) и глутатионпероксидазы (GPx) в лизате эритроцитов. Кровь для исследований у подопытных животных забирали через 4 часа и 7 суток после моделирования воспалительной реакции из брюшной аорты под эфирным наркозом. Исследуемые показатели определяли следующим образом: концентрацию малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой (по методу Стальной Д.И., Горишвили Т.Г., 1977), уровень безбелковых тиоловых групп (GSH) по реакции восстановления дисульфид-5,5-дитиобис-2-нитробензоата (по методу Hameed, 1972) на спектрофотометре ShimadzuUV-150-02, активность глутатионпероксидазы (GPx) по реакции ферментативного восстановления глутатиона гидроперекисью третбутила (по методу Paglia D.E., Valentine W.N., 1967 в модификации Ланкина В.З.), активность глутатион-S-трансферазы (GST) по методу J.N. Keen, W.B. Jakoby (1978) с использованием биохимического анализатора Humalyzer 2000.

Исследование гастропротекторной активности ПСП проводили на 28 животных, разделенных на 4 группы ($n = 7$). Язвы моделировали внутрижелудочным (через зонд) введением индометацина (Индометацин, «Софарма», Болгария) в дозе 20 мг/кг дважды с интервалом в 4 ч (контроль патологии) [3]. Первой группе животных вводили ПСП ежедневно внутривентрикулярно в течение 3 суток, на 4 сутки дважды – за час до 1-го и 2-го введения индометацина. Эффективность препарата оценивали через 16 часов после воздействия ulcerогенного агента по результатам макроскопического исследования желудка на наличие язв. Деструкции дифференцировали на точечные (менее 1 мм), полосовидные и крупные (более 1 мм). Подсчитывали среднее количество изъязвлений на каждое животное в группе; процент животных с язвами; рассчитывали индекс Паулса (суммарный показатель количества деструкций) и противоязвенную

активность препарата (отношение индекса Паулса в контрольной группе к индексу Паулса в опытной группе) [3]. Вторая и третья группы животных получали препараты сравнения – омепразол (Омепразол, ООО «ПроМед», Россия) в дозе 20 мг/кг массы [9] и ранитидин в дозе 25 мг/кг массы (Ранитидин, ООО «Озон», Россия) [6] в режиме назначения полисахарида.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием прикладных программ MS Excel 2010 и Statsoft Statistica 8.0. Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро – Уилкса, наличие статистически достоверных межгрупповых различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Выделенный полисахаридный комплекс цветков пижмы обыкновенной представляет собой аморфное вещество светло-серого цвета. Был установлен моносахаридный состав ПСП (методом тонкослойной хроматографии): глюкоза, галактоза, ксилоза и арабиноза. Высокое содержание урсонных кислот (84,70%) позволяет отнести выделенный комплекс к классу гликуроногликанов типа пектиновых веществ [2].

Введение формалина животным контрольной группы приводило к гиперемии и нарастанию отека конечности с максимумом через 4 часа. В последующие сроки наблюдения отек постепенно уменьшался и объем конечности достигал нормы на 7-е сутки опыта. Воспалительная реакция сопровождалась лейкоцитозом, количество лейкоцитов через 4 часа после введения флогенного агента возросло в 3 раза по сравнению с уровнем у интактных животных ($p < 0,05$). Максимальный подъем СОЭ на 133,3% по сравнению с данными интактных животных ($p < 0,05$) наблюдали на 3-е сутки исследования.

У животных, получавших ПСП, через 4 часа после введения формалина отек воспаленной конечности уменьшился на 8,97% ($p < 0,05$) по сравнению с серией контроля патологии. Восстановление объема конечности отмечалось на пятые сутки опыта. Через 4 часа после введения ПСП снижался уровень лейкоцитов на 38,67% ($p < 0,05$) и СОЭ ($p > 0,05$) по сравнению с контролем. Нормализация показателей СОЭ и количества лейкоцитов наблюдалась на 7 сутки эксперимента. Полученные данные представлены в табл. 1.

У животных, получавших диклофенак натрия, через 4 часа после введения формалина интенсивность отека снизилась на 7,24% ($p < 0,05$), уровень лейкоцитов на 52,79% ($p < 0,05$), величина СОЭ не менялась по сравнению с контролем патологии. Возвращение всех показателей к норме наблюдалось на пятые сутки эксперимента.

Лечение экссудативного воспаления комбинацией ПСП и диклофенака натрия существенно не меняло динамику отека конечности по сравнению с данными животных, получавших диклофенак натрия и ПСП раздельно. Уровень лейкоцитов и СОЭ был сопоставим с показателями животных, получавших диклофенак натрия.

У интактных животных содержание МДА в лизате эритроцитов составило $8,48 \pm 1,06$ нмоль/мг белка, тиоловых групп – $154,14 \pm 44,8$ мкмоль/мг

белка, активность GST – $1,24 \pm 0,19$ нмоль ХДБН/мин·мг белка, GPx – $2,90 \pm 0,43$ нмоль НАДФ/мин·мг белка.

