ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 10 2014
Часть 1

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

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

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

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

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

Подписано в печать 27.08.2014

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

Технический редактор
Митронова Л.М.
Корректор
Кошелева Ж.В.

Усл. печ. л. 28,38.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2014/10
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)

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)

Педагогические науки

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

Геолого-минералогические науки

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

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

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

Физико-математические науки

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

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)

Экономические науки

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

Иностранные члены редакционной коллегии

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

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2014

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 10 2014
Part 1
Scientific journal

The journal is based in 2003

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

EDITORS-IN-CHIEF

Ledvanov M.Yu. *Russian Academy of Natural History (Moscow, Russian Federation)*
Kurzanov A.N. *Kuban' Medical Academy (Krasnodar Russian Federation)*
Bichurin M.I. *Novgorodskij Gosudarstvennyj Universitet (Nizhni Novgorod, Russian Federation)*
Yurov Y.B. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*
Vorsanova S.G. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*
Meglinskiy I.V. *University of Otago, Dunedin (New Zealand)*

Senior Director and Publisher
Bizenkova M.N.

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

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

Technical sciences

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

Pedagogical sciences

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

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

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

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Chemical sciences

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

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Physical and mathematical sciences

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

Foreign members of an editorial board

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

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЗАНЯТИЙ УМЕРЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ
Агранович Н.В., Анопченко А.С., Агранович В.О. 13

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО ПНЕВМОФИБРОЗА У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГРИППЕ A/H1N1
Аникина А.Г., Потапова О.В., Ковнер А.В., Черданцева Л.А., Шаркова Т.В., Шкурупий В.А., Иванов Г.Я. 18

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДИСГИДРОТИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
Базаев В.Т., Качмазова И.А., Тезиева З.Ю. 24

ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПЕРВОГО И ПОСЛЕДУЮЩИХ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У МУЖЧИН
Балахнов Д.О., Черкашин Д.В., Андрианов В.П., Аланичев А.Е., Макиев Р.Г., Шахнович П.Г., Ткаченко К.Н. 28

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В УСЛОВИЯХ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В., Бахтаирова В.И., Булавинцева О.А., Егорова И.Э., Колесниченко Л.С., Леонова З.А., Суслова А.И., Ясько М.В., Лепехова С.А., Родионова Л.В., Кинаш И.Н. 32

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ В УСЛОВИЯХ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)
Бочаров С.Н., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В., Родионова Л.В., Лепехова С.А. 37

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ЗАБОРА ПРОБЫ КЛЕТОЧНОГО МАТЕРИАЛА КОНЪЮНКТИВЫ
Варлашина Е.В., Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В. 42

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВНУТРИУТРОБНО ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИМИ ИСХОДАМИ
Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Агранович О.В., Кореняк Г.В., Кабулова М.А., Погорелова Л.В., Погосова М.А., Волкова А.В. 47

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР, УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.
Даурова М.Д., Бигаева Д.У., Гатагонова Т.М., Болиева Л.З., Овсянникова А.И. 52

ТАБАКОКУРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Дикарева Л.В., Гаджиева П.Х., Полунина О.С., Давыдова И.З. 56

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМБИНИРОВАННУЮ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА
Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Пройдаков М.А., Коваленко А.П., Усаткин А.В., Левина Л.Д. 59

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМ ПАТОГЕНАМ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ
Емельянова А.Л., Давыдов С.И., Балабанова Е.Н., Абросимова Е.В., Лекарева И.В., Бабаева А.Р. 64

РОЛЬ СРЕДНИХ ПРЯМОКИШЕЧНЫХ АРТЕРИЙ В КРОВОСНАБЖЕНИИ ПРЯМОЙ КИШКИ
Жданов А.И., Казарезов О.В., Ольшанский М.С., Коротких Н.Н. 70

МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
Заводнова О.С. 75

МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: НЕЙРОСОНОГРАФИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ, ИСХОДЫ
Заводнова О.С. 80

ЭКСПРЕССИЯ P53 И BCL2 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П., Комова Е.А., Кечеджиева Э.Э. 85

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА C939T ГЕНА DRD2 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С РАННИМ НАЧАЛОМ
Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голимбет В.Е. 89

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛИСАХАРИДОВ МОРСКИХ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ
Крыжановский С.П., Богданович Л.Н., Беседнова Н.Н., Иванушко Л.А., Головачева В.Д. 93

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА БИНАФИН В ТЕРАПИИ ДЕРМАТОМИКОЗОВ
Кунделеков А.Г., Нефёдова Е.П., Рогожников Е.А., Фетищев А.Н., Аникин А.И., Пузина Н.А., Куликова Я.Д., Ворожцова Т.В., Бараболя Л.Н., Головко Е.А. 101

СТРУКТУРА ИНВАЛИДНОСТИ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2011–2013 ГГ.
Ларина Н.Н., Стародубова Е.Б., Левитан Б.Н. 107

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РЕШЕТЧАТОГО ЛАБИРИНТА В КРАНИОЛОГИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
Мареев О.В., Николенко В.Н., Мареев Г.О., Алешкина О.Ю., Маркеева М.В., Кучмин В.Н., Яковлев Н.М., Гейвондян М.Э., Квятковская С.Д. 111

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ АГРЕГАЦИИ И ПОВЕРХНОСТНЫХ СВОЙСТВ ТРОМБОЦИТОВ И ЭРИТРОЦИТОВ
Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кутафина Н.В. 117

МЕТОД ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СЕНСОМОТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДИНАМИКУ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ
Мидленко В.И., Канаев Ю.Н., Зайцев А.В., Мидленко О.В., Зайцева О.Б., Кудашов П.М., Троицкий А.С., Русаков К.Ю., Чепрасов В.Д. 121

РАСЧЕТ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА – ПЕРВЫЙ ШАГ К ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ
Назаров А.М., Борщук Е.Л. 126

ПЕРСПЕКТИВЫ ТАРГЕТНОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ В ГЕРИАТРИИ
Полев В.А., Крулевский В.А., Кветной И.М., Горелик С.Г. 131

ВЛИЯНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА ДИНАМИКУ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В МОДЕЛИ ЧЕРЕПНОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС
Половников Е.В., Цветовский С.Б., Ступак В.В., Васильев И.А., Шевела Е.Я., Останин А.А., Черных Е.Р. 136

ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И C5A СУБЪЕДИНИЦЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ
Понасенко А.В., Головкин А.С., Григорьев Е.В. 141

ВЛИЯНИЕ 3-ОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА, МАГНИЯ СУЛЬФАТА И КАЛИЯ ХЛОРИДА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ
Прекина В.И., Самолькина О.Г. 147

МОБИЛЬНАЯ СВЯЗЬ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
Пчёльник О.А., Нефёдов П.В. 153

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЦИТОВ CD4/CD8 СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОДОНТОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА
Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т., Толмачёв В.Е., Первов Ю.Ю., Догадина Н.А., Миргазизов А.М., Гилифанов Е.А., Бочаров В.С., Мухлаев С.Ю., Ким А.Р., Грахова Н.В. 160

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СПОСОБОВ И ПРИБОРОВ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
Родина О.П., Моисеева И.Я., Геращенко С.И., Геращенко М.С., Водопьянова О.А., Митрошин А.Н. 166

ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ГОРОДА САМАРА
Сазонова О.В., Березин И.И., Бородина Л.М., Якунова Е.М., Галицкая А.В., Горбачёв Д.О. 170

МОНИТОРИНГ КАЧЕСТВА СНЕГОВОГО ПОКРОВА, КАК СОСТАВЛЯЮЩЕЙ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ Г. САМАРЫ
Сазонова О.В., Сухачева И.Ф., Дроздова Н.И., Исакова О.Н., Сухачев П.А., Вистяк Л.Н. 174

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОСПИННИНГА ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СОСУДИСТОГО ГРАФТА МАЛОГО ДИАМЕТРА ИЗ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА
Севостьянова В.В., Головкин А.С., Филипьев Д.Е., Глушкова Т.В., Борисов В.В., Бураго А.Ю., Барбараш Л.С. 180

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ И ПЕРИТОНИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Урядов С.Е., Степанян А.Т., Стекольников Н.Ю., Однокозова Ю.С. 185

КРОВОСНАБЖЕНИЕ МОЗГА В БАССЕЙНЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ У НОРМО- И ГИПОТЕНЗИВНЫХ ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА
Юшманова Л.С., Совершаева С.Л. 189

Научные обзоры

АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВЕРТЕБРОГЕННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ
Бердюгин К.А., Сафонова Г.Д., Кудрявцева И.П. 193

ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ
Машкин А.М., Шаназаров Н.А., Сагандыков Ж.К. 198

ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЯТРОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ И СТРИКТУР ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ
Токаренко Е.В. 203

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КРОВОТОЧАЩЕЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ ОЖОГОВ
Чичков О.В., Скрябин О.Н., Горшенин Т.Л., Сомов М.В., Русакевич К.И. 208

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 212

CONTENTS

Medical sciences

MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF EMPLOYMENT OF MEDIUM PHYSICAL ACTIVITY IN THE ELDERLY AGE
Agranovich N.V., Anopchenko A.S., Agranovich V.O. 13

IMMUNOMORPHOLOGICAL FEATURES OF POSTINFECTION PULMONARY FIBROSIS IN HUMANS INFECTED WITH INFLUENZA A/H1N1 VIRUS
Anikina A.G., Potapova O.V., Kovner A.V., Cherdantseva L.A., Sharkova T.V., Shkurupiy V.A., Ivanov G.YA. 18

THE APPLICATION OF OZONE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WHITH DISHYDROTIC ECZEMA COMPLICATED BY SECONDARY INFECTION
Bazaev V.T., Kachmazova I.A., Tezieva Z.YU. 24

PROBABILITY OF DEVELOPMENT OF THE FIRST AND SUBSEQUENT PAROXYSMS OF MALES' ATRIAL FIBRILLATION
Balakhnov D.O., Cherkashin D.V., Andrianov V.P., Alanichev A.E., Makiev R.G., Shakhnovitch P.G., Tkatchenko K.N. 28

GLUTATHIONE SYSTEM OF INTERNAL ORGANS IN THE PRESENCE OF MULTIPLE SKELETAL TRAUMA IN EXPERIMENT
Bocharov S.N., Kulinskiy V.I., Lebed M.L., Kirpichenko M.G., Gumanenko V.V., Bakhtairova V.I., Bulavintseva O.A., Yegorova I.E., Kolesnichenko L.S., Leonova Z.A., Suslova A.I., Yasko M.V., Lepekhova S.A., Rodionova L.V., Kinash I.N. 32

HAEMATOLOGICAL CHANGES IN THE PRESENCE OF MULTIPLE SKELETAL TRAUMA (EXPERIMENTAL RESEARCH)
Bocharov S.N., Lebed M.L., Kirpichenko M.G., Gumanenko V.V., Rodionova L.V., Lepekhova S.A. 37

THE POSSIBILITY OF USING OF A TOOL FOR SAMPLE COLLECTION OF CELLULAR CONJUNCTIVA MATERIAL
Varlashina E.V., Yanchenko S.V., Sahnov S.N., Malyshev A.V. 42

QUALITY OF LIFE CONGENITALLY INFECTED CHILDREN WITH NEUROLOGICAL AND OPHTHALMOLOGICAL OUTCOME
Golubeva M.V., Barycheva L.YU., Agranovich O.V., Korenyak G.V., Kabulova M.A., Pogorelova L.V., Pogosova M.A., Volkova A.V. 47

LIPID PROFILE, C-REACTIVE PROTEIN AND HOMOCYSTEINE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
Daurova M.D., Bigaeva D.U., Gatagonova T.M., Bolieva L.Z., Ovsyannikova A.I. 52

TOBACCO SMOKING AS THE RISK FACTOR OF PLACENTAL INSUFFICIENCY
Dikareva L.V., Gadzhieva P.KH., Polunina O.S., Davydova I.Z. 56

THROMBOCYTOPENIA AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C, WHO ARE RECEIVING COMBINED ANTI-VIRUS THERAPY. THE SYMPTOMS, AND THE FEATURES OF PATHOGENESIS
Dontsov D.V., Ambalov J.M., Projdakov M.A., Kovalenko A.P., Usatkin A.V., Levina L.D. 59

DIAGNOSTIC VALUE OF ANTIBODIES TO INTRACELLULAR PATHOGENS IN ACUTE CORONARY SYNDROME
Emelyanova A.L., Davydov S.I., Balabanova E.N., Abrosimova E.V., Lecareva I.V., Babaeva A.R. 64

ROLE OF MIDDLE RECTAL ARTERY IN RECTUM BLOODS SUPPLY
Zhdanov A.I., Kazarezov O.V., Olshanskiy M.S., Korotkikh N.N. 70

MENINGOENCEPHALITIS IN NEWBORNS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE NERVOUS SYSTEM: CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS
Zavodnova O.S. 75

MENINGOENCEPHALITIS IN NEWBORNS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE NERVOUS SYSTEM: NEUROSONOGRAPHIC MAPPINGS, SELECTIONS
Zavodnova O.S. 80

P53 AND BCL2 EXPRESSION IN DIFFERENT BREAST CANCER SUBTYPES
Kit O.I., Shatova JU.S., Novikova I.A., Vladimirova L.JU., Ul'janova E.P., Komova E.A., Kechedzhieva JE.JE. 85

RESEARCH OF INFLUENCE OF C939T POLYMORPHISM OF THE DRD2 GENE ON THE EFFICIENCY OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH EARLY ONSET
Kolesnichenko E.V., Barylnik Y.B., Golimbet V.E. 89

HYPOLIPIDEMIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF POLYSACCHARIDES MARINE BROWN KELPS IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA
Kryzhanovsky S.P., Bogdanovich L.N., Besednova N.N., Ivanushko L.A., Golovacheva V.D. 93

EVALUATION OF QUALITY OF LIFE, EFFICACY AND SAFETY OF BINAFIN IN THE THERAPY FOR DERMATOMYCOSIS
Kundelekov A.G., Nefjodova E.P., Rogozhnikov E.A., Fetishhev A.N., Anikin A.I., Puzina N.A., Kulikova Ja.D., Vorozhcova T.V., Barabolja L.N., Golovko E.A. 101

STRUCTURE OF DISABILITY IN ASTRAKHAN REGION IN 2012–2013
Larina N.N., Starodubova E.B., Levitan B.N. 107

COMPUTER VISUALIZING OF ETHMOIDAL LABYRINTH IN TERMS OF CRANIOMETRY AND POSSIBILITY OF ITS USAGE IN PRACTICE
Mareev O.V., Nikolenko V.N., Mareev G.O., Aleshkina O.U., Markeeva M.V., Kuchmin V.N., Yakovlev N.M., Geyvondyan M.E., Kvjatkovskaya S.D. 111

METHODICAL APPROACHES TO THE ESTIMATION OF AGGREGATE AND SURFACE PROPERTIES OF PLATELETS AND RED BLOOD CELLS
Medvedev I.N., Zavalishina S.YU., Krasnova E.G., Kutafina N.V. 117

A METHOD OF INFLUENCE ON SENSORY DISTURBANCES AND DYNAMICS OF WOUND HEALING IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF DIABETIC FOOT SYNDROME
Midlenko V.I., Kanaev Y.N., Zaytsev A.V., Midlenko O.V., Zaitseva O.B., Kudashov P.M., Troitsky A.S., Rusakov K.Y., Cheprasov V.D. 121

MYOCARDIAL INFARCTION PROBABILITY CALCULATION IS THE FIRST STEP FOR MYOCARDIAL INFARCTION PREVENTION
Nazarov A.M., Borschuk E.L. 126

PERSPECTIVES OF TARGET APPROACH TO DIAGNOSTICS AND THERAPY IN GERIATRICS
Polev V.A., Krulevskij V.A., Kvetnoj I.M., Gorelik S.G. 131

ELECTROPHYSIOLOGICAL FUNCTIONAL RECOVERY IN A RAT MODEL OF TRAUMATIC BRAIN INJURY FOLLOWING MESENCHYMAL STEM CELL TRANSPLANTATION
Polovnikov E.V., Tsvetovsky S.B., Stupak V.V., Vasiliev I.A, Shevela E.Y., Ostanin A.A., Chernykh E.R. *136*

IMPORTANCE A SYSTEM OF COMPLEMENT AND C5A SUBUNIT IN THE FORMATION SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN THE POSTOPERATIVE PERIOD PROSTHETIC VALVES OF HEART IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS
Ponasenko A.V., Golovkin A.S., Grigoriev E.V. *141*

EFFECT OF 3-OKSIPIRIDINA SUCCINATE, MAGNESIUM SULPHATE AND POTASSIUM CHLORIDE ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE
Prekina V.I., Samolkina O.G. *147*

MOBILE COMMUNICATIONS AND MORBIDITY RATE THE KRASNODAR REGION POPULATION
Pchelnik O.A., Nefedov P.V. *153*

FEATURE IMMUNOCYTES CD4/CD8 OF MUCOUS MEMBRANE IN PATHOGENESIS ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS.
Reva I.V., Reva G.V., Yamamoto T., Tolmachev V.E., Pervov YU.YU., Dogadina N.A., Mirgazizov A.M., Gilifanov E.A., Bocharov V.S., Muhlaev S.YU., Kim A.R., Grakchova N.V. *160*

PROSPECTS AND CAPABILITIES OF METHODS AND DEVICES FOR ARTERIAL PRESSURE LEVEL MEASURING
Rodina O.P., Moiseeva I.YA., Geraschenko S.I., Geraschenko M.S., Vodopyanova O.A., Mitroshin A.N. *166*

IODINE DEFICIENCY AMONG SCHOOLCHILDREN OF SAMARA CITY
Sazonova O.V., Berezin I.I., Borodina L.M., Jakunova E.M., Galickaja A.V., Gorbachjov D.O. *170*

MONITORING THE QUALITY OF THE SNOW COVER, AS PART OF THE HABITAT OF THE POPULATION OF SAMARA
Sazonova O.V., Suhacheva I.F., Drozdova N.I., Isakova O.N., Suhachev P.A., Vistjak L.N. *174*

OPTIMAL PARAMETERS OF ELECTROSPINNING FOR SMALL-DIAMETER POLYCAPROLACTONE VASCULAR GRAFT FABRICATION
Sevostyanova V.V., Golovkin A.S., Philipev D.E., Glushkova T.V., Borisov V.V., Burago A.YU., Barbarash L.S. *180*

COMPARATIVE ASPECTS OF PATHOGENESIS OF INTESTINAL INSUFFICIENCY SYNDROME IN ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION AND PERITONITIS IN EXPERIMENT
Uryadov S.E., Stepanyan A.T., Stekolnikov N.YU., Odnokozova YU.S. *185*

CEREBRAL BLOOD FLOW FROM A. CAROTIS INTERNA IN NORMO- AND HYPOTENSIVE HEALTHY YOUNG INDIVIDUALS
Sovershaeva S.L., Yushmanova L.S. *189*

Scientific reviews

ASPECTS OF VERTEBROGENIC PAIN SYNDROME
IN OSTEOCHONDROSIS
Berdyugin K.A., Safonova G.D., Kudryavtseva I.P. 193

MODERN POSSIBILITIES OF RADIATION DIAGNOSTICS
OF GASTRIC CANCER
Mashkin A.M., Shanazarov N.A., Sagandykov J.K. 198

PROBLEM SURGICAL TREATMENT AND IATROGENIC STRICTURES
OF EXTRAHEPATIC BILE DUCTS
Tokarenko E.V. 203

BURN PATIENTS FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS,
DIAGNOSTICS AND TREATMENT IN CASES OF CHRONIC
GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING
Chichkov O.V., Skrjabin O.N., Gorshenin T.L., Somov M.V., Rusakevich K.I. 208

RULES FOR AUTHORS.....212

УДК 615.825:616-053.9

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЗАНЯТИЙ УМЕРЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

[1]Агранович Н.В., [1]Анопченко А.С., [2]Агранович В.О.

[1]Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, e-mail: k-polikl@yandex.ru;

[2]Ставропольский краевой центр лечебной физкультуры и спортивной медицины, Ставрополь, e-mail: skclf@mail.stv.ru

В статье рассматриваются проблемы сохранения и укрепления здоровья, рационального образа жизни, повышение функциональных возможностей лиц пожилого и старческого возраста. Проведен анализ самооценки состояния здоровья, качества жизни лиц пожилого и старческого возраста, использующих в повседневной жизни методы оздоровительной физической культуры. Изучено влияние занятий физической культурой на показатели качества жизни у пожилых людей, занимающихся и не занимающихся регулярными физическими нагрузками. Показана динамика состояния здоровья, частоты обострений хронических заболеваний и показателей качества жизни у больных, регулярно занимающихся физическими нагрузками. Даются рекомендации по содержанию и направленности занятий оздоровительной физической культурой в пожилом и старческом возрасте.

Ключевые слова: здоровье, пожилые люди, функциональные возможности, хронические заболевания, оздоровительная физическая культура, качество жизни

MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF EMPLOYMENT OF MEDIUM PHYSICAL ACTIVITY IN THE ELDERLY AGE

[1]Agranovich N.V., [1]Anopchenko A.S., [2]Agranovich V.O.

[1]Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: k-polikl@yandex.ru;

[2]Stavropol regional center of physiotherapy exercises and sports medicine, Stavropol, e-mail: skclf@mail.stv.ru

The article discusses the problems of preserving and promoting of health, rational lifestyle, the raise of functional capabilities of people of elderly and senile age. The analysis of self-raiting of health and quality of life of elderly people, who used the methods of improving physical culture in everyday life, was performed. We studied the effect of physical training on life quality of elder people, who got regular physical activity and those, didn't get it who. The dynamics of health, the frequency of exacerbation of chronic diseases and life quality indicators of the patients, who regularly did physical exercises, was showed. We give the recommendations on the content and the direction of employment of improving physical culture in elderly and senile age.

Keywords: health, elderly people, functional capabilities, chronic diseases, improving physical culture, quality of life

Современная демографическая ситуация в мире свидетельствует о том, что в общей численности населения нарастает количество людей старшего поколения. В большинстве развитых стран мира группа пожилых и престарелых людей является самой быстрорастущей частью пожилого населения, и к 2025 году до 20% населения промышленно развитых стран будут составлять лица в возрасте 65 лет и старше. В России также увеличивается индекс демографического старения и составляет 17,7% лиц 60 лет и старше. Каждый пятый житель России (30,7 млн. – 21,6%) в пенсионном возрасте. Почти каждый восьмой россиянин находится в возрасте 65 лет и старше [7].

Демографическое постарение становится государственной проблемой в каждой стране. В связи с этим общество заинтересовано в продолжении полноценной жизни, прежде всего в удлинении периода активности человека в пожилом и старческом возрасте, находить пути их решения, коррекции, профилактики и методов реабилитации.

Пожилой возраст является одним из критических периодов жизни человека, когда морфофункциональные изменения организма способствуют постепенному снижению его жизнедеятельности. С учетом того, что восстановительные мероприятия для лиц с нарушениями функций в большинстве случаев требуют приема большого количества медикаментозных средств, возникает необходимость поиска новых способов преимущественно немедикаментозного восстановления, что очень важно для пожилых людей ввиду возрастных особенностей фармакодинамических эффектов [1, 2, 3, 8, 9]. Основой таких способов являются физические факторы [2, 4, 6, 7]. Многочисленные исследования подтверждают, что занятия физической культурой являются важным условием сохранения функциональных возможностей пожилых людей [5, 10]. В ходе масштабного исследования, проведенного американскими учеными, было показано, что физически активный образ жизни позволил увеличить на

1,5–3,7 года продолжительность жизни мужчин старше 50 лет. Причем даже ежедневные пешие прогулки по 30 минут оказывали наиболее заметное положительное воздействие на организм пожилых людей [7]. Поэтому физическая активность для лиц данной возрастной группы должна носить преимущественно оздоровительный и лечебно-профилактический характер.

Но, несмотря на большое количество работ, посвященных оздоровлению лиц пожилого возраста, нет четких критериев использования лечебной физкультуры в зависимости от выраженности нарушенных функций и влияния их на качество жизни пожилых людей.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ самооценки состояния своего здоровья лиц старших возрастных групп, изучить показатели качества жизни у пожилых людей, занимающихся и не занимающихся регулярными физическими нагрузками, и обосновать применения комплекса средств лечебной физкультуры для пролонгирования жизненной активности лиц пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Краевого Геронтологического центра, гериатрического отделения городской клинической больницы № 3, городских поликлиник № 1 и № 2 г. Ставрополя. В исследовании приняли участие пожилые пациенты, проходившие обследование и/или лечение в указанных ЛПУ (876 чел.). А также участники групп здоровья: «Грация» г. Изобильного (38 чел.) и «Академия здорового образа жизни Василия Скакуна» г. Ставрополя (65 чел.). Всего 979 человек в возрасте от 60 до 93 лет. Наибольшее число обследуемых находилось в возрастной группе 65–76 лет. Из них: мужчин – 39,7%, женщин – 60,3%. 73% составили городские жители, 27% – сельские.

Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью опросника SF-36 («SF-36 Health Status Survey»), анализ самооценки состояния своего здоровья путем анкетирования пациентов, разработанного сотрудниками кафедры поликлинической терапии Ставропольского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка данных осуществлена на основе комплекса современных методов автоматизированного хранения и обработки информации на персональных компьютерах с использованием пакета прикладных программ «Автоматизированная обработка экспериментальной медицинской информации (ППП «СОМИ») и других.

Сравнительный анализ проводился с помощью параметрического дисперсионного анализа с последующим апостериорным сравнением групп (Фишер LSD тест). Для сравнительного анализа двух независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента. Для оценки динамики показателей внутри групп использовался t-критерий Стьюдента.

В соответствии с целью и задачами были сформированы две группы: основная, лица, не занимающиеся физическими упражнениями – 876 человек и контрольная, регулярно занимающиеся физической культурой (группы здоровья) – 103 человека. Средний возраст респондентов основной группы составил 69,7 ± 0,8 лет, в группе контроля 67,2 ± 0,6 лет.

Результаты исследования и их обсуждение

В начале исследования было проведено интервьюирование респондентов обеих групп о понятии здорового образа жизни (ЗОЖ). 5,2% пациентов основной группы не смогли ответить на поставленный вопрос. Остальные ответы распределились следующим образом. Чаще всего отмечалось поддержание своей физической активности (занятия спортом, лечебной гимнастикой и другой физической нагрузкой). На втором месте – отсутствие вредных привычек (курение, употребление алкоголя) и здоровое питание. И на третьем месте в равной степени были отмечены такие факторы, как полноценный сон, позитивное отношение к людям, избегание стрессовых ситуаций, хорошее окружение (семья, друзья, коллеги). Кроме того, анализ основных факторов ЗОЖ показал, что респонденты контрольной группы занятия оздоровительной физкультурой на первое место ставили чаще (в 69,7% случаев), нежели основной группы (в 25,7%). Позитивное отношение к себе и к окружающему и гармоничные отношения в семье у 45% респондентов основной и 52% контрольной групп ставились на первые 3 места, что показывает, что межличностные отношения, физическое и психическое состояние человека играет большую роль в пролонгировании их активного образа жизни.

Дальнейшие исследования показали, что среди пациентов основной группы различными физическими нагрузками занимались лишь 36,8% (323 чел.). Наиболее распространенными физическими нагрузками в различном сочетании были: «прогулки на свежем воздухе» – 33,9%, «легкая зарядка» – 10,2%, «физический труд по дому» – 34,4%, «работа на даче, огороде» – 19,8% и 1% – другие.

Мы просили пожилых людей указать причины, мешающие им быть физически активными. Проанализировав полученные результаты, выделены основные из них, а именно: наличие заболеваний, влияющих на общее самочувствие (78,9%); боязнь травм, боязнь падений (57,1%); отсутствие энергии, слабость (30,5%); отсутствие мотивации (45,3%); отсутствие времени (22,7%); отсутствие партнеров или друзей для совместных занятий (38,6%); отсут-

ствие места (группы, секции) для занятий пожилых людей (34,4%).

Необходимо отметить, что у проанкетированных лиц пожилого и старческого возраста более, чем в 50% случаев была отмечена боязнь получения травм и боязнь падений, причем зачастую она не связана с предыдущим негативным опытом. Однако часто именно боязнь падений приводит к осознанному ограничению физической активности. Поэтому эту причину у многих пациентов косвенно можно отнести к группе причин «отсутствие мотивации».

Пагубную привычку к табакокурению в данной группе имеют 28,5%, тогда как среди пациентов, посещающих спортивные занятия (контрольная группа), курящих выявлено не было. В отношении употребления алкоголя среди респондентов, не занимающихся физическими нагрузками, были получены следующие результаты: «никогда не употребляют алкоголь» – 5,8%; «несколько раз в год» – 58,3%; «1 – 2 раза в месяц» – 29,0%; «каждую неделю» – 6,5%. В группе людей, занимающихся в группах здоровья: «никогда не употребляют алкоголь» – 32,5%; «несколько раз в год» –63,5%; «1 – 2 раза в месяц» – 4,1%; «каждую неделю» – 0%.

Состояние своего здоровья пациенты, не занимающиеся регулярно физическими нагрузками оценили, как «отличное» – 1,6%, «хорошее» – 11,7%, «удовлетворительное» – 63,3%, «плохое» – 23,4%. Пожилые люди контрольной группы, занимающиеся в группах здоровья, свое соматическое состояние оценили как: «отличное» – 8,2 %, «хорошее» – 39,4%, «удовлетворительное» – 49,1%, «плохое» – 3,1% (рис. 1).

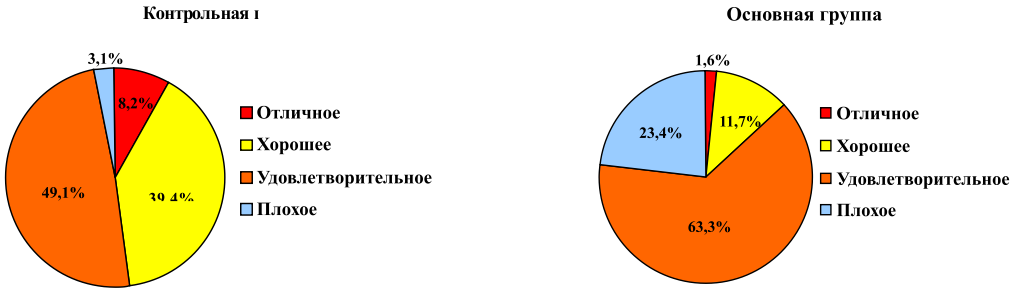


Рис. 1. Самооценка состояния здоровья

Анализ трудоспособности пациентов показал, что в группе лиц, занимающихся физической культурой, сохранивших свою трудоспособность и продолжающих профессиональную деятельность, составил 23,8%, в группе не поддерживающих свою физическую форму только 2,1%. Это свидетельствует о том, что физическая активность в повседневной деятельности людей усиливает и улучшает резервные возможности организма. А лица, ориентированные на поддержание и укрепление своего здоровья, где оптимальная физическая активность является важным элементом, дольше сохраняют трудоспособность и положительную мотивацию на активный образ жизни.

Со слов испытуемых контрольной группы и согласно медицинской документации основной группы установлено, что каждый из них страдает одним или несколькими хроническими заболеваниями. Чаще всего встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания центральной нервной системы различной этиологии с поражением опорно-двигательного аппарата, заболевания органов дыхания (рис. 2).

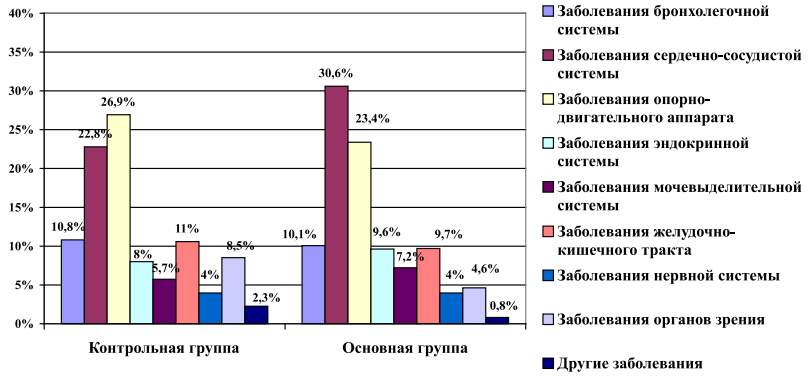


Рис. 2. Наличие хронических заболеваний у респондентов

Как видно из диаграммы, набор хронических заболеваний в обеих группах примерно одинаков. Вместе с тем, частота обострений хронических заболеваний в течение года в группе пожилых людей, занимающихся оздоровительной физической культурой, была реже, чем у пациентов контрольной группы, и составила 28,4 ± 0,7% и 41,7 ± 1,1% соответственно (P < 0,005). Причем, ежемесячные обострения заболевания в основной группе встречались в два раза чаще (12,2%), чем в контрольной (5,7%).

Обращаемость в поликлинику пациентов в испытуемых группах для профилактических осмотров была значительно выше, а по поводу обострений хронических заболеваний ниже в контрольной группе, чем в основной группе (таблица).

Обращаемость в поликлинику

Частота обращаемости	Контрольная группа	Основная группа
«1 раз в год планово (профилактически)»	37,5%	13,4%
«2 – 3 раза в год»	20,2%	22,3%
«более 3 раз в год»	9,5%	17,9%
«несколько раз в неделю»	0%	4,9%
«по необходимости»	31,7%	35,1%
«не посещают»	1,1%	6,4%

Отмеченный факт свидетельствует о более ответственном и внимательном отношении к своему здоровью для его сохранения у лиц, которые занимаются оздоровительной физкультурой.

Наличие хронических заболеваний, ухудшающих здоровье, нервное перенапряжение, выход на пенсию, потеря родных и близких, недоступность полноценной медицинской помощи из-за снижения материального достатка и ряд других причин в значительной мере снижают качество жизни пожилых людей. В связи с этим особый интерес вызывает исследование, посвященное оценке влияния занятий физической культурой на качество жизни пожилых.

Оценка показателей качества жизни показала, что суммарный показатель физического здоровья (PF + RP + BP + GH) ровно, как и суммарный показатель психического здоровья (V + SF + RE + MH) пожилых людей, регулярно занимающихся физическими нагрузками, выше, чем у пациентов основной группы (268,1 ± 99,6/264,4 ± 98,6 и 234,65 ± 104,3/214,9 ± 100,7 соответственно), P < 0,005.

Кроме того, анализ данных показателей качества жизни у пожилых людей, сохранивших свою трудоспособность и выполняющих профессиональную деятельность, оказался значительно выше, чем у неработающих лиц пожилого возраста: суммарный показатель физического здоровья 273,9 ± 17,2 и 180,0 ± 18,2 соответственно, P < 0,001; психического здоровья 303,0 ± 15,7 и 211,5 ± 18,85, соответственно, P < 0,001.

Выводы

Занятие оздоровительной физкультурой влияет на благосостояние людей в целом и здоровье в каждом отдельном случае. Систематические занятия физическими упражнениями повышают адаптационные возможности организма лиц пожилого и старческого возраста, что способствует снижению частоты возникновения обострений хронических заболеваний, улучшению психо-эмоционального и общего состояния здоровья, активному долголетию.

Физическая активность в повседневной деятельности пожилых людей повышает резервные возможности организма. А лица, ориентированные на поддержание и укрепление своего здоровья, где оптимальная физическая активность является важным элементом, дольше сохраняют трудоспособность и положительную мотивацию на активный образ жизни.

Поэтому здоровый образ жизни не только определяет путь к увеличению продолжительности жизни и профессиональной трудоспособности, но и формирует человека быть творческим, активным, индивидуальным, мотивированным к самосовершенствованию и самореализации, для сохранения своего здоровья.

Список литературы

1. Бабкин А.П. Оценка когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией в возрастном аспекте / А.П. Бабкин, М.М. Романов, Е.Н. Якунина, С.Г. Юрченко, В.Ю. Жилкина // Профилактическая медицина. – 2013. – № 2 (Выпуск 2). – С. 12–15.

2. Батюшин М.М. Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности, осложнившейся развитием почечной дисфункции / М.М. Батюшин, Н.С. Врублевская, В.П. Терентьев // Клиническая нефрология. – 2010. – № 5. – С. 41–44.

3. Давыдкин И.Л. Подходы к реабилитации пациентов в Самарском областном межведомственном центре профилактики остеопороза/ И.Л. Давыдкин, С.В. Булгакова, И.А. Шафиева // Аллергология и иммунология. – 2007. – № 1. – С. 276–276.

4. Зилов В.Г. Современные представления о лечебных механизмах методов восстановительной медицины / В.Г. Зилов // Вест. восстанов. медицины. – 2009. – № 1 (29). – С. 12–14.

5. Крутько В.Н. Исследование изменений системной интеграции функций при старении у женщин /В.Н. Крутько, М.А. Гаврилов, В.И. Донцов // Вестник восстановительной медицины.– 2011.– № 3.– С. 53–55.

6. Лечебная физическая культура: справ. / под ред. проф. В. А. Епифанова. – 2–е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2004. – 592 с.

7. Назарова Е.Н., Жилов Ю.Д. Здоровый образ жизни и его составляющие. – М.: Академия, 2008. – 256 с.

8. Трахтенберг И.М. Очерки физиологии и гигиены труда пожилого человека / И.М. Трахтенберг, А.А Поляков. – Киев : Авиценна, 2007. – 272 с.

9. Федорова О.И. Реакции периферической крови у больных пожилого возраста при некоторых распространенных заболеваниях / О.И. Федорова, В.А. Кондурцев, И.Л. Давыдкин, Л.В. Лимарева // Клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 48–51.

10. Уракова Т.Ю. Эффективность использования комплексных немедикаментозных восстановительных технологий у больных при дисциркуляторной энцефалопатии // Вест. восстанов. медицины. – 2009. – № 3. – С. 69–71.

References

1. Babkin A.P. Ocenka kognitivnyh narushenij u bol'nyh arterial'noj gipertenziej v vozrastnom aspekte /A.P. Babkin, M.M. Romanov, E.N. Jakunina, S.G. Jurchenko, V.Ju. Zhilkina // Profilakticheskaja medicina. – 2013. – no. 2 (Vypusk 2). – pp. 12–15.

2. Batjushin M.M. Prognozirovanie techenija hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti, oslozhnivshejsja razvitiem pochechnoj disfunkcii/M.M. Batjushin, N.S. Vrublevskaja, V.P. Terent'ev// Klinicheskaja nefrologija. – 2010. – no. 5. – pp. 41–44.

3. Davydkin I.L. Podhody k reabilitacii pacientov v Samarskom oblastnom mezhvedomstvennom centre profilaktiki osteoporoza / I.L. Davydkin, S.V. Bulgakova, I.A. Shafieva // Allergologija i immunologija. – 2007. – no. 1. – pp. 276–276.

4. Zilov V. G. Sovremennye predstavlenija o lechebnyh mehanizmah metodov vosstanovitel'noj mediciny / V. G. Zilov // Vest. vosstanov. mediciny. – 2009. – no. 1 (29). – pp. 12–14.

5. Krut'ko V.N. Issledovanie izmenenij sistemnoj integracii funkcij pri starenii u zhenshhin /V.N. Krut'ko, M.A. Gavrilov, V.I. Doncov // Vestnik vosstanovitel'noj mediciny.– 2011.– no. 3.– pp. 53–55.

6. Lechebnaja fizicheskaja kul'tura: sprav. / pod red. prof. V. A. Epifanova. – 2–e izd., pererab. i dop. – M.: Medicina, 2004. – 592 p.

7. Nazarova E.N., Zhilov Ju.D. Zdorovyj obraz zhizni i ego sostavljajushhie. – M.: Akademija, 2008. – 256 p.

8. Trahtenberg, I.M. Ocherki fiziologii i gigieny truda pozhilogo cheloveka /I.M. Trahtenberg, A.A Poljakov. – Kiev : Avicenna, 2007. – 272 p.

9. Fedorova O.I. Reakcii perifericheskoj krovi u bol'nyh pozhilogo vozrasta pri nekotoryh rasprostranennyh zabolevanijah / O.I. Fedorova, V.A. Kondurcev, I.L. Davydkin, L.V. Limareva // Klinicheskaja medicina. – 2008. – no. 2. – pp. 48–51.

10. Urakova T.Ju. Jeffektivnost' ispol'zovanija kompleksnyh nemedikamentoznyh vosstanovitel'nyh tehnologij u bol'nyh pri discirkuljatornoj jencefalopatii // Vest, vosstanov. mediciny. – 2009. – no. 3. – pp. 69–71.

Рецензенты:

Амлаев К.Р., д.м.н., профессор, Главный врач Городского центра медицинской профилактики г. Ставрополя, г. Ставрополь;

Байда А.П., д.м.н., заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 616-091/-092.19:616.24-002.155:578.832.1A

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО ПНЕВМОФИБРОЗА У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГРИППЕ A/H1N1

[1]Аникина А.Г., [1]Потапова О.В., [1]Ковнер А.В., [1]Черданцева Л.А., [1]Шаркова Т.В., [1]Шкурупий В.А., [2]Иванов Г.Я.

[1]ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН, Новосибирск, e-mail: aurika.anikina@gmail.com;

[2]ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница №1», Новосибирск

В данной статье приведены результаты сопоставления клинико-морфологических и вирусологических данных 6 случаев летальных исходов от гриппа A/H1N1 в 2009 г. в г. Новосибирске. По результатам иммуногистохимического исследования парафиновых срезов легких пациентов, инфицированных вирусом гриппа A/H1N1 с использованием антител к антигену вируса гриппа А, фибробластам, CD68, TNF-α, iNOS и TGFR, показан ряд особенностей морфо- и патогенеза гриппозной инфекции у людей. Морфологически были обнаружены признаки пневмофиброза во всех исследуемых случаях, который, по всей видимости, связан с увеличением «фибропластической активности» фибробластов, а также увеличением их количества. Кроме того, была обнаружена персистенция вируса гриппа в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, а также в фибробластах, которая может быть причиной повышенной экспрессии этими клетками TNF-α, iNOS и TGFR. Таким образом, развитие фиброза легких при гриппе A/H1N1 имеет многофакторную природу с участием различных механизмов, требующих дальнейшего изучения.

Ключевые слова: вирус гриппа A/H1N1, легкие, фиброз

IMMUNOMORPHOLOGICAL FEATURES OF POSTINFECTION PULMONARY FIBROSIS IN HUMANS INFECTED WITH INFLUENZA A/H1N1 VIRUS

[1]Anikina A.G., [1]Potapova O.V., [1]Kovner A.V., [1]Cherdantseva L.A., [1]Sharkova T.V., [1]Shkurupiy V.A., [2]Ivanov G.YA.

[1]FSBI «Scientific Center of Clinical and Experimental Medicine» SB RAMS, Novosibirsk, e-mail: aurika.anikina @ gmail.com;

[2]SIBH NSO «City clinical infectious hospital № 1», Novosibirsk

This article presented the results of a comparison of clinical and morphological and virological data of 6 cases of lethal outcomes caused influenza A/H1N1 virus in 2009 in Novosibirsk. According to the results of immunohistochemical study of paraffin sections of lungs patients infected with influenza virus A/H1N1 using antibodies to the influenza A virus, fibroblasts marker, CD68, TNF-α, iNOS and TGFR, showed a number of features of the morpho- and pathogenesis of viral infection in humans. Morphological study showed signs of pulmonary fibrosis in all cases, which appear to be associated with an increased «fibroplastic activity» of fibroblasts, as well as increasing of their numbers. Furthermore, viral persistence has been found in mononuclear phagocytes system cells, as well as in fibroblasts, which can be a cause of increased expression by these cells of TNF-α, iNOS and TGFR. Thus, the development of pulmonary fibrosis in influenza virus A/H1N1 has multifactorial involving different mechanisms that require further study.

Keywords: influenza virus A/H1N1, lungs, fibrosis

С 2009 года во всем мире регистрировали случаи инфицирования населения новым штаммом вируса гриппа A/H1N1, при этом тяжелое течение и летальные исходы наблюдали не только у людей из групп риска, но и у здорового населения [6]. В связи с массовой заболеваемостью населения новым штаммом вируса гриппа А, ВОЗ объявила о 6-й фазе угрозы пандемии гриппа [15]. При изучении нового штамма вируса гриппа А оказалось, что он является трижды реассортантным, что в определенной степени объясняет наличие некоторого уровня антител против данного штамма у лиц старше 60 лет и их полное отсутствие у людей репродуктивного возраста [5]. Одним из осложнений гриппа А является прогрессирующий фиброз легких, который ухудшает качество жизни больных, а также приводит к последующей инвалидизации и смерти [13].

В общем виде развитие фиброза легких вне связи с конкретным этиологическим фактором происходит по следующей схеме:

1) повреждения базальной мембраны эпителия / эндотелиального барьера;
2) секреция TGF β1 – основного профибротического цитокина;
3) избыточная экспрессия гиалуронана;
4) рекруция воспалительных клеток;
5) образование активных форм кислорода;
6) активация коллаген-продуцирующих клеток;
7) активация внеклеточного матрикса фибробластами.

Фиброзная ткань рассматривается в качестве окончательного следствия, для которого пока не существует успешной терапии [9].

Помимо фибробластов важную роль в процессах фиброгенеза играют и макрофаги, одни из основных цитокин-продуцирующих клеток организма. Многие авторы в основе патогенеза раннего фиброзирования при инфицировании или стимуляции макрофагов чужеродным антигеном отмечали неконтролируемый иммунный ответ, связанный с гиперцитокинемией [10, 12]. В этой связи, можно предполагать, что высокопатогенные вирусы, в том числе вирусы гриппа А, индуцируют фиброз как за счет прямых механизмов, связанных с внутриклеточной персистенцией и репликацией самих возбудителей [14], так и путем цитокин-опосредованной регуляции [2, 8].

Поскольку ежегодные эпидемии гриппа связаны прежде всего с реассортантными штаммами вируса гриппа А, представляется актуальным дальнейшее изучение особенностей его пато- и морфогенеза.

Материалы и методы исследования

По протоколам аутопсий было проанализировано 6 случаев смерти пациентов в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница №1» (г. Новосибирск), у которых прижизненно было проведено вирусологическое исследование, выявившее наличие антител к вирусу гриппа А (H1N1) методом полимеразной цепной реакции в назофарингиальных образцах. Среди умерших были 5 мужчин, средний возраст которых составил 37,2 ± 4,03 года, и 1 женщина в возрасте 26 лет. Длительность заболевания составляла 14 ± 2,96 суток (от 6 до 22 суток). Длительность пребывания в стационаре 8,5 ± 2,27 койко-дня (от 1 до 18 койко-дней). Смерть больных наступила в период от 10 до 24 суток от начала заболевания. По времени смерти пациенты были условно разделены на 2 группы: группа «ранней» гибели (10–12 сутки от начала заболевания) и группа «поздней» гибели (22–24 сутки). В качестве контроля были взяты аутопсийные случаи 10 больных в возрасте от 22 до 38 лет, умерших от заболеваний не связанных с патологией легких и не имеющих в анамнезе хронических неспецифических заболеваний легких.

По протоколам аутопсий определяли наличие сочетанной и сопутствующей патологии и макроскопические изменения внутренних органов. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу ван Гизон. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили непрямым пероксидазным методом с использованием первичных антител: антиген вируса гриппа A/H1N1, меченного FITC (Influenza A) («Abcam»), маркер фибробластов («Diagnostic BioSystems»), CD68 («Diagnostic BioSystems»), индуцибельная NO–синтаза (iNOS) («Novocastra»), $TGFR_{1-3}$ («Abcam»), TNF-α («Diagnostic BioSystems»).

Для проведения ИГХ-исследования парафиновые срезы легких подвергали депарафинизации, регидратации, демаскировке антигенов в микроволновой печи мощностью 700 Вт. Экспозицию с первичными антителами проводили согласно инструкциям производителей. Затем срезы инкубировали с HRP-конъюгатом и вторичными антителами (система детекции «Spring Bioscience»), далее обрабатывали DAB-субстратом и дополнительно окрашивали гематоксилином Майера. Визуализацию проводили на микроскопе AxioImager A1 с фотокамерой AxioCam MRc (Carl Zeiss).

Топологию вируса определяли методом иммунофлуоресценции – непрямого анализа с применением первичных антител на антиген вируса Influenza A с использованием конфокального лазерно-сканирующего микроскопа LSM 710 (Carl Zeiss).

Для морфометрии использовали закрытую тест-систему из 100 точек площадью $3{,}52 \times 10^4$ мкм^2 и инструментов программы AxioVision (rel. 4.8.2). Определяли объемную (Vv) плотность соединительной ткани (коллагеновых волокон), численную плотность (Nai) фибробластов, численную плотность (Nai) клеток, экспрессирующих антиген вируса гриппа А, численную плотность (Nai) макрофагов, экспрессирующих iNOS, TNF-α и численную плотность (Nai) фибробластов, экспрессирующих $TGFR_{1-3}$. Кроме того, производили расчет «фибропластической активности» по соотношению объемной плотности коллагеновых волокон, приходящихся на один фибробласт [1], в закрытой тестовой системе.

Средние величины исследованных параметров определяли с помощью пакета анализа данных программы STATISTICA v.6. Для выявления степени вероятности достоверности различий сравниваемых средних величин применяли t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0{,}05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На аутопсии у всех больных были выявлены признаки трахеобронхита, представленного различными морфологическими формами от катарально-эрозивного до гнойно-некротического. Кроме того, во всех 6 случаях была обнаружена двусторонняя пневмония: в 4 случаях вирусно-бактериальная и в 2 случаях вирусная. Осложнения были представлены геморрагическим отеком легких, а также в трех случаях отеком и набуханием головного мозга. Также в качестве осложнений встречались двусторонний гидроторакс, тромбоз подключичной и плечеголовной вен и острый абсцесс легкого.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что у 80 % умерших имелись сопутствующие заболевания. В подавляющем большинстве – это ожирение разной степени выраженности (65 %), в половине случаев встречалась артериальная гипертензия, а также стеатоз печени (30 %). В одном случае в качестве сопутствующего заболевания выступали гемофилия А с хроническим гепатитом С, у одного больного в анамнезе сахарный диабет II типа.

Таблица 1

Сопутствующие и сочетанные заболевания

№ п/п	Возраст, пол	Заболевания
1	38 л., муж.	Гемофилия А. Хронический гепатит С умеренной степени активности, IV стадия фиброза
2	30 л., муж.	Ожирение III степени. Стеатоз печени
3	30 л., муж.	-
4	36 л., муж.	Ожирение III степени. Стеатоз печени. Артериальная гипертензия II, гипертрофическая кардоимиопатия
5	26 л., жен.	Артериальная гипертензия II. Ожирение I-II степени.
6	52 г., муж.	Сахарный диабет II типа. Артериальная гипертензия. Ожирение III степени

У всех больных, независимо от длительности заболевания был обнаружен вирусный антиген в отделяемом носоглотки. Также, методом иммунофлюоресценции была обнаружена экспрессия вирусного антигена в различных клетках легких. Антиген вируса гриппа А, экспрессировался преимущественно макрофагами и альвеолоцитами, также в небольшом количестве была обнаружена его экспрессия в эндотелиоцитах и единичных фибробластах. Общее количество клеток, экспрессирующих вирусный антиген, составляло от 33 до 75 клеток в тестовой площади, в зависимости от длительности заболевания. Следует отметить, что вирусный антиген определяли в клетках легких вплоть до 24 суток заболевания, что может быть свидетельством пролонгированной персистенции вируса гриппа А (H1N1). При этом имело место нарастание количества инфицированных клеток к 12 суткам с последующим снижением.

При микроскопическом исследовании легких во всех случаях, независимо от сопутствующей патологии, были обнаружены сходные морфологические изменения: диффузная лимфомакрофагальная инфильтрация с примесью нейтрофилов; интерстициальный и альвеолярный отек; кровоизлияния; полнокровие и тромбоз сосудов микроциркуляторного русла. Также отмечали десквамацию альвеолярного и бронхиального эпителия, плоскоклеточную метаплазию эпителия трахеи и бронхов. Кроме патоморфологических изменений, характерных для трахеобронхита и вирусной/вирусно-бактериальной пневмонии, у всех умерших пациентов было обнаружено избыточное разрастание соединительной ткани, по сравнению с умершими из группы контроля (рис. 1), преимущественно в перибронхиальных и периваскулярных зонах, а также в интерстиции. Объемная плотность соединительной ткани в легких пациентов составляла от 4,5 до 10,8 %, что превосходило контрольные значения от 2 до 5 раз.

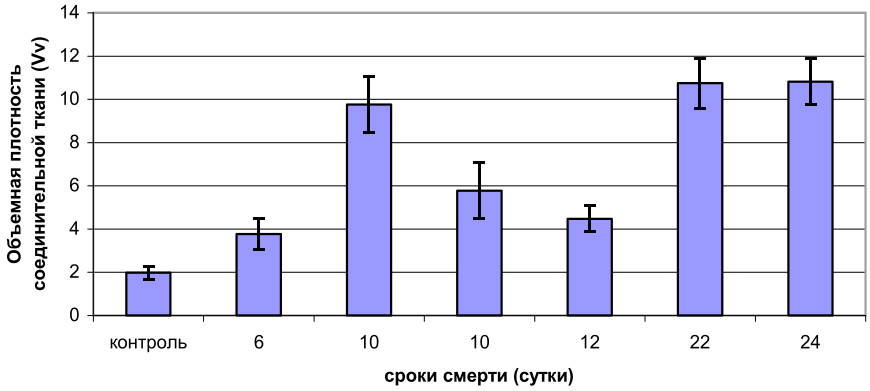


Рис. 1. Объемная плотность соединительной ткани в легких пациентов, инфицированных вирусом гриппа A/H1N1, и пациентов из группы контроля (аутопсийное исследование)

Поскольку в процессе фиброгенеза основным «источником» синтеза компонентов внеклеточного матрикса является фибробласт [9], можно полагать, что увеличение волокнистой соединительной ткани в легких прежде всего связано с увеличением количества фибробластов или с повышением их «фибропластической активности».

При иммуногистохимическом исследовании в легких больных, инфицированных вирусом гриппа A/H1N1, наблюдали увеличение числа фибробластов, максимальное количество которых отмечали у больного умершего на 6 сутки от начала заболевания. При этом «фибропластическая активность» была наибольшей у больного, смерть которого наступила на 22 сутки от начала болезни (табл. 2).

Таблица 2

Численная плотность фибробластов легких и их фибропластическая активность у пациентов, инфицированных вирусом гриппа A/H1N1, и пациентов из группы контроля (аутопсийное исследование)

Номер случая	Длительность заболевания (сутки)	Фибропластическая активность	Nai фибробластов
контроль	–	0,18	11,05 ± 0,45
1	6	0,12	32,61 ± 3,17
2	10	0,54	18,07 ± 1,54
3	10	0,23	25,15 ± 2,72
4	12	0,24	18,58 ± 1,65
5	22	0,62	17,31 ± 0,63
6	24	0,43	24,89 ± 2,06

Исходя из полученных данных, можно предполагать, что подобный феномен связан с тем, что в ранние сроки заболевания происходит активная пролиферация фибробластов в ответ на массивное повреждение такни легких и гипоксию, а также в ответ на персистенцию вируса в макрофагах, альвеолоцитах и фибробластах. По мере увеличения сроков заболевания происходит созревание и дифференцировка юных фибробластов в миофибробласты [4], часть из которых погибает, но при этом, у сохранившихся миофибробластов увеличивается их фибропластическая активность.

Как известно, TNF-α обладает способностью стимулировать не только пролиферацию фибробластов, но и синтез ими коллагена [11]. При иммуногистохимическом исследовании образцов легких всех умерших пациентов, независимо от срока заболевания, было обнаружено повышенное количество макрофагов с экспрессией TNF-α (рис. 2), минимальное количество которых наблюдали у пациента, умершего на 12 сутки заболевания, при этом максимально высокие значения наблюдали у больного, умершего на 22 стуки заболевания.

Согласно данным, полученным с помощью корреляционного анализа, проводимого между величинами численной плотности макрофагов, экспрессирующих TNF-α и «фибропластической активностью» фибробластов была выявлена положительная умеренная корреляционная связь (r = 0,521). Это свидетельствует о том, что по мере увеличения длительности заболевания происходит нарастание уровня TNF-α, который способствует повышению фибропластической активности фибробластов, а соответственно увеличению объемной плотности соединительной ткани.

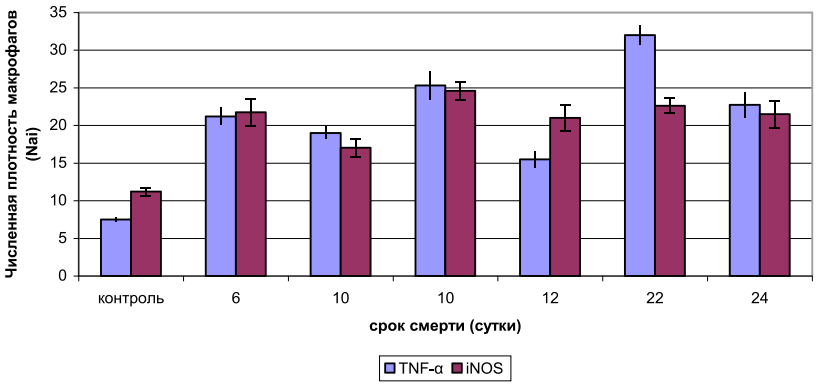


Рис. 2. Экспрессия TNF-α и iNOS макрофагами легких у пациентов, инфицированных вирусом гриппа A/H1N1, и пациентов из группы контроля (аутопсийное исследование)

Эндотоксемия и системное воспаление, способствующие повреждению тканей и продукции NO-синтаз фагоцитами, обусловливает избыточное накопление активных кислородных радикалов (ROS), таких как супероксид, перекись водорода и гидроксильные радикалы, тесно связанных с фиброзом [3], действующих как интрацеллюлярные вторичные посредники, оказывая профиброгенные эффекты. При проведении ИГХ-исследования в легких пациентов, инфицированных вирусом гриппа A/H1N1, регистрировали увеличение числа клеток различного гистогенеза, экспрессирующих iNOS, наибольшее количество которых составляли макрофаги (рис. 2). Кроме того, была выявлена положительная умеренная корреляционная связь (r = 0,418) между показателями экспрессии iNOS и количеством фибробластов, что, по всей видимости, говорит о повышении пролиферативной активности фибробластов под воздействием оксида азота.

Немаловажную роль в развитии фиброза при инфицировании вирусом гриппа A/H1N1 играет TGF-β и его рецептор. TGF-β регулирует свою продукцию макрофагами по аутокринному типу и стимулирует моноциты к секреции других факторов роста, участвующих в регенерации тканей, а в случае избыточной продукции, способствующие фиброзу [7]. У пациентов, инфицированных данным вирусом при ИГХ исследовании по сравнению с группой контроля, наблюдали увеличение количества фибробластов, экспрессирующих рецептор данного фактора роста (рис. 3). Наибольшее количество фибробластов, экспрессирующих TGFR наблюдали на 6 и 10 сутки болезни с уменьшением из числа в последующие сроки заболевания. При этом обращает на себя внимание тот факт, что количество фибробластов, экспрессирующих TGFR не имеет корреляционной зависимости с другими изучаемыми в данном исследовании параметрами, что говорит о его «независимости» от данных факторов. Вероятно, активация рецептора TGF происходит в ответ на гипоксию и повреждение клеток. Исходя из полученных данных следует, что повышенная экспрессия TGFR и последующее связывание его с TGF, вероятно, способствуют стимуляции пролиферации фибробластов и синтезу ими компонентов внеклеточного матрикса, приводящим к увеличению общего объема соединительной ткани в легких инфицированных вирусом гриппа А больных.

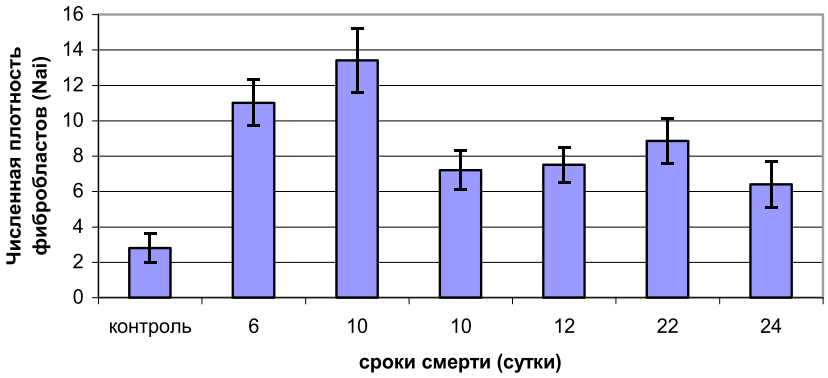


Рис. 3. Численная плотность фибробластов легких, экспрессирующих TGFR у пациентов, инфицированных вирусом гриппа A/H1N1, и пациентов из группы контроля (аутопсийное исследование)

Таким образом, развитие фиброза легких при гриппе A/H1N1 имеет многофакторную природу с участием различных механизмов. В основе же формирования и поддержания дисбаланса в системе ВКМ лежит персистенция вируса. Подобные механизмы требуют дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. – М.: Изд-во РАМН, 2007. – 536 с.

2. Baskin C.R., Bielefeldt-Ohmann H., Tumpey T.M. et al. Early and sustained innate immune response defines pathology and death in nonhuman primates infected by highly pathogenic influenza virus // Proc Natl Acad Sci USA. – 2009. – 106(9). – pp. 3455–3460.

3. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // J. Clin. Invest. – 2005. – 115(2). – pp. 209–218.

4. Demkow U. Immunopathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis // Pneumonol Alergol Pol. – 2014. – 82(1). – pp. 55–60.

5. Garten J.R, Davis C.T., Russell C. A. et al. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans // Published Online. Sci. Express Index. – 2009. – 10. – 1126 p.

6. Girard M.P., Tam J.S., Assossou O.M. et al. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review // Vaccine. – 2010. – 28(31). – pp. 4895-4902.

7. Gressner A.M., Weiskirchen R., Breitkopf K. et al. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis // Frontiers in Bioscience. – 2002. – 7. – pp. 793–807.

8. Kovner A.V., Anikina A.G., Potapova O.V. et al. Structural and Functional Changes in Pulmonary Macrophages and Lungs of Mice Infected with Influenza Virus A/H5N1 A/goose/Krasnoozerskoye/627/05 // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2012. – Vol.153. – № 2. – pp. 229–232.

9. Lee C.M., Park J.W., Cho W.K. et al. Modifiers of TGF-β1 effector function as novel therapeutic targets of pulmonary fibrosis // Korean J. Intern. Med. – 2014. – 29(3). – pp. 281–290.

10. Liu L., Zhou J., Wang Y. et al. Proteome alterations in primary human alveolar macrophages in response to influenza A virus infection // J. Proteome Res. – 2012. – V. 11. – № 8. – pp. 4091–4101.

11. Remick D.G. Pathophysiologic alterations induced by TNF/ D.G. Remick // Int. Rev. Exp. Pathol. – 1993. – 134(8). – pp. 7–25.

12. Us D. Cytokine storm in avian influenza // Mikrobiyology Bullet. – 2008. – 42(2). – pp. 365–380.

13. Van den Brand J.M., Haagmans B.L., van Riel D. et al. The Pathology and Pathogenesis of Experimental Severe Acute Respiratory Syndrome and Influenza in Animal Models // J Comp Pathol. – 2014. – 151(1). – pp. 83–112.

14. Vanella K.M., Moore B.B. Viruses as co-factors for the initiation or exacerbation of lung fibrosis // Fibrogenesis Tissue Repair. – 2008. – 1(1). – pp. 2.

15. WHO: Weekly epidemiological record. – 2009. – 20. – pp. 173–184.

References

1. Shkurupij V.A. Tuberkuleznyj granulematoz. Citofiziologiya i adresnaya terapiya. – M.: Izd-vo RAMN, 2007. – 536 p.

2. Baskin C.R., Bielefeldt-Ohmann H., Tumpey T.M. et al. Early and sustained innate immune response defines pathology and death in nonhuman primates infected by highly pathogenic influenza virus // Proc Natl Acad Sci USA. – 2009. – 106(9). – pp. 3455–3460.

3. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // J. Clin. Invest. – 2005. – 115(2). – pp. 209–218.

4. Demkow U. Immunopathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis // Pneumonol Alergol Pol. – 2014. – 82(1). – pp. 55–60.

5. Garten J.R, Davis C.T, Russell C. A. et al. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans // Published Online. Sci. Express Index. – 2009. – 10. – 1126 p.

6. Girard M.P., Tam J.S., Assossou O.M. et al. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review // Vaccine. – 2010. – 28(31). – pp. 4895-4902.

7. Gressner A.M., Weiskirchen R., Breitkopf K. et al. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis // Frontiers in Bioscience. – 2002. – 7. – pp. 793–807.

8. Kovner A.V., Anikina A.G., Potapova O.V. et al. Structural and Functional Changes in Pulmonary Macrophages and Lungs of Mice Infected with Influenza Virus A/H5N1 A/goose/Krasnoozerskoye/627/05 // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2012. – Vol.153. – no. 2. – pp. 229–232.

9. Lee C.M., Park J.W., Cho W.K. et al. Modifiers of TGF-β1 effector function as novel therapeutic targets of pulmonary fibrosis // Korean J. Intern. Med. – 2014. – 29(3). – pp. 281–290.

10. Liu L., Zhou J., Wang Y. et al. Proteome alterations in primary human alveolar macrophages in response to influenza A virus infection // J. Proteome Res. – 2012. – V. 11. – no. 8. – pp. 4091–4101.

11. Remick D.G. Pathophysiologic alterations induced by TNF/ D.G. Remick // Int. Rev. Exp. Pathol. – 1993. – 134(8). – pp. 7–25.

12. Us D. Cytokine storm in avian influenza // Mikrobiyology Bullet. – 2008. – 42(2). – pp. 365–380.

13. Van den Brand J.M., Haagmans B.L., van Riel D. et al. The Pathology and Pathogenesis of Experimental Severe Acute Respiratory Syndrome and Influenza in Animal Models // J Comp Pathol. – 2014. – 151(1). – pp. 83–112.

14. Vanella K.M., Moore B.B. Viruses as co-factors for the initiation or exacerbation of lung fibrosis // Fibrogenesis Tissue Repair. – 2008. – 1(1). – pp. 2.

15. WHO: Weekly epidemiological record. – 2009. – 20. – pp. 173–184.

Рецензенты:

Надеев А.П., д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Новосибирск;

Сажина Т.В., д.м.н., профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 616.521 – 612.223.12

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДИСГИДРОТИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Базаев В.Т., Качмазова И.А., Тезиева З.Ю.

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, e-mail:v.bazaev@list.ru

Цель исследования: оптимизация терапии больных ДЭ, осложненной вторичной инфекцией, влияние на патогенез заболевания. В статье рассматривается комплексный метод лечения больных дисгидротической экземой (ДЭ), осложненной вторичной инфекцией. Метод основывается на использовании стандартной терапии и озона. Под наблюдением в течение 1 года находилось 80 пациентов с ДЭ легкой и средней степени тяжести. Эффективность метода оценивалась по положительным изменениям в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита (ПОЛ-АОЗ), по степени достижения регресса патологического процесса на коже и продолжительности ремиссии. Предложенный метод лечения способствует ускорению регресса клинических проявлений кожного процесса, закреплению результатов терапии, а также улучшению показателей системы ПОЛ-АОЗ.

Ключевые слова: дисгидротическая экзема, перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита, озонотерапия

THE APPLICATION OF OZONE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WHITH DISHYDROTIC ECZEMA COMPLICATED BY SECONDARY INFECTION

Bazaev V.T., Kachmazova I.A., Tezieva Z.YU.

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail:v.bazaev@list.ru

The article outlines the complex method of treatment of dyshydrotic eczema complicated by secondary infection. The method is based on a standard therapeutical approach and application of ozone, and it has its effect on a pathogenesis of the disease. The efficiency of the method was measured by positive changes in the system of lipid peroxidation-antioxidant protection (LPO-AOP), the duration of remission and regress of the pathological process were also considered. Proposed treatment accelerates regression of clinical manifestations of the skin process, consolidation of the therapy, as well as improving the systems LPO-AOP.

Keywords: dishydrotic eczema, lipid peroxidation – antioxidant protection, ozone therapy

В настоящее время в мире продолжается рост частоты и распространенности аллергодерматозов, от которых в ряде стран страдает до 25 % населения. В современной структуре заболеваемости аллергодерматозы занимают третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1, 2, 12].

Дисгидротическая экзема (ДЭ) является классической наиболее распространенной формой истинной экземы (ИЭ), которая представляет собой хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся полиморфными высыпаниями и выраженным зудом, сопровождающийся расстройством нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма. Хроническое течение с частыми рецидивами, недостаточная эффективность существующих методов лечения и профилактики ставят экзему в ряд наиболее актуальных проблем современной медицины. Значимость проблемы определяется также широким распространением (30–40 % от всех заболеваний кожи) и ущербом, наносимым здоровью, значительно снижающим трудоспособность и качество жизни пациентов [5, 6, 13].

Недостаточность иммунной системы, постоянное механическое повреждение кожи на фоне зуда, становятся причиной присоединения вторичной бактериальной, вирусной и грибковой инфекций кожных покровов, ухудшая течение заболевания [7].

Известно, что биологические мембраны – основные структурные и функциональные элементы живых клеток – активно участвуют в большинстве биохимических процессов в организме. Они определяют морфологическую целостность клетки: рецепцию, проницаемость, транспорт метаболитов и т.д. Дестабилизация мембран приводит к функциональным нарушениям как клетки, так и организма в целом. Одним из наиболее распространенных механизмов деструкции мембранных структур является усиление процессов ПОЛ. По мнению исследователей, формирующаяся патология кожи при экземе является в значительной степени результатом оксидантного стресса и снижения функции АОЗ [2, 8, 9].

В последнее время в связи с ростом аллергизации населения, снижения чувствительности к антибиотикам, огромном количестве их побочных эффектов, все более популярными становятся немедикаментозные альтернативные методы лечения, в том числе озонотерапия. Интерес к озону связан с его высоким окислительно-

восстановительным потенциалом, влиянием на транспортировку и высвобождение кислорода в тканях. Озон – природный антибиотик, обладающий бактерицидным, вирусоцидным, фунгицидным, иммуномодулирующим, противогипоксическим, цитостатическим и дезинтоксикационным воздействием [10, 11].

Цель настоящего исследования – оптимизация терапии больных с истинной экземой, осложненной пиодермией.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в Северо-Осетинском республиканском кожновенерологическом диспансере (СОРКВД) в период с 2010 по 2012гг. находилось 80 больных с ДЭ в стадии обострения, осложненной пиодермией. Одним из условий взятия под наблюдение было отсутствие выраженной сопутствующей патологии, а также наличие легкой и среднетяжелой формы экземы в стадии обострения. Возраст пациентов от 31 до 52 лет, из них женщин – 48 (60,0%), мужчин – 32 (40,0%). Продолжительность болезни от 1 месяца до 5 лет. У большинства пациентов (61,3%) обострение возникало преимущественно в весенний и осенне-зимний периоды, у остальных (38,7%) четкой сезонности не наблюдалось.

В 57 (71,3%) случаях отмечена генетическая предрасположенность в виде различных аллергических заболеваний (бронхиальная астма, поллиноз, экзема, атопический дерматит, крапивница и др.) среди близких родственников (родители, братья и сестры).

В качестве причины развития заболевания 37 (46,3%) человек указали на контакт с различными вредными химическими и физическими факторами производственного и бытового характера (растворители, моющие средства, аэрозоли, краски, лаки и т.д.), 22 (27,5%) – на психоэмоциональные нарушения, 9 (11,3%) – на употребление различных продуктов питания. У 12 (15%) пациентов выяснить предполагаемую причину болезни не удалось. При этом большинство опрошенных (63,8%) отмечали хотя бы один эпизод аллергических реакций еще до развития экземы.

При клиническом обследовании пациентов была установлена сопутствующая патология: субклинические хронические болезни органов желудочно-кишечного тракта (гастрит, колит, холецистит, панкреатит, дисбактериоз кишечника) у 58 (72,5%) человек, вегето-сосудистая дистония – у 43 (53,8%), не кожные очаги хронической фокальной инфекции (тонзиллит, фарингит, гайморит, хронический бронхит, холецистит и др.) – у 24 (30,0%), другая патология – у 8 (10%).

Для определения степени тяжести экземы и активности кожного процесса использовался дерматологический индекс EASI. С учетом основных параметров заболевания: распространенности кожного процесса, интенсивности клинических проявлений, субъективной симптоматики индекс составил 36,0 ± 2,1.

По тяжести заболевания пациенты распределились следующим образом: 43(53,8%) человека – с легкой формой, 37(46,2%) – среднетяжелой.

У 26 (32,5%) пациентов высыпания локализовались на кистях, у 17 (21,3%) – на кистях и лице, у 8 (1,0%) – на кистях, стопах и лице, у 14 (17,5%) – на кистях, предплечьях и лице, у 15 (18,8%) – на кистях, стопах, лице и туловище. Высыпания носили острый характер и были представлены папулезно-везикулезными элементами на эритематозном фоне, с наличием мокнутия, чешуек, корочек и трещин. Все пациенты жаловались на значительный зуд кожи.

У всех пациентов экзема сочеталась с клиническими проявлениями пиодермии, представленной поверхностными фолликулитами у 34 (42,5%) пациентов, сикозом – у 7 (8,75%), стрептококковым и смешанным импетиго – у 33 (41,25%), единичными глубокими фолликулитами – в 6 (7,5%) случаях.

Среди 80 наблюдаемых больных 16 (20%) обратились с первым эпизодом болезни; 52 (65%) – состояли на диспансерном учете в РКВД; 9 (11,3%) – по совету членов семьи принимали антигистаминные препараты и кортикостероидные кремы и мази; 3 (3,8%) человека занимались траволечением. У большинства пациентов (55%) заболевание началось во взрослом возрасте после 30 лет (33,2 ± 2,6).

В 64 (80%) случаях течение болезни было хроническим, с различной частотой рецидивов. У 22 (34,4%) из них рецидивы отмечались 1–2 раза в год, у 37 (57,8%) – 3–4 раза, у 5 (7,8%) – 5 и более раз в течение года с неполными ремиссиями. Обострение чаще всего наступало после контакта **с** моющими и лакокрасочными веществами, вследствие нервных стрессов, а также в результате нарушения гипоаллергенной диеты.

Обследование пациентов проводилось согласно стандарту и включало в себя сбор жалоб, анамнестических данных, объективное обследование, лабораторную диагностику.

Пациенты были разбиты на 2 группы: 1-ая группа (средний индекс EASI – 37,4 ± 2,6) получала стандартную терапию, 2-ая (индекс EASI – 35,8 ± 2,2) – стандартную терапию плюс озон. В обеих группах было произведено исследование показателей ПОЛ-АОЗ**:** малонового диальдегида в эритроцитах (МДА), гидроперекисей в крови (ГП), каталазы (КТ) в эритроцитах, супероксиддисмутазы (СОД) [3, 4]. Исследования проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории медицинской академии.

В качестве сравнения были обследованы 40 пациентов с ДЭ без осложнений пиодермией (индекс EASI – 36,4 ± 2,8), получавшие стандартную терапию, а также 30 практически здоровых лиц.

Лечение проводилось с учетом стандартов Минздрава РФ на фоне гипоаллергенной диеты. Обе группы получали антигистаминные (цетиризин, клемастин), гипосенсибилизирующие препараты (глюконат кальция, тиосульфат натрия), витамины (аевит, аскорутин), энтеросорбенты (энтеросгель). Пациентам со среднетяжелой формой ДЭ вводили внутривенно-капельно раствор реамберина по 200-400 мл ежедневно или через день, на курс 3-5 инфузий.

Внутривенное введение озонированного физиологического раствора (концентрация озона в растворе 2 мг/л) производили по 400 мл 3 раза в неделю, всего 5 – 9 процедур на курс лечения. Использовался аппарат фирмы «Медозонс» (Н. Новгород).

Местная терапия экзематозных проявлений включала примочки, аэрозоли (при мокнутии), кортикостероидные кремы и мази (метилпреднизолона-ацепонат, гидрокортизона 17-бутират); для лечения пиодермитов – туширования спиртовыми растворами анилиновых красителей, комбинированные

аэрозоли и кремы с кортикостероидами и антибиотиками (оксикорт, пимафукорт), а также антибактериальные мази (фуцидин, банеоцин, бактробан).

Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 1 года.

Основными критериями эффективности являлись: регресс высыпаний, снижение степени тяжести экземы в соответствии с индексом EASI, отсутствие проявлений вторичной инфекции, улучшение показателей системы ПОЛ-АОЗ, сокращение количества рецидивов.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам проведенных исследований (табл. 1), уровень показателей системы ПОЛ-АОЗ у пациентов с ИЭ в обеих группах свидетельствует о наличии окислительного стресса на фоне повышенного напряжения в каталазном звене детоксикации активных форм кислорода, наблюдаемом на фоне снижения активности СОД. При этом, поскольку субстратом для энзиматического разложения КТ служит перекись водорода, образуемая в результате действия СОД на супероксид-анионрадикал, то отмеченный дисбаланс – повышенное содержание первичных (ГП) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ может быть связано с этим обстоятельством – избыточным ее накоплением. Также благоприятные результаты получены на фоне проведенной терапии, особенно во второй группе: наблюдается значительное падение содержания продуктов окислительной деструкции мембран (на 20 и 64 % соответственно для ГП и 31 и 49 % для МДА). О снижении напряженности в ферментативном звене системы АОЗ свидетельствует также уменьшение активности каталазы на фоне стабилизации значений СОД, в которых можно отметить четкий тренд к показателям контрольной группы.

Таблица 1

Показатели системы «ПОЛ-АОЗ» у больных дисгидротической экземой

Группы обследованных	Показатели			
	ГП (мкмоль/л)	МДА (мкмоль/л)	КТх10^{-4} (МЕ/г Hb)	СОД (% ингибирования)
Здоровые лица (n = 30)	3,896 ± 0,424	37,082 ± 2,582	21,096 ± 0,561	55,6%
Пациенты с ДЭ без осложнений (группа 1) до лечения (n = 40)	5,409 ± 0,430	57,643 ± 4,554	28,985 ± 1,447	33,4%
Пациенты с ДЭ без осложнений (группа 1) после лечения (n = 38)	4,525 ± 0,260	44,233 ± 4,541	26,274 ± 1,457	48,3%
Основная группа (группа 2) до лечения (n = 40)	6,521 ± 0,238	59,285 ± 3,224	29,424 ± 1,523	31,2%
Основная группа (группа 2) после лечения (n = 39)	3,974 ± 0,454	39,852 ± 2,482	23,174 ± 0,578	51,2%

Озонотерапия эффективно влияла на основные клинические проявления экземы (зуд, островоспалительные явления на коже, экскориации и др.). Практически у всех больных после проведения 2–4-х процедур озонотерапии отмечалось видимое клиническое улучшение, выражавшееся в прекращении зуда (через 4–6 дней), исчезновении мокнутия (через 1–3 дня) и вторичных пиодермических высыпаний (через 6–8 дней), улучшении самочувствия. Эффект от проведенной терапии в обеих группах был удовлетворительным (табл.2), с некоторым преимуществом у больных, получавших озон.