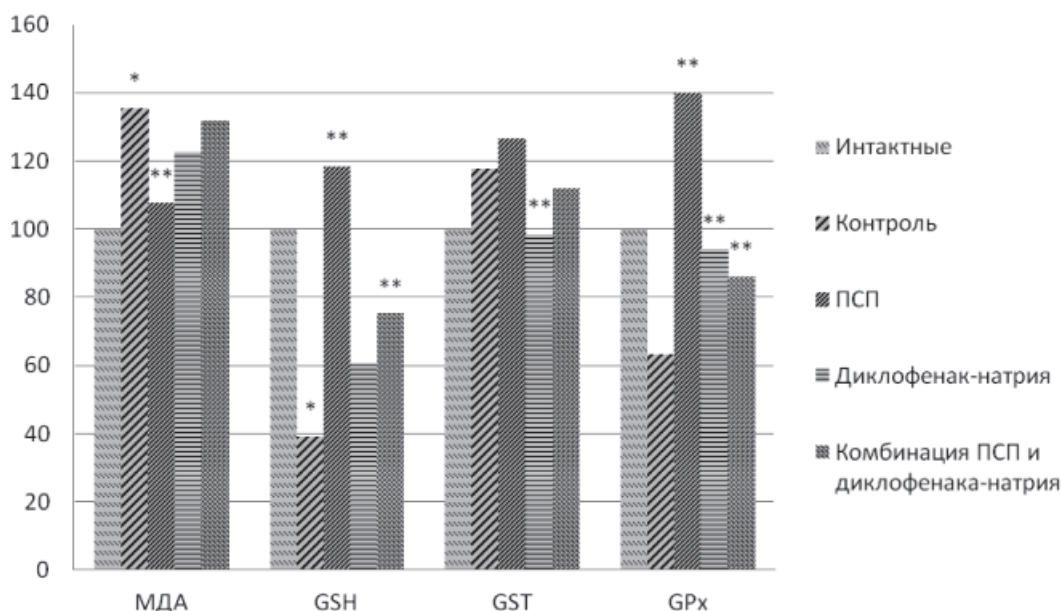
У контрольных животных через 4 часа после введения флогенного агента уровень МДА в гемоллизате эритроцитов увеличился на 35,29% ($p < 0,05$), активность GST повысилась на 27,41% ($p > 0,05$), содержание тиоловых групп снизилось на 19,41% ($p < 0,05$), активность GPx – на 50,69% ($p > 0,05$) по сравнению с данными интактных животных (рисунок).

Таблица 1

Уровень лейкоцитов и СОЭ у крыс с экспериментальным воспалением

Серия животных ($n = 7$)	Время после введения флогенного агента	Уровень лейкоцитов	СОЭ
Интактные животные		$11391,7 \pm 292,0$	$1,5 \pm 0,2$
Контрольная группа	4 ч	$34967,7 \pm 793,7^*$	$1,7 \pm 0,1$
	3 сут	$22557,0 \pm 445,9^*$	$3,5 \pm 0,1^*$
	7 сут	$15854,0 \pm 154,7^*$	$1,8 \pm 0,1$
ПСП	4 ч	$21445,0 \pm 145,6^{**}$	$1,6 \pm 0,2$
	3 сут	$13667,8 \pm 274,4^{**}$	$2,6 \pm 0,1^{**}$
	7 сут	$11408,8 \pm 222,7^{**}$	$1,6 \pm 0,1^{**}$
Диклофенак натрия	4 ч	$16509,1 \pm 227,1^{**}$	$1,7 \pm 0,1$
	3 сут	$14452,8 \pm 338,8^{**}$	$2,2 \pm 0,3^{**}$
	7 сут	$11742,1 \pm 516,2^{**}$	$1,4 \pm 0,1^{**}$
Комбинация ПСП + диклофенак натрия	4 ч	$16431,4 \pm 133,8^{**}$	$1,6 \pm 0,1$
	3 сут	$13943,9 \pm 164,1^{**}$	$2,5 \pm 0,1^{**}$
	7 сут	$12101,7 \pm 788,9^{**}$	$1,4 \pm 0,1^{**}$

Примечания: * – $p < 0,05$ – сравнение с интактными животными; ** – $p < 0,05$ – сравнение с контролем патологии.



Содержание (в процентах от нормы) МДА, тиоловых групп и ферментов в гемоллизате эритроцитов через 4 часа после моделирования отека у животных контрольной серии и на фоне лечения.

Примечания: $p < 0,05^*$ – сравнение с интактными животными, $p < 0,05^{**}$ – сравнение с контролем патологии

Содержание МДА в гемолизате эритроцитов у крыс, получавших ПСП, через 4 часа после введения формалина снизилось на 40,43 % ($p < 0,05$), содержание безбелковых тиоловых групп увеличилось на 202,57 % ($p < 0,05$), активность GST повысилась на 6,33 % ($p > 0,05$) и GPx на 127,97 % ($p < 0,05$). При сравнении полученных результатов с данными интактных животных выявлена нормализация уровня МДА и безбелковых тиоловых групп, активность GST и GPx увеличилась на 35,48 и 12,41 % соответственно, что можно расценивать как стимуляцию системы антиоксидантной защиты клетки.

Уровень МДА в гемолизате эритроцитов крыс, получавших диклофенак натрия, через 4 часа после введения формалина не изменялся, содержание тиоловых групп увеличилось на 39,97 % ($p > 0,05$), активность GST снизилась на 22,78 % ($p < 0,05$), GP – повысилась на 56,64 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю патологии. При сравнении результатов данной серии с показателями интактных крыс наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня МДА на 22,35 % и снижение содержания безбелковых тиоловых групп на 45,23 %, активность GST и GPx была снижена ($p > 0,05$). Полученные результаты характеризуют прооксидантное действие диклофенака в раннем периоде воспалительной реакции.

При совместном введении ПСП и диклофенака через 4 часа после инъекции флогогенного агента уровень МДА не менялся, содержание тиоловых групп возросло на 92,15 % ($p < 0,05$), активность GPx повысилась на 36,00 % ($p < 0,05$), GST – не

изменилась по отношению к контролю. По сравнению с данными интактных животных отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня МДА на 31,92 %, снижение содержания безбелковых тиоловых групп на 24,84 %, активность GST повышалась ($p > 0,05$), а GPx снижалась ($p > 0,05$).

На 7 сутки исследования как в контроле патологии, так и во всех сериях лечения экспериментального отека, изменений показателей ПОЛ и системы антиоксидантной защиты по сравнению с данными интактных животных выявлено не было.