Таблица 2

Результаты лечения больных дисгидротической экземой

Группы пациентов	Результаты лечения								
	Клиническое выздоровление		Значительное улучшение			Улучшение		Без эффекта	
	абс.	%	абс.	%	EASI	абс.	%	абс.	%
Группа 1 (п = 40)	28	70	12	30	6,8 ± 0,6	-		-	
Группа 2 (п = 40)	31	77,5	9	22,5	6,3 ± 0,4	-		-	

При дальнейшем наблюдении пациентов эффективность терапии определялась продолжительностью ремиссии в течение года. Сравнение показало преимущество результатов в основной группе (табл. 3), в которой число пациентов с ремиссией 9–12 мес. превышало таковую в контрольной группе в 2 – 6 раза. Причем рецидивов пиодермии не

наблюдалось ни в одной из групп. Объяснением этому, наряду с эффективностью лечения, является постоянный контакт с пациентами, которые могли оперативно, в том числе заочно, получать необходимые рекомендации. Это еще раз говорит о необходимости диспансерного наблюдения за больными с хроническими аллергодерматозами.

Таблица 3

Продолжительность ремиссии у больных дисгидротической экземой

Группы пациентов	Продолжительность ремиссии					
	3–6 мес.		6–9 мес.		9–12 мес.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основная группа (2) (п = 40)	4	10	23	57,5	13	32,5
Контрольная группа (1) (п = 40)	7	17,5	28	70,0	5	12,5

Таким образом, применение озона в комплексном лечении больных дисгидротической экземой, осложненной пиодермией, способствует ускорению регресса клинических проявлений кожного процесса, закреплению результатов терапии, а также улучшению показателей системы ПОЛ-АОЗ, которые можно оценивать у пациентов, как в диагностическом, так и в прогностическом аспектах.

Список литературы

1. Аллергология в 2-х томах [под ред. Г.Б. Федосеева] НОРДМЕД-ИЗДАТ. СПб., 2001. – 816 с.; 644 с.

2. Базаев В.Т., Цебоева М.Б., Тезиева З.Ю., Качмазова И.А. Изменения в антиоксидантном статусе у больных истинной экземой в Республике Северная Осетия-Алания. Устойчивое развитие горных территорий. – 2012. – № 4 (14) – С. 41–43.

3. Данилова Л.А. Справочник по лабораторным методам исследования. – Спб.: Питер, 2003. – 736 с.

4. Камышников В.С. Клинико-биохимимческая лабораторная диагностика: в 2т.-Мн.: Интерпрессервис, 2003.-Т.2. – 463 с.

5. Короткий Н.Г., Шарова Н.М., Тихомиров А.А. Новые возможности терапии атопического дерматита у детей в зависимости от его клинико-патогенетических вариантов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 6. – С. 35–38.

6. Кубанова А.А. Экзема. В кн.: Клиническая дерматовенерология [под ред. Скрипкина Ю.К., Бутова Ю.С.] т. 2. М: ГЭОТАР-Медиа 2009. – С. 106–117.

7. Кунгуров Н.В. Иммунологические аспекты атопического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 3. – С. 14–17.

8. Перламутров Ю.Н., Катушенок Е.В. Новые возможности комплексной терапии больных хронической истинной экземой с использованием физиотерапевтических средств // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 1. – С. 20–23.

9. Показатели перекисного окисления липидов у больных экземой и влияние на них озонотерапии [Текст] / И.В. Кошелева [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 6. – С. 34–38.

10. Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии [Текст] / И.В. Кошелева [и др.]. // Методические рекомендации. – М. – 2012. – С. 8–9.

11. Тезиева З.Ю., Базаев В.Т. Оценка эффективности комплексного метода реабилитации больных истинной экземой. Современные наукоемкие технологии 2013. – №12. – С. 90–94.

12. ФедосковаТ.Г., Ильина Н.И. Роль аллергических заболеваний в общеклинической практике // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 14. – С. 876–885.

13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. –2 003. – № 4. – С. 196–202.

References

1. Allergologiya v 2-h tomah [pod red. G.B. Fedoseeva] NORDMED-IZDAT. SPb., 2001. 816 p.; 644 p.

2. Bazaev V.T., Tseboeva M.B., Tezieva Z.Ju., Kachmazova I.A. Izmeneniya v antioksidantnom statuse u bol'nyh istinnoy ekzemoy v Respublike Severnaya Osetiya-Alaniya. Ustoychivoe razvitie gornyh territoriy. 2012. no. 4 (14). pp. 41–43.

3. Danilova L.A. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya. – Spb.: Piter, 2003. 736 p.

4. Kamyshnikov V.S. Kliniko-biohimimcheskaya laboratornaya diagnostika: v 2t.-Mn.: Interpresservis, 2003. T.2. 463 p.

5. Korotkiy N.G., Sharova N.M., Tikhomirov A.A. Novye vozmozhnosti terapii atopicheskogo dermatita u detey v zavisimosti ot ego kliniko-patogeneticheskikh variantov // Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2000. no. 6. pp. 35–38.

6. Kubanova A.A. Ekzema. V kn.: Klinicheskaja dermatovenerologiya [pod red. Skripkina Ju.K. , Butova Ju.S.] t. 2. M: GJeOTAR-Media 2009. pp. 106–117.

7. Kungurov N.V. Immunologicheskie aspekty atopicheskogo dermatita // Vestnik dermatologii i venerologii. 1999. no. 3. pp. 14–17.

8. Perlamutrov Ju.N., Katushenok E.V. Novye vozmozhnosti kompleksnoy terapii bol'nykh hronicheskoy istinnoy ekzemoy s ispol'zovaniem fizioterapevticheskikh sredstv // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2010. no. 1. pp. 20–23.

9. Pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov u bol'nyh jekzemoy i vliyanie na nih ozonoterapii [Tekst] / I. V. Kosheleva [i dr.] // Rossijskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2001. no. 6. pp. 34–38.

10. Primenenie kislorodno-ozonovoy smesi v dermatologii i kosmetologii [Tekst] / I. V. Kosheleva [i dr.]. //Metodicheskie rekomendacii. M. 2012. pp. 8–9.

11. Tezieva Z.Ju., Bazaev V.T. Otsenka effektivnosti kompleksnogo metoda reabilitacii bol'nykh istinnoy ekzemoj. Sovremennye naukoemkie tehnologii 2013. no. 12. pp. 90–94.

12. FedoskovaT.G., Il'ina N.I. Rol' allergicheskikh zabolevaniy v obsheklinicheskoy praktike // Russkiy medicinskiy zhurnal. 2004. no. 14. pp. 876–885.

13. Haitov R.M., Pinegin B.V. Immunomodulyatory: mehanizm deystviya i klinicheskoe primenenie // Immunologiya. 2003. no. 4. pp. 196–202.

Рецензенты:

Фидаров А.В., д.м.н., профессор кафедры стоматологии с дерматовенерологией, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова», главный врач МБУЗ поликлиника № 7 г. Владикавказа, г. Владикавказ;

Темников В.Е., д.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и клинической микологии ФПК ППС Ростовского государственного медуниверситета, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 06.08.2014.

УДК 616.12-008.313.2-055.1-037

ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПЕРВОГО И ПОСЛЕДУЮЩИХ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У МУЖЧИН

[3]Балахнов Д.О., [1]Черкашин Д.В., [1]Андрианов В.П., [1]Аланичев А.Е., [2]Макиев Р.Г., [1]Шахнович П.Г., [1]Ткаченко К.Н.

[1]ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова», Санкт-Петербург, e-mail: alanichevae80@mail.ru;
[2]Главное военно-медицинское управление, Москва;
[3]ФГКУ «1469 Военно-морской клинический госпиталь», Североморск

Для выявления и стратификации факторов риска развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ПФП) у лиц молодого возраста были сформированы 3 группы исследуемых: основная – лица мужского пола в возрасте до 60 лет, с доказанными в процессе стационарного обследования и лечения первичными пароксизмами ФП, первая контрольная – лица с ИБС и факторами риска ИБС, но без фибрилляции предсердий (ФП), вторая контрольная группа – это лица с длительно существующей пароксизмальной формой ФП. Попытка разделения пациентов с помощью современных методов исследования, использующихся в рутинной деятельности кардиолога, и адекватного математического анализа показала, что происходит достоверное разделение на два естественных кластера (подгруппы). Не существует единого критерия, который позволил бы достоверно прогнозировать развитие первого пароксизма ФП у лиц возрастной группы 35–60 лет. Проведение мероприятий вторичной профилактики пароксизмов ФП по определённой схеме позволяет у лиц с различными формами вегетативной регуляции пароксизмов в течение года снизить риск возникновения аритмии и сохранить работоспособность и качество жизни на достаточно высоком уровне.

Ключевые слова: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, омакор, деринат, модулированная кинезотерапия

PROBABILITY OF DEVELOPMENT OF THE FIRST AND SUBSEQUENT PAROXYSMS OF MALES' ATRIAL FIBRILLATION

[3]Balakhnov D.O., [1]Cherkashin D.V., [1]Andrianov V.P., [1]Alanichev A.E., [2]Makiev R.G., [1]Shakhnovitch P.G., [1]Tkatchenko K.N.

[1]Military-MedicalAcademyn.a. S.M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: alanichevae80@mail.ru;
[2]Military-medical headquarters, Moscow;
[3]«1469 Naval clinical hospital», Severomorsk

For identification and stratification of risk factors of development of a paroxysmal atrial fibrillation of young people three experimental groups were organized: the main – patients with the first paroxysm of atrial fibrillation (ages until 60 years), first control – patients with coronary heart disease and risk factors of coronary heart disease, but without the atrial fibrillation and the second control – patients with long existing paroxysmal atrial fibrillation. An attempted division of the group people by means of modern scientific methods used in the every day activity of the cardiologist and adequate mathematical analysis showed that the reliable division into two natural clusters (subgroups). There is no uniform sign which would allow to predict the development of the first paroxysm of atrial fibrillation with the age group of 35–60 years. Carrying out actions of secondary prevention of paroxysms of atrial fibrillation during 1 year according to a certain scheme allows to reduce the risk of arrhythmia and to keep working capacity and quality of life at rather high level with people having various forms of vegetative regulation of paroxysms.

Keywords: paroxysmal atrial fibrillation, omakor, derinat, the modulated kinesitherapy, amiodarone

Нарушения ритма сердца являются одной из самых значительных проблем современной кардиологии. До 40% больных, доставляемых в кардиологические стационары по неотложным показаниям, – больные с нарушениями ритма сердца [3]. За последние десятилетия среди таких больных значительно вырос процент больных с фибрилляцией предсердий. Таким образом, ФП считается самым частым нарушением ритма сердца в неотложной кардиологической практике [2]. Современные генетические исследования достоверно показали наличие генов $ADRB_1$, $ADRA_2$, $KCNE_2$, $RCNQ_1$, SCN5A, которые связывают с развитием ФП [4, 9]. В то же время возрастные различия впервые возникших приступов ФП говорят о наличии комплекса факторов, запускающих генетическую программу нарушения ритма сердца. После возникновения первого приступа ФП современная кардиология гарантирует почти 100% восстановление синусового ритма [5]. Однако до развития последующего приступа может пройти непредсказуемый период. Особенно мучительно переносятся больными частые пароксизмы (персистирующие) ФП, требующие постоянного врачебного вмешательства [7, 8]. В настоящее время классификация и подходы к восстановлению ритма изучены достаточно хорошо [6]. Существует множество схем предсказания развития

очередного пароксизма ФП при персистирующей и пароксизмальной формах ФП. Вейвлет-анализ сигнал-усредненной ЭКГ зубца Р, векторкардиография сигнал-усредненной ЭКГ зубца Р и метод «Гусеница»-SSA требуют сложной аппаратуры, подготовленных специалистов, поэтому не получили широкого распространения [1].

Целью нашего исследования было попытаться спрогнозировать вероятность возникновения первого и повторных пароксизмов фибрилляции предсердий с помощью аппаратуры, имеющейся в рутинной практике кардиолога (терапевта).

Материал и методы исследования

Для выполнения цели исследования были сформированы 3 группы обследуемых: основная, первая и вторая контрольные группы.

Критериями включения в основную группу (29 человек) являлись лица мужского пола в возрасте до 60 лет, с доказанными в процессе стационарного обследования и лечения первичными пароксизмами ФП. Критериями исключения из основной группы были: возникновение приступов фибрилляции предсердий при доказанном инфаркте миокарда, при острых инфекционных заболеваниях, острых отравлениях. Таким образом, в основную группу попали пациенты, у которых была доказанная ранняя стадия ИБС, кардиосклероз после перенесенного миокардита и лица с возможным длительным бытовым воздействием алкоголя.

Лечение пациентов основной группы проводилось в стационарных условиях. Отмечено спонтанное восстановление сердечного ритма у 4 человек. Остальным восстановление синусового ритма осуществлялось посредством медикаментозной кардиоверсии амиодароном (внутривенно капельное введение 600 мг с последующим приёмом 600 мг внутрь в первые сутки, далее в суточной дозе 600 мг) на фоне инфузии полиионной смеси (250,0 мл 5% раствора глюкозы, 3,0 мл 25% раствора магния сульфата, 40,0 мл 4% раствора калия хлорида), подкожного введения гепарина в суточной дозе 20000 Ед, седатации путём внутримышечного введения 2,0 мл 5% раствора сибазона. Купирование пароксизма ФП было зарегистрировано у всех пациентов в первые 72 часа от момента госпитализации, из них подавляющему большинству (21 человек) – в первые 48 часов. Проведение электроимпульсной терапии не потребовалось.

Первая контрольная группа – 51 человек мужского пола в возрасте от 30 до 45 лет. Они были отобраны из 150 лиц с установленными и стратифицированными факторами риска развития ИБС и в течение различного периода времени ежегодно проходили углубленное медицинское обследование в поликлиниках по месту жительства. Все участники контрольной группы находились под медицинским наблюдением в течение 5 лет и не имели на момент исследования явных и скрытых признаков сердечно-сосудистой патологии, соответственно у них не было нарушений сердечного ритма в том возрасте, в котором в основной группе были пароксизмы фибрилляции предсердий. Всем исследованным выполнялось традиционное клинико-лабораторное обследование. Инструментальные методы исследования включали велоэргометрию, эхокардиографию, изучение функции эндотелия, оценка толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, метод определения скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластического типов для изучения упруго-эластического состояния сосудов. Общими с основной группой были общеклиническое исследование крови, 5 лабораторных биохимических показателей, эхокардиография, проведение диетического анкетирования.

Вторая контрольная группа – лица мужского пола в количестве 35 человек (отобраны из общей группы в 175 человек) в возрасте от 32 до 65 лет, имевших в анамнезе более 5 зарегистрированных пароксизмов ФП на фоне гемодинамических или воспалительно-метаболических причин. Критериями исключения являлись инфаркт миокарда, тиреотоксикоз, эндокринные заболевания, органические пороки сердца. Пациентам второй контрольной группы было проведено 34 лабораторных теста и 9 видов инструментальных исследований. Общими с основной группой были общеклиническое исследование крови, эхокардиография – 16 показателей.

Повторные приступы ФП протекают стереотипно и характеризуются преобладанием тонуса одного из отделов вегетативной нервной системы. Тактика ведения пациентов после выписки из стационара под динамическое наблюдение кардиолога (терапевта) поликлиники предполагает мероприятия вторичной профилактики.

Вне зависимости от типа ФП для всей основной группы курс фармпрепаратов заключался в приёме 1 капсулы омакора в сутки во время еды и введении в каждую ноздрю по 2 капли 0,25% раствора дерината, а также приём антиаритмического средства – амиодарон по схеме «таблетка в кармане» (доза 600 мг). Различие в прогнозируемой профилактике групп заключалось в реализации использования также по принципу «таблетка в кармане» бета-блокаторов и холинолитиков в зависимости от типа ФП – приём анаприлина в дозе 40 мг 3 раза в день при ощущении ускоренного ритма сердца (ЧСС более 100 в минуту) лицами с симпатикотоническим типом ФП, приём бекарбона по 1 таблетке 2 раза в день после еды лицами с ваготоническим типом ФП при ощущении урежения сердцебиения (ЧСС менее 55 в минуту). Проводилась модулированная кинезотерапия – ходьба в такт с сердечным ритмом на протяжении 25–30 минут в день.

Основная группа была проанализирована по характеру протекания пароксизма и разделена на две подгруппы в зависимости от преимущественного типа вегетативной регуляции: ваготонический или симпатикотонический (из 29 пациентов в 66% случаев имел место симпатикотонический тип (19 человек), в 34% – ваготонический тип (10 человек)). Всем подгруппам были предложены мероприятия вторичной профилактики рецидивов пароксизмов ФП. 9 из 29 человек отказались от участия в этих мероприятиях, среди них было 6 лиц с преимущественно симпатическим и 3 с преимущественно ваготоническим типом регуляции. 20 человек согласились с превентивным лечением повторных приступов ПФП, из которых в течение года выполняли все рекомендуемые мероприятия только 13 человек (5 с превалирующим парасимпатическим тонусом и 8 с превалирующим симпатическим тонусом). Из 20 пациентов, согласившихся на профилактические мероприятия, 7 выполнили рекомендации не в полном объёме по

различным причинам (из них 2 с превалирующим парасимпатическим тонусом и 5 с превалирующим симпатическим тонусом) и придерживались методики «таблетка в кармане» с использованием амиодарона. На этом этапе исследования 13 человек, полностью выполнявшие профилактические мероприятия, составили основную подгруппу, а 7 отказавшихся составили контрольную подгруппу.

Результаты исследования и их обсуждение

Проблема пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в нашей стране заставляет признать весьма актуальным проведенное исследование и направляет на выявление тех факторов, которые в совокупности с генетическими особенностями могут приводить к нарушениям сердечного ритма, опасным для здоровья и жизни. Попытка разделения группы из 29 человек с помощью современных методов исследования (использующихся в рутинной деятельности кардиолога 49 количественных показателей) и адекватного математического анализа показала, что достоверное разделение на два кластера (подгруппы) происходит в пропорции 10/19. В нашем исследовании не были включены иммунологические и другие показатели, не входящие в практическую повседневную работу кардиолога. При этом мы посчитали более адекватным дать им условные названия – «миокардитическая» (19 человек) и «ишемическая» (10 человек). Пошаговый дискриминантный анализ в подгруппах в нашем случае показал, что даже рутинных исследований достаточно, чтобы достоверно определить подгруппу больных с первично выявленной ФП и обеспечить адекватную вторичную профилактику пароксизмов после успешной медикаментозной кардиоверсии. Следует заметить, что подгруппы, выделенные нами в группе ФП по соотношению входящих в них пациентов отличаются от выявленных в других исследованиях [1]: подгруппы «гемодинамическая» и «воспалительно-метаболическая» соотносятся как 72/96. В нашем исследовании это соотношение меняется на 10/19, что связано с более молодым контингентом обследованных (средний возраст 53 – от 41 до 65, а в нашем случае – средний возраст 44,5 – от 33 до 51).

Сравнение основной группы пациентов с впервые выявленными пароксизмами ФП с контрольной группой (51 человек) (средний возраст 37,5 лет) той же возрастной категории позволяет произвести попытку выяснения особенностей, свойственных лицам, у которых возникает пароксизм ФП. В случае положительного ответа возникает возможность прогнозирования состояния ПФП. По результатам исследования установлено, что пошаговый дискриминантный анализ основной группы и 1-й контрольной группы даёт разделение с точностью в 96,7% в результате 8 шагов. Среди выбранных дискриминантных показателей 5 относятся к группе факторов риска ИБС, а остальные определяют особенности гемодинамики и сердечной анатомии. Становится понятным, что, возможно, модификация факторов риска, выделенных во время дискриминантного анализа, приведёт к профилактике повторных приступов ФП и, таким образом, обеспечит сохранение трудоспособности пациентов на достаточно длительный срок.

Во второй контрольной группе лиц в количестве 35 человек с длительно существующей ФП (более 3-х лет, более 5 пароксизмов), по сравнению с основной группой лиц (с впервые выявленным пароксизмом ФП) из 29 человек, также имеются различия, достоверно выявленные с помощью пошагового дискриминантного анализа. Результаты, полученные в исследованиях, доказывают, что сохраняющееся в течение длительного времени ПФП оказывает достоверное патологическое воздействие на состояние здоровья пациентов, которое достоверно приводит к стойкой потере трудоспособности. Комплекс показателей, определяющих различие основной и 2-й контрольной группы, также состоит в основном из модифицируемых факторов риска ИБС.

Таким образом, для проведения мероприятий вторичной профилактики ПФП ещё раз подчёркивается важность нормализации модифицируемых факторов риска, что и легло в основу предложенной нами схемы вторичной профилактики.

Не существует специфического маркёра возникновения ПФП у лиц молодого возраста. Это не может быть объяснено значительно более тонким и дорогостоящим исследованием и не может считаться задачей кардиолога (терапевта) поликлиники. По-видимому, специальные генетические исследования с использованием достижений мирового опыта, а также скрининговый генетический анализ окончательно решат данную проблему.

Анализ основной группы исследуемых по характеру протекания пароксизма и провоцирующих факторов показал допустимость их разделения по принципу преимущественно вегетативного обеспечения его протекания. Применённая нами схема сбора анамнеза и объективного исследования доказала высокую достоверность разделения на 2 подгруппы «симпатикотоническую» и «ваготоническую». В результате пошагового дискриминантного анализа правильное

распределение осуществлено с точностью 75,3 %. Следует сразу отметить, что смешанный вариант также имеет место и его наличие снижает точность разделения. Подобная градация приступов имеет существенное практическое значение для профилактики и купирования рецидивов ПФП в последующем периоде. Симпатолитики и холинолитики должны быть обязательным компонентом схемы «таблетки в кармане», а также входить в состав дифференцированной схемы вторичной профилактики пароксизмов ФП.

Использование предложенной нами дифференцированной схемы вторичной профилактики ПФП показало, что положительный эффект в данной ситуации достигается в 13 из 29 случаев (45 %) всех впервые выявленных пароксизмов. Следует отметить исключительную важность комплаентности и добросовестности пациентов при соблюдении условий профилактики пароксизмов ФП. 100 % исследуемых, точно исполнивших предписания врача в течение года, не имели рецидивов ПФП.

Заключение

Нет единого маркёра, который позволил бы у лиц возрастной группы 35–60 лет достоверно прогнозировать развитие первого пароксизма фибрилляции предсердий. Применение схемы сбора анамнеза и тщательного анализа протекания первого пароксизма фибрилляции предсердий позволяет более точно и надёжно определить преимущественный тип фибрилляции предсердий – ваготонический или симпатикотонический (из 29 пациентов в 66 % случаев имел место симпатикотонический тип (19 человек), в 34 % – ваготонический тип (10 человек)). Проведение мероприятий вторичной профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 1 года по определённой схеме (гиполипидемический препарат омакор 1 капсула 1 раз в день во время еды, иммунномодулятор деринат 0,25 % по 2 капли интраназально 1 раз в день и модулированная кинезотерапия – ходьба в такт с сердечным ритмом) у лиц с различными формами вегетативной регуляции пароксизмов в течение года позволяет снизить вероятность возникновения приступа аритмии и сохранить работоспособность и качество жизни на достаточно высоком уровне.

Список литературы

1. Аланичев А.Е. Критерии эффективности диагностики и лечения больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий : автореф. дис. … канд. мед. наук. – СПб., 2008 – 28 с.

2. Бойцов С.А., Подлесов А.М. Актуальность проблемы // Мерцательная аритмия / под ред. С.А. Бойцова. – СПб., 2001. – Гл.1. – С. 7–18.

3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Нарушение сердечного ритма и проводимости. - Изд. 3-е. – СПб.: Фолиант, 2004. – 672 с.

4. Ослопов В.Н. 20 лет в поисках «гена фибрилляции предсердий» / В.Н. Ослопов, Ю.В. Ослопова // Практ. медицина. – 2013. – № 3 (71). – С. 12–14.

5. Татарский Б.А. Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии / Б.А. Татарский// Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2007. – № 7(3). – С. 78–85.

6. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.// Eur. Heart. J. – 2006. – Vol.27, №. 16. – P. 1979–2030.

7. Crijns H.J.G.M. Atrial fibrillation: epidemiology, pathogenesis and diagnosis / H.J.G.M. Crijns, M.A. Allessie, G.Y.H. Lip // The Esc textbook of cardiovascular medicine / ed. by A.J. Camm. – Wiley, 2006. – 873 p.

8. Curtis A.B., Rich M.W. Atrial fibrillation in the elderly: mechanisms and management. // Heart. Rhythm. – 2007. – Vol.4, №. 12. – pp. 1577–1579.

9. Lai L.P., Lin J.L., Lin C.S. et al. Functional genomic study on atrial fibrillation using cDNAmicroarray and two-dimensional protein electrophoresis techniques and identification of themyosin regulatory light chain isoform reprogramming in atrial fibrillation. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004.- Vol.15, №. 2. – pp. 214–223.

References

1. Alanichev A.E. Criteria of diagnostics and treatment efficiency with patients having coronary artery disease and paroxysmal atrial fibrillation: abstract of the thesis of the candidate of medical sciences. – SPb., 2008 – 28 p.

2. Boitsov S.A., Podlesov A.M. Relevance of the problem// Atrial fibrillation/ edited by S.A. Boytsov. – SPb., 2001. – Chapter.1. – pp. 7–18.

3. Kushakovsky M.S. Heart arrhythmia. Violation of the heart rhythm and conductivity. – The 3th edition. – SPb.: Foliant, 2004. – 672 p.

4. Oslopov V.N. 20 years of searching for the «atrial fibrillation gene» / V.N. Oslopov, Yu.V. Oslopova// Practical medicine. – 2013. – no. 3 (71). – pp. 12–14.

5. Tatarsky B.A. Paroxismal forms of atrial fibrillation: the choice of a stopping therapy / B.A. Tatarsky// Cardiovascular therapy and prevention. – 2007. – no. 7(3). – pp. 78–85.

6. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.// Eur. Heart. J. – 2006. – Vol.27, no. 16. – pp. 1979–2030/.

7. Crijns H.J.G.M. Atrial fibrillation: epidemiology, pathogenesis and diagnosis / H.J.G.M. Crijns, M.A. Allessie, G.Y.H. Lip // The Esc textbook of cardiovascular medicine / ed. by A.J. Camm. – Wiley, 2006. – pp. 873/

8. Curtis A.B., Rich M.W. Atrial fibrillation in the elderly: mechanisms and management. // Heart. Rhythm. – 2007. – Vol.4, N.12. – pp. 1577–1579.

9. Lai L.P., Lin J.L., Lin C.S. et al. Functional genomic study on atrial fibrillation using cDNAmicroarray and two-dimensional protein electrophoresis techniques and identification of themyosin regulatory light chain isoform reprogramming in atrial fibrillation. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004.- Vol.15, no. 2. – pp. 214–223.

Рецензенты:

Куликов А.Н., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург;

Свиряев Ю.В., д.м.н., руководитель рабочей группы по сомнологии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «ФМИЦ имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 616.71-001.5-092.9:612.017

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В УСЛОВИЯХ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1,2]Бочаров С.Н., [2]Кулинский В.И., [1]Лебедь М.Л., [1]Кирпиченко М.Г., [2]Гуманенко В.В., [2]Бахтаирова В.И., [2]Булавинцева О.А., [2]Егорова И.Э., [2]Колесниченко Л.С., [2]Леонова З.А., [2]Суслова А.И., [2]Ясько М.В., [1]Лепехова С.А., [1]Родионова Л.В., [1]Кинаш И.Н.

[1]ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, Иркутск, e-mail: bocharov@irk.ru;

[2]ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России», Иркутск

Развитие системного воспалительного ответа при политравме не зависит от локализации и тяжести первичного повреждения. Активные формы кислорода, провоспалительные цитокины и липидные гормоны вызывают и поддерживают воспаление и оксидативный стресс, при этом оба фактора стимулируют друг друга по принципу порочного круга. Система глутатиона имеет ключевое значение в антиоксидантной защите организма млекопитающих и, таким образом, рассматривается как критический фактор развития воспаления и иммунных ответов. В эксперименте на 20 кроликах породы Шиншилла через 7 дней после множественной скелетной травмы обнаружены признаки системного ответа на воспаление и связанного с ним оксидативного стресса. В сердце и лёгких лабораторных животных выявлен дисбаланс компонентов системы глутатиона. Содержание восстановленного глутатиона в печени и лёгких не изменялось.

Ключевые слова: система глутатиона, внутренние органы, множественная скелетная травма, системный воспалительный ответ, оксидативный стресс

GLUTATHIONE SYSTEM OF INTERNAL ORGANS IN THE PRESENCE OF MULTIPLE SKELETAL TRAUMA IN EXPERIMENT

[1,2]Bocharov S.N., [2]Kulinskiy V.I., [1]Lebed M.L., [1]Kirpichenko M.G., [2]Gumanenko V.V., [2]Bakhtairova V.I., [2]Bulavintseva O.A., [2]Yegorova I.E., [2]Kolesnichenko L.S., [2]Leonova Z.A., [2]Suslova A.I., [2]Yasko M.V., [1]Lepekhova S.A., [1]Rodionova L.V., [1]Kinash I.N.

[1]Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk, e-mail: bocharov@irk.ru;

[2]Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Development of inflammatory response in the presence of polytrauma does not depend on localization and severity of initial injury. Reactive oxygen species, proinflammatory cytokines and lipid hormones induce and sustain inflammation and oxidative stress; both factors stimulate each other under the principle of vicious circle. Glutathione system is of key significance for mammals' antioxidant organism protection, and hence it is considered as a critical factor of development of inflammation and immune responses. In experiment on 20 Chinchilla rabbits 7 days after multiple skeletal trauma we revealed marks of bodily response to inflammation and oxidative stress, connected with it. In heart and lungs of laboratory animals we determined disbalance of glutathione system components. Content of reduced glutathione in liver and lungs did not changed.

Keywords: glutathione system, internal organs, multiple skeletal trauma, systemic inflammation response, oxidative stress

Политравма является постоянным компонентом травматизма с высокой летальностью (до 36–38 %) [1]. Развитие системного воспалительного ответа (СВО) при политравме не зависит от локализации и тяжести первичного повреждения и расценивается как неспецифическая защитная реакция организма [8]. Составной частью СВО является оксидативный стресс, причиной которого является образование и секреция полиморфноядерными лейкоцитами активных форм кислорода (АФК), одного из важнейших гуморальных агентов вторичной альтерации [4, 9]. АФК считают интегральной частью воспалительного ответа [7]. Тесная связь оксидативного стресса, воспаления и иммунных ответов общепризнана. АФК, провоспалительные цитокины (ТНФ-α, интерферон-γ, интерлейкин-1 и др.) и липидные гормоны (эйкозаноиды) вызывают и поддерживают воспаление и оксидативный стресс, при этом оба фактора стимулируют друг друга по принципу порочного круга [7]. Активные формы кислорода повреждают структуру ДНК, белков и различные мембранные структуры клеток [2, 6]. Система глутатиона имеет ключевое значение в антиоксидантной защите организма млекопитающих и, таким образом, рассматривается как критический фактор развития воспаления и иммунных ответов [7].

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 20 кроликов породы Шиншилла мужского пола в возрасте от 6 до 12 месяцев. Все манипуляции с животными производились на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Контрольную группу составили 10 интактных лабораторных животных, у которых сначала получали образцы крови, а после эвтаназии путем внутривенного введения раствора хлорида калия на фоне барбитуровой седации производили забор образцов внутренних органов – сердца, лёгких, печени и почек. Исследование компонентов системы глутатиона выполняли в биохимической лаборатории на базе кафедры биохимии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России». В образцах внутренних органов определяли содержание восстановленного глутатиона [10] и трёх ферментов: глутатионредуктазы [14], глутатионтрансферазы [13] и глутатионпероксидазы [12]. Образцы плазмы крови подвергались реакции с тиобарбитуровой кислотой (использовали реактив «ТБК-агат») для подтверждения выраженности оксидативного стресса. В клинической лаборатории ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН исследовали образцы цельной крови для определения количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Лейкоцитарный индекс интоксикации рассчитывали по формуле Кальф-Калифа Я.Я. (1941) [5]:

$$ЛИИ = (С+2П+3Ю+4Ми) \times (Пл+1) / ((Мо+Ли) \times (Э+1)),$$

где С – сегментоядерные нейтрофилы, П – палочкоядерные, Ю – юные, Ми – миелоциты, Пл – плазматические клетки, Мо – моноциты, Ли – лимфоциты, Э – эозинофилы.

Полученные в контрольной группе данные мы использовали в качестве референсных значений, поскольку в доступной литературе нам не удалось обнаружить сообщения о диапазоне нормальных величин содержания компонентов системы глутатиона во внутренних органах кроликов. 10 кроликам основной группы после взятия образцов крови в условиях общей анестезии выполняли оперативное вмешательство: стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации из 2-х подсистем с последующей остеотомией костей соответствующих сегментов в средней трети. Стандартное послеоперационное лечение включало внутримышечное обезболивание анальгином в дозе 400–500 мг/кг/сутки в течение 5 дней после операции, антибиотикопрофилактику линкомицином 50–70 мг/кг/сутки и инфузионную терапию раствором глюкозы 5 % в дозе 50–60 мл/кг/сутки в течение 3 дней после операции. Через 7 дней после операции кроликам основной группы производили забор образцов крови и внутренних органов аналогично тому, как это делалось в контрольной группе. Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна-Уитни). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1.) Результаты исследования представлены в виде медианы (Me), 25й и 75й процентилей (P_{25} и P_{75}).

Результаты исследования и их обсуждение

Диагностика синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) основана на регистрации отклонений нескольких клинических и лабораторных показателей за рамки нормального диапазона значений [11]. Очевидно, что известные границы критериев ССВО корректны только применительно к клиническим наблюдениям. Поэтому при описании результатов эксперимента мы использовали термин «системный воспалительный ответ», для иллюстрации которого применяли динамику показателей общего количества лейкоцитов в периферической крови, доли незрелых форм в лейкоцитарной формуле, а также лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

Исходно все три названных показателя – общего количества лейкоцитов, доли незрелых форм лейкоцитов и ЛИИ – у кроликов основной группы не имели значимых отличий от аналогичных показателей, полученных в контрольной группе. А в условиях множественной скелетной травмы у лабораторных животных основной группы был зарегистрирован рост показателей, характеризующих СВО.

На седьмые сутки после операционной травмы показатель количества лейкоцитов в периферической крови статистически достоверно ($p = 0,014$) увеличивался с дооперационного уровня 4,85 (3,4; 6,75) x 10^{12}/л до 10,8 (8,85; 16,35) x 10^{12}/л . Помимо увеличения общего количества лейкоцитов в периферической крови, у лабораторных животных основной группы в послеоперационном периоде изменялся качественный состав лейкоцитов, о чём свидетельствует повышение доли молодых незрелых форм лейкоцитов в лейкоцитарной формуле. Если исходно незрелые формы составляли 1,0 (1,0; 2,0) % от общего количества лейкоцитов, то к седьмым суткам после операционной травмы значение показателя статистически достоверно ($p = 0,001$) возрастало до 7,5 (6,0; 8,8) %.

Изменения лейкоцитарного индекса интоксикации у кроликов основной группы в условиях множественной скелетной травмы также свидетельствовало в пользу формирования СВО (рис. 1). Несмотря на то, что ЛИИ был предложен ещё в первой половине XX века, показатель и в настоящее время сохраняет практическую актуальность. Так, проведённое уже в XXI веке клиническое исследование подтвердило способность ЛИИ отражать тяжесть состояния и выраженность

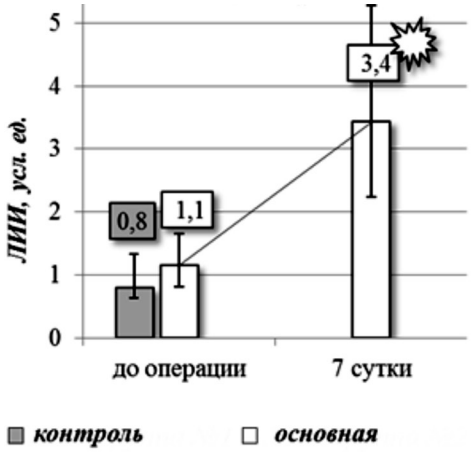


Рис. 1. Лейкоцитарный индекс интоксикации у кроликов

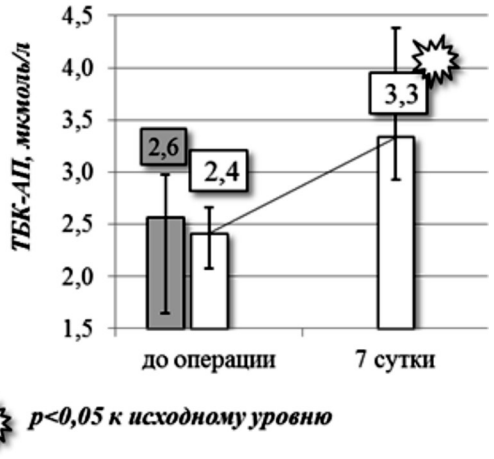


Рис. 2. Концентрация ТБК-активных продуктов в крови у кроликов

системной воспалительной реакции наряду с современными высокотехнологичными показателями [3]. Таким образом, динамика представленных выше лабораторных показателей убедительно подтверждает развитие ожидаемого системного воспалительного ответа у кроликов основной группы в условиях множественной скелетной травмы.

Одним из важных звеньев патогенеза оксидативного стресса, тесно связанного с СВО, является усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ). Рис. 2 иллюстрирует динамику концентрации в крови у лабораторных животных ТБК-активных агентов, конечных продуктов, характеризующих активность перекисного окисления. У кроликов основной группы дооперационный показатель не имел достоверных отличий от данных контрольной группы, а через неделю после операционной травмы значимо увеличивался, подтверждая развитие оксидативного стресса в условиях множественной скелетной травмы.

Очевидно, что при системном воздействии оксидативного стресса выраженность повреждения внутренних органов во многом зависит от состояния собственной антиоксидантной защиты каждого органа. Поэтому мы изучили содержание основных компонентов системы глутатиона в сердце, лёгких, печени и почках лабораторных животных (таблица, рис. 3–5).

Содержание глутатионпероксидазы во внутренних органах кроликов, Me ($P_{25;}$ P_{75}).

Группы	ГПО, мкмоль/ мин/ г			
	печень	почки	сердце	лёгкие
контроль	622 (382; 1036)	441 (339; 629)	211 (154; 233)	284 (172; 485)
основная	398 (238; 574)	319 (196; 522)	203 (136; 297)	198 (135; 294)
p между группами	0,273	0,473	0,744	0,794

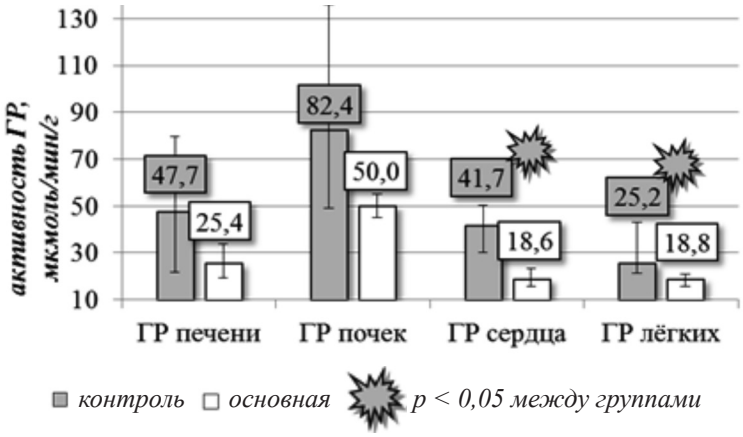


Рис. 3. Активность глутатионредуктазы во внутренних органах лабораторных животных

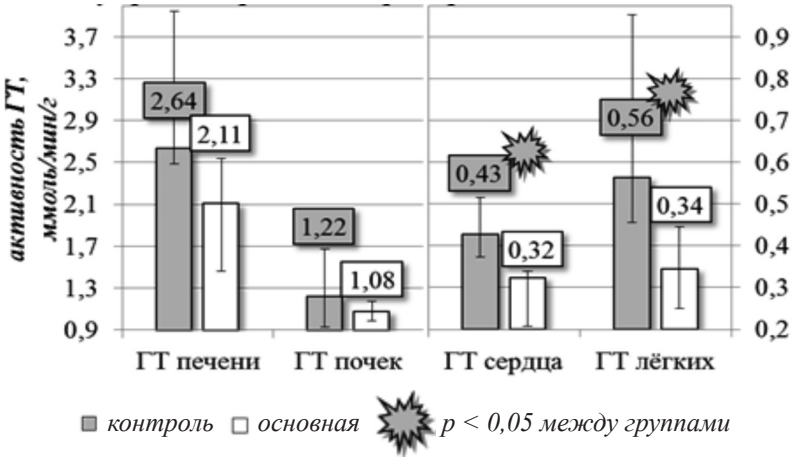


Рис. 4. Активность глутатионтрансферазы во внутренних органах лабораторных животных

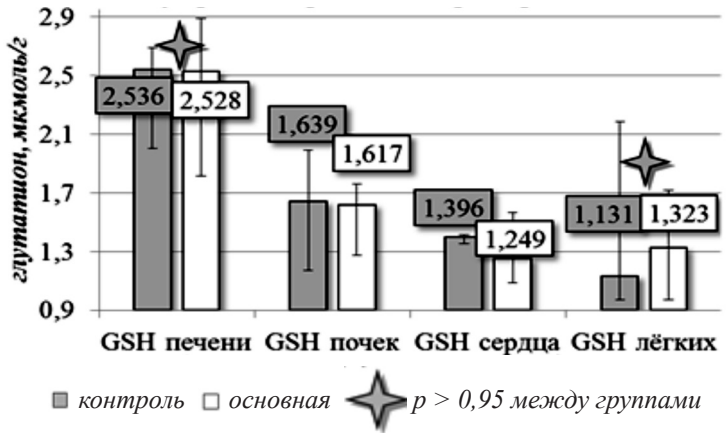


Рис. 5. Содержание восстановленного глутатиона во внутренних органах лабораторных животных

Сердце. По сравнению с результатами исследования состояния системы глутатиона в сердце у кроликов контрольной группы, у лабораторных животных основной группы в условиях множественной скелетной травмы было установлено статистически значимое снижение активности двух ферментов – глутатионредуктазы (ГР) и глутатионтрансферазы (ГТ). При этом активность глутатионредуктазы уменьшалась значительно (-55 %, $p < 0,001$), в то время, как зарегистрированная активность глутатионтрансферазы в сердце у животных основной группы снижалась менее выраженно (-24 %, $p = 0,005$). При исследовании активности фермента глутатионпероксидазы (ГПО) и содержания восстановленного глутатиона (GSH) в сердце лабораторных животных статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Лёгкие. Изменения компонентов системы глутатиона в лёгких кроликов основной группы через неделю после множественной скелетной травмы в целом аналогичны таковым изменениям, зарегистрированным в сердце лабораторных животных. Сопоставление с референсными показателями контрольной группы выявило в лёгких кроликов основной группы статистически достоверное снижение активности глутатионредуктазы на 26 % ($p = 0,023$) и глутатионтрансферазы на 39 % ($p = 0,013$). Изменение активности фермента глутатионпероксидазы в лёгких кроликов основной группы не подтверждалось статистическим анализом ($p = 0,794$), а содержание восстановленного глутатиона в лёгких у лабораторных животных сравниваемых групп было одинаковым ($p = 1$).

Печень и почки. Несмотря на явную тенденцию к снижению активности всех трёх исследованных нами ферментов системы глутатиона в печени и почках у кроликов основной группы в условиях множественной скелетной травмы, эти изменения относительно данных контрольной группы не были статистически значимыми. Показатели содержания восстановленного глутатиона в почках у лабораторных животных исследованных групп не имели достоверных отличий ($p = 0,871$), а в печени статистически достоверно были равны ($p = 1$).

Выводы

1. У кроликов породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы выявлены признаки формирования системного воспалительного ответа и оксидативныго стресса.

2. Через неделю после множественной скелетной травмы у кроликов выявлен дисбаланс компонентов системы глутатиона в сердце и лёгких, в то время как изменения в печени и почках были недостоверными. Содержание восстановленного глутатиона в печени и лёгких не изменялось.

3. Функциональная активность системы глутатиона у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы сохранялась во всех исследованных органах.

Список литературы

1. Апарцин К.А. МОСТ: мониторинг травматизма при сочетанных механических повреждениях/ Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 112–114.

2. Биохимия: учебник для вузов/ Под ред. Северина Е.С. – М.: Гэотар-Мед, 2003. –779 с.

3. Гельфанд Б.Р. Прокальцитониновый тест в комплексной оценке тяжести состояния больных с деструктивным панкреатитом // Consilium medicum. – 2002. – №2. – С. 36–38.

4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). – СПб., 2005. – ЭЛБИ-СПб. – 656 с.

5. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35

6. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред, защита // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 1. – С. 2–7.

7. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции / Биомедицинская химия, 2009. – № 4. – С. 365–379.

8. Самохвалов И.М. Системный воспалительный ответ – адаптационная реакция организма на травму // Вестник Российской Военно-медицинской академии.– 2009.– № 4(28).– С. 91–96.

9. Титов В.Н. Эндогенная система противостояния окислительному стрессу, роль дегидро-эпиандростерона и олеиновой жирной кислоты/ Успехи современной биологии. – Т. 129, № 1. – Январь-февраль 2009. – С. 10–26

10. Anderson M.E. Enzymatic and chemical methods for the determination of glutathione // Glutathione. – 1989. – P. 339–365.

11. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guide lines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655.

12. Flohe L. Glutathione peroxidase // Basic Life Sci. – 1989. – N 49. – P. 663–668.

13. Habig W.H., Pabst M.J., Yakoby W.B. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation // J. Biol. Chem. – 1974. – Vol. 249, № 22. – P. 7130–7139.

14. Mannervik B., Carlberg J., Larson K. Glutathione: chemical, biochemical and medical aspects Part. A: Coenzymes and cofactors / Eds. Dolphin D., Avramovic O., Poulson R. – N.Y.: John Wiley and Sons, 1989. – Vol. 3. – P. 475–516.

References

1. Apartsin K.A. MOCT: monitoring of traumatism at concomitant mechanical injuries // Bulletin of ESSC SB RAMS. – 2005. – no. 3. – pp. 112–114.

2. Biochemistry: university textbook / Ed. E.S. Severin. – Moscow: GEOTAR-Med, 2003. – 779 p.

3. Gelfand B.R. Procalcitonin test in complex evaluation of severity of condition of patients with destructive pancreatitis // Consilium medicum. – 2002. – no. 2. – pp. 36–38.

4. Zaichik A.Sh., Churilov L.P. General pathophysiology with the principles of immunopathology. – Saint-Petersburg: ELBI-SPb, 2005. – 656 p.

5. Kalf-Kalif Ya.Ya. About leukocytal intoxication index and its practical significance // Medical practice (Vrachebnoye delo). – 1941. – no. 1. – pp. 31–35.

6. Kulinskiy V.I. Reactive oxygen species and oxidative modification of macromolecules: advantages, disadvantages, protection // Soros Educational Journal. – 1999. – no. 1. – pp. 2–7.

7. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. Glutathione system. II. Other enzymes, thiol-disulphide me-tabolism, inflammation and immunity, functions // Biomedical chemistry (Biomeditsinskaya Khimiya). – 2009. – no. 4. – pp. 365–379.

8. Samokhvalov I.M. Systemic inflammatory response – adaptive reaction of the organism on trauma // Bulletin of Russian Military-Medical Academy (Vestnik Rossiyskoy Voyenno-Meditsinskoy Akademii). – 2009. – no. 4 (28).– pp. 91–96.

9. Titov V.N. Endogenous system of opposition to oxidative stress, role of dehydroepiandrosterone and oleic acid / Biology Bulletin Reviews (Uspekhi Sovremennoy Biologii). – Vol. 129, no. 1. – January-February, 2009. – pp. 10–26.

10. Anderson M.E. Enzymatic and chemical methods for the determination of glutathione // Glutathione. – 1989. – pp. 339–365.

11. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guide lines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee // Chest. – 1992. – Vol. 101. – pp. 1644–1655.

12. Flohe L. Glutathione peroxidase // Basic Life Sci. – 1989. – no. 49. – pp. 663–668.

13. Habig W.H., Pabst M.J., Yakoby W.B. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation // J. Biol. Chem. – 1974. – Vol. 249, no. 22. – pp. 7130–7139.

14. Mannervik B., Carlberg J., Larson K. Glutathione: chemical, biochemical and medical aspects Part. A: Coenzymes and cofactors / Eds. Dolphin D., Avramovic O., Poulson R. – N.Y.: John Wiley and Sons, 1989. – Vol. 3. – pp. 475–516.

Рецензенты:

Голуб И.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Иркутск;

Шолохов Л.Ф., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 14.08.2014.

УДК 616.71-001.5-092.9:612.121

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ В УСЛОВИЯХ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

[1,2]Бочаров С.Н., [1]Лебедь М.Л., [1]Кирпиченко М.Г., [2]Гуманенко В.В., [1]Родионова Л.В., [1]Лепехова С.А.

[1]ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, Иркутск, e-mail: bocharov@irk.ru;
[2]ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России», Иркутск

Наиболее значимыми характеристиками системы крови, определяющими её функциональные свойства, являются кислородная ёмкость и онкотическое давление. В эксперименте, воспроизводившем модель множественной скелетной травмы без клинически значимой кровопотери, у 35 кроликов породы Шиншилла оценивали изменения системы крови. На фоне стандартного лечения выявлено уменьшение активности метаболизма, а также снижение онкотического давления крови в первые – третьи сутки после травмы и тенденция к снижению кислородной ёмкости крови на седьмые сутки наблюдения. Назначение адреналина и дексаметазона для поддержания активности метаболизма на нормальном (исходном) уровне у кроликов в условиях множественной скелетной травмы влекло более раннее развитие анемии на фоне нормальных показателей сывороточного железа, а также углубление гипопротеинемии и гипоальбуминемии.

Ключевые слова: кролики, множественная скелетная травма, кислородная ёмкость крови, онкотическое давление крови

HAEMATOLOGICAL CHANGES IN THE PRESENCE OF MULTIPLE SKELETAL TRAUMA (EXPERIMENTAL RESEARCH)

[1,2] Bocharov S.N., [1]Lebed M.L., [1]Kirpichenko M.G., [2]Gumanenko V.V., [1]Rodionova L.V., [1]Lepekhova S.A.

[1]Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk, e-mail: bocharov@irk.ru;
[2]Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Oxygen capacity and oncotic pressure are the most significant characteristic of haematological system, defining its functions. We evaluated haematological changes in 35 Chinchilla rabbits in the experiment, reproducing multiple skeletal trauma without clinically significant blood loss. On the background of standard treatment we revealed reduction of metabolic activity, and dropping of oncotic pressure on the 1st–3rd day after the trauma; we as well established the tendency for decreasing of oxygen capacity on the 7th day of observation. Prescription of adrenaline and dexamethasone for keeping metabolic activity on the normal (original) level to rabbits with multiple skeletal trauma caused earlier development of anemia on the background of normal indices of serum iron and initiated intensification of hypoproteinemia and hypoalbuminemia.

Keywords: rabbits, multiple skeletal trauma, oxygen capacity, oncotic pressure

Наиболее значимыми характеристиками системы крови, определяющими её функциональные свойства, являются кислородная ёмкость и онкотическое давление, что подтверждается результатами клинических исследований эффективности интенсивной терапии кровопотери. Тактика инфузионно-трансфузионной терапии, основанная на принципе нормализации транскапиллярного обмена, позволяет эффективно восполнять острую массивную геморрагию и не сопровождается инфузионной перегрузкой сердечно-сосудистой системы [4, 5].

В условиях политравмы качественно-количественные изменения системы крови могут быть связаны не только с кровопотерей. Системный воспалительный ответ может стать причиной развития анемии, а соответственно и снижения кислородной ёмкости крови [1]. Участие белков в энергетических процессах, а также активный синтез в печени белков острой фазы и факторов свёртывания могут объяснить длительно сохраняющуюся при постагрессивных состояниях гипопротеинемию [2]. Поэтому исследование показателей, определяющих ключевые характеристики системы крови в условиях политравмы, представляется нам актуальным.

Согласно полученным ранее результатам нашего исследования у экспериментальных животных, кроликов породы Шиншилла, в условиях множественной скелетной травмы на фоне стандартного лечения наблюдалось снижение интенсивности обменных процессов [3]. Поэтому в одной из групп экспериментальных животных дополнительно с целью коррекции посттравматического гипобиоза назначали адреналин и дексаметазон.

Цель исследования: оценить изменения системы крови в условиях политравмы на фоне гипобиоза, а также при поддержа-

нии активности метаболизма на исходном (нормальном) уровне посредством усиления влияния стресс-реализующих систем.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были кролики породы Шиншилла, мужского пола, в возрасте от 6 до 12 месяцев. Все манипуляции с животными производились на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

В двух группах лабораторных животных воспроизводили модель множественной скелетной травмы без клинически значимой кровопотери. 22 животным группы №1 в условиях общей анестезии производили стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации из 2-х подсистем с последующей остеотомией костей соответствующих сегментов в средней трети. Стандартное послеоперационное лечение включало внутримышечное обезболивание анальгином в дозе 400–500 мг/кг/сутки в течение 5 дней после операции, антибиотикопрофилактику линкомицином 50–70 мг/кг/сутки и инфузионную терапию раствором глюкозы 5 % в дозе 50–60 мл/кг/сутки в течение 3 дней после операции. У 13 кроликов группы № 2 воспроизводили модель множественной скелетной травмы аналогично тому, как это делали в группе № 1. Однако в послеоперационном периоде животным группы №2 помимо стандартного лечения дополнительно парентерально назначали адреналин 2,5–3 мкг/кг/сутки и дексаметазон 4–6 мг/кг/сутки в течение 3 суток после травмы. До операции, а также в первые, третьи и седьмые сутки после операции у всех животных производили забор образцов венозной крови для определения количества эритроцитов, а также концентрации гемоглобина, сывороточного железа, общего белка и альбумина.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна-Уитни). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1.) Результаты исследования представлены в виде медианы, 25^{й} и 75^{й} процентилей. Данные группы № 2 на седьмые сутки после травмы не представлены вследствие потери репрезентативности, поскольку к этому времени летальность в группе достигла 92,3 % (погибло 12 животных из 13).

Результаты исследования и их обсуждение

Кислородную емкость крови оценивали по показателям концентрации гемоглобина и количества эритроцитов (рис. 1 и 2). У лабораторных животных на фоне стандартного лечения (группа № 1) тенденция к снижению показателей, характеризующих кислородную ёмкость крови, наблюдалась только на седьмые сутки после операционной травмы ($p = 0,073$ для концентрации гемоглобина и $p = 0,06$ для количества эритроцитов), что подтверждает отсутствие клинически значимой периоперационной кровопотери.

Сравнение результатов исследования двух экспериментальных групп показало, что исходные данные, характеризующие кислородную ёмкость крови, в группах № 1 и № 2 не имели статистически значимых отличий, также как и данные, полученные в первые сутки после травмы. Однако дальнейшее сопоставление концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в крови у кроликов в группах № 1 и № 2 выявило достоверные межгрупповые различия. Если в группе № 1 к третьим суткам после травмы оба показателя находились вблизи своих начальных значений, то у лабораторных животных группы № 2 в этот период зарегистрированы достоверно более низкие показатели концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в крови ($p = 0,002$ для концентрации гемоглобина и $p = 0,005$ для количества эритроцитов).

Уточнить характер анемии, наблюдавшейся у животных группы № 1 и № 2 соответственно к седьмым и третьим суткам послеоперационного наблюдения, позволил анализ изменений показателя концентрации железа в сыворотке крови у кроликов двух экспериментальных групп. Показатель сывороточного железа у кроликов группы № 2 на третьи сутки наблюдения находился на исходном (нормальном) уровне и составлял 25,90 (19,30; 31,10) мкмоль/л ($p = 0,713$). Аналогично, показатель концентрации железа в сыворотке на седьмые сутки в группе № 1 составил 21,09 (19,44; 24,42) мкмоль/л и его отличие от начального значения в группе также не подтверждалось статистическим анализом ($p = 0,263$). Следовательно, выявленная у лабораторных животных экспериментальных групп анемия не была связана с дефицитом железа, что исключает кровопотерю как патогенетический фактор анемии и свидетельствует в пользу её гипопластического или гемолитического характера. Сравнительный анализ показателей, характеризующих кислородную ёмкость крови, позволил сделать вывод о том, что в группе № 2 анемия развивалась раньше и была более выраженной, чем в группе № 1.

Онкотическое давление крови определяется концентрацией общего белка крови, в том числе и альбумина [4], и зависит не только от объема кровопотери, но и отражает степень проявления постагрессивной катаболической реакции у кроликов исследуемых групп в условиях множественной скелетной травмы (рис. 3 и 4).

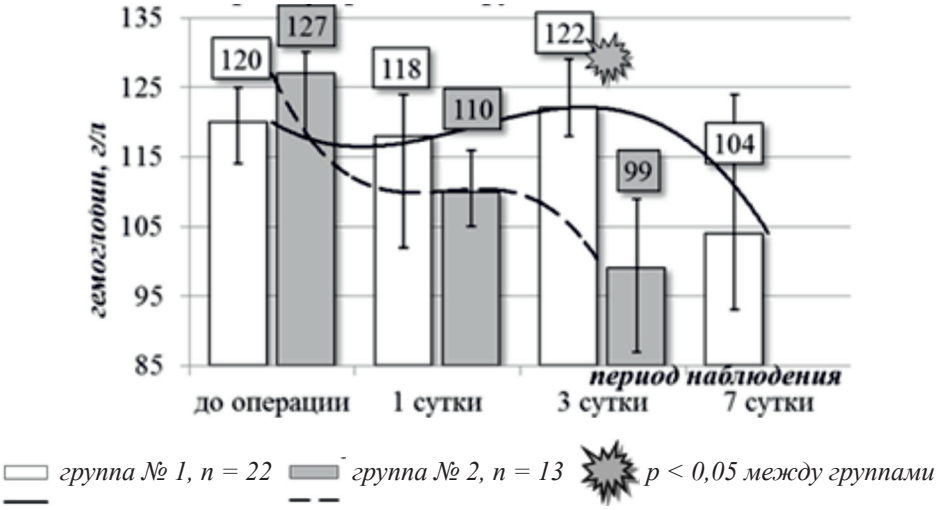


Рис. 1. Динамика концентрации гемоглобина крови у кроликов группы № 1 и № 2

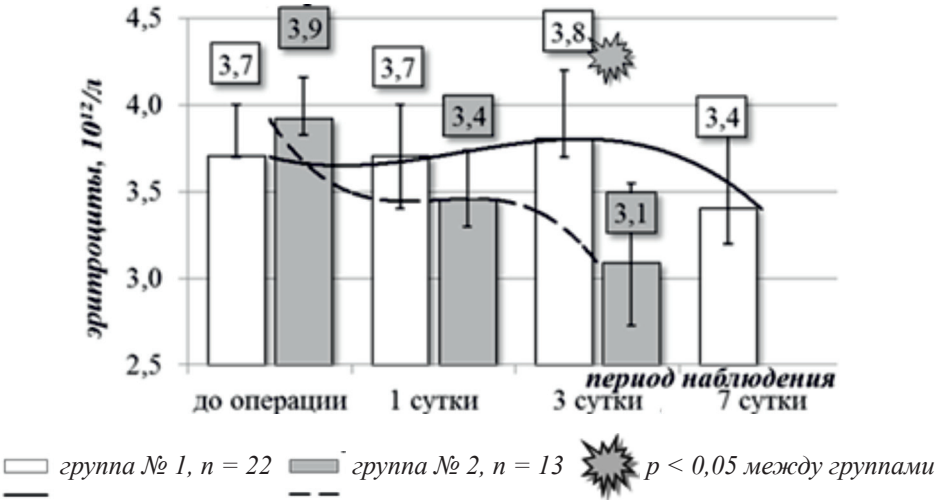


Рис. 2. Динамика концентрации эритроцитов в крови у кроликов группы № 1 и № 2

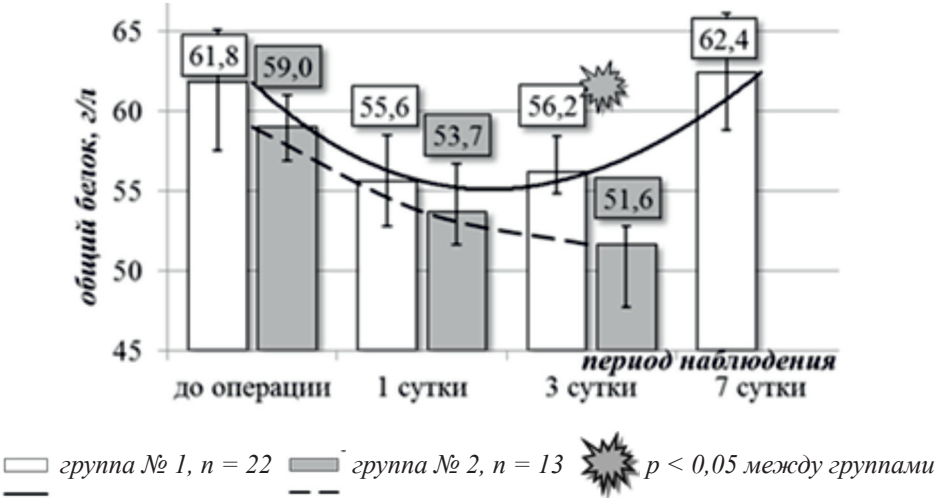


Рис. 3. Динамика концентрации общего белка плазмы крови у кроликов группы № 1 и № 2

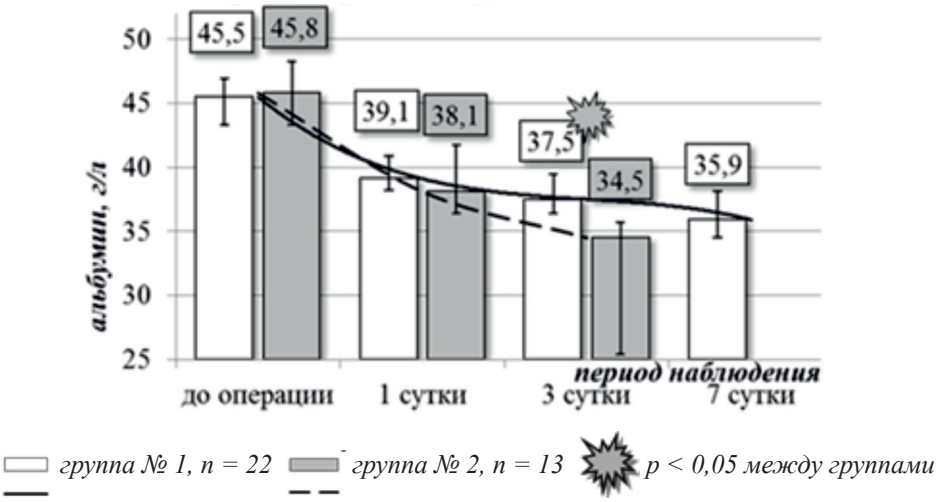


Рис. 4. Изменения концентрации альбумина в крови у кроликов группы № 1 и № 2

На фоне стандартного лечения у кроликов группы № 1 в послеоперационном периоде выявлено снижение концентраций как общего белка, так и альбумина плазмы крови. В то же время, посттравматическая динамика использованных нами показателей белкового обмена имела существенные отличия. Статистически значимая депрессия показателя концентрации общего белка плазмы крови была зарегистрирована в первые и третьи сутки после операционной травмы ($p < 0,001$ для первых и $p = 0,008$ для третьих суток), а на седьмые сутки после операции показатель концентрации общего белка плазмы возвращался к дооперационному уровню ($p = 0,583$). В то же время статистически достоверное снижение концентрации альбумина плазмы крови у кроликов группы № 1, выявленное в первые сутки послеоперационного наблюдения, практически линейно продолжалось на третьи и седьмые сутки ($p < 0,001$ к исходному уровню для всех этапов наблюдения).

Различная динамика показателей общего белка и альбумина плазмы крови свидетельствует об изменении соотношения плазменных белков в условиях множественной скелетной травмы. Восстановление общей протеинемии плазмы крови у кроликов группы № 1 к 7 суткам после операции происходило за счёт увеличения концентрации плазменных белков неальбуминовых фракций.

Сопоставление данных группы № 1 и № 2 показало, что концентрации общего белка и альбумина плазмы крови в сравниваемых группах до операции и в первые сутки послеоперационного наблюдения не имели статистически значимых отличий. Однако на третьи сутки после операционной травмы оба показателя в группе № 2 продолжили нисходящую динамику и оказались достоверно ниже, чем в группе № 1. Концентрация общего белка плазмы у кроликов группы № 2 составила 51,6 (47,7; 52,8) г/л, а альбумина – 34,5 (25,4; 35,7) г/л ($p = 0,002$ и $p = 0,007$ соответственно к аналогичным показателям группы № 1). При этом концентрация общего белка плазмы крови у животных группы № 2 оказалась ниже безопасного уровня, обеспечивающего нормальное онкотическое давление крови, удержание жидкости в сосудистом русле и эффективный транскапиллярный обмен [4]. Необходимо отметить, что интенсификация процесса перемещения жидкости из сосудистого русла в ткани является важным патогенетическим механизмом формирования органной недостаточности в постагрессивных состояниях [4].

Условия проведения эксперимента в группах № 1 и № 2 отличались только включением у последней в программу лечения дексаметазона и адреналина. Поэтому уменьшение кислородной ёмкости и концентрации плазменных белков в крови у кроликов группы № 2 мы связываем с интенсификацией катаболических процессов на фоне воспроизведённой гиперергической реакции стресс-реализующих систем. Поддержание нормальной, близкой к исходной, активности метаболизма у кроликов группы № 2 в ближайшем периоде после множественной скелетной травмы потребовало значительных усилий регуляторных систем. Равные начальным показатели потребления кислорода в первые сутки после травмы удалось добиться при постоянно более высоком уровне в крови глюкокортикостероидов и периодическом подъёме уровня катехоламинов. Индуци-

рованная гормональной стресс-реакцией гиперфункция систем жизнеобеспечения потребовала мобилизации энергетических ресурсов организма.

Заключение

Изменения системы крови у кроликов породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы включали снижение онкотического давления крови в первые – третьи сутки после операции и тенденцию к снижению кислородной ёмкости крови на седьмые сутки послеоперационного наблюдения. Поддержание активности метаболизма в условиях множественной скелетной травмы на нормальном (исходном) уровне у кроликов посредством назначения адреналина и дексаметазона влекло более раннее развитие анемии на фоне нормальных показателей сывороточного железа, а также углубление гипопротеинемии и гипоальбуминемии.

Список литературы

1. Андреичев Н.А., Балеева Л.В. Анемии. Анемия хронических заболеваний – Казань: КГМУ, 2010. – 75 с.

2. Анестезиология и реаниматология. Руководство для врачей/ под ред. Полушина Ю.С. – ЭЛБИ-СПб, 2004. – 720 с.

3. Бочаров С.Н. Изменения активности метаболизма и гормонального профиля после множественной скелетной травмы в эксперименте //Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 90–93.

4. Бочаров С.Н. Тактика интенсивного лечения кровопотери. – Иркутск: РИО НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН, 2007. – 116 с.

5. Сороковиков В.А. Состояние и перспективы внедрения инновационных технологий в травматологии и ортопедии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН, – 2011. – № 4–1. – С. 332–334.

References

1. Andreichev N.A., Baleyeva L.V. Anemias. Anemia of chronic diseases. Kazan: Kazan State Medical University, 2010. 75 p.

2. Anesthesiology and resuscitation. Guidance for physicians / Ed. Yu.S. Polushin. Saint-Petersburg: ELBI-SPb., 2004. 720 p.

3. Bocharov S.N. Changes of metabolic activity and hormonal profile after multiple skeletal trauma in experiment // Siberian Journal of Medicine (Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal). – 2011. no. 2. pp. 90–93.

4. Bocharov S.N. Therapeutic approach for blood loss. – Irkutsk: Publishing department of SCRRS SB RAMS, 2007. 116 p.

5. Sorokovikov V.A. Prospective of introduction of innovative techniques in traumatology and orthopedics // Bulletin of ESSC SB RAMS. 2011. no. 4 (1). pp. 332–334

Рецензенты:

Голуб И. Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Иркутск;

Шолохов Л.Ф., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 20.08.2014.

УДК 617.711-004.1

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ЗАБОРА ПРОБЫ КЛЕТОЧНОГО МАТЕРИАЛА КОНЪЮНКТИВЫ

[1]Варлашина Е.В., [1,2]Янченко С.В., [1,3]Сахнов С.Н., [1,2]Малышев А.В.

[1]Кафедра глазных болезней Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, e-mail: Vlyan2000@mail.ru;

[2]Офтальмологическое отделение Краевой клинической больницы №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, e-mail: KKB1@mail.ru;

[3]Краснодарский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова», Краснодар, e-mail: nok@mail.ru

В настоящее время импрессионная цитология является одним из ведущих методов верификации морфологических изменений, оптимизации диагностики, оценки эффективности терапевтических мероприятий при различных патологических состояниях поверхности глаза. Для проведения исследования необходимо получить поверхностный слой конъюнктивального эпителия. В статье раскрыты возможности применения в клинической практике инструмента для забора пробы клеточного материала конъюнктивы, разработанного и усовершенствованного на базе КубГМУ. Под наблюдением состояли 15 человек (30 глаз) в возрасте от 11 до 75 лет с различной патологией поверхности глаза. Разработанный инструмент дает возможность дозированного забора клеточного материала конъюнктивы у лиц различных возрастных групп, забор пробы занимает 3–5 минут, не причиняет пациенту дискомфорта, манипуляция простая, удобная и быстро выполнимая.

Ключевые слова: импрессионная цитология, глазная поверхность, морфологические изменения конъюнктивы

THE POSSIBILITY OF USING OF A TOOL FOR SAMPLE COLLECTION OF CELLULAR CONJUNCTIVA MATERIAL

[1]Varlashina E.V., [1,2]Yanchenko S.V., [1,3]Sahnov S.N., [1,2]Malyshev A.V.

[1]Ophthalmology Department, Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: Vlyan2000@mail.ru;

[2]Ophthalmology Department, Krasnodar Regional Hospital №1 named after Prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, e-mail: KKB1@mail.ru;

[3]The Krasnodar branch IRTC «Eye Microsurgery» named after Acad. S.N. Fyodorov, Krasnodar, e-mail: nok@mail.ru

The possibility of using of a tool for sample collection of cellular conjunctiva material Currently impression cytology is one of the leading methods of verification in morphological changes, optimization of diagnosis, evaluation of the effectiveness of therapeutic interventions in various pathological conditions of the eye. To conduct the research it is necessary to obtain a surface layer of the conjunctiva epithelium. In this paper we are studying the possibility to use the tool for sample collection of cellular material of conjunctiva in clinical practice, developed on the basis of KubSMU. Under the observation there were 15 people (30 eyes) aged from 11 to 75 years old with various pathologies of the eye. The designed tool makes it possible to get cellular conjunctiva material from people of different age groups which takes 3–5 minutes, does not cause discomfort to the patient and the whole manipulation can be done easily and quickly.

Keywords: impression cytology, ocular surface, morphological changes of the conjunctiva

В течение последних десятилетий способ импрессионной цитологии получил распространение в офтальмологии для диагностики различных заболеваний глазной поверхности и контроля эффективности терапии [1, 2]. Это объясняется его простотой и нетравматичностью, в отличие от инцизионной биопсии или brush-биопсии (соскабливание эпителия скальпелем), что позволяет многократно повторять исследования с помощью импрессионной цитологии на этапах лечения [7]. Забор клеточного материала в ходе импрессионной цитологии проводят путём удаления нескольких слоёв эпителия за счёт прижатия к поверхности глаза различных материалов: стекла, стерилизованного ластика, полоски целлюлозно-ацетатной фильтровальной бумаги. «Классическая» техника забора клеточного материала для проведения имперссионного цитологического исследования включает прижатие целлюлозно-ацетатного фильтра к поверхности эпителиальной выстилки конъюнктивы или роговицы, при этом на поверхности фильтра остаётся 1–2 слоя эпителия.

В существующих аналогах прижатие фильтровальной бумаги к поверхности конъюнктивы или роговицы осуществляют стеклянной палочкой или головкой тонометра Гольдмана, при этом оказываемое на ткани давление различно [5, 6, 8].

Недостатком указанной техники является отсутствие дозированного усилия компрессии. Указанное обстоятельство снижает воспроизводимость результатов забора (от усилия компрессии зависит количество клеток в отпечатке эпителия) и затрудняет

трактовку полученных результатов. Существующие аналоги предусматривают последовательное трёхэтапное использование двух инструментов (размещение фильтра на поверхности глаза пинцетом, прижатие фильтра стеклянной палочкой, извлечение прижатого фильтра пинцетом), что не исключает ятрогенное повреждение тканей.

На кафедре глазных болезней КубГМУ был разработан инструмент для дозированного взятия клеточного материала [3], который позволяет проводить дозированный забор клеточного материала конъюнктивы путём обеспечения стандартизации усилия компрессии (15 граммов), что снижает вариабельность результатов забора (количество клеток в единичном отпечатке конъюнктивального эпителия), повышает воспроизводимость результатов исследования в 7–8 раз [3].

Применение инструмента в клинической практике обнаружило следующие особенности, которые потребовали технического усовершенствования:

– инструмент недостаточно эргономичен, поскольку в ходе его применения быстро развивается утомление мышц кисти врача, что снижает безопасность процедуры забора клеточного материала, указанный недостаток обусловлен отсутствием надёжной системы фиксации инструмента в момент взятия пробы;

– инструмент не предназначен для использования в педиатрической практике, так как не учтен меньший размер глазного яблока у детей, усилие прижатия фильтра к глазному яблоку свыше 10 граммов может быть причиной чрезмерного субъективного дискомфорта у ребёнка;

– инструмент не предусматривает дифференциацию усилия прижатия фильтра при различных вариантах забора клеточного материала (прижатие фильтра непосредственно к конъюнктиве; прижатие фильтра к конъюнктиве через толщу века);

– рабочая головка инструмента выполнена из стали и имеет резьбу, в процессе работы требуется стерилизация рабочей головки, что усложняет, удорожает её изготовление и применение.

Указанные обстоятельства послужили основанием для проведения работ, направленных на оптимизацию указанного инструмента, что определило актуальность и цель настоящего исследования.

Цель исследования

Модифицировать инструмент для создания оптимальных условий забора клеточного материала и тестировать его в условиях клиники.

Материалы и методы исследования

Нами был модифицирован ранее разработанный на кафедре глазных болезней КубГМУ инструмент для дозированного забора клеточного материала конъюнктивы [3]. Для тестирования инструмента в условиях клиники были обследованы 15 человек (30 глаз) в возрасте от 11 до 75 лет с различной патологией поверхности глаза. Структура патологии по нозоологии представлена следующим образом: фармакологическая форма синдрома «сухого глаза» (ССГ), развившегося на фоне первичной открытоугольной глаукомы, стабилизированной бета-блокаторами с консервантом – 14 глаз, нейродеприватвная форма ССГ на фоне миопического астигматизма (пациенты использовали мягкие контактные линзы как средство оптической коррекции в течение 3–5 лет) – 10 глаз, танталическая форма ССГ на фоне эндокринной офтальмопатии – 6 глаз. Пациентам проводили полное офтальмологическое обследование и морфологическое исследование эпителиальной выстилки глазной поверхности с помощью модифицированного метода импрессионной цитологии, забор пробы клеточного материала проводили модифицированным инструментом.

Результаты исследования и их обсуждение

В 2012–2013 гг. на кафедре КубГМУ была проведена работа по модернизации инструмента[4]: разработана подвижная шарнирная система фиксации инструмента, позволяющая легко перемещать его в горизонтальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях; разработаны одноразовые пластиковые рабочие головки различного диаметра (8 и 10 мм) на дистальном конце рабочей головки инструмента имеется целлюлозно-ацетатный фильтр с размером пор 0,22 мкм; инструмент был модифицирован для дозированного взятия клеточного материала путём дифференциации усилия прижатия фильтра к конъюнктиве или веку в 10, 15, 20, 30 граммов.

В зависимости от усилия компрессии целлюлозно-ацетатного фильтра (10, 15, 20, 30 граммов) инструмент применялся у детей, а также у лиц молодого, зрелого и пожилого возраста.

В педиатрической практике использовали одноразовые пластиковые рабочие головки диаметром 8 мм и целлюлозно-ацетатным фильтром с размером пор 0,22 мкм. Инструментом производили прижатие с различным усилием: с силой 10 граммов непосредственно к конъюнктиве; прижатие фильтра к конъюнктиве через толщу нижнего века с силой 20 граммов. Такая методика не вызывала субъективного дискомфорта у детей в ходе процедуры.

У лиц молодого, зрелого и пожилого возраста использовали одноразовые пластиковые рабочие головки диаметром 10 мм и целлюлозно-ацетатным фильтром с раз-

мером пор 0,22 мкм. Прижатие фильтра инструментом производили непосредственно к конъюнктиве с силой 15 граммов, а через нижнее веко с силой 30 граммов.

Для лучшего понимания модифицированный инструмент для дозированного взятия клеточного материала конъюнктивы схематично изображен на рис.1. Общий вид инструмента в разрезе по оси, где 1 – корпус; 3 – пружина; 4 – упорная втулка; 5 – фиксатор пружины; 6 – торец; 10 – шток инструмента со шкалой усилия прижатия в граммах (10–30 г) на рабочем конце; 11 – разовая пластиковая рабочая головка инструмента; 12 – целлюлозно-ацетатный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

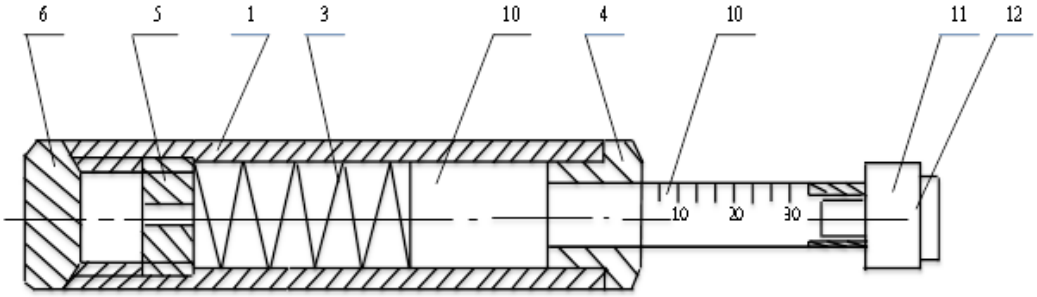


Рис. 1. Инструмент для дозированного взятия клеточного материала конъюнктивы

Инструмент для дозированного взятия клеточного материала использовали следующим образом. С помощью подвижной шарнирной системы фиксации прикрепляли инструмент к щелевой лампе.

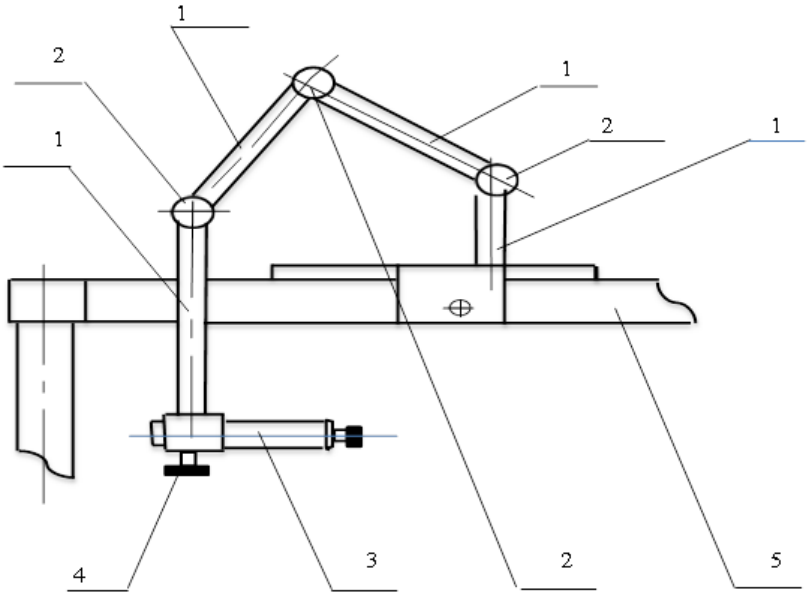


Рис. 2. Инструмент в общем виде в рабочем состоянии, где 1 – штанга; 2 – шарнир; 3 – инструмент для забора пробы клеточного материала конъюнктивы; 4 – фиксационный винт; 5 – устройство для фиксации головы пациента при офтальмобиомикроскопии

Клинический пример 1. Пациент – В., 63 года, диагноз – фармакологическая форма синдрома «сухого глаза» средней степени тяжести обоих глаз. Для морфологического подтверждения диагноза проводили цитологическое исследование бульбарной конъюнктивы методом модифицированной импрессионной цитологии.