Антиоксидантная активность ПСП связана, видимо, с активацией ферментов, отвечающих за распад перекисных соединений, образующихся в ходе воспалительной реакции. Наличие в молекуле ПСП свободных карбоксильных и гидроксильных групп позволяет связывать свободные радикалы. Кроме того, полисахаридный комплекс является поверхностно-активным веществом и способен образовывать защитный слой на поверхности молекул, взаимодействуя с гликопротеинами и протеогликанами гликокаликса [5, 8].

В эксперименте по изучению противоязвенной активности ПСП получены результаты, представленные в табл. 2. Двукратное введение индометацина в дозе 20 мг/кг массы приводило к образованию эрозивно-язвенных повреждений у 100 % животных всех групп. При макроскопическом исследовании желудка крыс контрольной группы деструкции дифференцировали на крупные ($7,43 \pm 4,79$), полосовидные ($5,00 \pm 3,27$) и точечные ($10,71 \pm 2,93$), индекс Паулса составил 23,14.

Таблица 2

Влияние ПСП, омепразола и ранитидина на развитие эрозивно-язвенных поражений, вызванных введением индометацина

Группа животных (n = 7)	Количество деструкций на 1 животное			Индекс Паулса	Противоязвенная активность
	Крупные	Полосовидные	Точечные		
Контроль	$7,43 \pm 4,79$	$5,00 \pm 3,27$	$10,71 \pm 2,93$	23,14	
ПСП	$3,00 \pm 1,63^*$	0,00 (0,00;0,00) **	$6,71 \pm 1,49^*$	10,00	2,31
Ранитидин	$2,00 (0,00;2,00)^*$	0,00 (0,00;3,00)*	$8,14 \pm 2,91$	10,29	2,25
Омепразол	$1,14 \pm 1,21^*$	0,00 (0,00;0,00) **	$7,57 \pm 1,99^*$	9,28	2,49

Примечания: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,005$ по сравнению с контролем.

У животных, получавших ПСП, количество деструкций достоверно снижалось по сравнению с данными контроля: количество крупных язв уменьшилось в 2,48 раза ($p < 0,05$), точечных – в 1,6 раза ($p < 0,05$), полосовидные язвы присутствовали у одного животного. Противоязвенная активность ПСП составила 2,31, что свидетельствует

о выраженном гастропротекторном эффекте ПСП при профилактическом приеме.

У животных, получавших препараты сравнения – омепразол и ранитидин, также отмечено значительное снижение количества деструкций. Введение ранитидина уменьшало образование крупных изъязвлений в 3,72 раз ($p < 0,05$), омепразола –

в 6,52 раза ($p < 0,05$). Полосовидные язвы при введении ранитидина обнаружены у двух животных, при введении омепразола – у одного. Число точечных деструкций достоверно снижалось в 1,41 раза при введении омепразола, при назначении ранитидина данный показатель уменьшился недостоверно. Противоязвенная активность ранитидина составила 2,25; омепразола – 2,49.

Полученные результаты свидетельствуют, что ПСП уступает антисекреторным препаратам по предупреждению возникновения крупных язв, однако сопоставим по профилактике полосовидных и точечных язв. Сравнительный анализ по коэффициенту противоязвенной активности позволяет представить следующий ряд сравнительной эффективности исследуемых веществ: ранитидин < ПСП < омепразол.

Гастропротекторное действие ПСП, возможно, обусловлено его поверхностно-активными свойствами, обволакивающим действием, образованием защитной пленки на поверхности язв, а также стимуляцией регенерации слизистой оболочки желудка.

Выводы

1. Воспалительная реакция, вызванная введением формалина под апоневроз стопы крыс, сопровождается развитием системного окислительного стресса, повышением концентрации МДА, снижением содержания безбелковых тиоловых групп и активацией глутатионтрансферазы в лизате эритроцитов.

2. Полисахаридный комплекс цветков пижмы обыкновенной при пероральном введении в дозе 0,3 г/кг массы курсом 7 дней оказывает выраженное тормозящее действие на развитие экссудативного компонента воспалительной реакции, снижает лейкоцитоз и уровень СОЭ. Противовоспалительная активность полисахарида сравнима с диклофенаком натрия.

3. Полисахарид цветков пижмы обыкновенной проявляет выраженное антиоксидантное действие, вызывая снижение концентрации МДА, повышение содержания безбелковых тиоловых групп и активности глутатионпероксидазы в раннем периоде оксидативного стресса, вызванного воспалительной реакцией.

4. Одновременное введение полисахарида пижмы обыкновенной и диклофенака натрия существенно не меняет динамику развития отека конечности, количество лейкоцитов и СОЭ, однако повышает уровень антиоксидантной защиты, уменьшая прооксидантное действие диклофенака в раннем периоде воспалительной реакции.

5. Полисахаридный комплекс цветков пижмы обыкновенной при профилактическом введении в дозе 0,3 г/кг массы в течение 4-х дней оказывает выраженное гастро-

протекторное действие, снижая количество деструктивных эрозивно-язвенных поражений, вызванных введением индометацина. Противоязвенная активность полисахарида в эксперименте превосходит эффективность ранитидина и сравнима с омепразолом.

Список литературы

1. Денисов В.Е. Иммуномодулирующая и противовоспалительная активность производных ацилпировиноградной кислоты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2006. – 23 с.
2. Кириченко Е.Е., Сычев И.А., Чекулаева Г.Ю. Выделение, физико-химическое исследование и определение солубилизирующей активности полисахаридов цветков пижмы обыкновенной // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 4. – С. 146–150.
3. Крылова С.Г. Эксорсин – новый препарат для использования в комплексной терапии язвенной болезни желудка // Актуальные проблемы фармакологии. – Томск, 2004. – С. 77–79.
4. Куркина А.В., Хусанкова А.И. Разработка новых подходов к стандартизации сырья и препаратов пижмы обыкновенной // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2010. – С. 338–341.
5. Лаксаева Е.А., Сычев И.А. Влияние полисахарида ирги обыкновенной на резистентность мембран эритроцитов // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 1. – С. 65–68.
6. Сергиенко А.В. Изучение гастропротекторного и гепатопротекторного действия активности лекарственных средств при моделированной патологии // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 43–44.
7. Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В., Хотимченко М.Ю. Фармакологические свойства пектинов // Эфферентная терапия. – 2001. – Т. 7, № 4. – С. 22–36.
8. Чекулаева Г.Ю. Изучение мембраностабилизирующего эффекта растительных полисахаридов // Фитофарм: сб. мат. VIII Междунар. съезда. – Финляндия: Миккелли, 2004. – С. 182–184.
9. Rezin G.T., Petronilho F.C., Araujo J.H., Goncalves C.L., Daufenbach J.F. Gastrin-releasing peptide receptor antagonist of N-acetylcysteine combined with Omeprazole protect against mitochondrial complex II inhibition in a rat model of gastritis. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. – 2010. – № 108. – P. 214–219.

References

1. Denisov V.E. Immunomodulating and anti-inflammatory activity of derivatives arilpirolilol acid. Dissertation author's abstract on scientific degree of candidate of medical sciences. Perm, 2006. 23 p.
2. Kirichenko E.E., Sychev I.A., Chekulaeva G.Yu. *Ros. Med.-biol. Vestnik*, 2012, no.4, pp. 146–150.
3. Krylova S.G. *Aktualnye Voprosy Farmakologii*, 2004, pp. 77–79.
4. Kurkina A.V., Khusankova A.I. *Sbornik nauchnykh trudov RazrabotkissledovanielMarketingNovoyPharmaceuticheskoyProdukcii*, 2010, pp. 338–341.
5. Laksaeva E.A., Sychev I.A. *Ros.Med.-biol.Vestnik*, 2013, no.1, pp. 65–68.
6. Sergienko A.V. *AllergologiyaImmunologiya – Allergology and immunology*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 43–44.
7. Khotimchenko Yu.S., Kropotov A.V., Khotimchenko M. Yu. *Efferentnaya Terapiya- Efferent therapy*, 2001, vol. 7, no. 4, pp. 22–36.
8. Chekulaeva G.Yu. *Sbornik materialov VIII MezhdunarodnogoSezda «Fitofarm»* (Proc. 8th Int. Symp. «Fitofarm»). Finland, Mikkeli, 2004, pp. 182–184.
9. Rezin G.T., Petronilho F.C., Araujo J.H., Goncalves C.L., *Basic J.F. and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2010, no. 108, pp. 214–219.

Рецензенты:

Филиппенко Н.Г., д.м.н., профессор, зав. каф. клинической фармакологии, ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, г. Курск;

Ушкалова Е.А., д.м.н., профессор, кафедры общей и клинической фармакологии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

УДК 612.438.06:612.018.2:577.175.32

ЭФФЕКТ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА НА CD8-ПОЗИТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ялалетдинова Л.Р., Ястребова С.А., Сергеева В.Е.

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Чебоксары, e-mail: barbaris09@bk.ru

В опытах на 40 мышках-самках изучены изменения CD8-позитивных структур в тимусе после внутримышечного введения хорионического гонадотропина (ХГ) (0,02 мл раствора) в течение 1, 2, 3, 4 недель. Обнаружено увеличение количества CD8-позитивных клеток через 1 неделю в мозговом и корковом веществах долек тимуса. В кортикомедуллярной зоне количество CD8-позитивных клеток снижается. В последующие сроки введения ХГ во всех исследуемых зонах тимуса количество CD8-позитивных клеток сохраняет тенденцию к увеличению по сравнению с интактной группой. Морфометрический анализ CD8-позитивных клеток тимуса на фоне введения ХГ показал увеличение площади исследуемых клеток по сравнению с интактными животными (у интактных животных – $91,12 \pm 12,00$ мкм²; через 1 неделю введения ХГ – $103,35 \pm 18,61$ мкм²; через 3 недели – $127,28 \pm 17,08$ мкм²; через 4 недели – $191 \pm 15,34$ мкм²).

Ключевые слова: CD8⁺, дендритные макрофаги, хорионический гонадотропин, тимус

CHORIONIC GONADOTROPIN EFFECT ON THE STRUCTURES OF THYMUS EXPRESSING CD8

Yalaletdinova L.R., Yastrebova S.A., Sergeeva V.E.

Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «The Chuvash State University»,
Cheboksary, e-mail: barbaris09@bk.ru.

In experiments on 40 mice-females changes CD8-positive structures in the thymus after intramuscular introduction of human chorionic gonadotropin (HCG) (0,02 ml) for 1, 2, 3, 4 weeks were studied. An increase in the number of CD8-positive cells and cortical brain chemicals segments of the thymus in a week were revealed. In corticomedullary zone the number of CD8-positive cells is reduced. In the subsequent timing of the introduction of HCG in all the surveyed areas of thymus the number of CD8-positive cells still tends to increase in comparison with the intact group. Morphometric analysis of CD8-positive cells of the thymus the infusion of HCG showed an increase in the area of the investigated cells in comparison with the intact animals (in intact animals $91,12 \pm 12,00$ mkm²; after 1 week of introducing CG – $103,35 \pm 18,61$ mkm²; after 3 weeks – $127,28 \pm 17,08$ mkm²; 4 weeks – $191 \pm 15,34$ mkm²).