Предварительно подготавливали систему для взятия пробы с конъюнктивы глазной поверхности. На столике, на котором установлена щелевая лампа, при помощи винтов и гаек, закрепляли инструмент. Рабочий конец устройства с одноразовой пластиковой рабочей головкой диаметром 10 мм и с целлюлозно-ацетатным фильтром

подводили к глазу пациента и с заданным усилием (15 г) прижимали к назальному сектору конъюнктивы в пределах экспонируемой глазной щели в течение 5 секунд (после однократной инстилляции в конъюнктивальную полость 0,4 % раствора оксибупрокаина). Во время проведения процедуры веки исследуемого глаза фиксировали пальцами левой руки, корпус инструмента удерживали тремя пальцами правой руки (большим, указательным и средним); безымянный палец и мизинец правой руки был расположен на окологлазничной области пациента.

После пятисекундной дозированной компрессии целлюлозно-ацетатный фильтр извлекали с поверхности конъюнктивы вместе с инструментом.

После этого клетки конъюнктивы переносили с целлюлозно-ацетатного фильтра на обезжиренное предметное стекло. Для этого целлюлозно-ацетатный фильтр прижимали к поверхности предметного стекла. Необходимое время контакта фильтровальной бумаги и предметного стекла – 5 секунд. Затем клетки конъюнктивы, перенесенные на предметное стекло, подсушивали на воздухе 30 – 40 минут и проводили фиксацию, окрашивание, цитологическое исследование. Забор пробы занимает 3–5 минут, манипуляция простая, удобная и быстро выполнимая.

Клинический пример 2. Пациент – И., 12 лет, диагноз – сложный миопический астигматизм, использовал мягкие контактные линзы как средство оптической коррекции в течение 3 лет. Для оценки степени морфологических нарушений эпителиальной выстилки конъюнктивы глазной поверхности проводили цитологическое исследование бульбарной конъюнктивы методом модифицированной импрессионной цитологии.

Предварительно подготавливали систему для взятия пробы с конъюнктивы глазной поверхности. В конъюнктивальную полость помещали целлюлозно-ацетатный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм к назальному сектору конъюнктивы в пределах экспонируемой глазной щели и предлагали пациенту закрыть глаза. Рабочий конец устройства с одноразовой пластиковой рабочей головкой диаметром 8 мм подводили к глазу и с заданным усилием (20 г) прижимали через закрытые веки к назальному сектору конъюнктивы в течение 5 секунд. Во время проведения процедуры корпус инструмента удерживали тремя пальцами правой руки (большим, указательным и средним); безымянный палец и мизинец правой руки были расположены на окологлазничной области пациента. После пятисекундной дозированной компрессии целлюлозно-ацетатный фильтр извлекали с поверхности конъюнктивы. Время выполнения пробы 2–3 минуты, манипуляция простая, комфортна как для врача, так и для пациента. После этого клетки конъюнктивы переносили с целлюлозно-ацетатного фильтра на обезжиренное предметное стекло, фиксировали, окрашивали и проводили цитологическое исследование.

Заключение

Модернизация инструмента для дозированного взятия пробы клеточного материала конъюнктивы сократила время проведения процедуры, снизила риск ятрогенного повреждения органа зрения при проведении манипуляции, обеспечила дозирование забора клеточного материала конъюнктивы, а также обеспечила возможность проведения пробы как контактным, так и бесконтактным способом.

Модифицированные одноразовые рабочие головки выполнены из пластмассы, лишены резьбы, что уменьшает стоимость инструмента; поставляются в стерильных упаковках, поэтому исключена процедура стерилизации, для обеспечения высокой инфекционной безопасности. Возможно использовать инструмент при отсутствии достаточного количества сменных разовых рабочих головок, например, при скрининговых осмотрах.

Благодаря дифференциации усилия компрессии, специальному размеру одноразовых пластиковых рабочих головок инструмент можно использовать в педиатрической практике.

Список литературы

1. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично – конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). – СПб.: Левша, 2003. – 120 с.

2. Федоров А.А. Морфологические основы научных исследований в офтальмологии // Вестник Офтальмологии. – 2013. – № 5. – С. 10–21.

3. Янченко С.В., Еременко А.И., Евглевский А.А., Варлашина Е.В., Зарубина А.С., Шипилов В.А. Инструмент для дозированного взятия клеточного материала с конъюнктивы глазной поверхности // Патент РФ на изобретение №2373905 (Россия). Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27.11.2009 г. Бюл. №30

4. Янченко С.В., Сахнов С.Н., Варлашина Е.В., Рудашова А.С. Инструмент для забора пробы клеточного материала конъюнктивы // Патент РФ на полезную модель №131966 (Россия). Зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 10.09.2013.

5. Aragona P., Romeo G., Puzzolo D. et al. Impression cytology of the conjunctival epithelium in patients with vernal conjunctivitis // Eye. 1996. – Vol.10. – P. 82–85.

6. Murube J. Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes a correlation between

squamous metaplasia and dry eye clinical severity. – Eur. J. Ophthalmol., 2003. – Vol. 13; № 2. – pp. 115–127.

7. Singh R. et al. Impression cytology of the ocular surface. – Br. J. Of Ophthalmol, 2005. – Vol. 89; № 7. – pp. 1655–1659.

8. Tole D., McKelvie P.A., Daniell M. Reliability of impression cytology for the diagnosis of ocular surface squamous metaplasia employing the Biopre membrane // Br J Ophthalmol., 2001. – Vol.85. – P. 154–158.

References

1. Brzheskij V.V., Somov E.E. SPb.: Levsha, 2003, 120 p.

2. Fedorov A.A. Vestnik Oftal'mologii. 2013, no. 5, pp. 10–21.

3. Patent RF №2373905.2009, 27.11.2009, Byull. №30 Instrument dlya dozirovannogo vzyatiya kletochnogo materiala s kon»yunktivy glaznoj poverkhnosti, S.V. Yanchenko, A.I. Eryomenko, A.A. Evglevskij, E.V. Varlashina, A.S. Zarubina, V.A. Shipilov

4. Patent RF №131966, 10.09.2013 Instrument dlya zabora proby kletochnogo materiala kon»yunktivy, S.V. Yanchenko, A.V. Malyshev, S.N. Sakhnov, E.V. Varlashina, A.S. Rudashova.

5. Aragona P., Romeo G., Puzzolo D. et al. Impression cytology of the conjunctival epithelium in patients with vernal conjunctivitis // Eye. 1996. Vol.10. pp. 82–85.

6. Murube J. Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity. – Eur. J. Ophthalmol., 2003. Vol. 13; no. 2. pp. 115–127.

7. Singh R. et al. Impression cytology of the ocular surface. – Br. J. Of Ophthalmol, 2005. Vol.89. no. 7. pp. 1655–1659.

8. Tole D., McKelvie P.A., Daniell M. Reliability of impression cytology for the diagnosis of ocular surface squamous metaplasia employing the Biopre membrane // Br J Ophthalmol.,2001. Vol.85. pp. 154–158.

Рецензенты:

Алиев А.-Г.Д., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней с курсом усовершенствования врачей Дагестанской Государственной Медицинской Академии, директор ГБУ НКО «Дагестанский Центр Микрохирургии глаза», г. Каспийск;

Кашников В.В., д.м.н., главный врач офтальмологической клиники «ЭКСИМЕР», академик РАЕН и РАМТН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 20.08.2014.

УДК 616.9:618.3.8:617.7

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВНУТРИУТРОБНО ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИМИ ИСХОДАМИ

Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Агранович О.В., Кореняк Г.В., Кабулова М.А., Погорелова Л.В., Погосова М.А., Волкова А.В.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: postmaster@stgmu.ru

У 63 детей с врожденными инфекциями и пороками нервной системы и глаз определяли особенности клинико-социальной адаптации. Качество жизни детей с неврологическими и офтальмологическими последствиями оказалось ниже качества жизни их здоровых сверстников, однако степень выраженности физических и психосоциальных нарушений зависела от этиологии инфекции и возраста детей. В дошкольном возрасте у детей с врожденными инфекциями страдали все виды функционирования. При этом родители детей с врожденной ЦМВИ отмечали более выраженные нарушения, чем сами дети. Родители детей с врожденным токсоплазмозом, напротив, демонстрировали лучшие показатели. В школьном возрасте у детей с врожденным токсоплазмозом, по мнению детей и родителей, страдали физические компоненты качества жизни и оставались сохранными социальные параметры. Сравнительный анализ качества жизни детей с врожденной ЦМВИ указывает на более выраженные нарушения, чем у детей с врожденным токсоплазмозом.

Ключевые слова: дети, внутриутробные инфекции, врожденный токсоплазмоз, врожденная цитомегаловирусная инфекция, исходы, качество жизни

QUALITY OF LIFE CONGENITALLY INFECTED CHILDREN WITH NEUROLOGICAL AND OPHTHALMOLOGICAL OUTCOME

Golubeva M.V., Barycheva L.YU., Agranovich O.V., Korenyak G.V., Kabulova M.A., Pogorelova L.V., Pogosova M.A., Volkova A.V.

GBOU VPO «Stavropol state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Stavropol, e-mail: postmaster@stgmu.ru

In 63 children with congenital infections and malformations of the nervous system and the eye was determined clinical features of social adaptation. Quality of life of children with neurological and ophthalmologic effects were lower quality of life of their peers, but the severity of the physical and psychosocial disorders depended on the etiology of infection and the age of the children. At preschool age children with congenital infections suffered all kinds of functioning. At the same time, parents of children with congenital CMV infection had greater disorder than children themselves. Parents of children with congenital toxoplasmosis opposite showed the best performance. In school-age children with congenital toxoplasmosis according to parents and children suffered physical components of quality of life and remained intact social parameters. Comparative analysis of the quality of life of children with congenital CMV infection indicates a more severe disorder than children with congenital toxoplasmosis.

Keywords: children, congenital infection, congenital toxoplasmosis, congenital cytomegalovirus infection, outcomes, quality of life

Значимость проблемы внутриутробных инфекций (ВУИ) определяется не только тяжестью клинических проявлений в периоде новорожденности, но и широким спектром соматических и психоневрологических последствий, серьезно ограничивающих потенциал к социальной адаптации [1, 5].

Поэтому для эффективного контроля детского здоровья важно изучение качества жизни (КЖ) детей. Инструментом для выявления психосоциальных нарушений служат опросники определения КЖ, методология которых основана на строгих принципах доказательной медицины и разработана на основе международных стандартов [4, 10, 14].

В зарубежной педиатрии показатель КЖ активно используется для осуществления мониторинга различных контингентов детей, определения комплексного влияния хронических заболеваний на состояние здоровья и прогноз, оценки эффективности лечебных и профилактических мероприятий [12–14].

В России, несмотря на мировую практику, проблема исследования КЖ остается недостаточно изученной. В немногочисленных работах представлены данные, свидетельствующие о нарушении физических и психосоциальных видов функционирования у детей-инвалидов [7, 11], слепых и слабовидящих [8], детей с ВПС [9], расщелиной губы и неба [3], с множественными нарушениями развития [6].

Цель исследования: Определить особенности клинико-социальной адаптации внутриутробно инфицированных детей с резидуальными неврологическими и офтальмологическими исходами.

Материал и методы исследования

Работа основана на результатах отдаленного катамнеза 63 детей с врожденными инфекциями цитомегаловирусной и токсоплазмозной этиологии, имев-

шими пороки развития нервной системы и органа зрения. Внутриутробная инфекция была подтверждена в периоде новорожденности [2].

У 89 респондентов проводилось измерение КЖ. Инструментом изучения КЖ детей 5–14 лет послужила русскоязычная версия общего опросника Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQLтм4.0 [4]. Инструмент состоит из 23 (21) вопросов, объединенных в следующие шкалы: «физическое функционирование» (ФФ) (8 вопросов), «эмоциональное функционирование» (ЭФ) (5 вопросов), «социальное функционирование» (СФ) (5 вопросов), «ролевое функционирование – жизнь в школе/детском саду» (РФ) (3/5 вопросов), а также оценивается суммарная шкала (общий балл) и психосоциальное здоровье (суммарная шкала эмоционального, социального и ролевого функционирования) (ПСЗ). Опросник разделен на блоки по возрастам – 5–7, 8–12 и 13–18 лет (формы для детей и родителей). Общее количество баллов рассчитывается по 100-балльной шкале после процедуры шкалирования: чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка. Для сравнения отчетных результатов использовались общероссийские нормативы [4]. Для проведения исследования КЖ использовалась компьютерная программа «База Данных PedsQL». Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета программ Primer of Biostat 4,0, Microsoft Office Excel 2007, Attestat 10.5.1. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. Количественные признаки включали: среднее±стандартную ошибку средней ($X \pm s_x$). При оценке различий качественных признаков использовался критерий χ^2. Для сравнения средних значений выборок использовался критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

В 32 случаях диагностировалась врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ), в 31 – врожденный токсоплазмоз (ВТ).

С ВЦМВИ в возрасте 5–7 лет наблюдались 14 детей. В 35,7% (5) случаев отмечалась гидроцефалия, преимущественно смешанная (28,6%). Микроцефалия регистрировалась у 21,4% (3) детей. ДЦП выявлялся у 21,4%(3) случаев. Эписиндром констатирован в 14,3% (2) случаев. Двигательные нарушения по типу пирамидной недостаточности сохранялись у 50,0% (7) детей. У 14,3% (2) детей отмечались нарушения координации движений. В 7,1% (1) случаев регистрировалась частичная слепота, в 7,1% (1) – нейросенсорная тугоухость. Задержка речевого и психомоторного развития отмечена у 71,4% (10), у 7,1% – имбицильность. Группу ЧБД составили 57,1% (8) детей. Регистрировались инфекции ЛОР-органов (28,6%), инфекции нижних дыхательных путей (14,3%), органов пищеварения (14,3%), аллергические заболевания (14,3%).

В возрасте 8–12 лет наблюдались 10 детей. У 3 из 10 регистрировалась гидроцефалия, у 2 – микроцефалия, у 2 – ДЦП, у 1 – эпилепсия, у 1– имбицильность, у 1 – нейросенсорная тугоухость. В группе ЧБД находились 5 детей из 10.

В возрасте 13–14 лет наблюдались 8 детей. В 1 из 8 случаев выявлялась гидроцефалия, в 1 – микроцефалия, в 1 – ДЦП, в 1 – эпилепсия, в 1 – нейросенсорная тугоухость. Часто болеющими были 3 из 10 детей.

С ВТ в возрасте 5–7 лет наблюдались 12 детей, среди которых у 41,6% (5) регистрировались признаки компенсированной гидроцефалии. Микроцефалия отмечена в 8,3% (1) случаев. ДЦП диагностирован у 16,7% (2) детей. Имели место двигательные нарушения по пирамидному типу (16,7%). Эписиндром наблюдался у 8,3% детей. Задержка речевого и психомоторного развития отмечена в 33,3%(4). В структуре аномалий органа зрения (58,3%) имели место атрофия зрительного нерва (16,7%), косоглазие (16,7%), врожденная катаракта (8,3%), амблиопия (8,3%), миопия (8,3%). У 8,3% регистрировалась частичная слепота.

В возрасте 8–12 лет наблюдались 10 детей, у 3 из которых регистрировались гидроцефалия, у 1 – ДЦП, у 1 – эпилепсия. В группу ЧБД вошло 2 из 10 детей. В структуре аномалий органа зрения (9 из 10) атрофия зрительного нерва отмечалась у 2 из 10 детей, косоглазие – у 2, врожденная катаракта – у 1, амблиопия – у 3, новообразование – у 1.

В возрасте 13–14 лет наблюдались 9 детей. Ведущей патологией в этой возрастной группе была патология органа зрения (8 из 9). У 3 из 9 детей регистрировалась миопия, у 1 – частичная слепота, у 1 – атрофия зрительного нерва, у 1 – хориоретинальная дегенерация, у 3 – амблиопия. Среди неврологических исходов отмечалась гидроцефалия в 2 случаях из 10, которая носила компенсированный характер, ДЦП – в 1 случае, эпилепсия – в 1 случае. В группу часто болеющих попал 1 ребенок.

В соответствии с задачами исследования проводился анализ параметров КЖ детей с пороками развития, ассоциированными с внутриутробными инфекциями, в сравнении с группой здоровых детей.

Все параметры КЖ детей с ВЦМВИ имели существенные отличия ($p < 0,05$) от контрольных значений во всех возрастных группах – 5–7 лет, 8–12 лет и 13–14 лет, как по детским, так и по родительским формам, что характеризует выраженную психосоциальную и физическую инвалидизацию детей (табл. 1–3).

Таблица 1

Показатели качества жизни детей 5–7 лет с пороками развития, ассоциированными с врожденной цитомегаловирусной инфекцией и врожденным токсоплазмозом

Параметры качества жизни	Дети 5–7 лет с ВЦМВИ n = 14	Дети 5–7 лет с ВТ n–12	Родители детей 5–7 лет с ВЦМВИ n–14	Родители детей 5–7 лет с ВТ n–12	Здоровые дети 5–7 лет n–147
ФФ	37,6 ± 7,1*×	58,0 ± 9,2*	30,9 ± 9,0**××	68,0 ± 3,8**	78,1 ± 13,6
ЭФ	46,3 ± 7,8*	55,0 ± 5,0*	43,7 ± 3,4**××	72,5 ± 3,0	80,7 ± 15,0
СФ	51,3 ± 10,1*	75,0 ± 8,7*	43,6 ± 11,6**××	82,5 ± 4,7	84,6 ± 11,2
РФ	61,3 ± 21,4*	50,0 ± 8,1*	23,8 ± 13,8**××	71,3 ± 5,5	77,0 ± 11,7
ПСЗ	51,7 ± 7,5*	60,0 ± 5,3*	40,5 ± 6,4**××	75,4 ± 3,2	80,8 ± 12,6
Общий балл	46,2 ± 6,8*	59,5 ± 6,0*	37,2 ± 6,3**××	73,2 ± 2,4	79,8 ± 9,4

Примечания: * – различия в ответах детей с ВУИ и здоровыми детьми, $p < 0,05$,
** – различия в ответах детей с ВУИ и здоровыми детьми, $p < 0,05$,
× – различия в ответах детей с ВЦМВИ и ВТ, $p < 0,05$,
×× – различия в ответах родителей детей с ВЦМВИ и ВТ, $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

У детей с пороками развития, ассоциированными с ВТ, уровень качества жизни зависел от возраста. Дети 5–7 лет оценивали негативно свое качество жизни по всем физическим и психосоциальным характеристикам (табл. 1). У пациентов 8–12 лет показатели улучшались, и достоверно отличались от здоровой группы ($p < 0,05$) лишь по параметру РФ (50,0 ± 8,1 – дети, 71,3 ± 5,5 – родители, 77,0 ± 11,7 – здоровые), как наиболее чуткому критерию физического состояния (табл. 2). В группе детей 13–14 лет сохранялась тенденция к более низким показателям, однако достоверных отличий не прослеживалось ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблица 2

Показатели качества жизни детей 8–12 лет с пороками развития, ассоциированными с врожденной цитомегаловирусной инфекцией и врожденным токсоплазмозом

Параметры КЖ	Дети 8–12 лет с ВЦМВИ n = 10	Дети 8–12 лет с ВТ n = 10	Родители детей 8–12 лет с ВЦМВИ n = 10	Родители детей 8–12 лет с ВТ n = 10	Здоровые дети 8–12 лет n = 190
ФФ	48,1 ± 9,7*×	77,0 ± 7,8	48,8 ± 9,6**××	69,0 ± 7,6**	82,8 ± 12,7
ЭФ	57,5 ± 5,9*	60,6 ± 6,2	46,3 ± 9,5**××	77,0 ± 9,8	71,9 ± 16,8
СФ	60,0 ± 9,2*×	81,9 ± 6,0	67,5 ± 8,1**××	87,0 ± 6,9	83,0 ± 15,1
РФ	48,5 ± 7,7*	58,1 ± 10,1*	45,0 ± 7,8**	59,0 ± 9,9**	72,2 ± 15,0
ПСЗ	58,0 ± 6,2*	66,9 ± 6,0	52,9 ± 6,8**××	74,3 ± 6,3	75,7 ± 15,6
Общий балл	54,1 ± 6,7*	70,5 ± 6,4	51,6 ± 6,5**××	72,6 ± 6,9	76,7 ± 13,8

Примечания: * – различия в ответах детей с ВУИ и здоровыми детьми, $p < 0,05$,
** – различия в ответах детей с ВУИ и здоровыми детьми, $p < 0,05$,
× – различия в ответах детей с ВЦМВИ и ВТ, $p < 0,05$,
×× – различия в ответах родителей детей с ВЦМВИ и ВТ, $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Таблица 3

Показатели качества жизни детей 13–14 лет с пороками развития, ассоциированными с врожденной цитомегаловирусной инфекцией и врожденным токсоплазмозом

Параметры КЖ	Дети 13–14 лет с ВЦМВИ n = 8	Родители детей 13–14 лет с ЦМВИ n = 8	Дети 13–14 лет с ВТ n = 9	Здоровые дети 13–14 лет n = 230
ФФ	64,4 ± 8,3*	51,4 ± 8,6**××	77,4 ± 3,7	84,0 ± 14,5
ЭФ	51,9 ± 4,1*	44,0 ± 6,2**××	68,3 ± 6,6	71,2 ± 17,6
СФ	67,5 ± 7,7*	54,0 ± 13,1**××	84,4 ± 7,1	88,7 ± 11,9
РФ	51,9 ± 4,1*	42,0 ± 5,8**××	60,6 ± 7,5	70,9 ± 16,0
ПСЗ	57,7 ± 4,6*×	46,6 ± 6,0**××	71,1 ± 5,6	76,9 ± 15,2
Общий балл (ОБ)	60,5 ± 5,0*×	48,4 ± 6,6**××	73,4 ± 4,3	78,0 ± 12,7

Примечания: * – различия в ответах детей с ВУИ и здоровыми детьми, $p < 0,05$,
** – различия в ответах детей с ВУИ и здоровыми детьми, $p < 0,05$,
× – различия в ответах детей с ВЦМВИ и ВТ, $p < 0,05$,
×× – различия в ответах родителей детей с ВЦМВИ и ВТ, $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Родители детей с ВТ в целом оценивали КЖ своих детей как сохранное. Имелись отличия по сравнению с контролем лишь в возрастной группе 8–12 лет по физическим характеристикам ($p < 0,05$). ФФ составили 69,0 ± 7,6 у родителей против 82,8 ± 12,7 у здоровых детей. РФ оказался также низким (59,0 ± 9,9) против показателей в контроле (72,2 ± 15,0) (табл. 2). Родительских форм в группе 13 – 14-летних детей не было, т.к. дети с ВТ к 13–14 годам не нуждались в сопровождении родителей и оценивали КЖ самостоятельно.

Сравнительный анализ КЖ детей в зависимости от этиологии внутриутробной инфекции выявил низкие параметры в группе ВЦМВИ не только по сравнению со здоровыми детьми, но и при сравнении с ВТ.

По мнению детей 5 – 7 лет с ВЦМВИ, более низкие значения, чем при ВТ, зарегистрированы по параметру ФФ (37,6 ± 7,1 при ВЦМВИ, 58,0 ± 9,2 – при ВТ, в контроле – 78,1 ± 13,6 $p < 0,05$).

По мнению родителей, у детей с ВЦМВИ более низкими, чем при ВТ, оказались все виды функционирования ($p < 0,05$) (табл. 1).

В группе детей 8 – 12 лет с ВЦМВИ детские формы качества жизни указывают на достоверно низкие показатели по ФФ (48,1 ± 9,7 при ВЦМВИ, 60,0 ± 9,2 при ВТ, 82,8 ± 12,7 – у здоровых, $p < 0,05$) и СФ (60,0 ± 9,2 при ВЦМВИ, 81,9 ± 6,0 при ВТ, 83,0 ± 15,1 – у здоровых, $p < 0,05$) (табл. 2).

Родители оценивают качество жизни детей с ВПР и ВЦМВИ значительно хуже, чем родители детей с ВТ по всем анализируемым параметрам, $p < 0,05$.

Подростки 13 – 14 лет с ВПР и ВЦМВИ также считают свое качество жизни более низким, при этом достоверные отличия зарегистрированы по кумулятивным показателям ПСЗ (57,7 ± 4,6 при ВЦМВИ, 71,1 ± 5,6 при ВТ, 76,9 ± 15,2 – у здоровых, $p < 0,05$) и ОБ (60,5 ± 5,0 при ВЦМВИ, 73,4 ± 4,3 – при ВТ, 78,0 ± 12,7 – у здоровых, $p < 0,05$) (табл. 3).

Заключение

Таким образом, качество жизни детей с пороками развития, неврологическими и офтальмологическими последствиями ниже качества жизни их здоровых сверстников, однако степень выраженности физических и психосоциальных нарушений зависит от этиологии внутриутробной инфекции и возраста детей.

В дошкольном возрасте, вне зависимости от этиологии ВУИ, по мнению детей, страдают все виды функционирования. Возможно, это связано с социализацией детей и осознанием проблем взаимоотношений. При этом у родителей детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией отмечаются более выраженные депрессивные проявления, чем у самих детей, а родители детей с врожденным токсоплазмозом демонстрируют определенный психосоциальный оптимизм.

В школьном и подростковом возрасте по-прежнему негативно оценивают свой статус дети с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, что свидетельствует о проблемах в образовательном процессе. Кроме того, в подростковом возрасте у детей с ВЦМВИ отмечаются иные тенденции детско-родительских взаимоотношений. По всем параметрам родители хуже оценивают качество жизни своих детей. Вероятно, это связано с обеспокоенностью родителей по поводу предстоящей интеграции детей в общество на пороге «взрослой» жизни.

В школьном возрасте у детей с врожденным токсоплазмозом, по мнению детей и родителей, страдают физические компоненты качества жизни и остаются сохранными социальные параметры.

Сравнительный анализ качества жизни детей, рожденных с пороками развития, указывает на значительно более низкие параметры при ассоциации пороков с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, что подтверждается выраженным пантропизмом вируса и более широким спектром сопутствующей патологии. Подобная тенденция ассоциируется с данными, полученными при клинико-морфологическом анализе [2]. Декомпенсированные пороки ЦНС приводят детей к гибели в ранние сроки, а компенсированная гидроцефалия и пороки глаз, не сопровождающиеся слепотой, позволяют детям с врожденным токсоплазмозом адаптироваться к социальной среде.

Полученные показатели качества жизни служат вспомогательным аргументом для включения опросника PedsQLтм4.0 в стандарты оказания медицинской помощи детей с пороками развития нервной системы и глаз. Мониторинг параметров качества жизни внутриутробно инфицированных детей с неврологическими и офтальмологическими проблемами указывает на необходимость внедрения психологической помощи детям и их родителям на ранних возрастных этапах.

Список литературы

1. Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов. – М.: «Литтера», 2007. – 328 с.

2. Барычева Л.Ю. Пороки развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, М.А. Кабулова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 150.

3. Булгакова Е.А. Комплексная реабилитация пациентов с расщелинами губы и неба в условиях Кемеровского

центра профилактики и лечения детей с врожденной патологией челюстно-лицевой области / Е.А. Булгакова, И.А. Те, С.М. Ахапкин // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 6. – С. 891–895.

4. Винярская И.В. Качество жизни детей как критерий оценки состояния здоровья и эффективности медицинских технологий: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2008. – 44 с.

5. Внутриутробные инфекции в этиологии врожденных дефектов развития / О.В. Островская, Н.М. Ивахнишина, Т.М. Бутко [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2005. – № 7. – С. 73–74.

6. Калинникова Л.В. К вопросу об индикаторах качества жизни детей с множественными нарушениями развития – междисциплинарный подход / Л.В. Калинникова, М. Магнуссон // Педагогика. Психология. – 2010. – С. 148–153.

7. Мочалова Е.К. Качество жизни подростков-инвалидов – проблема современности / Е.К. Мочалова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 394–395.

8. Нефедовская Л.В. Особенности качества жизни слепых и слабовидящих детей / Л.В. Нефедовская, И.В. Винярская // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – № 1. – С. 33–35.

9. Нечаева А.А. Медико-социальная характеристика детей, проживающих в Алтайском крае и впервые признанных инвалидами вследствие врожденных пороков сердца / А.А. Нечаева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 1. – С. 160–164.

10. Новик А.А. Исследование качества жизни в педиатрии (2-е изд., перераб. и доп.) / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – 2013. – 136 с.

11. Шафейкина Е.В. Комплексный подход в организации реабилитационной помощи детям с ограниченными возможностями здоровья / Е.В. Шафейкина // Здравоохранение Чувашии. – 2013. – № 1. – С. 78–83.

12. Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease / K. Mellion, K. Uzark, A. Cassedy // J Pediatr. 2014. – 164(4). – P. 781–788.

13. Patient-reported quality of life outcomes for children with serious congenital heart defects / R.L. Knowles, T. Day, A. Wade [et al.] // Arch Dis Child. – 2014. – Vol. 99. – P. 413–419.

14. The European KIDSCREEN approach to measure quality of life and well-being in children: development, current application, and future advances / U. Ravens-Sieberer, M. Herdman, J. Devine [et al.] / /Qual Life Res. – 2014. – Vol. 23. – P. 791–803.

References

1. Al'bickij V.Ju., Baranov A.A. Smertnost' detskogo naselenija Rossii. M.: Littera, 2007. 328 p.

2. Barycheva L.Ju., Golubeva M.V., Kabulova M.A. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija, 2014, no 1, p. 150.

3. Bulgakova E.A., Te I.A., Ahapkin S.M. Kazanskij medicinskij zhurnal, 2012, Vol. 93, no 6, p. 891–895.

4. Vinjarskaja I.V. Kachestvo zhizni detej kak kriterij ocenki sostojanija zdorov'ja i jeffektivnosti medicinskih tehnologij: avtoref. dis. … d.m.n. 2008, 44 p.

5. Ostrovskaja O.V., Ivahnishina N.M., Butko T.M. Nagovicyna E.B., Vlasova M.A. Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii, 2005, no 7, pp. 73–74.

6. Kalinnikova L.V., Magnusson M. Pedagogika. Psihologija, 2010, pp. 148–153.

7. Mochalova E.K. Voprosy sovremennoj pediatrii, 2006, Vol. 5, no 1, pp. 394–395.

8. Nefedovskaja L.V., Vinjarskaja I.V. Obshhestvennoe zdorov'e i zdravoohranenie, 2008, no 1, pp. 33–35.

9. Nechaeva A.A. Sibirskij medicinskij zhurnal, 2011, Vol. 26, no 1, pp. 160–164.

10. Novik A.A., Ionova T.I. Issledovanie kachestva zhizni v pediatrii (2-e izd., pererab. i dop.), 2013. 136 p.

11. Shafejkina E.V. Zdravoohranenie Chuvashii, 2013, no 1, pp. 78–83.

12. Mellion K., Uzark K., Cassedy A. Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease J Pediatr., 2014, Vol. 164, no 4, pp. 781–788.

13. Knowles R.L., Day T., Wade A., Bull C, Wren C, Dezateux C. Arch Dis Child., 2014, no. 99, pp. 413–419.

14. Ravens-Sieberer U., Herdman M., Devine J., Otto C., Bullinger M., Rose M., Klasen F. Qual Life Res., 2014, no. 23, pp. 791–803.

Рецензенты

Федько Н.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь;

Калмыкова А.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, ГБО ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 14.08.2014.

УДК 616-009.12+616.24-611-018.74

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР, УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.

Даурова М.Д., Бигаева Д.У., Гатагонова Т.М., Болиева Л.З., Овсянникова А.И.

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: daurovamadina@yandex.ru

Высокая распространенность коморбидных состояний, таких как артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких, определяет необходимость поиска общих патогенетических механизмов их развития. В статье представлены собственные данные по изучению эндотелиальной дисфункции и ее взаимосвязи с активностью системного воспаления у больных с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Полученные результаты свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия и нарушений липидного обмена как у больных с артериальной гипертензией, так и у больных с хронической обструктивной болезнью легких, что подтверждает важную патогенетическую роль указанных процессов в развитии и прогрессировании этих заболеваний, а также в определенной степени объясняет высокую распространенность сочетания артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких в клинике внутренних болезней и значимое место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких

LIPID PROFILE, C-REACTIVE PROTEIN AND HOMOCYSTEINE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Daurova M.D., Bigaeva D.U., Gatagonova T.M., Bolieva L.Z., Ovsyannikova A.I.

GBO VPO «North-Ossetian state medical Academy» of the Ministry of health of the Russian Federation, Vladikavkaz, e-mail: daurovamadina@yandex.ru

The high prevalence of comorbidity of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease determines the need to find common pathogenetic mechanisms of their development. The article presents our own data for the study of endothelial dysfunction and its relationship with the activity of systemic inflammation in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. The results indicate the presence of endothelial dysfunction and disorders of lipid profile in patients with arterial hypertension and in patients with chronic obstructive pulmonary disease, which confirms the important pathogenic role of these processes in the development and progression of these diseases, as well as to some extent explains the high prevalence of comorbidity of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease in internal medicine and a significant role of chronic obstructive pulmonary disease in the development of cardiovascular continuum.

Keywords: endothelial dysfunction, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease

В последние годы хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) вследствие высокой частоты развития и клинической значимости экстрапульмональных проявлений все чаще рассматривается как системное воспалительное заболевание. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что именно хроническое персистирующее системное воспаление вносит существенный вклад в развитие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХОБЛ и определяет повышение в 2–3 раза риска сердечно-сосудистой смерти у данной категории пациентов [1, 5, 12].В этой связи особое внимание уделяется эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ, которая, по мнению ряда исследователей, ассоциируется с кардиваскулярным риском. Согласно имеющимся данным, у больных с ХОБЛ выявляются признаки повреждения эндотелия, а также нарушения вазорегулирующей активности сосудистой стенки и повышение артериальной ригидности, однако биологические механизмы, лежащие в основе ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, требуют дальнейшего изучения [2–4, 11].

Цель исследования

Изучить особенности эндотелиальной дисфункции и ее взаимосвязь с активностью системного воспаления у больных с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы исследования

Комплексное клинико-функциональное и лабораторное исследование было проведено на базе Клинической больницы СОГМА (г. Владикавказ). Работа была одобрена комитетом по этике при ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России. В исследовании участвовали 109 человек (средний возраст 55,4 ± 11,9 лет).

Все участники исследования были разделены на 4 группы, сопоставимые по полу и возрасту.

1-ая (контрольная) группа была сформирована из 24 практически здоровых лиц, во 2-ю группу вошли 30 пациентов с АГ, 3-ю группу составили 25 пациентов с ХОБЛ, 4-ю группу – 30 пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ. Критериями включения пациентов в исследование были: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, ХОБЛ среднетяжелого или тяжелого течения, установленная в соответствии с критериями GOLD (2011) [1]; гипертоническая болезнь II или III степени в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями (ВНОК, 2010) [5]; ИБС, стенокардия напряжения стабильная, ФК 1–2; ХСН I-II ФК по NYHA; сохраненная систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ ≥ 45%); синусовый ритм сердца. Критериями исключения пациентов из исследования являлись: симптоматические артериальные гипертензии; врожденные и приобретенные пороки сердца; воспалительные заболевания сердца различной этиологии (эндокардит, миокардит, перикардит); ХСН III-IV ФК по NYHA; систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ < 45%); клинически значимые сопутствующие заболевания других органов и систем, требующие лекарственной терапии; бронхиальная астма; сахарный диабет.

Всем исследуемым проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с действующими стандартами медицинской помощи больным с артериальной гипертензией и ХОБЛ [6, 7]. Специальные методы исследования включали: определение уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП, соответственно), триглицеридов в плазме крови ферментативным методом на автоанализаторе CA-400 («Furuno», Япония); определение уровня С-реактивного белка (СРБ) турбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Сапфир 400»(TOKYO BOEKI, Япония); определение уровня гомоцистеина в плазме крови иммуноферментным методом на анализаторе Мультискан (Thermo Fisher Scientific, США) с помощью диагностических наборов фирмы Axis-Shield (Норвегия). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили на аппарате «Восход» МДП-НС-02с («ДМС-АТ Передовые технологии», Россия). Определяли среднесуточные значения САД (срСАД) и ДАД (срДАД), ночные и дневные значения САД И ДАД, степень ночного снижения САД и ДАД, частоту пульса.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ GraphPadPrism 6, Microsoft Office Excel 2010». Данные представлены в виде средних арифметических и стандартного отклонения (M ± SD). Существенность различий средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента. Для сравнения средних в двух независимых группах использовали тест Манна-Уитни. Взаимосвязь между показателями ЭХО-КГ, СМАД, липидным профилем, СРБ и гомоцистеином определяли с помощью коэффициента корреляции по Пирсону. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке параметров СМАД в группе пациентов с АГ получены следующие данные: срСАД 153,67 ± 18,43 мм рт. ст., срДАД 91,47 ± 18,43 мм рт. ст., частота пульса 75,93 ± 9,60 ударов в минуту, что было достоверно выше, чем в контрольной группе. В группе пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ данные показатели значимо не отличались от показателей в группе больных АГ и составили: срСАД 158,74 ± 18,29 мм рт. ст., срДАД 90,55 ± 11,88 мм рт. ст., частота пульса 72,91 ± 8,68 ударов в минуту. У пациентов с ХОБЛ значимых отклонений артериального давления от нормальных значений не выявлено.

Известно, что нарушения суточного ритма АД, и, прежде всего, недостаточное его снижение в ночные часы, являются предикторами сердечно сосудистых осложнений [2]. По результатам СМАД, среди больных 2-й группы по степени ночного снижения САД к категории дипперов, т.е. лиц с нормальным показателем снижения АД, относились 9 (30%) человек. У 21 пациента отмечались различные нарушения степени ночного снижения АД: 9 человек (30%) являлись по данному показателю нон-дипперами, 9 человек (30%) были найт-пикерами и 3 человека (10%) – овер–дипперами. По степени ночного снижения ДАД 15 (50%) пациентов были дипперами, а остальные 50% пациентов имели нарушения суточного ритма АД: у 9 пациентов (30%) степень ночного снижения АД была недостаточной, у 2 (7%) – чрезмерной, у 4 (13%) ДАД в ночные часы повышалось.

В 4-й группе пациентов по данным степени ночного снижения САД к категории дипперов относились 10 (33%) пациентов, 14 человек (47%) были нон-дипперами, 5 (17%) – найт-пикерами и 1 (3%) – были овер-диппером. По показателям степени ночного снижения ДАД 11 (37%) пациентов были дипперами, 12 (40%) человек нон-дипперами, 6 (20%) – найт-пикерами и 1 (3%) был овер-диппером. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об изменении нормального суточного ритма АД у более чем 50% пациентов с АГ при отсутствии значимых различий между группами больных с АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ.

Результаты лабораторного обследования представлены в таблице.

Согласно полученным данным во всех группах обследуемых больных отмечаются отклонения показателей липидного спектра от контрольных значений, при этом уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП в группах пациентов с АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ достоверно превышают показатели контрольной группы и находятся выше значений, рекомендованных ВНОК с позиций профилактики атеросклероза и его осложнений [6, 10].