Keywords: CD8⁺, dendritic macrophages, chorionic gonadotropin, thymus

Известно, что модуляция иммунного ответа организма хорионическим гонадотропином (ХГ) способствует сохранению беременности [10, 13, 14]. При трофобластической болезни на фоне повышенных концентраций ХГ иммунный противоопухолевый ответ снижается, что способствует гематогенному метастазированию опухоли. При наружном генитальном эндометриозе в периферической крови уменьшается количество CD8-позитивных лимфоцитов (маркер цитотоксических Т-лимфоцитов), а количество моноцитов возрастает [5]. Этапы внутритимусной дифференцировки клеток от мигрировавшего в орган костномозгового предшественника (пре-Т-клеток) до зрелого Т-лимфоцита, покидающего тимус, связаны с изменением экспрессии фенотипических Т-клеточных маркеров. Положительная селекция в коре определяет дальнейшую дифференцировку на субпопуляцию CD4 и CD8-тимокитов, которая осуществляется в основном в переходной области – кортико-медуллярном соединении под влиянием взаимодействия с ден-

дритными клетками (ДК) и макрофагами. Здесь же проходит и отрицательная селекция тимокитов. В результате прошедших дифференцировочных событий в медуллярной области накапливаются клетки с фенотипом CD4⁺CD8⁻ (Т-хелперы) и CD4⁺CD8⁺ (Т-киллеры) [2].

Популяция CD8⁺-дендритных клеток неоднородна [8, 6]. При различных физиологических и патологических состояниях реакция CD8⁺-дендритных клеток различна [10]. CD8⁺-дендритные клетки стимулируют вторичные CD4-позитивные лимфоциты [9]. CD8⁺-дендритные клетки фагоцитируют антигены и образуют комплекс с пептидами HLA-II [7]. Клетки-предшественники Т-лимфоцитов (CD4⁺, CD8⁺) синтезируют и содержат серотонин [11].

Методами люминесцентной гистохимии в опытах на белых лабораторных крысах при их беременности установлено, что интенсивность свечения моноаминов в дендритных макрофагах премедуллярной зоны тимусной долики значительно увеличивается [3]. Обнаружено, что концентрация

иммуносупрессорного моноамина серотонина преобладает в тимоцитах мозгового вещества долек тимуса [4].

Цель исследования: изучение популяции CD8-позитивных клеток в различных морфофункциональных зонах долек тимуса мышей-самок у интактных, контрольных и опытных с введением хорионического гонадотропина.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служил тимус 40 белых лабораторных мышей-самок массой 30 г. Животные были разделены на 3 группы: I – интактная группа ($n = 10$); II – контрольная ($n = 10$), которым внутримышечно вводили 0,02 мл физраствора; III – опытная с внутримышечным введением 0,02 мл раствора ХГ: III А – введение ХГ в течение 1 недели (2 раза через каждые 3 дня, $n = 5$), III Б – введение ХГ в течение 2 недель (4 раза через каждые 3 дня, $n = 5$), III В – введение ХГ в течение 3 недель (6 раз через каждые 3 дня, $n = 5$), III Г – введение ХГ в течение 4 недель (8 раз через каждые 3 дня, $n = 5$). Введение препаратов проводилось с соблюдением правил асептики и антисептики. Все процедуры по уходу за мышами осуществляли согласно нормам и правилам обращения с лабораторными животными. Тимус извлекали под наркозом после завершения экспериментального воздействия.

Срезы тимуса обрабатывались на CD8⁺-клеток по стандартной методике: сначала подавлялась пероксидазная активность путем инкубации срезов в 3% растворе H₂O₂ в течение 30 минут с последующей промывкой 0,1М фосфатным буфером. Для блока неспецифического связывания срезы инкубировались в течение 1 часа в 10% козьей сыворотке, после чего к ним были добавлены первичные антитела к белкам CD8 на 18 часов при температуре 4°C. В качестве вторых антител были использованы антивидовые антииммуноглобулиновые биотинированные антитела. С целью выявления биотиновой метки срезы обрабатывались авидин-пероксидазным комплексом. Метод основан на высоком сродстве авидина к биотину. Пероксидазную активность проявляли в инкубационной среде с диаминобензидином. В результате ферментативной реакции субстрат превращался в нерастворимый продукт коричневого цвета, совпадающий по локализации с местонахождением белка [12]. Препараты анализировались под световым микроскопом Микмед-5. В качестве общеморфологического метода использовали окраску срезов тимуса гематоксилин-эозином. Производили подсчет и морфометрический анализ CD8-позитивных клеток в 10 полях зрения с вычислением среднего значения показателей, среднеквадратичного отклонения и критерия достоверности $P < 0,05$. Выводы опираются на достоверные результаты с использованием U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Морфометрический анализ включал измерение размеров коркового и мозгового веществ долек тимуса, которое проводилось после получения фотографий при увеличении $\times 100$ (объектив 10 и окуляр 10), а определение размеров клеточных структур при увеличении $\times 400$, $\times 600$ и $\times 1000$ (объективы 40, 60, 100 и окуляр 10) с использованием светового микроскопа МИКМЕД-5. Для морфометрической оценки использовалась программа «Sigma

Scan Pro 5.0». Количество клеток измерялось в десяти квадратах площадью 0,04 мм² в сравниваемых морфофункциональных зонах долек тимуса (корковое, кортико-медуллярная и мозговое вещество).

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение распределения CD8-позитивных клеток в дольках тимуса интактных животных показало, что наибольшее количество их выявляется в мозговом веществе ($2,0 \pm 0,2$) и кортикомедуллярной зоне ($1,4 \pm 0,09$) (рис. 1). В корковом веществе долек тимуса визуализируется небольшое количество CD8-позитивных клеток – $0,6 \pm 0,05$ (табл. 1).

CD8-позитивные клетки (размер 8–12 мкм) имеют разнообразную форму (овальную, округлую, сферическую) и лежат в виде вкраплений среди тимоцитов и эпителиальных клеток тимуса. Коричневый цвет в клетках совпадает по локализации с местонахождением белка CD8⁺. Площадь клеток в среднем составляет $91,12 \pm 12,00$ мкм² (табл. 2).

Анализ результатов экспериментального исследования показал, что введение хорионического гонадотропина приводит к изменению количества CD8-позитивных клеток в дольках тимуса в сравнении с контрольной группой. Исследуемые клетки вилочковой железы в основном выявлялись в корковом, мозговом веществах и кортико-медуллярной зоне долек. В корковом и мозговом веществах долек железы CD8-позитивные лимфоциты располагались диффузно. CD8-позитивные клеточные структуры кортико-медуллярной зоны по морфологическим свойствам и расположению совпадают с люминесцирующими гранулярными клетками, идентифицированные как дендритные макрофаги [3]. Известно, что дендритные макрофаги имеют высокие уровни экспрессии CD8⁺ пептидов [1].

По мнению Kronin V., Fitzmaurice C.J. et. al. [9], Mason D.Y., Cordel J.L. et. al. [12] CD8⁺-белок экспрессируется Т-цитотоксическими клетками иммунной системы и дендритными макрофагами. В функции CD8⁺-дендритных клеток входит стимуляция вторичных CD4⁺-лимфоцитов, которая зависит от интерлейкина-2 и интерлейкина-4.

Наши исследования показали, что введение ХГ в течение 1 недели приводит к росту количества CD8-позитивных клеток в мозговом веществе долек тимуса в 4,4 раза ($8,8 \pm 0,9$), в корковом веществе – в 4 раза ($2,4 \pm 0,4$), тогда как в кортикомедуллярной зоне в 2,3 раза снижается количество CD8-позитивных клеток.

Таблица 1

Количественное распределение CD8-позитивных клеток в морфофункциональных зонах долек тимуса мышей: интактных, контрольных (с введением физ. раствора) и при введении хорионического гонадотропина ($M \pm m$)

Морфо-функциональные зоны долек тимуса	Группа экспериментальных мышей								
	Сроки опытов	1 неделя		2 неделя		3 неделя		4 неделя	
	интактные	ХГ	Физ. р-р	ХГ	Физ. р-р	ХГ	Физ. р-р	ХГ	Физ. р-р
Корковое вещество	$0,6 \pm 0,05$	$2,4 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,06$	$3,5 \pm 0,5$	–	$5,2 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,06$	$8,0 \pm 0,4^*$	$1,4 \pm 0,06$
Кортикомедуллярная зона	$1,4 \pm 0,09$	$0,6 \pm 0,05$	$1,0 \pm 0,05$	$2,8 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,05$	$3,6 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,06$	$3,4 \pm 0,05^*$	$1,4 \pm 0,06$
Мозговое вещество	$2,0 \pm 0,2$	$8,8 \pm 0,9$	$2,2 \pm 0,06$	$7,9 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,05$	$6,0 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,05$	$7,6 \pm 0,03^*$	$2,0 \pm 0,05$

Примечание. $*p < 0,05$ по сравнению с интактной группой.

Таблица 2

Морфометрические показатели CD8-позитивных клеток в тимусе мышей: интактных, контрольных (с введением физ. раствора) и при введении хорионического гонадотропина, мкм^2 ($M \pm m$)

Площадь клеток	Группа экспериментальных мышей					
	интактные	Физ. р-р	ХГ 1 неделя	ХГ 2 недели	ХГ 3 недели	ХГ 4 недели
	$91,12 \pm 12,00$	$45,99 \pm 11,66$	$103,35 \pm 18,61$	$75,77 \pm 20,93$	$127,28 \pm 17,08$	$191 \pm 15,34$

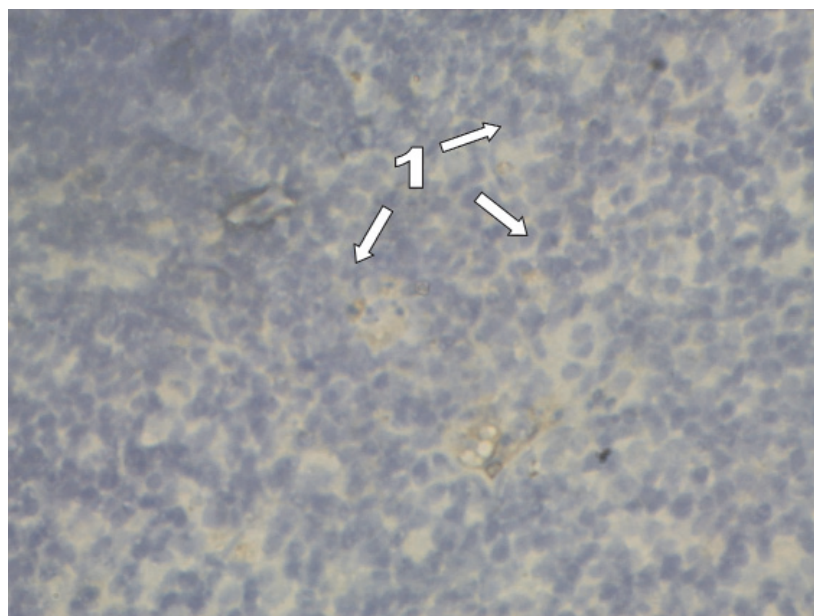


Рис. 1. Тимус мыши. Интактная группа. Иммуногистохимическая реакция с антителами CD8⁺. Микроскоп Микмед-5. Об. 40, ок. 15. 1 – CD8⁺-позитивные клетки

В последующие сроки (2, 3 недели) введения ХГ во всех исследуемых зонах тимуса количество CD8-позитивных клеток продолжает увеличиваться по сравнению с интактными животными (табл. 1).

Через 4 недели экспериментального воздействия гормона количественные показатели содержания цитотоксических лимфоцитов в дольках тимуса остаются высокими.