Нами выявлена прямая зависимость между уровнем среднего САД и уровнем холестерина ЛПНП в группе больных с АГ и ХОБЛ ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ уровней липидов, СРБ и гомоцистеина у обследованных

Показатель	Группа 1 n = 24	Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 25	Группа 4 n = 30
Общий холестерин (ммоль/л)	3,95 ± 0,52	6,18 ± 1,09***	5,21 ± 0,39**	6,23 ± 1,06***
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	2,07 ± 0,22	3,46 ± 0,84***	2,54 ± 0,14## □□	3,58 ± 0,25***□
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	2,09 ± 0,29	1,33 ± 0,20***	1,73 ± 0,21*##□□	1,31 ± 0,08***
Триглицериды (ммоль/л)	1,41 ± 0,08	2,16 ± 0,31*	1,67 ± 0,08	1,81 ± 0,07*
СРБ (мг/л)	3,13 ± 1,05	2,87 ± 1,04	9,13 ± 1,02***###	8,16 ± 1,25**□□
Гомоцистеин (ммоль/л)	10,98 ± 1,77	16,99 ± 1,46***	19,28 ± 2,10***	21,15 ± 3,25***

Примечания:
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.
Различия показателей достоверны:
** – $p < 0,01$,*** – $p < 0,001$ – по сравнению с группой 1;
– $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – по сравнению с группой 4;
□□ – $p < 0,01$, □□□ – $p < 0,001$ – по сравнению с группой 2.

Важная роль в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний отводится в настоящее время эндотелиальной дисфункции. Дисфункция эндотелия начинает развиваться в доклинической стадии сердечно-сосудистых заболеваний и может иметь прогностическое значение как ранний маркер сердечно-сосудистого риска. Многими авторами нарушение свойств эндотелия рассматривается как основной механизм развития артериальной гипертензии [8–10]

Одним из активно изучаемых в последние годы маркеров эндотелиальной дисфункции и атеросклероза является гомоцистеин. Показано, что его высокие уровни вызывают дисфункцию эндотелия и способствуют повышению содержания холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности, что приводит к развитию характерных изменений липидного спектра и коагулограммы [10]. У обследованных нами пациентов уровень гомоцистеина был достоверно выше контрольных значений во всех группах, что подтверждает имеющиеся представления об общности патогенетических механизмов развития сердчно-сосудистой патологии и ХОБЛ. При проведении корреляционного анализа во всех группах больных выявлена прямая зависимость между повышением уровней СРБ, гомоцистеина, общего холестерина и холестерина ЛПНП ($p < 0,05$).

Выводы

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия и нарушений липидного обмена как у больных с АГ, так и у больных с ХОБЛ, что подтверждает важную патогенетическую роль указанных процессов в развитии и прогрессировании этих заболеваний, а также в определенной степени объясняет высокую распространенность сочетания АГ и ХОБЛ в клинике внутренних болезней и значимое место ХОБЛ в развитии сердечно-сосудистого континуума.

Список литературы

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.

2. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума // Сердце: журнал для практикующих врачей. – Т. 11. – № 2 (64). – 2012. – С. 120–122.

3. Кароли Н.А., Ребров П.А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных с хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина.- 2005. – №9. – С. 10–16.

4. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2011. – №4. – С. 109–117.

5. Национальные клинические рекомендации. Сборник / под ред. Р.Г. Оганова.- 3-е издание.- М.: Изд-во «Силицея-Полиграф», 2010. – 592 с.

6. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.06.2007 № 419 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным эссенциальной первичной артериальной гипертензией (при оказании специализированной помощи)».

7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 11.05.2007 № 327 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи)».

8. Проворотов В.М., Овсянников Е.С., Строева И.В. и др. Особенности показателей липидного спектра крови у больных с нарушениями функции внешнего дыхания // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 80–83.

9. Шишкин А.Н. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиций доказательной медицины // Врачебные ведомости. – 2008. – №3 (45). – С. 6–19.

10. Щербакова М.Ю., Старцева А.И., Самсыгина Г.А. Биохимические маркеры атеросклероза у детей группы высокого риска // Лечащий врач. – 2004. – №2. – http://www.lvrach.ru/2004/02/.

11. Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al. Impaired flow-mediated dilution is assotiated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – № 176. – P. 1200–1207.

12. Huiart L., Ernst P., Hedblad B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2640–2646.

References

1. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.) / Per. s angl. pod red. A.S. Belevskogo, Moscow: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, 2012. 80 p.

2. Grigor'eva N.YU., Kuznetsov A.N., SHarabrin E.G. Mesto khronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkikh v razvitii serdechno-sosudistogo kontinuuma. Serdtse: zhurnal dlya praktikuyushhikh vrachej. 2012, T. 11, no. 2 (64), pp. 120–122.

3. Karoli N.A., Rebrov P.A. EHndotelial'naya disfunktsiya i ee klinicheskoe znachenie u bol'nykh s khronicheskoj obstruktivnoj bolezn'yu legkikh. Klinicheskaya meditsina. 2005, no. 9, pp. 10–16.

4. Makarova M.A., Avdeev S.N. Arterial'naya rigidnost' i ehndotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh khronicheskoj obstruktivnoj bolezn'yu legkikh. Pul'monologiya. 2011, no. 4, pp. 109–117.

5. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Sbornik / Pod red. R.G. Oganova. 3-e izdanie. Moskow.: Izd-vo «Silitseya-Poligraf», 2010, 592 p.

6. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 13.06.2007 no. 419 «Ob utverzhdenii standarta meditsinskoj pomoshhi bol'nym ehssentsial'noj pervichnoj arterial'noj gipertenziej (pri okazanii spetsializirovannoj pomoshhi)».

7. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 11.05.2007 no. 327 «Ob utverzhdenii standarta meditsinskoj pomoshhi bol'nym s khronicheskoj obstruktivnoj bolezn'yu legkikh (pri okazanii spetsializirovannoj pomoshhi)».

8. Provorotov V.M., Ovsyannikov E.S., Stroeva I.V. i dr. Osobennosti pokazatelej lipidnogo spektra krovi u bol'nykh s narusheniyami funktsii vneshnego dykhaniya. Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny. 2008, T. 11, no. 2. pp. 80–83.

9. Shishkin A.N. Sovremennaya strategiya terapii ehndotelial'noj disfunktsii s pozitsij dokazatel'noj meditsiny. Vrachebnye vedomosti. 2008, no.3 (45), pp. 6–19.

10. Shserbakova M. YU., Startseva A.I., Samsygina G.A. Biokhimicheskie markery ateroskleroza u detej gruppy vysokogo riska. Lechashhij vrach. 2004, no. 2 http://www.lvrach.ru/2004/02/.

11. Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al. Impaired flow-mediated dilution is assotiated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. no. 176. pp. 1200–1207.

12. Huiart L., Ernst P., Hedblad B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // Chest. 2005. Vol. 128. pp. 2640–2646.

Рецензенты:

Астахова З.Т., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 4, ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, г. Владикавказ;

Тотров И.Н., д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 25.08.2014.

УДК 618.36-008.64-02:613.84

ТАБАКОКУРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

[1]Дикарева Л.В., [1]Гаджиева П.Х., [1] Полунина О.С., [2]Давыдова И.З.

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России», Астрахань, e-mail: pati.gadzhiewa2012@yandex.ru;

[2]ГБУЗ «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань, e-mail: amokb@yandex.ru

Плацентарная недостаточность (ПН) на сегодняшний день остаётся одной из ведущих проблем акушерства и перинатологии, приводящая к увеличению таких грозных осложнений, как анте- и интранатальная гибель плода, младенческая заболеваемость и смертность. В связи с тем, что табакокурение во время беременности носит характер «пандемии», возрос интерес к исследованию механизмов функционирования жизненно важных систем организма и их регуляции у беременных с никотиновой зависимостью. Именно при данном сочетании прогноз для плода и новорожденного является наиболее неблагоприятным. Из особенностей течения и осложнений беременности, родов можно отметить: ранний токсикоз, угроза прерывания беременности, патология околоплодных вод, ПН и синдром задержки развития плода (СЗРП) , преждевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, предлежание плаценты. Таким образом, приведённые данные свидетельствуют о крайне неблагоприятном влиянии табакокурения на здоровье матери, плода и новорождённого.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, табакокурение, синдром задержки развития плода, гипоксия плода

TOBACCO SMOKING AS THE RISK FACTOR OF PLACENTAL INSUFFICIENCY

[1]Dikareva L.V., [1]Gadzhieva P.KH., [1]Polunina O.S., [2]Davydova I.Z.

[1]Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, e-mail: pati.gadzhiewa2012@yandex.ru;

[2]GBUZ «Aleksandro-Mariinsky regional clinical hospital», Astrakhan, e-mail: amokb@yandex.ru

Placental insufficiency (PI) today remains one of the leading problems of obstetrics and perinatology, leading to the increase of such severe complications, as ante- and intrapartum fetal death, neonatal morbidity and mortality. Due to the fact that ыmoking during pregnancy is in the nature of «pandemic», has increased the interest in the study of mechanisms of functioning of vital systems of the body and their regulation in pregnant women with nicotine addiction. It is this combination of forecast for the fetus and newborn is the most unfavorable. From the characteristics of the course and complications of pregnancy, childbirth, it can be noted: the early toxicosis, the threat of termination of pregnancy pathology of amniotic fluid, PI and the delay syndrome fetal development (SDFD), premature rupture of amniotic fluid, the weakness of labor activity, the placenta previa . Thus, the above data testify to the extremely adverse impact of smoking on the health of the mother, fetus and newborn.

Keywords: placental insufficiency, tobacco smoking, delay syndrome fetal growth, fetal hypoxia

Плацентарная недостаточность (ПН), с учетом огромного влияния на развитие плода и новорожденного, является одной из важнейших проблем не только акушерства, перинатологии, педиатрии, но и генофонда нации в целом.

Частота выявления ПН достаточно высокая (24–46%) и не имеет тенденции к снижению. В связи с этим проблема совершенствования пренатальной акушерской и неонатологической помощи приобретает особую медико-социальную значимость [13].

ПН сопровождает практически все осложнения беременности и развивается на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях, реализуясь в компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формах [4, 7, 12].

По данным K. Gibbons (2011) и Стрижакова А.Н. (2012) ПН приводит к увеличению таких грозных осложнений, как анте- и интранатальная гибель плода, младенческой заболеваемости и смертности, неблагоприятных отдалённых последствиям у ребёнка.

Перинатальная смертность (ПС) у женщин, перенесших ПН, составляет среди доношенных новорожденных 10,3%, среди недоношенных – 49% (Айламазян Э.К. и др., 2007; Серов В.Н. и др., 2011).

В последние годы в РФ отмечается тенденция к снижению показателей ПС (с 12,8% в 2001 г. до 7,4% в 2010 г.), мертворождаемости (с 6,72% в 2001 г. до 4,7% в 2010 г.) и ранней неонатальной смертности (РНС) (с 6,2% в 2001 г. до 2,8% в 2010 г.). Однако уровень их в 3–3,5 раза выше, чем в экономически развитых странах [2].

Установлено, что за 10 лет в г. Астрахани ПС снизилась с 18,2 до 7,4% (по Астраханской области с 15 до 8,7%). На 7,1% (с 9,3% в 2001 г. до 2,2% в 2010 г.) в г. Астрахани и на 4,9% (с 7,6 до 2,7%) по области уменьшился уровень РНС. Несмотря на снижение в г. Астрахани антенатальных потерь с 9,3% в 2001 г. до 4,1% в 2010 г., отмечается неблагоприятная тенденция их роста в структуре ПС (с 45% в 2001 г. до 58% в 2010 г.) и мертворождаемости (с 81% в 2001 г. до 96% в 2010 г.) [11].

ПН – это синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте, при прогрессировании которых развивается синдром задержки развития плода (СЗРП), нередко сочетающийся с гипоксией (Айламазян Э.К. и др., 2007; Zollner U. et al., 2011).

При СЗРП полностью «удар на себя» берёт организм плода. Опасность для здоровья и жизни плода при СЗРП представлена полиорганной недостаточностью.

Механизмы формирования полиорганной недостаточности у внутриутробного плода практически не изучены, но существует точка зрения, что имеющая при этом эндотелиальная дисфункция лежит в основе целого ряда заболеваний, манифестирующих во взрослом возрасте [5].

Плацентарная дисфункция, является основной причиной внутриутробной гипоксии плода и СЗРП. Одним из важнейших патофизиологических механизмов формирования ПН является плацентарная ишемия и генерализованная дисфункция эндотелия, приводящая к гиповолемии. При этом снижается перфузия органов с увеличением чувствительности сосудов к прессорным агентам, и с уменьшением поступления кислорода к плоду [1].

Дефицит кислорода в участке имплантации связан с почти 3-кратным снижением объема у беременных с СЗРП плацентарных сосудов (по сравнению с физиологически развивающейся беременностью)[5].

Ключевым моментом в нарушении развития трофобласта при развитии СЗРП может быть гипоксическая дисрегуляция плацентарного ангиогенеза при участии фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1), которая изменяет экспрессию цитокинов, в свою очередь, нарушая инвазию трофобласта [5].

Первоначально снижение плацентарной перфузии имеет локальный характер, затем эндотелиальная дисфункция приобретает генерализованный характер, вызывая гипоксические изменения в органах, приводящие к образованию активных форм кислорода, активации перекисного окисления липидов, оксидантному стрессу [1].

В связи с увеличением частоты табакокурения во всем мире возрос интерес к исследованию механизмов функционирования жизненно важных систем организма и их регуляции у беременных с никотиновой зависимостью [3].

Курение остается одним из немногих факторов, потенциально влияющих на увеличение уровня перинатальной смертности.

Несмотря на существование Закона РФ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» (№ 15-ФЗ от 23.02.2013) соблюдение его нередко нарушается, что способствует быстрому распространению курения среди различных социальных групп. Несмотря на проводимые многочисленные антитабачные кампании, доля курящих женщин не снижается. Растет число женщин с экстрагенитальными заболеваниями, при этом достоверно отмечается их развитие на фоне длительного табакокурения [6].

Ещё более тревожная статистика среди беременных женщин, так 52–55 % беременных являются курящими, а 20–25 % из них курят на протяжении всей беременности [9].

В Москве курят 38 % девушек-подростков, причем средний возраст начала курения составляет 14,9 + 0,2 лет, а доля активно курящих среди беременных составляет 23 %, из них 70 % находится в возрастной группе от 20 до 30 лет [8].

Многообразные патологические изменения, возникающие при курении (повышение артериального давления, агрегация тромбоцитов под действием катехоламинов, повышение концентрации карбоксигемоглобина в крови плода), приводят к хронической гипоксии плода и нарушению нормального развития его органов и тканей [14].

Частота ПН повышается и при «пассивном» курении беременной. По данным В.Н. Серова и соавт. (2001), курение повышает перинатальную смертность на 27 %, причем установлена прямая зависимость данного показателя от количества выкуренных сигарет. Так, у беременных, выкуривавших в день меньше пачки сигарет, перинатальная смертность повышалась на 20 %, а у выкуривавших больше пачки – на 35 % [14].

Из особенностей течения и осложнений беременности, родов у курящих необходимо отметить: ранний токсикоз (47,5 %), угроза прерывания на протяжении всей беременности, патология околоплодных вод (62,5 %); ПН (92,5 %) и СЗРП (15,6 %), преждевременное излитие околоплодных вод (47,5 %), слабость родовой деятельности (52,5 %), предлежание плаценты (7,5 %) [10].

При сравнительном анализе анамнеза с некурящими женщинами установлено, что у каждой первой из 58 курящих женщин выявлен медицинский аборт или самопроизвольный выкидыш (1 и более). У 44 % женщин отмечались преждевременные роды, у 32 % – неразвивающаяся беременность. Характерен отягощенный соматический анамнез: частые заболевания дыхательных путей в 64 %, заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая артериальная гипертензия) – 45 %, ожирение – 34 % [6].

По мнению Оразмурадова А.А и соавт. (2013), наиболее часто беременность

осложнялась преждевременным излитием околоплодных вод (65 %), гипотрофией плода (72 %). Острая гипоксия плода возникала в 63 % случаев [6].

При гистологическом исследовании последов отмечалось расстройство кровообращения в 65 %, плацентарная ангиопатия в – 44 %, гипотрофия плаценты – в 35 % , а незрелость плаценты в 100 % случаев [6].

Исходы беременности и родов при СЗРП напрямую связаны с организацией акушерской, анестезиологической и неонатальной помощи.

Совершенно очевидно, что только преемственность и взаимопонимание, соответствие уровня технического оснащения и профессиональная подготовка медицинского персонала позволит до минимума свести перинатальные потери. Следует отметить, что своевременная коррекция нарушения маточно-плацентарного кровотока не решает проблем в целом, но позволяет предупредить развитие тяжелых форм СЗРП и рождение детей с крайне низкой массой тела [5].

Таким образом, приведённые данные свидетельствуют о крайне неблагоприятном влиянии табакокурения на здоровье матери, плода и новорождённого.

Программы по отказу от курения должны занимать важное место в антенатальной охране плода [14]. Учитывая демографические показатели в стране, а также неуклонный рост числа курящих женщин, необходимо на всех уровнях активизировать проведение антиникотиновых мероприятий с целью уменьшения доли курящих женщин [6].

Список литературы

1. Гасанова С.Р. Роль фетоплацентарной недостаточности в развитии гестоза. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2011. – 25 с.

2. Демографический ежегодник России 2012: Статистический сборник. – М.: Федеральная служба государственной статистики, 2012.

3. Котикова И.В. Акушерские и перинатальные исходы у курящих пациенток. Автореферат диссертации. Москва 2010. – 24 с.

4. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и др.Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 87–95.

5. Крымшокалова З.С. Оптимизация диагностики и патогенетической терапии задержки роста плода. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Ростов-на-Дону 2009.–31 с.

6. Оразмурадов А.А., Лукаев А.А., Шишкин Е.А. Влияние табакокурения на течение беременности и родов. – Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», 2013. Сочи. – С. 52

7. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М.: МИА , 2004. – 393 с.

8. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. – М.: РУДН-2001-275 с.).

9. Радзинский В.Е., Семятов С.М., Тотчиев Г.Ф., Шишкин Е.А. Табакокурение и беременность. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина». Акушерство и гинекология. 2009. – № 7. – С. 334–340.

10. Сащенко А.И. Фетоплацентарная система при алкоголизме и табакокурении. Автореферат диссертации. Москва 2007. – 25 с.

11. Сувернева А.А., Буткеева А.А., Сапахова Е.Х. К вопросу об интранатальной гибели плода. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2 – стр. 135–137

12. Тришкин А.Г., Артымук Н.В., Николаева Л.Б. Функциональная диагностика фетоплацентарной недостаточности . Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 83–86.

13. Филиппов О.С., Карнаухова Е.В., Казанцева А.А. Плацентарная недостаточность: современный взгляд на проблему. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 160 с.

14. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. Клиническое руководство по эффективной помощи. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 160 с.

References

1. Gasanova S.R. Role of placental insufficiency in the development of preeclampsia. Thesis for the scientific degree of the candidate of medical Sciences. Moscow, 2011. 25 p.

2. Demographic Yearbook of Russia 2012: Statistical book. – M: Federal service of state statistics, 2012.

3. Kotikova I.V. Obstetric and perinatal outcomes in smoking patients. Abstract of dissertation. Moscow 2010. 24 p.

4. Krasnopolskiy V.I., Logutova L.S., Petrukhin V.A. and other. System of assessment of the severity of placental insufficiency in pregnant women and mothers. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2008. no. 5. pp. 87–95.

5. Krymshokalova Z.S. Optimization of diagnosis and pathogenetic therapy of delay of growth of the fetus. The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of medical Sciences. Rostov-on-don 2009. 31 p.

6. Orazmuradov A.A., Lukaev A.A. Shishkin E.A. The Impact of Smoking on pregnancy and childbirth.-Abstracts VI all-Russian scientific-practical seminar «Reproductive potential of Russia: version and contraversey», 2013. Sochi. 52 p.

7. Radzinskiy V.E., Milovanov A.P. Extraembryonic and amniotic patterns in normal and complicated pregnancy. – M: MIA, 2004. 393 p.

8. Radzinskiy V.E., Smalko P.Ja. Biochemistry of placental insufficiency: RUDN-2001-275 p.

9. Radzinskiy V.E., Semyatov S.M., Totchiev G.F., Shishkin E.A. Tobacco smoking and pregnancy. Herald of the Russian University of friendship of peoples. Series «Medicine». Obstetrics and gynecology. 2009. no. 7. pp. 334–340

10. Sashenko A.I. Fetoplacental system in alcoholism and tobacco smoking. Abstract of dissertation. Moscow, 2007. 25p.

11. Suverneva A.A., Butkeeva A.A., Sapakhova E.KH.To the question of intrapartum fetal death. International journal of applied and fundamental research. The 2014. no. 2 pp. 135–137

12. Trishkin A.G., Artymuk N.V., Nikolaeva L.B. Functional diagnosis of placental insufficiency. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2009. Vol. 9, no. 2. pp. 83–86.

13. Filippov O.S., Karnaukhova E.V., Kazantseva A.A. Placental insufficiency: a modern view on the problem. – M: MEDpressinform, 2009. 160 p.

14. Filippov O.S. Placental insufficiency. Clinical guide to effective care. -M: MEDpressinform, 2009. 160 p.

Рецензенты:

Мамиев О.Б., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Астрахань;

Павлов Р.В., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 616.988.76-092:616.36-002+615.284

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМБИНИРОВАННУЮ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Пройдаков М.А., Коваленко А.П., Усаткин А.В., Левина Л.Д.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, e-mail:d_dontcov@mail.ru

Применение комбинированной противовирусной терапии позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С, однако у некоторых пациентов на фоне лечения развиваются побочные эффекты. Особое место среди нежелательных проявлений специфической терапии хронического гепатита С занимают гематологические синдромы. Формирование данных синдромов зависит от целого ряда факторов. В данной работе изучены некоторые особенности патогенеза тромбоцитопении, развивающейся у больных хроническим гепатитом С на фоне приема противовирусных препаратов. С этой целью нами был выполнен ряд высокоспециализированных исследований: автоматический гематологический анализ, электронная микроскопия клеток крови, определение уровня антитромбоцитарных ауто-IgG, концентрации эндогенного тромбопоэтина и ДНК полиморфизмов гена MPL. В общей сложности, в исследование было включено 228 пациентов, получающих комбинированную противовирусную терапию хронического гепатита С. Работа проводилась на базе кафедры инфекционных болезней РостГМУ.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, тромбоцитопения

THROMBOCYTOPENIA AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C, WHO ARE RECEIVING COMBINED ANTI-VIRUS THERAPY. THE SYMPTOMS, AND THE FEATURES OF PATHOGENESIS

Dontsov D.V., Ambalov J.M., Projdakov M.A., Kovalenko A.P., Usatkin A.V., Levina L.D.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail:d_dontcov@mail.ru

The patients with chronic hepatitis C, are receiving combined anti-virus therapy, have often the positive virological result. But some patients during the treatment can receive the development of adverse effects. A special place in this case occupies hematological syndromes. The development of these adverse effects depends on many factors. In this work we have studied some features of thrombocytopenia pathogenesis at patients with chronic hepatitis C, who receives combined anti-virus therapy. In this situation we executed special researches: automatic hematological analysis, electronic microscopy of blood cells, definition of level auto-antibodies against thrombocytes, concentration of human thrombopoetin, and the DNA polymorphism of MPL-gene. There were 228 patients, who were receiving combined anti-virus therapy of chronic hepatitis C, in this research. This work was made on base for the department of infections diseases Rostov State Medical University.

Keywords: chronic hepatitis C, anti-virus therapy, thrombocytopenia

Хронический гепатит С (ХГС) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека [6]. Применение современной комбинированной противовирусной терапии (КПТ) ХГС позволяет добиться у многих пациентов полной элиминации возбудителя [3, 4, 5], однако, актуальной проблемой при этом остается развитие нежелательных явлений (НЯ), среди которых особое место занимают гематологические осложнения [1, 7]. Одним из наиболее серьезных гематологических синдромов у больных ХГС является КПТ-ассоциированная тромбоцитопения, развитие которой значительно увеличивает риск возникновения состояний, угрожающих жизни пациентов [1, 2]. К сожалению, многие стороны патогенеза данного НЯ этиотропного лечения хронической HCV-инфекции остаются практически не изученными.

Цель исследования – детально изучить патогенез и клинические проявления КПТ-ассоциированной тромбоцитопении у больных ХГС.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 228 больных ХГС, имевших показания к КПТ. Генотип HCV 1a встречался у 3,5%, 1b – 51,3 %, 3a – 28,9% и 2a – 16,2% человек. Уровень вирусной нагрузки (ВН) у 30,3% пациентов составил $< 3\times10^5$ МЕ/мл, у 46,1% – $3\times10^5 – 6\times10^5$ МЕ/мл и у 23,7% $> 6\times10^5$ МЕ/мл. Всем испытуемым была назначена КПТ согласно современным международным стандартам. 51,3% пациентов получали рибавирин в сочетании с пегилированными α-интерферонами (пег-ИНФ-α), 48,7% – в сочетании с «короткими». В ходе работы наблюдаемым лицам был выполнен ряд высокоспециализированных исследований. Определение показателей гемограммы проводилось методом автоматического гематологического анализа («Advia 2120i» (Siemens)) непосредственно перед началом КПТ, через

4, 8, 12, 24 и 48 (лица, инфицированные 1-м генотипом HCV) недель КПТ. Внутриклеточная ультраструктура тромбоцитов ПК изучалась с помощью трансмиссионной электронной микроскопии на просвечивающем электронном микроскопе «Tecnai G² Spirit BioTWIN» (Philips, Нидерланды). Уровень человеческого тромбопоэтина (THPO) исследовали методом твердофазного ИФА с использованием набора реактивов Human Thrombopoietin Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США) на спектрофотометре xMark (Bio-Rad, США). Определение антител к поверхностным антигенам (GP IIa-IIIb) базальной мембраны тромбоцитов в сыворотке крови осуществляли путем постановки реакции непрямой иммунофлюоресценции. При этом использовались диагностические наборы «Thrombocytes IIFT» (EUROIMMUN AG, Германия) с меченными ФИТЦ вторичными антителами к антитромбоцитарным IgG человека. Характер флуоресцентного свечения оценивался на микроскопе Olympus CX41 (Япония). Результат реакции выражался в титрах. Перечисленные выше методы исследования проводились дважды: перед началом и сразу после завершения или вынужденного прекращения КПТ. Помимо этого у испытуемых лиц методом «ПЦР в реальном времени» было выполнено изучение однонуклеотидных ДНК-полиморфизмов (SNP) гена рецептора тромбопоэтина MPL, в частности частота точковых мутаций W515L/K (rs121913615/121913616). Для генотипирования SNP использовали аллель-специфичные зонды наборов реагентов «SNP-Скрин» (Синтол, РФ). Заключительным этапом явился тщательный статистический анализ полученных результатов, который был выполнен после полного завершения клинико-лабораторно-инструментального мониторинга всех пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного лечения УВО в общей сложности был достигнут у 155 (68,0%) пациентов, из них 64 (41,3%) были инфицированы 1-м; 34 (21,9%) – 2-м и 57 (36,8%) – 3-м генотипами HCV. Среди получавших пег-ИФН-α-2a (n = 117) частота УВО составила 54,7% (n = 64); получавших «короткие» ИФН-α (n = 111) – 82,0% (n = 91). У больных, инфицированных 1-м генотипом HCV (n = 125), УВО отмечался в 51,2% (n = 64) случаев; у инфицированных 2-м (n = 37) и 3-м (n = 66) генотипами HCV – в 91,9% (n = 34) и 86,4% (n = 57) случаев соответственно. Проведение КПТ прекращалось при отсутствии через 12 недель лечения РВО и/или развитии у пациентов тяжелых НЯ противовирусной терапии. В итоге, из 228 больных ХГС полностью закончили курс КПТ 163 человека (71,5%). У 8 пациентов (3,5%) терапия была отменена уже через 8 недель лечения исключительно по причине развития тяжелых гематологических осложнений КПТ. У 57 больных ХГС (25,0%) было зафиксировано отсутствие РВО, причем у 9 из них (3,9%) параллельно наблюдалось развитие к 12-й неделе КПТ тяжелых осложнений со стороны системы крови, также требовавших отмены терапии.

При изучении степени тяжести КПТ-ассоциированной тромбоцитопении нами была использована классификация Всемирной организации здравоохранения, согласно которой выделяют легкую (Тр 150–75×$10^{9/л}$), умеренную (Тр 74–50×$10^{9/л}$) и тяжелую (Тр < 50×$10^{9/л}$) степени тромбоцитопении. В результате было установлено, что на разных этапах КПТ тромбоцитопения в общей сложности развилась у 30,3% пациентов, при этом легкая степень отмечалась у 16,2%; умеренная – у 10,5% и тяжелая – у 3,5% больных ХГС.

Объективные изменения в виде геморрагий в местах инъекций, появления петехиальной сыпи на нижних конечностях, частых носовых кровотечений, гематурии были выявлены исключительно у лиц с умеренной и тяжелой степенью тромбоцитопении. У 21,4% пациентов, начиная с 20 недели КПТ, было зафиксировано развитие спленомегалии.

Легкая степень тромбоцитопении через 4 недели КПТ была зафиксирована у 8,3%, через 8 недель – у 11,8%, через 12 – у 15,0%, через 24 – у 29,4% и через 48 (пациенты с 1-м генотипом HCV) – у 34,8% больных ХГС. Умеренная степень тромбоцитопении через 12 недель КПТ отмечалась у 1,4% больных ХГС, через 24 недели – у 8,0% и через 48 недель – у 11,1% пациентов. Развитие тромбоцитопении тяжелой степени было выявлено у 3,6% больных ХГС через 12 недель лечения, совпав при этом с отсутствием РВО у данной категории лиц (табл. 1).

Все участники исследования в зависимости от минимального количества тромбоцитов, зафиксированного у каждого пациента за весь период КПТ ($Тр_{min}$), были разделены на три группы. В 1-ю группу (n = 159) вошли лица, у которых $Тр_{min}$ на протяжении КПТ оставался в пределах допустимой нормы, т.е. > 150×$10^{9/л}$. 2-я группа (n = 37) включала больных ХГС с легкой степенью КПТ-ассоциированной тромбоцитопении: $Тр_{min}$ в пределах 75–150×$10^{9/л}$. 3-ю группу (n = 32) составили лица с умеренной и тяжелой степенью тромбоцитопении: $Тр_{min}$ < 75×$10^{9/л}$. Средний показатель $Тр_{min}$ в 1-й группе оказался равен 176,03 ± 2,77; во 2-й – 127,89 ± 3,45 и в 3-й – 64,69 ± 2,03×$10^{9/л}$.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить наличие умеренной обратной ассоциативной связи между $Тр_{min}$ и такими исходными показателями пациентов как возраст, индекс массы тела (ИМТ), величина ВН и индекс фиброза (ИФ), что же касается количества Тр перед началом КПТ, то в данном случае была получена сильная прямая ассоциативная связь (табл. 2).

Таблица 1

Характер распределения больных ХГС в зависимости от количества тромбоцитов перед началом КПТ, через 4, 8, 12, 24, 48 недель от начала КПТ и через 24 недели после окончания КПТ

Тр. ($\times 10^{9/л}$)	Абсолютное (n) и относительное (%) число больных ХГС						
	перед КПТ (n = 228)	4 недели КПТ (n = 228)	8 недель КПТ (n = 228)	12 недель КПТ (n = 220)	24 недели КПТ (n = 163)	48 недель КПТ (n = 72)	24 недели после КПТ (n = 221)
> 150	225 (98,7%)	209 (91,7%)	201 (88,2%)	176 (80,0%)	102 (62,6%)	39 (54,1%)	209 (94,6%)
150–75	3 (1,3%)	19 (8,3%)	27 (11,8%)	33 (15,0%)	48 (29,4%)	25 (34,8%)	12 (5,4%)
75–50	0	0	0	3 (1,4%)	13 (8,0%)	8 (11,1%)	0
< 50	0	0	0	8 (3,6%)	0	0	0

Таблица 2

Характер корреляционных связей $Тр_{min}$ с возрастом, ИМТ, количеством Тр, величиной ВН и ИФ перед КПТ у наблюдаемых нами больных ХГС

Исследуемый показатель	Возраст пациентов		ИМТ перед КПТ		Количество Тр перед КПТ		ВН перед КПТ		ИФ перед КПТ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
$Тр_{min}$	-0,28	< 0,01	-0,31	< 0,01	0,65	< 0,01	-0,35	< 0,01	-0,27	< 0,01

На старте КПТ среди пациентов 3-й группы в сравнении с 1-й и 2-й преобладали лица старше 40 лет, имеющие ИМТ > 25 и ИФ F2-3 ($p < 0,05$). Перед началом КПТ средний показатель количества Тр в 1-й группе больных ХГС составил 260,83 ± 3,96; во 2-й – 218,46 ± 5,73 и в 3-й – 180,78 ± 3,76 $\times 10^{9/л}$ (во всех случаях $p > 0,05$). Уже через 4 недели терапии отмечалось достоверное снижение среднего показателя количества Тр у пациентов всех групп ($p > 0,05$), минимальные же значения данного показателя были зафиксированы в период с 24-й по 48-ю недели КПТ. В целом же, наиболее выраженные изменения на всех этапах лечения отмечались в 3-й группе больных ХГС ($p < 0,05$). Что касается среднего объема Тр, то в процессе КПТ отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) повышение среднего показателя MPV, наиболее выраженного опять-таки у пациентов 3-й группы.

В ходе исследования во всех сравниваемых группах были выявлены пациенты с разнообразными структурными дефектами как цитоплазматической мембраны тромбоцитов (участки локального разрыхления, патологические выпячивания, микро- и макровезикулобразование), так и их стромы (образование полостей и эндовезикул, гипертрофия грануломера, отек и набухание митохондрий) (рис. 1, 2).

Как показал сравнительный анализ, на старте лечения в 3-й группе пациентов гораздо чаще встречались лица с вышеуказанными дефектами. После завершения КПТ удельный вес больных ХГС с выявленными структурными изменениями тромбоцитов либо имел тенденцию к снижению, либо достоверно снижался во всех группах ($p < 0,05$), оставаясь, тем не менее, наиболее высоким в 3-й группе.

Что касается уровня антитромбоцитарных антител, то в 1-й и 2-й группе пациентов перед началом КПТ были обнаружены лица с отсутствием, а также с низким и умеренным уровнем IgG к поверхностным антигенам GP IIa-IIIb, при этом существенных отличий их удельного веса между данными группами зафиксировано не было. В 3-й же группе больных ХГС статистически более высоким оказалось относительное количество пациентов с низким и умеренным уровнем антитромбоцитарных IgG. После КПТ в 1-й группе удельный вес пациентов с выявленным уровнем антитромбоцитарных IgG существенно не изменился, во 2-й – достоверно повысился удельный вес больных с умеренным, а в 3-й – с высоким уровнем антитромбоцитарных IgG, кроме того, в 3-й группе отмечалось появление пациентов с крайне высоким уровнем антитромбоцитарных IgG.

Средний показатель уровня ТНРО перед началом КПТ в 1-й группе наблюдаемых нами лиц составил 24,43 ± 1,1 пг/мл, во 2-й – 25,77 ± 0,97 пг/мл, в 3-й же группе данный показатель оказался достоверно выше – 29,08 ± 1,01 пг/мл ($p < 0,05$). После

окончания КПТ средний уровень ТНРО статистически значимо повысился лишь в 1-й и 2-й группах, тем самым достоверно превысив таковой у пациентов 3-й группы.

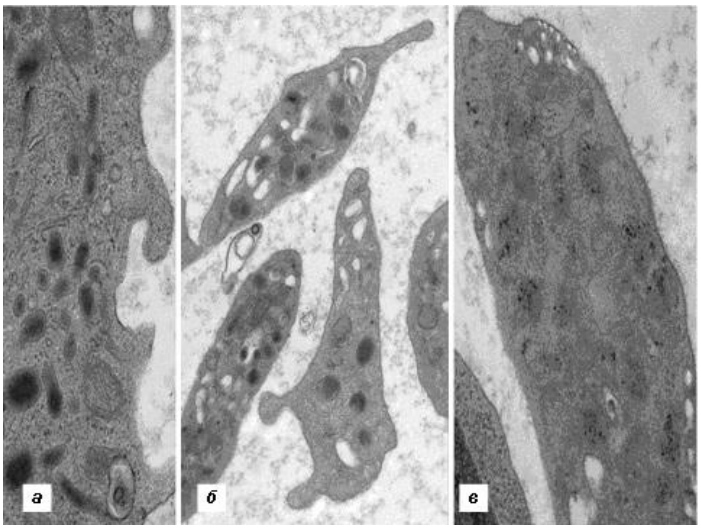


Рис. 1. Признаки деструкции плазмолеммы тромбоцитов, выявленные у наблюдаемых пациентов. Трансмиссионная электронная микроскопия: а – локальные участки истончения и разрыхления (×58 000); б – патологические выпячивания плазмолеммы (×22 000); в – образование микро- и макровезикул (×36 000)

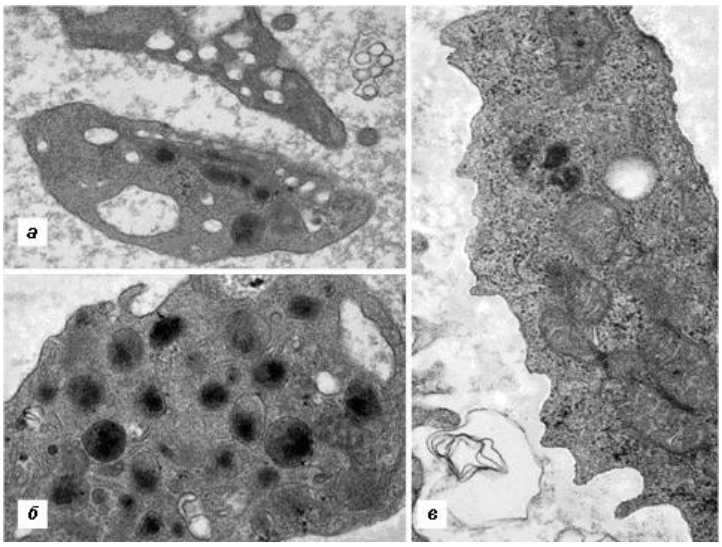


Рис. 2. Признаки деструкции цитоплазмы тромбоцитов, выявленные у наблюдаемых пациентов. Трансмиссионная электронная микроскопия: а – тромбоциты с множественными эндовезикулами (×22 000); б – гипертрофия грануломера (×44 000); в – отек и набухание митохондрий (×38 000)

Частота встречаемости точковой мутации W515L (rs121913615) гена MPL в 1-й группе больных ХГС составила 27,8 ± 7,5 % пациентов, во 2-й группе – 22,6 ± 7,5 % и наконец в 3-й – 71,9 ± 7,9 % человек, что оказалось значительно выше нежели у пациентов первых двух групп ($p < 0,001$). Совсем иная ситуация складывалась с мутацией W515K (rs121913616), в данном случае «мутантный» генотип был зафиксирован в 1-й и во 2-й группах больных ХГС в 16,7 ± 6,2 %, и 16,1 ± 6,6 % случаев соответственно ($p > 0,05$), в 3-й же группе данная мутация выявлена не была.

Выводы

1. Степень выраженности КПТ-ассоциированной тромбоцитопении у больных ХГС определена целым рядом факторов, среди которых можно выделить как непосредственное действие HCV, так и индивидуальные характеристики самого пациента.

2. Перед началом противовирусного лечения у больных ХГС имеются разнообразные ультраструктурные дефекты мембраны и стромы эритроцитов, которые, вполне возможно, могут играть важную роль в развитии КПТ-ассоциированной тромбоцитопении.