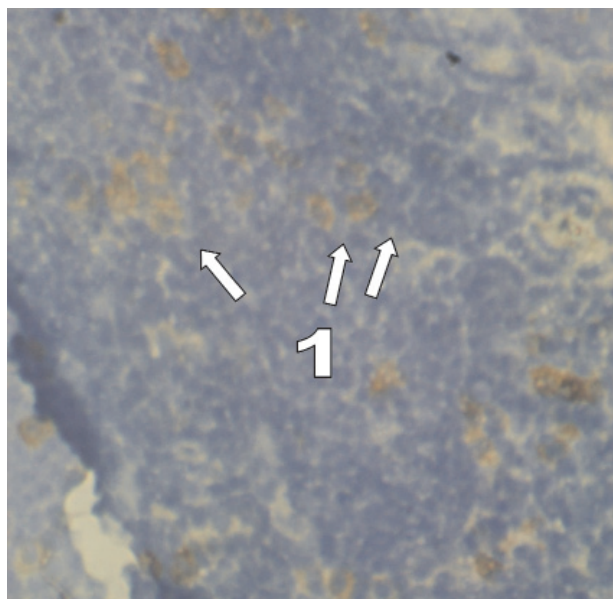


Рис. 2. Тимус мыши. Внутримышечное введение хорионического гонадотропина в течение 4 недель. Иммуногистохимическая реакция с антителами CD8⁺. Микроскоп Микмед-5. Об. 40, ок. 15. 1 – CD8⁺-позитивные клетки

Морфометрический анализ CD8-позитивных клеток тимуса на фоне введения ХГ показал увеличение площади исследуемых клеток по сравнению с интактными животными (у интактных животных – $91,12 \pm 12,00$ мкм²; через 1 неделю введения ХГ – $103,35 \pm 18,611$ мкм²; через 3 недели – $127,28 \pm 17,08$ мкм²; через 4 недели – $191 \pm 15,34$ мкм²) (табл. 2).

В серии работ [10, 13, 14] было показано, что хорионический гонадотропин является основным иммунодепрессантом в организме. Наши исследования показали, что под влиянием ХГ происходит увеличение количества CD8-позитивных клеток у мышей-самок в центральном органе иммунитета и увеличению площади CD8⁺-позитивных клеток, что свидетельствует об усилении функциональной активности этих клеток.

Дендритные клетки также экспрессируют CD8⁺ белок, продуцируют интерферон, стимулируют воспалительные процессы, обеспечивают толерантность к аутогенным клеткам. В наших исследованиях обращает на себя внимание ситуация с дендритными макрофагами кортикостероидной зоны вилочковой железы, где количество CD8⁺-позитивных дендритных клеток уменьшается через 1 неделю введения ХГ, а в последующие сроки – через 2, 3, 4 недели введения ХГ – значительно увеличивается их количество и площадь клеток.

В мозговом веществе долек через неделю введения ХГ достоверно увеличивается количество CD8-позитивных клеток по

сравнению с интактной группой, очевидно, хорионический гонадотропин способствует усилению образования цитотоксических лимфоцитов в тимусе. Через 2, 3 и 4 недели введения ХГ отмечается незначительное уменьшение CD8⁺ клеток в сравнении с 1-недельным сроком воздействия. Возможно, усилена миграция цитотоксических лимфоцитов из мозгового вещества долек тимуса.

Заключение

Таким образом, введение хорионического гонадотропина в течение 1, 2, 3 и 4 недель оказывает иммуномодулирующее влияние на микроструктуры тимуса мышей-самок и приводит:

- 1) к увеличению количества CD8⁺-клеток в корковом и мозговом веществе, кортикостероидной зоне долек тимуса;
- 2) к увеличению площади CD8⁺-позитивных клеток, что свидетельствует об усилении функциональной активности этих клеток.

Работа выполнена на кафедре медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии. Госбюджетная тема 0120.085.1887 от 2008 г. «Гистохимия биогенных аминов в морфофункциональном состоянии органов и тканей в норме и эксперименте».

Список литературы

1. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противои инфекционный. – М.: Практическая медицина, 2008. – 256 с.

2. Бибик Е.Ю., Берест А.Ю. Современные представления о морфогенезе первичного лимфоидного органа // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 43–46.
3. Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Смородченко А.Т., Олангин О.И. и др. Идентификация люминесцирующих гранулярных клеток тимуса с дендритными макрофагами // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т.123. – № 1. – С. 118–120.
4. Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Ястребова С.А. и др. Люминесцентная морфология биоаминов тимуса в условиях иммуносупрессии // International Journal on Immunorehabilitation. – 1999. – P. 81.
5. Павлов Р.В. Клинико-экспериментальное обоснование использования иммуномодуляторов в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2009. Морфология в теории и практике: сб. материалов и тезисов. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. – 40 с.
6. Ястребова С.А., Сергеева В.Е., Аюпова (Ялалетдинова) Л.Р. Морфометрический анализ структур тимуса и яичников под воздействием гонадотропина // Морфология в теории и практике: сб. материалов и тезисов. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. – С. 296–297.
7. Iyoda T., Shimoyama S., Liu K. et al. The CD8⁺ Dendritic Cell Subset Selectively Endocytoses Dying Cells in Culture and In Vivo // J. Exp. Med. – 2002. – Vol. 195, № 10. – P. 1289–1302.
8. Kamiński P., Skopińska-Różewska E., Wasik M., Bany J., Barcz E., Sommer E., Marianowski L. Thymus and lymph node cell CD4(+) and CD8(+) marker expression and their angiogenic activity of offspring of salbutamol-treated pregnant C3H mice // Pharmacol Res. – 2000. – Vol. 41(1). – P. 95–99.
9. Kronin V., Fitzmaurice C.J., Caminschi I. et al. Differential effect of CD8⁺ and CD8⁻ dendritic cells in the stimulation of secondary CD4⁺ T cells // International Immunology. – 2001. – Vol. 13. – № 4. – P. 465–473.
10. Kuklina E.M., Shirshov S.V., Sharova N.I., Iarilin A.A. Role of chorionic gonadotropin in the differentiation of thymocytes // Ontogenez. – 1999. – Vol. 30(5). – P. 341–345.
11. Kvetnoy I.M., Polyakova V.O., Trifonov A.V., Yuzhakov V.V. Hormonal function and proliferative activity of thymic cells in humans: Immunocytochemical correlations // Neuroendocrinology Letters 2003. Nos. 3/4, Jun-Aug, Vol. 24. – P. 263–268.
12. Mason D.Y., Cordell J. L., Gaulard P. et al. Immunohistological detection of human cytotoxic/suppressor T cells using antibodies to a CD8 peptide sequence // Journal of Clinical Pathology. 45: 1084–1088 (1992).
13. Tamiolakis D., Venizelos I., Kotini A., Nikolaidou S., Papadopoulos N. Prevalence of CD8/CD4 ratio in the fetal thymic parenchyme in Down's syndrome // Acta Medica (Hradec Kralove). 2003. Vol. 46 (4). pp. 179–182.
14. Zhou C., Jean Wu, Borillo J., Torres L., McMahon J., Lou Ya-Huan. // J Immunol. – 2009. Vol. 182(1). – P. 596–603.
3. Gordon D.S., Sergeeva V.E., Smorodchenko A.T., Olan-gin O.I. I dr. Identifikatsiya luminestsiruyuschikh granulyarnykh kletok timusa s dendritnymi makrofagami / Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny. 2001. T. 123. no. 1. pp. 118–120.
4. Gordon D.S., Sergeeva V.E., Yastrebova S.A. i dr. Luminestsentnaya morfologiya bioaminov timusa v usloviyakh immunosupressii / International Journal on Immunorehabilitation, 1999. pp. 81.
5. Pavlov R.V. Kliniko-eksperimentalnoe obosnovanie ispolzovaniya immunomodulyatorov v kompleksnoy terapii naruzhnogo genitalnogo endometrioza. Avtoref.dis.... d.m.n. SPb, 2009. 40 p.
6. Yastrebova S.A., Sergeeva V.E., Ayupova (Yalaletdinova) L.R. Morfometricheskyy analiz struktur timusa i yaichnikov pod vozdeystviem gonadotropina / Morfologiya v teorii i praktike: sb. Materialov i tezisov. Cheboksary: Chuvash. un-ta, 2012. pp. 296–297.
7. Iyoda T., Shimoyama S., Liu K. et al. The CD8⁺ Dendritic Cell Subset Selectively Endocytoses Dying Cells in Culture and In Vivo // J. Exp. Med. 2002. Vol. 195, no. 10. pp. 1289–1302.
8. Kamiński P., Skopińska-Różewska E., Wasik M., Bany J., Barcz E., Sommer E., Marianowski L. Thymus and lymph node cell CD4(+) and CD8(+) marker expression and their angiogenic activity of offspring of salbutamol-treated pregnant C3H mice // Pharmacol Res. 2000. Vol. 41(1). pp. 95–99.
9. Kronin V., Fitzmaurice C.J., Caminschi I. et al. Differential effect of CD8⁺ and CD8⁻ dendritic cells in the stimulation of secondary CD4⁺ T cells // International Immunology. 2001. Vol. 13. no. 4. pp. 465–473.
10. Kuklina E.M., Shirshov S.V., Sharova N.I., Iarilin A.A. Role of chorionic gonadotropin in the differentiation of thymocytes // Ontogenez. 1999. Vol. 30(5). pp. 341–345.
11. Kvetnoy I.M., Polyakova V.O., Trifonov A.V., Yuzhakov V.V. Hormonal function and proliferative activity of thymic cells in humans: Immunocytochemical correlations // Neuroendocrinology Letters 2003. Nos. 3/4, Jun-Aug, Vol. 24. pp. 263–268.
12. Mason D.Y., Cordell J. L., Gaulard P. et al. Immunohistological detection of human cytotoxic/suppressor T cells using antibodies to a CD8 peptide sequence // Journal of Clinical Pathology. 45: 1084–1088 (1992).
13. Tamiolakis D., Venizelos I., Kotini A., Nikolaidou S., Papadopoulos N. Prevalence of CD8/CD4 ratio in the fetal thymic parenchyme in Down's syndrome // Acta Medica (Hradec Kralove). 2003. Vol. 46 (4). pp. 179–182.
14. Zhou C., Jean Wu, Borillo J., Torres L., McMahon J., Lou Ya-Huan. // J Immunol. 2009. Vol. 182(1). pp. 596–603.

References

1. Akhmatova N.K., Kiselevskiy M.V. Vrozhdennoy immunitet: protivopukholevy i protivoinfektsionny. M.: Prakticheskaya meditsina, 2008. 256 p.
2. Bibik E.Yu., Berest A.Yu. Sovremennyye predstavleniya o morfogeneze pervichnogo limfoidnogo organa // Ukrainskiy morfologicheskyy almanakh, 2011. Tom 9, no. 3. pp. 43–46.

Рецензенты:

Алексеев В.В., д.б.н., профессор кафедры биоэкологии и географии, декан факультета естественнонаучного образования, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева», г. Чебоксары;

Долгов И.Ю., д.м.н., профессор, главный врач БУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Чебоксары.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.

(<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 не была ранее 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 (подписью руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;
- копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: **ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.**

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправомерного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мысли или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ
С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ**

¹Шварц Ю.Г., ¹Артанова Е.Л., ¹Салеева Е.В., ¹Соколов И.М.

¹ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет
им. В.И.Разумовского Минздрава России», Саратов,
Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – 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 warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]...

Список литературы

1....

References

1...

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

**Единый формат оформления приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на русском языке)**

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион. конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 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 пристатейных списков литературы на латинице:
На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «—»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения – хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы – (не) информативны, избыточны.

Рисунки – приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и 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.

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 «O nye 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 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.