3. В патогенезе КПТ-ассоциированной тромбоцитопении существенное место занимает повышение уровня антитромбоцитарных аутоантител к поверхностным антигенам GP IIa-IIIb.

4. В процессе антивирусной терапии у лиц с отсутствием или же легкой степенью КПТ-ассоциированной тромбоцитопении происходит компенсаторное увеличение выработки эндогенного ТНРО, что вполне обеспечивает адекватный уровень тромбоцитопоэза у данной категории лиц.

5. Развитие у больных ХГС средней и тяжелой степени КПТ-ассоциированной тромбоцитопении ассоциируется с высокой частотой точковой мутации W515L (rs121913615), происходящей в структуре гена MPL, ответственного, как известно, за синтез R эндогенного ТНРО.

Список литературы/References

1. Adinolfi L.E., Giordano M.G., Andreana A. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis // Br. Journal Haematology. – 2001. – Vol. 113. – pp. 590–595.

2. Afdhal N., McHutchison J., Brown R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease // Journal Hepatology. – 2008. – Vol. 48. – pp. 1000–1007.

3. Berry L., Irving W. Predictors of hepatitis C treatment response: what's new? // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2014. – Vol. 12, no. 2. – pp. 183–191.

4. Flisiak R., Jaroszewicz J., Parfieniuk-Kowerda A. Emerging treatments for hepatitis C // Expert Opinion on Emerging Drugs. – 2013. – Vol. 18, no. 4. – pp. 461–475.

5. Hashemi N., Rossi S., Navarro V.J. Safety of peginterferon in the treatment of chronic hepatitis C // Expert Opinion on Drug Safety. – 2008. – Vol. 7, no. 6. – pp. 771–781.

6. Suarez A., Redmond D. Desired Social Distance From People Who Have Hepatitis C Virus: An Exploration Among Staff in Health Care, Dentistry, Drug Treatment, and Tattoo/Body Piercing // Substance Use & Misuse. – 2014. – Vol. 49, no. 4. – pp. 466–474.

7. Toyoda H., Kumada T. Pharmacotherapy of chronic hepatitis C virus infection – the IDEAL trial: '2b or not 2b (=2a), that is the question' // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2009. – Vol. 10, № 17. – pp. 2845–2857.

Рецензенты:

Николаев Б.Ф., д.м.н., МЛПУЗ «ГБ № 1 им. Н.А. Семашко», г. Ростов-на-Дону;

Яговкин Э.А., д.м.н., Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 07.08.2014.

УДК 616-018:616.12-005.4

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМ ПАТОГЕНАМ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Емельянова А.Л., Давыдов С.И., Балабанова Е.Н., Абросимова Е.В., Лекарева И.В., Бабаева А.Р.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет министерства здравоохранения России», Волгоград, e-mail:alemelianova@yandex.ru

В настоящей работе для оценки связи между наличием микоплазменной и хламидийной инфекций и развитием острого коронарного синдрома было проведено количественное определение уровня антител к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae, а также был проведен анализ частоты активации воспалительных заболеваний респираторной системы у пациентов с различными формами ИБС. Было установлено, что в группе больных ОКС уровень антител к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae достоверно превышал таковой у пациентов с ХИБС и в группе контроля. Наряду с этим при ОКС острая инфекция или активация хронической инфекции респираторной системы, обусловленная Mycoplasma pneumoniae, встречались в 2 раза чаще, чем в группах сравнения. Полученные результаты подтверждают роль микоплазменной и хламидийной инфекции в патогенезе острой коронарной патологии.

Ключевые слова: внутриклеточные патогены, ишемическая болезнь сердца

DIAGNOSTIC VALUE OF ANTIBODIES TO INTRACELLULAR PATHOGENS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Emelyanova A.L., Davydov S.I, Balabanova E.N., Abrosimova E.V., Lecareva I.V., Babaeva A.R.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail:alemelianova@yandex.ru

In this paper, to assess the relationship between the presence of mycoplasma and chlamydia infection and the development of acute coronary syndrome quantitative determination of the level of antibodies to Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae, as well as an analysis of the frequency of activation of inflammatory diseases of the respiratory system in patients with various forms of CHD was conducted. It was found that in patients with ACS antibodies to Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae significantly exceed that of patients with Chronic CHD and control groups. Along with this, in patients with ACS an acute infection or activation of a chronic infection of the respiratory system caused by Mycoplasma pneumoniae, was found 2 times more often than in the comparison groups. These results confirm the role of mycoplasma and chlamydia infection in the pathogenesis of acute coronary disease.

Keywords: intracellular infection, ischaemic heart disease

Актуальность проблемы коронарной болезни сердца определяется растущей заболеваемостью ишемической болезнью сердца (ИБС), высокой смертностью, ростом инвалидизации трудоспособного населения, а также трудностями своевременной диагностики и дифференциальной диагностики обострений ИБС. В последнее время в литературе обсуждаются иммунологические аспекты патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС) (Давыдов С.И. с соавт.) [2].

К основным достижениям в этой области относятся современная концепция воспалительной природы коронарного атеросклероза, установление роли дисфункции сосудистого эндотелия в этом процессе, доказательства участия инфекции в механизмах повреждения эндотелия и развития иммунного воспаления [2, 4, 8, 9]. Указанные направления научного поиска были определены на основании объективно существующей связи между активностью системного либо локального воспаления и тяжестью коронарного атеросклероза, а также наличия ассоциации между провоцирующим инфекционным фактором и манифестацией ИБС. Многочисленные исследования, выполненные в России и за рубежом, свидетельствуют об участии ряда инфекционных агентов в повреждении сосудистого эндотелия и индукции воспаления. Наиболее вероятными повреждающими агентами являются внутриклеточные патогены, не имеющие собственной клеточной стенки, к которым, в частности, относятся хламидии, микоплазмы, хеликобактер, а также вирусы (Бабаева А.Р. с соавт.) [1, 3, 5, 10].

Связь микоплазменной инфекции с ИБС подтверждается целым рядом исследований [1, 10]. Установлено, что методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) антигены микоплазмы выявляются у 52% больных в постинфарктном периоде, а, по морфологическим данным, в биоптатах атеросклеротических бляшек, полученных при эндартерэктомии, микоплазмы присутствуют в клетках эндотелия в 30% случаев [6, 10].

Роль хламидийной инфекции в инициации и прогрессировании коронарного атеросклероза считается доказанной. По данным

проведенных исследований повышенные титры антител к Chlamydia pneumoniae были обнаружены у 50–70 % больных с ОИМ по сравнению с 7–13 % в контрольной группе [3, 6]. Фрагменты ДНК и жизнеспособные Chlamydia pneumoniae были обнаружены в образцах тканей, полученных при эндартерийэктомиях, аутопсиях, операциях АКШ и трансплантации сердца. У 77,5 % больных с верифицированным атеросклерозом были обнаружены повышенные титры антител к Chlamydia pneumoniae [6, 10].

Целью настоящей работы было оценить диагностическую значимость количественного определения уровня антител и частоту встречаемости повышенного уровня антител к Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae при остром коронарном синдроме, а также выявить зависимость между наличием коронарной болезни сердца и развитием острого коронарного синдрома, с одной стороны, и обнаружением активного воспалительного процесса респираторной системы, обусловленного M.pneumoniae, с другой стороны.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 365 больных, поделенных на две группы: первая группа включала 173 человека, у которых определяли уровень антител к Chlamydia pneumoniae, вторая группа включала 192 человека, у которых определяли уровень антител к Mycoplasma pneumoniae. В первую группу вошли 71 пациент с острым коронарным синдромом (ОКС), 72 пациента с хронической ИБС (ХИБС) и 30 человек, не имеющих проявлений ИБС – контрольная группа. Во вторую группу вошли 82 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС), 70 пациентов с хронической ИБС (ХИБС) и 40 человек без клинических признаков ИБС.

Исследуемые группы были сопоставимы между собой по половому составу и возрасту: в первую группу вошли 88 мужчин и 85 женщин в возрасте от 41 года до 85 лет, средний возраст составил 65,1 ± 10,3 года; вторая группа включала 98 мужчин и 94 женщины в возрасте от 40 года до 86 лет, средний возраст составил 66,4 ± 9,8 года.

Количество больных с различными формами ИБС и лиц, включенных в контрольные группы, были сопоставимы в обеих исследуемых группах (табл. 1).

Всем обследуемым проводилось стандартное клиническое и лабораторное обследование, включая определение маркеров повреждения миокарда. Инструментальное обследование включало проведение ЭКГ в динамике, суточного мониторирования ЭКГ, эхокардиографии. Наряду с этим пациентам первой группы проводили количественное определение уровня антител к Chlamydia pneumoniae, а пациентам второй группы количественное определение уровня антител к Mycoplasma pneumoniae иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов производства компании «Savyon» (Израиль). Во второй группе пациентов учитывали наличие острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательной и мочеполовой системы, наличие обострений таковых в течение предшествующих 4 недель, носительство микоплазменной инфекции на момент обследования. Наличие M.pneumoniae исследовали в мазках из зева иммунофлюоресцентным методом и методом ПЦР. Для статистической обработки результатов использовались компьютерные программы «Biostat» и «Microsoft Excel - статистика».

Таблица 1

Клинические формы ИБС в исследуемых группах

Группы больных	Первая группа (Chlamydia pneumoniae)	Вторая группа (Mycoplasma neumoniae)
ИБС	143	152
ОКС	71	82
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST)	19	22
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST)	17	20
нестабильная стенокардия (НС)	35	40
ХИБС	72	70
ПИКС	24	25
СН	26	24
СС	22	21
Контрольная группа	30	40

Примечания: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз,
СН – сердечная недостаточность,
СС – стабильная стенокардия.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ информативности общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных показателей у больных с различными формами ОКС показал следующее (табл. 2).

Наиболее чувствительными при всех формах обострений ИБС оказались

клинические признаки: наличие болевого синдрома, нарастание симптомов сердечной недостаточности, вегетативные проявления. При остром коронарном синдроме с подъемом ST (ОКСП ST) с последующим развитием Q-ИМ изменения большинства лабораторных и инструментальных показателей при поступлении отмечались более чем в 70% случаев. При ИМ без зубца Q при поступлении достаточно информативными были ЭКГ-данные, исследование тропонина I, активности МВ КФК и уровня СРП; тогда как в группе больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСБП ST) повышение активности МВ КФК, уровня СРП и «свежие» изменения на ЭКГ отмечались более, чем у 50% пациентов. Наиболее информативным было повышение тропонина I. Эхокардиография в диагностическом плане при ОКСБП ST была информативна менее чем у четверти пациентов. При НС большинство лабораторных и инструментальных показателей было изменено менее чем в 25% случаев. Эти данные свидетельствуют о недостаточной информативности общепринятых объективных методов в диагностике НС и диктуют необходимость разработки новых диагностических подходов.

Таблица 2

Частота обнаружения клинических, лабораторных и инструментальных признаков ОКС в общей группе обследуемых (%).

Диагностические признаки	ОКСБП ST	ОКСП ST	НС	Non Q- ИМ	Q-ИМ
Боль или дискомфорт за грудиной	85,1 ± 4,8	96,6 ± 3,5	84,7 ± 6,5	82,1 ± 6,8	92,4 ± 4,6
«Свежие» изменения на ST и T	60,2 ± 5,7	100	23,5 ± 6,4	94,2 ± 4,7	94,8 ± 4,4
Повышение тропонина I	88,6 ± 3,5	91,2 ± 5,6	1,3 ± 0,7	91,6 ± 2,3	97,3 ± 1,2
Повышение МВ КФК	44,6 ± 6,5	76,8 ± 7,2	17,2 ± 6,4	72,6 ± 6,8	82,4 ± 6,8
Повышение СРП	53,2 ± 6,4	70,6 ± 7,7	28,1 ± 7,2	75,3 ± 8,2	81,3 ± 6,4
Новые зоны гипо- или акинеза по ЭХОКГ	24,6 ± 6,5	48,6 ± 7,3	0	42,1 ± 7,5	50,3 ± 8,3

Результаты исследования уровней антител к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae у больных с ОКС, ХИБС и у лиц без ИБС показали следующее: отмечалось повышение антител к использованным антигенам во всех группах ОКС по сравнению с группами контроля и ХИБС (табл. 3).

Таблица 3

Антитела к Ср, Мр при различных формах ОКС и в контрольных группах

Определяемый показатель	Группы обследованных							
	Q-ИМ		Non-Q-ИМ		НС		ХИБС	Без ИБС
Антитела к Ср (ед/опт. пл.)	1,50 ± 0,07*	$p_1 < 0,05$ $p_{1.1} < 0,05$	1,48 ± 0,07*	$p_1 < 0,05$ $p_{1.1} < 0,05$	1,18 ± 0,06*	$p_1 < 0,05$; $p_{1.1} < 0,05$	0,97 ± 0,03	0,78 ± 0,04
Антитела к Мр (ед/опт. пл.)	0,176 ± 0,08*	$P_2 < 0,05$ $p_{2.1} < 0,05$	0,164 ± 0,07*	$P_2 < 0,05$ $p_{2.1} < 0,05$	0,159 ± 0,06*	$P_2 < 0,05$; $p_{2.1} < 0,05$	0,093 ± 0,031	0,089 ± 0,008

Примечания: P_1; P_2 – сравнение групп ОКС с группой ХИБС
$P_{1.1}$; $P_{2.1}$ – сравнение групп ОКС с группой без ИБС

В группе больных с ОКС средний показатель уровней антител к Ср и Мр оказался достоверно выше, чем в группе больных ХИБС и у лиц без клинических проявлений ИБС. Самые высокие показатели отмечены у пациентов с Q-ИМ и non Q-ИМ. В то же время уровень антител к Ср, Мр у больных с ХИБС был достоверно выше, чем в контрольной группе, что, по-видимому, отражает повреждающее действие хламидийной и микоплазменной инфекции, что играет существенную роль в прогрессировании коронарного атеросклероза. Приведенные результаты согласуются с опубликованными ранее данными (Бабаева А.Р., Давыдов С.И., Емельянова А.Л.) [1, 2, 3, 10], в которых прослеживалась связь между коронарным атеросклерозом и обнаружением антигенов хламидий и микоплазм и антител к ним. Они подтверждают гипотезу о возможной связи

ИБС с персистирующей хламидийной либо микоплазменной инфекцией, способствующей повреждению сосудистого эндотелия, либо нарушающей механизмы регуляции его функциональной активности.

Следует отметить, что нарастание антител к Ср и Мр происходит на стадии нестабильной стенокардии, когда у пациентов отсутствуют признаки повреждения миокарда.

В результате проведенного исследования была выявлена патогенетическая связь между процессом нестабильности атеросклеротической бляшки и развитием иммунного воспаления в ответ на воздействие внутриклеточных патогенов.

Это представляется особенно важным потому, что в настоящее время из маркеров воспаления наиболее часто в клинической практике определяют уровень СРП [7, 11]. Известно, что уровень СРП коррелирует с риском развития неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт), с наличием осложненного стеноза у больных с ОКС в большей степени, чем с распространенностью атеросклероза в коронарных артериях. В связи с этим большинство исследователей рассматривают уровень СРП как показатель нестабильности атеросклеротической бляшки [6, 7, 8, 11].

По данным проведенного нами исследования повышенное содержание антител к Chlamydia pneumoniae было выявлено у 67,6 % больных ОКС против 26,4 % в группе ХИБС и 13,3 % в контрольной группе. Антитела к Mycoplasma pneumoniae были обнаружены в крови у 70,3 % больных ОКС против 33,3 % в группе ХИБС и 22,9 % в контрольной группе. При этом частота выявления антител к указанным патогенам была наибольшей в группе больных с ОИМ (табл. 4).

Таблица 4

Частота обнаружения антител к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae у больных с различными формами ИБС

Группы больных	% положительных результатов выявления антител к Chlamydia pneumoniae	% положительных результатов выявления антител к Mycoplasma pneumoniae
ИБС	47,55 ± 4,21 %*	51,48 ± 4,56 %*
ОКС	67,61 ± 5,54%*	70,31± 5,58%*
НС	62,86 ± 8,17%*	64,75 ± 7,24%*
ОИМ	72,22 ± 7,47%*	76,18 ± 6,54%*
ХИБС	26,39 ± 5,17%	33,32± 6,14%
ПИК	25,26 ± 8,84%	27,16 ± 7,68%
СН	26,92 ± 8,69%	24,87 ± 7,56%
СС	18,24 ± 8,23%	20,16 ± 8,43%
Контрольная группа	13,33 ± 6,14 %	22,91± 5,24 %

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

С учетом того, что клинические, инструментальные и лабораторные данные играют важную роль в диагностике различных форм ОКС, была изучена связь между уровнем исследованных антител и наиболее значимыми общепринятыми показателями.

По результатам проведенного исследования положительная корреляция средней силы выявлена между уровнем антител к Ср, антител к Мр и выраженностью клинических и лабораторных признаков коронарного синдрома (табл. 5).

Таблица 5

Степень корреляции между уровнем аутоантител, антител к Ср, антител к Мр и выраженностью клинических и лабораторных признаков коронарного синдрома

Признак	Интенсивность боли	Частота приступов	Продолжительность приступов	СРП	КФК МВ	Тропонин I
Антитела к Ср	0,540	0,503	0,523	0,621	0,635	0,658
Антитела к Мр	0,564	0,512	0,521	0,598	0,619	0,642

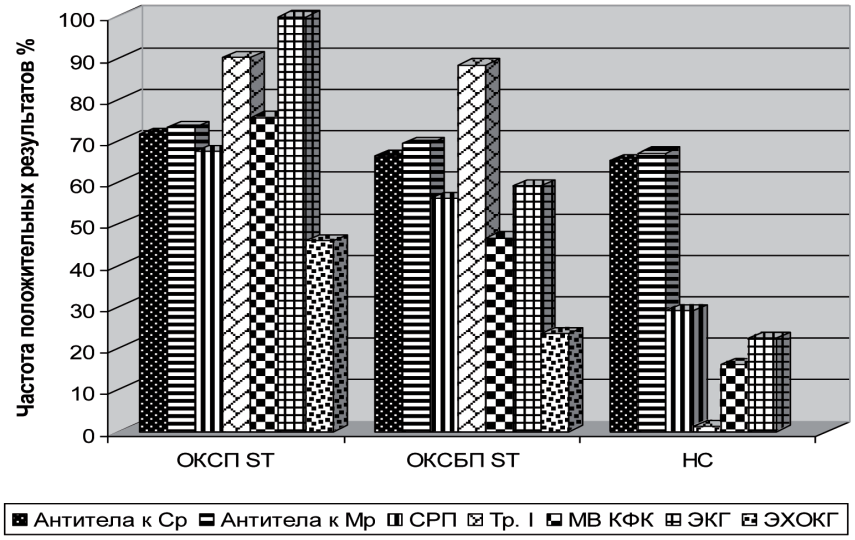
Во второй группе пациентов анализ клинических особенностей заболевания у каждого пациента с уточнением наличия предшествующих воспалительных респираторных процессов по данным анамнеза и медицинской документации был проведен у 82 больных ОКС, у 70 больных ХИБС, у 40 человек контрольной группы и показал

следующее. В группе больных ОКС наличие хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких, хронического риносинусита, фарингита имело место у 35 пациентов (42,6%), в группе ХИБС – у 16 пациентов (22,9%), в контрольной группе – у 9 человек (22,5%). Обострение хронического воспалительного процесса либо развитие острого воспалительного заболевания верхних или нижних дыхательных путей, включая пневмонию, выявлено у 18 больных (21,9%) в группе ОКС, у 11 пациентов (15,7%) в группе хронической ИБС и у 7 человек (17,5%) в контрольной группе.

Частота обнаружения M.pneumoniae в мазках из зева обследованных лиц оказалась следующей: в группе ОКС у 21 пациента (25,6%), в группе ХИБС у 10 пациентов (14,3%), в контрольной группе у 6 человек (15%), что не имело статистически достоверных различий, вместе с тем она была несколько выше у пациентов с ОКС.

При сравнении информативности определения антител к Ср, антител к Мр и общепринятыми методами объективной диагностики ОКС были получены следующие данные (рисунок).

Определение антител к Ср и Мр при ОКС с подъёмом сегмента ST не уступило таким методам объективной диагностики, как определение уровня СРП, тропонина I и активности МВ КФК в крови, достоверно превосходя по чувствительности данные эхокардиографического исследования. Определение уровня антител при ОКС без подъёма сегмента ST обладало не меньшей чувствительностью, чем ЭКГ-диагностика и определение СРП в крови, будучи более достоверным, чем исследование активности МВ КФК и данные эхокардиографии, лишь уступая количественному определению тропонина I.



Сравнительная чувствительность метода определения антител к Ср и Мр ткани при диагностике ОКС

Поскольку ОКС является сложным многофакторным процессом, для его диагностики и стратификации рисков может быть полезным использование нескольких иммунологических маркеров, отражающих соответствующие патогенетические звенья.

Заключение

Таким образом, в крови больных с различными клиническими вариантами ОКС обнаружено повышенное содержание антител к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae, превышающее уровень этих антител у больных ХИБС и без ИБС. Частота обнаружения антител в группе ОКС оказалась примерно в 2 раза выше, чем у больных ХИБС и без ИБС. При ОКС чаще обнаруживалась колонизация дыхательных путей Mycoplasma pneumoniae и чаще имела место острая либо обострение хронической инфекции респираторной системы. Полученные результаты свидетельствуют о роли микоплазменной и хламидийной инфекций в возникновении обострений ИБС, а также говорят о значимости метода определения антител к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae в объективизации диагностики ОКС и его отдельных форм.

Список литературы

1. Бабаева А.Р., Балабанова Е.Н., Абросимова Е.В. и др. Внутриклеточные патогены: роль в развитии ишемической

болезни сердца // Вестник ВолгГМУ. – Волгоград. – 2010. – № 3. – С. 26–29.

2. Давыдов С.И., Тарасов А.А., Емельянова А.Л. и др. Новые возможности иммунологической диагностики обострений ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2012. – № 1. – С. 49–53.

3. Емельянова А.Л., Бабаева А.Р. Антитела к Chlamydia Pneumoniae в диагностике и оценке эффективности лечения острого коронарного синдрома // Российский национальный конгресс кардиологов. Приложение №1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – Москва, 2009. – С. 127–128.

4. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Биохимические и иммунологические аспекты // Кардиологический вестник. –2007. – № 2 С. 2.

5. Шлычкова Т.П., Жданов В.С. и др. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда// Арх. пат. – 2005. – № 3. – С. 24–28.

6. Albert N.M. Inflammation and infection in acute coronary syndrome // J Cardiovasc. Nurs. 2000. № 15. P. 13–26.

7. Arroyo-Espliguero R., Avanzas P., Cosin-Sales J. et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease // Eur Heat J. 2004. № 25. P. 401–408.

8. Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes // Heart. 2000. № 83. P. 361–6.

9. Kuller L.H., Tracy R.P. The role of inflammation in cardiovascular disease // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000. № 20. P. 901.

10. Madjid M., Vela D., Khalili-Tabrizi H., et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes // Tex Heart Inst J. 2007. № 34. P.11–18.

11. Zebrack J.S., Muhlestein J.B., Horne B.D. et al. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina // J Am Coll Cardiol. 2002. № 39. P. 632–637.

References

1. Babaeva A.R., Balabanova E.N., Abrosimova E.V. et al. Vnutrikletochnye patogeny: rol' v razvitii ishemicheskoj bolezni serdca. Vestnik VolgGMU. Volgograd, 2010, no. 3, pp. 26–29.

2. Davydov S.I., Tarasov A.A., Emelyanova A.L. et al. Novye vozmozhnosti immunologicheskoj diagnostiki obostrenij ishemicheskoj bolezni serdca. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika, 2012, no. 1, pp. 49–53.

3. Emelyanova A.L., Babaeva A.R. Antitela k Chlamydia Pneumoniae v diagnostike i ocenke jeffektivnosti lechenija ostrogo koronarnogo sindroma. Rossijskij nacional'nyj kongress kardiologov. Prilozhenie №1 k zhurnalu «Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika». Moscow, 2009, pp. 127–128.

4. Kuharchuk V.V., Zykov K.A., Masenko V.P. et al. Dinamika vospalitel'nogo processa u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom i bol'nyh so stabil'noj stenokardiej. Biohimicheskie i immunologicheskie aspekty. Kardiologicheskij vestnik, 2007, no. 2, 2 p.

5. Shlychkova T.P., Zhdanov V.S. et al. Osnovnye tipy nestabil'nyh aterosklerotichеskih bljashek i ih rasprostranennost' v koronarnyh arterijah pri ostrom infarkte miokarda. Arh. pat., 2005, no. 3, pp. 24–28.

6. Albert N.M. Inflammation and infection in acute coronary syndrome // J Cardiovasc. Nurs. 2000. no. 15. pp. 13–26.

7. Arroyo-Espliguero R., Avanzas P., Cosin-Sales J. et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease // Eur Heat J. 2004. no. 25. pp. 401–408.

8. Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes // Heart. 2000. no. 83. 361–6 p.

9. Kuller L.H., Tracy R.P. The role of inflammation in cardiovascular disease // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000. no. 20. 901 p.

10. Madjid M., Vela D., Khalili-Tabrizi H., et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes // Tex Heart Inst J. 2007. no. 34. pp. 11–18.

11. Zebrack J.S., Muhlestein J.B., Horne B.D. et al. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina // J Am Coll Cardiol. 2002. no. 39. pp. 632–637.

Рецензенты:

Краюшкин С.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой амбулаторной и скорой медицинской помощи, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет министерства здравоохранения России», г. Волгоград;

Стаценко М.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет министерства здравоохранения России», г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 611.137.3-611.351-612.133

РОЛЬ СРЕДНИХ ПРЯМОКИШЕЧНЫХ АРТЕРИЙ В КРОВОСНАБЖЕНИИ ПРЯМОЙ КИШКИ

[1]Жданов А.И., [1]Казарезов О.В., [2]Ольшанский М.С., [1]Коротких Н.Н.

[1]ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения РФ», Воронеж;

[2]БУЗ ВО ВОКОД, Воронеж, e-mail: o.kazarezov@bk.ru

В статье представлены собственные результаты исследования вариантной анатомии средних прямокишечных артерий методом ангиографии. Цель работы: изучить «in vivo» индивидуальные особенности анатомии и роль средних прямокишечных артерий в кровоснабжении прямой кишки. Методы: был проведен анализ аортограмм и ангиограмм 82 пациентов различного возраста и пола, обследованных по поводу сосудистой патологии аорто-подвздошного и подвздошно-бедренного сегмента. Результаты: в 65,9–73,8 % случаев средние прямокишечные артерии берут начало от различных сегментов внутренней подвздошной артерии, при этом правая средняя прямокишечная артерия отсутствовала или была слабо развита в 75,9 % случаев и средний диаметр её составлял 1,93 ± 0,68 мм. Левая средняя прямокишечная артерия была хорошо развита в 51,8 % наблюдений и средний диаметр ее равнялся 2,4 ± 1,1 мм. Средние прямокишечные артерии имеют обширные анастомозы не только с верхней прямокишечной артерией, но также и с маточными (в 22,2 % наблюдений) и пузырными артериями (22 % наблюдений). Выводы: ввиду выраженной ассиметрии сосудов средние прямокишечные артерии не являются основным источником кровоснабжения прямой кишки, при этом широкая сеть анастомозов обеспечивает хорошее коллатеральное кровообращение в прямой кишке и снижает риск критической ишемии при выполнении различных эндоваскулярных вмешательств на ректальных сосудах.

Ключевые слова: прямая кишка, средние прямокишечные артерии, ангиография

ROLE OF MIDDLE RECTAL ARTERY IN RECTUM BLOODS SUPPLY

[1]Zhdanov A.I., [1]Kazarezov O.V., [2]Olshanskiy M.S., [1]Korotkikh N.N.

[1]N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh;

[2]Voronezh Regional Clinical Cancer Hospital, Voronezh, e-mail: o.kazarezov@bk.ru

The results of research of alternative anatomy of middle rectal artery by an angiography method are presented. Objective: to study «in vivo» specific features of anatomy and a role of middle rectal artery in rectum blood supply. Materials and methods: the analysis angiograms of 82 patients of various age and a floor is carried out. Results: in 65,9–73.8 % of cases middle rectal arteries originate from various segments of an internal iliac artery, thus the right middle rectal artery was absent or was poorly developed in 75,9 % of cases, average diameter made it 1,93 ± 0,68 mm. The left middle rectal artery was well developed in 51,8 % of supervision, average diameter it equaled 2,4 ± 1,1 mm. Middle rectal arteries have extensive anastomosis not only with the superior rectal artery, but also and with uterine (in 22,2 % of supervision) and bladder arteries (22 % of supervision). Conclusions: in view of the expressed asymmetry of vessels middle rectal arteries aren't the main source of blood supply of a rectum, thus the wide network anastomosis provides good collateral blood circulation in a rectum and reduces risk of critical ischemia when performing various the endovaskular of interventions on rectal vessels.

Keywords: rectum, middle rectal artery, angiography

Прямая кишка является анатомически и функционально конечным отделом желудочно-кишечного тракта, несущим большую функциональную нагрузку и по частоте и разнообразию заболеваний издавна привлекает к себе внимание практикующих врачей. В этой связи особое внимание приобретают анатомические данные о детальном строении кровеносной системы этого органа.

Основными источниками артериального притока к прямой кишке и анальному каналу являются непарная верхняя прямокишечная артерия, парные средние прямокишечные артерии и нижние прямокишечные артерии [7].

Однако в литературе имеется множество разногласий о количестве и выраженности питающих прямую кишку сосудов и, прежде всего, относительно средних прямокишечных артерий (СПКА).

Согласно большинству авторов СПКА – парный сосуд, отходящий от внутренней подвздошной артерии и достигающий среднего отдела прямой кишки на уровне мышцы, поднимающей задний проход [1, 2, 3, 4, 14].

Напротив, другие авторы считают, что СПКА характеризуется выраженным непостоянством как места отхождения, так и величины, как правило, имеет небольшой диаметр и часто локализуется только с одной стороны, при этом крупные ветви обнаруживаются в случае гипоплазии ствола верхней прямокишечной артерии или ее ветвей [5, 8, 10, 12, 13].

На большую изменчивость СПКА указывала А.И. Пугачева. По ее данным эти артерии непостоянны, широко варьируют в своем развитии от мелких веточек до довольно крупных стволов, а также могут полностью отсутствовать с одной стороны

(в 10,9 %), с обеих сторон (17,4 %) или представлены тонкой ветвью (в 6,5 %) [6]. По данным Bilhim T. et al., средние прямокишечные артерии присутствовали в 35,9 %, при этом только в 12 % – с обеих сторон [9].

С современных позиций медицины многие изложенные выше положения являются спорными, так как большинство авторов проводили исследования на трупах, используя инъекции контрастного вещества в сосуды с последующим их рентгенологическим исследованием. С точки зрения функциональной сосудистой анатомии они не отражают особенности ангиоархитектоники у живого человека. Однако эти аспекты очень важны при разработке различных эндоваскулярных вмешательств.

Цель исследования

Целью нашего исследования является изучение «in vivo» методом ангиографии индивидуальных особенностей анатомии средних прямокишечных артерий и их роли в кровоснабжении прямой кишки.

Материалы и методы исследования

Для оценки индивидуальных особенностей ангиоархитектоники средних прямокишечных артерий был проведен анализ аортограмм и ангиограмм 82 пациентов различного возраста и пола: 63 (76,8 %) мужчин в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст 59,1 ± 1,3 лет) и 19 женщин (23,2 %) в возрасте от 29 до 70 лет (средний возраст 50,1 ± 2,8 лет), обследованных ранее по поводу сосудистой патологии аорто-подвздошного сегмента и артерий нижних конечностей. Статистический анализ производили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 20.0 for Windows. Количественные значения представлены в виде M ± m, где M – среднее значение, m – ошибка средней. Для проверки статистической гипотезы использовали корреляцию по Спирмену, при этом связь между признаками расценивалась как сильная при значении коэффициента корреляции $r \geq 0,7$, при коэффициенте $0,7 > r \geq 0,5$ – как зависимость средней степени, при $0,5 > r \geq 0,3$ – слабая связь, а $r < 0,3$ расценивалось как отсутствие корреляционной связи. Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко».

Результаты исследования и их обсуждение

В большинстве наблюдений средние прямокишечные артерии отходили от различных сегментов внутренней подвздошной артерии (65,9–73,8 %), и только примерно в трети случаев брали свое начало от её различных ветвей: верхней ягодичной артерии, запирательной и внутренней половой артерии (рис. 1, 2).

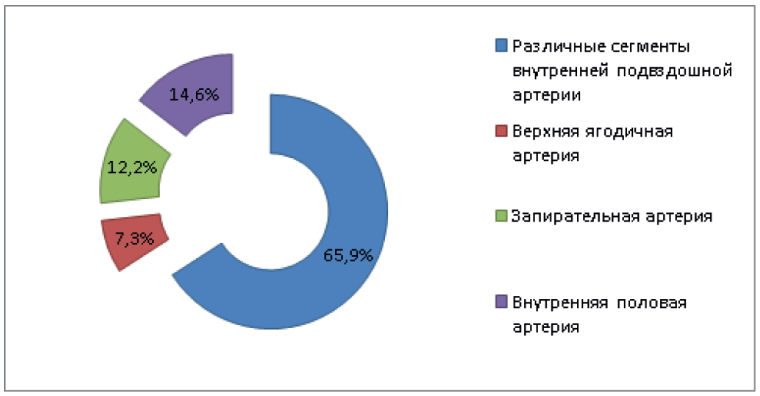


Рис. 1. Расположение устья правой средней прямокишечной артерии

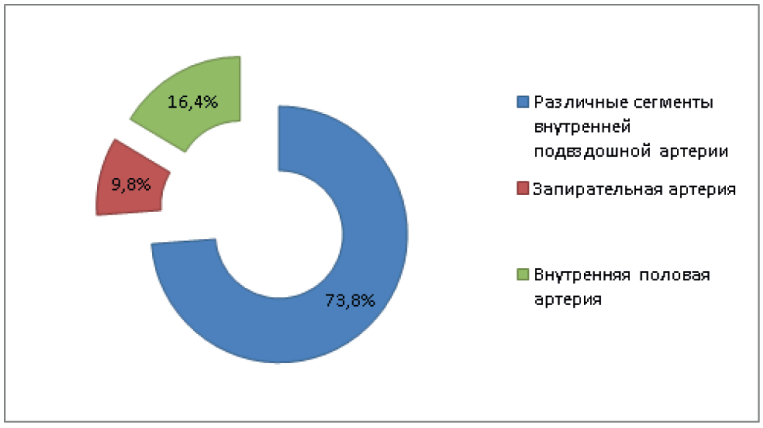


Рис. 2. Расположение устья левой средней прямокишечной артерии

В наших наблюдениях в большинстве случаев СПКА справа отсутствовала или была слабо развита и почти не контрастировалась. Средний диаметр правой средней прямокишечной артерии равнялся 1,93 ± 0,68 мм. С другой стороны, левая СПКА была хорошо развита в более чем половине случаев (51,8 %), а средний диаметр ее составил 2,4 ± 1,1 мм, при этом имелось достоверное различие при сравнении с диаметром правой средней прямокишечной артерии ($p < 0,05$).

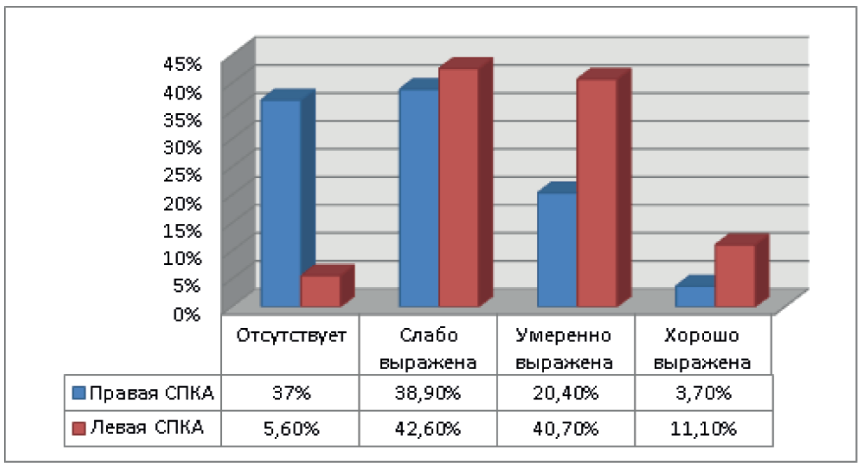


Рис. 3. Степень выраженности средних прямокишечных артерий

На рис. 4 приведена иллюстрация, когда левая средняя прямокишечная артерия, отходящая от внутренней подвздошной артерии, кровоснабжает среднеампулярный отдел прямой кишки, в то время как правая одноименная артерия не контрастируется (отсутствует).

Лишь в 5,6 % наблюдений средние прямокишечные артерии были достаточно хорошо выражены с обеих сторон (рис. 5).

В случае гипоплазии либо отсутствия одной из средних прямокишечных артерий, по нашим данным, существует слабая отрицательная корреляционная связь ($r = -0,3$) между диаметром ветвей правой и левой СПКА.

В литературе в основном описываются анастомозы средних прямокишечных артерий с другими артериями прямой кишки, которые образуют внутриорганные сосудистые сплетения в различных ее слоях. По

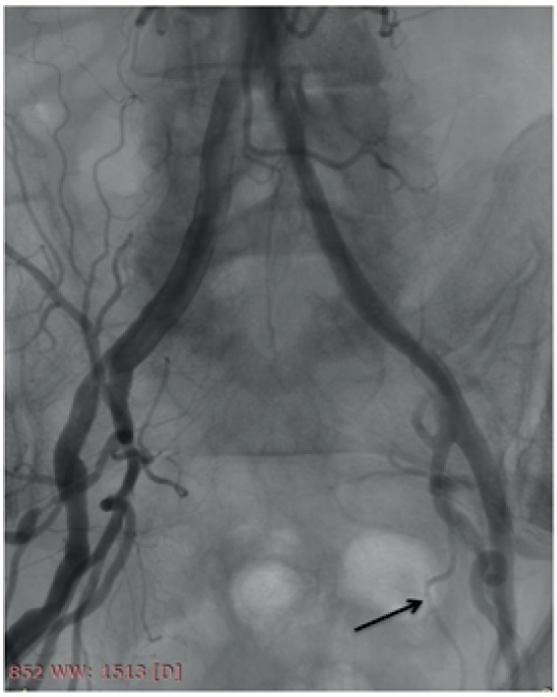


Рис. 4. Левая средняя прямокишечная артерия (указана стрелкой)

нашим данным кроме обширных коллатералей с верхней прямокишечной артерией и внутрисистемных контрлатеральных анастомозов, СПКА анастомозирует и с другими висцеральными и париетальными артериями таза, из которых наиболее часто встречались пузырные и маточные артерии (таблица).

Анастомозы средних прямокишечных артерий

Артерии малого таза	Частота встречаемости коллатералей с СПКА (%)
Верхняя прямокишечная артерия	76,3
Маточные артерии	22,2
Пузырные артерии	22
Нижние прямокишечные артерии	10,7
Латеральные крестцовые артерии	6,8
Внутренняя половая артерия	5,1
Запирательная артерия	3,4
Срединная крестцовая артерия	1,7

Межсистемные анастомозы ректальных артерий играют существенную роль в компенсации кровотока при окклюзионных поражениях подвздошных артерий. Возможно также ретроградное заполнение ветвей СПКА, как представлено на рис. 6, где левая средняя прямокишечная артерия контрастируется благодаря анастомозам с верхней прямокишечной артерией. Кроме того возможно и ретроградное заполнение ветвей обеих средних прямокишечных артерий.

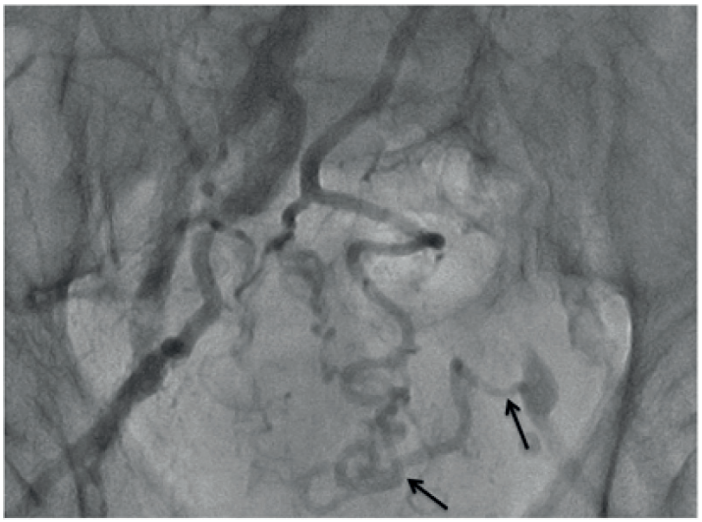


Рис. 6. Ретроградное заполнение левой средней прямокишечной артерии (указана стрелками)

Выводы

Средние прямокишечные артерии не являются основным источником кровоснабжения прямой кишки. In vivo имеется их выраженная билатеральная асимметрия. Преимущественное развитие в наших наблюдениях имела левая средняя прямокишечная артерия, хорошо развитая у 51,8% больных, в то время как правая СПКА отсутствовала или была слабо развита. Утверждение некоторых авторов, что между средними прямокишечными артериями существует корреляция и при недоразвитии ветвей одной из них другая их заменяет, нами не подтвердилось.

Широкая сеть анастомозов средних прямокишечных артерий с верхней прямокишечной артерией и другими ветвями внутренней подвздошной артерии, в частности – пузырными и маточными артериями, обеспечивает хорошее коллатеральное кровообращение в прямой кишке и снижает риск критической ишемии при выполнении различных эндоваскулярных вмешательств.

Список литературы

1. Итала Э. Атлас абдоминальной хирургии. Т. 3. Хирургия тонкой и толстой кишки, прямой кишки и анальной области / Э. Итала; пер. с англ. под ред. Ю.Б. Мартова. Москва: Мед. лит. 2006. – 448 с.

2. Литтманн И. Брюшная хирургия. Будапешт: Изд-во акад. наук Венгрии. –1970. – 576 с.

3. Лужа Д. Рентгеновская анатомия сосудистой системы: пер. с венгр. Будапешт: Венгр. Мед. акад.. –1973. –379 с.

4. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. Москва: ООО «Дедалус». –2005. –256 с.

5. Ольшанский М.С., Жданов А.И., Глухов А.А., Коротких Н.Н., Евтеев В.В. Обоснование целесообразности эндоваскулярного лечения рака прямой кишки. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2012; Т.V. –№4. –644–647.

6. Пугачева А. И. Кровоснабжение прямой кишки человека и пластичность ее артерий в эксперименте: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Симферополь. 1963. –23 с.

7. Шестаков А.М., Сапин М.Р. Прямая кишка и заднепроходной канал. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2011. –128 с.

8. Ayoub F.S. Arterial supply to the human rectum. // Acta Anat (Basel). 1978. 100:317–327.

9. Bilhim T., Pereira J.A., Tinto H.R. et al. Middle rectal artery: myth or reality? Retrospective study with CT angiography and digital subtraction angiography. // Surg Radiol Anat. 2013 Jan 8. [Epub ahead of print].

10. Didio L.J.A., Diaz-Franco C., Schemainda R. Morphology of the middle rectal arteries. A study of 30 cadaveric dissections. // Surg Radiol Anat. 1986. 8:229–236.

11. Patricio J., Bernades A., Nuno D. Surgical anatomy of the arterial supply of the human rectum. // Surg Radiol Anat. 1988. 10:71–75.

12. Shafik A., Mostafa H. Study of the arterial pattern of the rectum and its clinical application. // Acta Anat (Basel). 1996. 157:80–86.

13. Sterk P. et al. Vascular organization in the mesorectum: angiography of rectal resection specimens. Int J Colorectal Dis. 2000 Aug; 15 (4): 225–228

14. Wood W.C., Skandalakis J.E., Staley C.A. Anatomic Basis of Tumor Surgery, 2nd Edition / Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2010. 854 p.

References

1. Itala E. Atlas abdominalnoy hirurgii. T. 3 Hirurgiya tonkoy i tolstoy kishki, pryamoy kishki i analnoy oblasti [Atlas of abdominal surgery. Vol. 3 Surgery of a small intestine and colon, rectum and anal area]. Moscow, Meditsina Publ., 2006, 448 p.

2. Littmann I. Bryushnaya hirurgiya [Abdominal surgery]. Budapest, Academy of Sciences of Hungary Publ., 1970, 576 p.

3. Luzha D. Rentgenovskaya anatomiya sosudistoy sistemyi [X-ray anatomy of vascular system]. Budapest, Academy of Sciences of Hungary Publ., 1973, 379 p.

4. Odaryuk T.S., Vorobev G.I., Shelyigin Yu.A. Hirurgiya raka pryamoy kishki [Surgery of a cancer of a rectum]. Moscow, «Dedalus» Publ., 2005, 256 p.

5. Olshansky M.S., Zhdanov A.I., Glukhov A.A., Korotkih N.N., Evteev V.V. Obosnovanie celesoobraznosti endovaskulyarnogo lecheniya raka pryamoj kishki [Rationale for the endovascular treatment of rectal cancer] Vestnik eksperimentalnoj i klinicheskoj xirurgii 2012; 5:4 644–647.

6. Pugacheva A. I. Krovosnabzhenie pryamoy kishki cheloveka i plastichnost ee arteriy v eksperimente. Avtoreferat diss, kand. med. nauk [Blood supply of a rectum and plasticity of her arteries in experiment. Synopsis cand. med. sci. diss.]. Simferopol, 1963. 23 p.

7. Shestakov A.M., Sapin M.R. Pryamaya kishka i zadneprohodnoy kanal [Rectum and anal]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011. 128 p.

8. Ayoub F.S. Arterial supply to the human rectum. // Acta Anat (Basel). 1978. 100:317–327.

9. Bilhim T., Pereira J.A., Tinto H.R. et al. Middle rectal artery: myth or reality? Retrospective study with CT angiography and digital subtraction angiography. // Surg Radiol Anat. 2013 Jan 8. [Epub ahead of print].

10. Didio L.J.A., Diaz-Franco C., Schemainda R. Morphology of the middle rectal arteries. A study of 30 cadaveric dissections. // Surg Radiol Anat. 1986. 8:229–236.

11. Patricio J., Bernades A., Nuno D. Surgical anatomy of the arterial supply of the human rectum. // Surg Radiol Anat. 1988. 10:71–75.

12. Shafik A., Mostafa H. Study of the arterial pattern of the rectum and its clinical application. // Acta Anat (Basel). 1996. 157:80–86.

13. Sterk P. et al. Vascular organization in the mesorectum: angiography of rectal resection specimens. Int J Colorectal Dis. 2000 Aug; 15 (4): 225–228

14. Wood W.C., Skandalakis J.E., Staley C.A. Anatomic Basis of Tumor Surgery, 2nd Edition / Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2010. 854 p.

Рецензенты:

Черных А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии с топографической анатомией, ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж;

Андреев А.А., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 616.831.9-002:616-053.31(045)

МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Заводнова О.С.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: zavodnova@yandex.ru

Показана роль врожденных пороков развития нервной системы в структуре врожденных пороков развития у новорожденных с менингоэнцефалитами. Определена структура врожденных пороков развития нервной системы у новорожденных с менингоэнцефалитами. Пороки развития вентрикулярной системы и субарахноидального пространства составляют 53,3 % среди пороков нервной системы у детей с менингоэнцефалитами. Проведен анализ этиологических факторов менингоэнцефалитов у новорожденных с врожденными пороками развития нервной системы, факторов риска развития менингоэнцефалитов. Выявлено ведущее значение грамотрицательной флоры в развитии менингоэнцефалитов у детей с врожденными пороками развития нервной системы, вторичный характер поражения головного мозга на фоне врожденной инфекции и неонатального сепсиса. Изложены особенности клинической картины менингоэнцефалитов у новорожденных с врожденными пороками развития нервной системы в зависимости от характера порока. Основными клиническими проявлениями дебюта менингоэнцефалитов у новорожденных с врожденными пороками развития нервной системы являются признаки внутричерепной гипертензии, повышение температуры, угнетение сознания, острого периода – судорожный синдром и гиперкинезы.

Ключевые слова: менингоэнцефалиты, новорожденные, врожденные пороки развития, внутричерепная гипертензия, судорожный синдром, угнетение сознания, врожденная гидроцефалия, спинномозговая грыжа

MENINGOENCEPHALITIS IN NEWBORNS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE NERVOUS SYSTEM: CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

Zavodnova O.S.

Stavropol state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Stavropol, e-mail: zavodnova@yandex.ru

The role of congenital malformations of the nervous system in the structure of congenital malformations in newborns with meningoencephalitis. Determined the structure of congenital malformations of the nervous system in newborns with meningoencephalitis. Malformations of the ventricular system and subarachnoid space make up 53,3 percent among the vices of the nervous system in children with meningoencephalitis. The analysis of the etiological factors of meningoencephalitis in newborns with congenital malformations of the nervous system, risk factors of meningoencephalitis. Revealed the leading role of gram-negative flora in the development of meningoencephalitis in children with congenital malformations of the nervous system, the secondary character of brain lesions on the background of congenital infection and neonatal sepsis. Given the peculiarities of the clinical picture of meningoencephalitis in newborns with congenital malformations of the nervous system, depending on the nature of the defect. Major clinical manifestations debut of meningoencephalitis in newborns with congenital malformations of the nervous system are signs of intracranial hypertension, fever, depression of consciousness, acute convulsive syndrome and giperkineza.

Keywords: meningoencephalitis, newborns, birth defects, intracranial hypertension, seizures, depression of consciousness, congenital hydrocephalus, cerebrospinal hernia

Основными причинами возникновения менингоэнцефалитов в раннем и позднем неонатальном периоде являются вирусы, бактерии, грибы, простейшие, ассоциации возбудителей [5, 6]. Ведущую роль в развитии перинатальных поражений мозга играет TORCH-инфекция [4].

Клинические проявления менингоэнцефалитов полиморфны, типично острое или длительное течение, наличие осложнений, неврологических дефицитов, высока вероятность летального исхода [2]. Наличие врожденных пороков развития ухудшает течение и прогноз нейроинфекций у новорожденных и детей первых месяцев жизни [1, 3].

Цель исследования: изучение особенностей этиологии, эпидемиологии, клинической картины менингоэнцефалитов у новорожденных с врожденными пороками развития нервной системы.

Материалы и методы исследования

Проводилось динамическое наблюдение за группой новорожденных (n = 30) с менингоэнцефалитами на фоне врожденных пороков развития нервной системы (далее – ВПР НС). ВПР НС составляют 16,4 % в структуре ВПР. У новорожденных с менингоэнцефалитами выявлены следующие ВПР НС: пороки развития вентрикулярной системы и субарахноидального пространства (врожденная гидроцефалия, синдром Денди-Уокера, порэнцефалия, гидранэнцефалия) (53,3 %), пороки развития конечного мозга из-за не-

полного смыкания нервной трубки по средней линии (Spina bifida поясничного, крестцово-поясничного отделов позвоночника с развитием менингоцеле, миеломенингоцеле) (20,0%), пороки развития сосудистой системы мозга и сосудистой оболочки мозга (сосудистая мальформация головного мозга, множественные кавернозные гемангиомы) (16,7%), пороки развития конечного мозга, возникшие в результате его неразделения (голопрозэнцефалия) (6,7%), врожденная складка мозжечкового намета, окончатый серповидный отросток (3,3%).

Результаты исследования и их обсуждение

По данным прижизненной диагностики основными этиологическими факторами развития менингоэнцефалитов у новорожденных на фоне ВПР НС являются ассоциации возбудителей (55,6%), Ps. aerug. (27,8%), S. epid. (11,1%). В 70% ассоциаций возбудителей принимает участие грамотрицательная флора (Escherichia spp., Ps. aerug., Salm. typhi murium). Менингоэнцефалиты у новорожденных с ВПР конечного мозга из-за неполного смыкания нервной трубки вызываются исключительно Ps. aerug. или ее ассоциацией с Escherichia spp.

Проведен анализ факторов риска развития менингоэнцефалитов у новорожденных с ВПР НС. 61% детей с ВПР НС родились от сельских жительниц, 22,2% матерей имеют низкий социальный уровень. Отягощенный акушерский анамнез наблюдается у 22,2% женщин, отягощенный гинекологический анамнез – у 12,8%. У женщин, родивших детей с ВПР НС, соматическая патология представлена заболеваниями эндокринной системы (ожирение, диффузно-токсический зоб) (22,2%) и мочевыделительной системы (33,4%).

Дети с неонатальными менингоэнцефалитами на фоне ВПР НС чаще рождаются от второй и последующих беременностей (85,7%). У 73,6% женщин наблюдаются отклонения от физиологического течения беременности, преимущественно во второй половине. Регистрируется угроза прерывания беременности (47,3%), ранний и поздний гестоз (33,7%), нефропатия (24,6%). Частота острых бактериальных инфекций во время беременности достигает 38,9% (пиелонефрит, цистит, холецистит, ангина), частота кольпита, аднексита, цервицита, вызванных грибами, простейшими и неустановленной этиологии не превышает 11%. Дети с ВПР НС рождаются от срочных родов в 62,7%. Течение родов осложняется ранним излитием околоплодных вод (27,7%). Наблюдается высокая частота хронической внутриутробной гипоксии плода (64,5%), задержки внутриутробного развития плода (40,9%), нарушений мозгового кровообращения (34,5%), острой асфиксии плода (11%).

Проведен анализ клинических проявлений неонатальных менингоэнцефалитов у детей с врожденными пороками развития нервной системы.

Вне зависимости от гестационного возраста, этиологического фактора менингоэнцефалиты у детей с ВПР НС развиваются остро (64,2%). В клинической картине генерализованной инфекции отмечаются умеренные явления интоксикации, повышение температуры, бледность, вялость, снижение аппетита, массы тела, явления угнетения ЦНС, признаки дыхательной недостаточности на фоне пневмонического процесса, с нарастанием выраженности интоксикационного синдрома в начале второй недели жизни. Характерно длительное (в течение 2–3 недель) отсутствие отпадения пуповинного остатка, раннее появление гепатоспленомегалии с нарастанием выраженности в динамике, быстрое развитие эксикоза при присоединении энтерального компонента. На фоне водно-электролитных нарушений появляются признаки дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, клиника пареза кишечника, требующие проведения реанимационных мероприятий. Геморрагический синдром регистрируется перед летальным исходом.

В дебюте менингоэнцефалитов на фоне ВПС НС отмечаются признаки внутричерепной гипертензии (далее – ВЧГ) (9,1 + 1,2 день жизни), повышение температуры (9,1 + 0,99 день жизни), угнетение сознания (10,8 + 1,7 день жизни). Судорожный синдром появляется в динамике на 13,7 + 2,3 день жизни, гиперкинезы – на 17,9 + 2,0 день жизни. При менингоэнцефалитах, вызванных синегнойной палочкой, преобладают признаки гипервозбудимости ЦНС, нарушения сознания; при менингоэнцефалитах, вызванных кишечной палочкой – признаки угнетения ЦНС, ВЧГ, двигательные нарушения.

В динамике заболевания у детей с менингоэнцефалитами и ВПР НС значительно возрастает частота регистрации температурной реакции, нарушений сознания, судорожного синдрома, особенно у доношенных новорожденных.

Повышение температуры зарегистрировано у 72,2% больных с неонатальными менингоэнцефалитами на фоне ВПР НС. Продолжительность температурной реакции колеблется от 1 до 6 дней, субфебрильного и фебрильного характера, у больных со спинномозговой грыжей и окклюзионной гидроцефалией достигает 35 дней.

ВЧГ явилась самым частым проявлением менингоэнцефалита у детей с ВПР НС (94,4%). У доношенных новорожденных регистрируются запрокидывание головы (41,2%), срыгивание, периодическое беспокойство, монотонный крик (23,5%), напряжение (32,4%), пульсация большого родничка (20,6%), вздрагивание, положительные менингеальные симптомы (17,6%). Клинически значимыми признаками ВЧГ у недоношенных являются запрокидывание головы, срыгивание, периодическое беспокойство (35%), напряжение большого родничка (22,5%), монотонный крик, выбухание большого родничка (15%), пульсация большого родничка (12,5%). Клинические проявления ВЧГ встречаются чаще у доношенных новорожденных, гиперестезия и положительные менингеальные симптомы – только у доношенных новорожденных. Средняя длительность сохранения ВЧГ у новорожденных с менингоэнцефалитами и ВПР НС составляет 12,7 + 2,0 дней. Максимальная длительность сохранения ВЧГ отмечается у доношенных новорожденных с сочетанной инфекцией, у больных со спинномозговой грыжей, врожденной гидроцефалией, развитием окклюзионной гидроцефалии (33–60 дней).

Судороги (тонико-клонические, тонические, клонические, фокальные простые и сложные) наблюдаются у 61% больных с ВПР НС. Чаще регистрируются генерализованные клонические судороги (63,6%), генерализованные тонические (54,5%), простые парциальные моторные судороги (45,5%). Реже наблюдаются генерализованные тонические судороги и судорожные эквиваленты (апноэ). Все варианты судорог встречаются у доношенных новорожденных с большей частотой. Длительность сохранения судорожного синдрома составила 3,8 + 0,7 дня.

Тремор конечностей, спонтанный Моро, сгибательный гипертонус мышц регистрируются в 72,2% случаев. Средняя продолжительность двигательных нарушений составляет 11,6 + 2,1 дней. Сохранение двигательных нарушений до 40–70 дней с формированием спастического тетрапареза и децеребрационной ригидности характерно для доношенных новорожденных с затяжным течением сочетанного менингоэнцефалита при формировании окклюзионной гидроцефалии, больных со спинномозговой грыжей и врожденной гидроцефалией.

Нарушения сознания зарегистрированы у 88,9% больных: к моменту наступления летального исхода нарушения сознания достигали уровня глубокой комы. Общая продолжительность нарушений сознания составляет 3,9 + 0,4 дня.

Поражение черепно-мозговых нервов и стволовых структур при менингоэнцефалитах у детей с ВПР НС проявляется сходящимся и расходящимся косоглазием, горизонтальным, вертикальным и ротаторным нистагмом, парезом взора, парезом лицевого нерва по центральному типу. Псевдобульбарные нарушения отмечаются только у недоношенных новорожденных в единичных случаях.

У больных со спинномозговой грыжей и врожденной гидроцефалией с рождения наблюдаются явления угнетения, гидроцефалия, тазовые нарушения. Поза больного вынужденная, телосложение неправильное, ноги поджаты к животу. Физиологические рефлексы Бабкина + , хватательный + , Робинсона + , с ног не вызываются. Активных движений в нижних конечностях нет, чувствительность отсутствует. Окружность головы при рождении колеблется от 33 до 35 см, в динамике составляет от 35 до 45 см. Выявляется экзофтальм, расхождение черепных швов от 0,5 до 1,5 см, размеры большого родничка колеблются от 3,5 х 3,5 см до 5,0 х 5,0 см. Размеры грыжевого мешка составляют от 3,5 х 3,5 см до 8 х 8 см, в грыжевом мешке – мозговые оболочки, ликвор, корешки спинного мозга. Истечение ликвора, тазовые нарушения наблюдаются у всех больных со спинномозговой грыжей.

Менингоэнцефалит у больных со спинномозговой грыжей, развившийся во внутриутробном периоде, характеризуется острым течением, быстрым прогрессированием внутренней гидроцефалии, ранним появлением нарушений сознания, стволовой симптоматики, наступлением летального исхода на первой неделе жизни. Менингоэнцефалит, развившийся в результате постнатального инфицирования оболочек спинного мозга, характеризуется подострым течением заболевания. Увеличение окружности головы начинается в первые дни жизни. Несмотря на ликворею с рождения, признаки инфицирования оболочек спинного мозга появляются на 15–20-й день жизни. Инфицирование оболочек спинного мозга сопровождается повышением температуры, прогрессированием ВЧГ, патологической глазной симптоматики (двусторонний экзофтальм, симптом Грефе, анизокория, сходящееся косоглазие, горизонтальный и вертикальный нистагм, нистагм с ротаторным компонентом), развитием спастического тетрапареза с контрактурой голеностопных и лучезапястных суставов, появлением нарушений сознания, судорожного синдрома с формированием децеребрационной позы,

летальным исходом на 33–62-й день жизни при явлениях сердечно-дыхательной недостаточности.

При врожденной гидроцефалии, голопрозэнцефалии, гидранэнцефалии характерно рождение ребенка с окружностью головы от 36,5 до 37,5 см, расхождение черепных швов от 0,7 до 3–4 см. Кости черепа мягкие, размеры большого родничка от 3,5 х 3,5 см до 5,0 х 5,0 см. Физиологические рефлексы Робинсона + , ладонно-ротовой + , поисковый + , сосательный + , Бабкина + , Бабинского + , опоры -, шаговый -, Галанта -, Переса -, защитный -, ползания -. Выражены признаки ВЧГ (запрокидывание головы, срыгивание), патологическая глазная симптоматика (симптом Грефе, сходящееся косоглазие). Менингоэнцефалит у больных с врожденной гидроцефалией носит затяжной волнообразный характер. Наблюдается прогрессирующее увеличение окружности головы (до 1,5 см в неделю) с преобладанием мозговой части, грубая глазная симптоматика (симптом Грефе, горизонтальный, вертикальный нистагм), двигательные нарушения, судорожный синдром, в динамике – выраженная мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, тетрапарез. Характерно периодическое нарастание признаков внутричерепной гипертензии, самопроходящие тонические судороги, длительное отсутствие санации ликвора. Нарушения сознания появляются преимущественно перед наступлением летального исхода.

Экстренное оперативное вмешательство у новорожденных с ВПР НС (38,9 %) обусловлено наличием грубых ВПР: на 1-й день жизни проводится по поводу эмбриональной грыжи пупочного канатика, высокой атрезии ануса и прямой кишки; на 2–3-й день жизни по поводу атрезии пищевода с нижним трахеопищеводным свищом; на 3-й день жизни по поводу атрезии пищевода с нижним трахеопищеводным свищом.

Течение послеоперационного периода осложняется развитием септического процесса. Среди возбудителей менингоэнцефалита у детей с ВПР НС в послеоперационном периоде, этиологически преобладает грамотрицательная флора в виде моноинфекции и в ассоциации с другими возбудителями. В клинической картине у всех больных отмечаются явления интоксикации, геморрагические явления (рвота «кофейной гущи», легочные и желудочные кровотечения), токсический парез кишечника, метаболические, водно-электролитные, микроциркуляторные нарушения, гепатоспленомегалия с прогрессированием в динамике. Регистрируются пневмония (94,4 %), гепатит (77,8 %), нефрит (88,9 %), поражения ЖКТ (33,3 %), послеоперационные осложнения (перитонит, кишечная непроходимость, несостоятельность анастомоза) (61 %).

В ½ случаев неврологическая симптоматика у детей с ВПР НС появляется в предоперационном периоде (периодическое беспокойство, вздрагивание, тремор ручек, подбородка, спонтанный Моро, мышечная дистония). В послеоперационном периоде у всех больных наблюдается повышение температуры до фебрильных цифр длительностью 3,5 + 1,05 дней. Максимальная длительность сохранения фебрильной температуры (до 15 дней) характерна для больных с бактериальным менингоэнцефалитом. Угнетения сознания регистрируются у всех больных, преимущественно кратковременные (2,0 + 0,3 дня), разной степени выраженности, предшествуют летальному исходу. У большинства больных отмечаются умеренно выраженные признаки ВЧГ (периодическое срыгивание, вздрагивание, беспокойство, напряжение, выбухание большого родничка, симптом Грефе). Менингеальные симптомы не определяются. Ликворная гипотензия развивается только на фоне энтерального компонента. Длительность сохранения явлений гипертензии составляет 5,4 + 1,4 дней. Судороги регистрируются у 1/3 больных. Судорожный синдром отличается кратковременностью (2,1 + 0,2 дня), разнообразием проявлений (генерализованные тонико-клонические судороги с нарушением дыхания, клонические судороги, судороги мимической мускулатуры). Судорожный синдром сочетается с другими патологическими видами двигательной активности (спонтанный Моро, тремор ручек, подбородка, разгибательный гипертонус, декортикационная поза). Возможно быстрое нарастание явлений спастики с формированием децеребрационной ригидности. Длительность сохранения двигательных нарушений составляет 3,2 + 0,5 дня. Нарушения сознания появляются в послеоперационном периоде и сохраняются до наступления летального исхода (2,0 + 0,3 дня).

Осложненное течение после операции наложения вентрикулоперитонеального свища при выраженной окклюзионной водянке головного мозга в стадии декомпенсации связано с развитием гнойного менингита, гнойно-геморрагического вентрикулита. Ранний послеоперационный период характеризуется нарастанием признаков внутричерепной гипертензии, сохранением судорожного синдрома, двигательными нарушениями (сгибательный гипертонус), нарушениями сознания, повышением температуры. Судо-

роги носят тонический характер, прогрессируют в динамике.

Заключение

Отягощенность соматической, акушерской и гинекологической патологией являются факторами риска рождения ребенка с врожденными инфекциями и ВПР НС, развития менингоэнцефалита в неонатальном периоде. Менингоэнцефалиты у детей с ВПР НС этиологически представлены моноинфекциями и микст-инфекциями с участием грамотрицательной флоры. Самыми частыми проявлениями менингоэнцефалита у детей с ВПР НС являются признаки внутричерепной гипертензии и нарушения сознания. Неврологическая симптоматика в послеоперационном периоде характеризуется малым набором симптомов, их кратковременностью. Развитие неонатального сепсиса с поражением головного мозга в виде менингоэнцефалита у детей с грубыми пороками развития нервной системы является прогностически неблагоприятным фактором для жизни.

Список литературы

1. Бочков, Н.П. Клиническая генетика/Н.П. Бочков. – М., 2001. – 365 с.

2. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие /Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Васильев В.В. и др./ Санкт-Петербург, 2013. – 104 с.

3. Дементьева Д.М. Врожденные пороки развития у детей первых 3 лет жизни г. Ставрополя: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Ставрополь, 2001. – 20 с.

4. Заводнова О.С. Неонатальные менингоэнцефалиты у детей с врожденными пороками развития и без них (клиника, диагностика, принципы терапии) : дис…. д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – 277 с.

5. Скоромец (Шумилина) А.П. Инфекционные поражения нервной системы у новорожденных : Автореф. дисс. … д-ра мед. наук. – СПб. – 2001. – 73 с.

6. Скрипченко Н.В. Поражение нервной системы при врожденных инфекциях/Н.В. Скрипченко, А.П. Скоромец, М.Н. Сорокина. – СПб, 2003. – 48 с.

References

1. Bochkov N.P. Clinical Genetics / NP. Casks. Moscow, 2001. 365 p.

2. Congenital infection: clinical features, diagnosis, treatment, prevention: a tutorial / Lobzin Y.V., Scripcenco N.V., Vasiliev V.V. etc. Saint Petersburg, 2013. 104 p.

3. Dementeva D.M. Congenital malformations in children of the first 3 years of life Stavropol: Author. dis. Candidate. honey. Sciences. Stavropol, 2001. 20 p.

4. Zavodnova O.S. Neonatal meningoencephalitis in children with congenital malformations and without them (clinic, diagnosis, treatment principles): dis .... Dr. med. Sciences. St. Petersburg., 2008. 277 p.

5. Skoromets (Shumilina) A.P. Infections of the nervous system in newborns: Author. diss. ... Dr. med. Sciences. St. Petersburg. 2001. 73 p.

6. Skripchenko N.V. Nervous system damage in patients with congenital infections / N.V. Skripchenko, A.P. Skoromets, M.N. Sorokina. St. Petersburg, 2003. 48 p.

Рецензенты:

Рычкова О.А., д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии, ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Тюмень;

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии, ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 07.08.2014.

УДК 616.831.9-002:616-053.31(045)

МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: НЕЙРОСОНОГРАФИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ, ИСХОДЫ

Заводнова О.С.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: zavodnova@yandex.ru

Сопоставлены клинические проявления менингоэнцефалитов у новорожденных с врожденными пороками развития нервной системы и результаты ультразвукового исследования головного мозга в динамике патологического процесса. Выявлены основные признаки менингоэнцефалита по результатам ультразвукового исследования: вентрикулит, прогрессирующая дилатация желудочков с формированием окклюзионной гидроцефалии, атрофия паренхимы мозга, петрификаты, кисты, диффузная, перивентрикулярная гиперэхогенность, субарахноидальные кровоизлияния. Проанализированы исходы менингоэнцефалитов у новорожденных с врожденными пороками развития нервной системы в зависимости от характера порока. Летальный исход наступает в 83,3 % случаев при наличии диффузного отека, деструкции мозговой ткани, вентрикулита со спаечным процессом и атрофии мозговой ткани. Установлена связь характера патоморфологических изменений головного мозга от этиологии менингоэнцефалита и характера порока. Частота вовлечения мягких мозговых оболочек в патологический процесс достигает 75,8 %. Регистрируются субэпендимарный энцефалит, серозный и гнойный менингоэнцефалит, гнойно-некротический менингоэнцефалит, осложненные геморрагическим синдромом, отеком и набуханием головного мозга.

Ключевые слова: менингоэнцефалиты, новорожденные, врожденные пороки развития, спинномозговая грыжа, врожденная гидроцефалия, голопрозэнцефалия, гидранэнцефалия, сосудистая мальформация головного мозга, нейросонографическое исследование, патоморфологическое исследование

MENINGOENCEPHALITIS IN NEWBORNS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE NERVOUS SYSTEM: NEUROSONOGRAPHIC MAPPINGS, SELECTIONS

Zavodnova O.S.

«Stavropol State Medical University» Ministerstva zdravookhraneniya of the Russian Federation, Stavropol, e-mail: zavodnova@yandex.ru

Associated clinical manifestations of meningoencephalitis in newborns with congenital malformations of the nervous system, and the results of ultrasonic research of the brain in the dynamics of the pathological process. Basic characteristics of meningoencephalitis results ultrasound: ventriculi, progressive dilatation of the ventricles with the formation of occlusive hydrocephalus, atrophy of the parenchyma of the brain, petrifikatov, cysts, diffuse, periventricular hyperechogenicity, subarachnoid hemorrhage. Analyzed the outcomes of meningoencephalitis in newborns with congenital malformations of the nervous system, depending on the nature of the defect. Death comes in 83,3 % of cases in the presence of diffuse edema, destruction of brain tissue, ventriculitis with adhesive process and atrophy of brain tissue. The connection between nature pathomorphological changes of the brain from the etiology of meningoencephalitis and the nature of the defect. The frequency of involvement soft meninges in the pathological process reaches to 75.8 %. Registered subependymal encephalitis, serous and purulent meningoencephalitis, purulent-necrotic encephalitis, acute hemorrhagic syndrome, swelling and swelling of the brain.

Keywords: meningoencephalitis, newborns, birth defects, cerebral spinal hernia, congenital hydrocephalus, holoprosencephaly, hydranencephaly, vascular malformation of the brain, neurosonographic study, pathomorphological research

Нейросонографическое исследование является высокоинформативным скрининговым методом для прижизненной морфологической диагностики поражений головного мозга у новорожденных [1, 2, 4]. Наибольшая диагностическая ценность нейросонографии проявляется в диагностике врожденных пороков ЦНС, внутренней гидроцефалии, перивентрикулярных кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции в стадии образования кист [3, 5].

Цель исследования

Изучение информативности нейросонографических и патоморфологических исследований в диагностике менингоэнцефалитов у новорожденных с врожденными пороками развития нервной системы.

Материалы и методы исследования

Проводилось динамическое наблюдение за группой новорожденных (n = 30) с менингоэнцефалитами на фоне врожденных пороков развития нервной системы (далее – ВПР НС). ВПР НС составляют 16,4% в структуре ВПР. Диагноз менингоэнцефалита, наличие ВПР НС подтверждены результатами динамическим клиническим наблюдением, результатами клинического исследования СМЖ, данными НСГ в динамике. Определены диагностические возможности НСГ и патоморфологического исследования в зависимости от этиологии менингоэнцефалита и характера порока.

Результаты исследования и их обсуждение

Для острого периода менингоэнцефалита у детей с врожденными пороками развития нервной системы (далее – ВПР НС)

характерна высокая частота регистрации субарахноидальных уплотнений (84,5%), локального отека затылочной области (78,2%), начальной дилатации желудочковой системы мозга (72,7%), кист и петрификатов (50,9%), явлений вентрикулита (утолщение, уплотнение стенки желудочка, внутрижелудочковые спайки) (33,6%). Кисты и петрификаты в 85,7% случаев выявляются на первой неделе жизни; признаки вентрикулита появляются в среднем на 10,2 + 2,0 день жизни (в том числе в 59,5% случаев с рождения), преимущественно у доношенных новорожденных с бактериальными и сочетанными менингоэнцефалитами. Признаки диффузного отека паренхимы регистрируются у 21,8% больных, в 62,3% случаев с рождения; атрофия паренхимы, перивентрикулярная лейкомаляция появляется в динамике, субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния с рождения и в динамике на 4–7 неделях жизни.

Для больных со спинномозговой грыжей и постнатальным инфицированием мозговых оболочек характерно диффузное повышение эхогенности подкорковых структур, таламуса обоих полушарий, признаки компенсированной и субкомпенсированной гидроцефалии. В динамике развитие гнойно-фибринозного менингоэнцефалита, вентрикулита, гнойного воспаления оболочек спинного мозга сопровождается появлением в полости боковых желудочков множественных шварт, дающих крупноячеистый рисунок, истончением паренхимы полушарий, с диффузным повышением ее эхогенности. Сроки регистрации – 25–30-й день жизни.

Для больных со спинномозговыми грыжами и внутриутробным инфицированием мозговых оболочек характерно выявление в первые дни жизни умеренной или значительной дилатации желудочковой системы мозга, грубой тяжистости. Наблюдается диффузное повышение эхогенности паренхимы обоих полушарий, таламуса и ликвора, утолщение стенок желудочков до 0,6 см. В динамике на 3-й недели жизни в проекции задних рогов и в 3 желудочке визуализируются спайки, повышенная эхогенность и неоднородность ликвора, прогрессирует дилатация желудочковой системы мозга. На 4–5-й неделях жизни увеличивается количество спаек, которые становятся более мощными с мелкими кистовидными структурами.

Наличие врожденной гидроцефалии, осложненной развитием менингоэнцефалита, нейросонографически проявляется дилатацией желудочковой системы мозга, повышением эхогенности паренхимы, фрагментарным уплотнением стенок боковых желудочков, признаками незрелости. С рождения или в динамике регистрируется подчеркнутость борозд и извилин. В динамике характерны уплотнение стенок боковых желудочков, повышенная эхогенность и неоднородность ликвора с формированием спаечного процесса на уровне передних рогов и тел боковых желудочков. Нарастает дилатация желудочковой системы, толщина свободной жидкости в подоболочечном пространстве достигает до 10 мм в сагиттальной плоскости. Желудочковый индекс 50%.

Нейросонографическая картина больных с менингоэнцефалитом на фоне гидранэнцефалии выявляет выраженную дилатацию всей желудочковой системы мозга, резкое истончение паренхимы мозга с сохранением срединных стволовых структур, наличием перивентрикулярных очаговых уплотнений, уплотнение и утолщение стенок боковых желудочков до 0,8 см, повышение эхогенности ликвора. В динамике регистрируется нарастание дилатации желудочковой системы на фоне менингоэнцефалита с истончением мозгового плаща, обструкцией ликворных путей.

Для менингоэнцефалита на фоне голопрозэнцефалии характерно равномерное диффузное повышение эхогенности паренхимы и ликвора, частичная визуализация межполушарной перегородки, высокоинтенсивные очаговые и линейные уплотнения в перивентрикулярных отделах, выраженная водянка с дилатацией обоих боковых желудочков с резким истончением мозгового плаща, стенки желудочков волнистые, утолщены. В динамике прогрессирует обструкция ликворных путей, дилатация желудочковой системы мозга, истончение мозгового плаща. Желудочковый индекс 100%.

У больных с менингоэнцефалитами на фоне врожденных пороков развития сосудистой системы мозга (сосудистая мальформация, кавернозные гемангиомы) при проведении нейросонографического исследования выявляются множественные кистовидные структуры до 3–4 мм в диаметре по всей паренхиме мозга, субэпендимарно, в таламических отделах, начальная дилатация желудочковой системы мозга. В динамике появляются признаки отека паренхимы обоих полушарий, свежих субарахноидальных геморрагий по ходу Сильвиевых борозд, нарастают размеры желудочков, признаки внутричерепной гипертензии. Явления вентрикулита появляются на 1–2-й неделе жизни.

В остром периоде менингоэнцефалитов у детей с грубыми пороками развития нервной системы и оперативным вмешательством регистрируются субарахноидальные уплотнения, локальный отек, начальная

дилатация желудочковой системы мозга, петрификаты и кисты. Во всех случаях кисты и петрификаты обнаруживаются с рождения. Характерна высокая частота развития вентрикулита, с появлением нейросонографических признаков на 1–3-й день жизни. Клинически вентрикулит у больных в послеоперационном периоде не диагностируется. Наблюдаются признаки диффузного повышения эхогенности паренхимы, атрофии паренхимы с рождения или в динамике.

Осложненное течение после операции по поводу наложения вентрикулоперитонеального шунта с развитием гнойного базального менингита и вентрикулита нейросонографически проявляется истончением паренхимы мозга, подчеркнутостью борозд и извилин в теменно-височной области, дислокацией ядер гипоталамуса, наличием гиперэхогенных структур в полости желудочков, связанных с сосудистым сплетением. Патологоанатомически выявляется спаечный арахноидит, окклюзионная водянка головного мозга с развитием альтеративно-продуктивного менингоэнцефалита, гнойного базального менингита, гнойно-геморрагического вентрикулита, массивного кровоизлияния в сосудистые сплетения боковых желудочков.

Исход менингоэнцефалита у новорожденных с ВПР НС зависит от характера ВПР, его влияния на осуществление жизненно важных функций организма, проведения оперативного вмешательства, развития послеоперационных осложнений. Для новорожденных с менингоэнцефалитами и ВПР НС характерно преимущественно острое течение заболевания с формированием неврологического дефицита (16,7%), летальным исходом (83,3%). Сроки наступления летального исхода колеблются от 2 до 63 дней жизни. В более ранние сроки летальный исход наступает у больных в послеоперационном периоде (1–15 день после оперативного вмешательства), в более поздние сроки (35–63 день жизни) у больных с менингоэнцефалитом на фоне спинномозговой грыжи. Формирование неврологического дефицита происходит у больных с врожденной прогрессирующей гидроцефалией с формированием окклюзии (задержка психомоторного развития, тетрапарез, парез мимической мускулатуры).

В группе пациентов с менингоэнцефалитами и ВПР НС в ЦНС преобладают изменения, характерные для бактериального (36,8%) и сочетанного (28,4%) поражения.

Воспалительный процесс в ЦНС и внутренних органах при цитомегаловирусных менингоэнцефалитах на фоне ВПР НС (врожденная гидроцефалия) развивается чаще у доношенных новорожденных. Патоморфологически выявляется преимущественно субэпендимарный энцефалит и серозный менингоэнцефалит, у больных с хроническим течением цитомегаловирусного менингоэнцефалита выраженный перивентрикулярный и субэпендимарный глиоз, спайки в твердой мозговой оболочке.

Поражение ЦНС сочетается с поражением печени у 59,1% больных, преимущественно в виде межуточного гепатита (54%); поражением легких интерстициального характера (87%), поражением сердца (41%) и почек (68,2%) межуточного характера. Сочетанное поражение ЦНС и ЖКТ регистрируется у 50% больных (серозный, десквамативный, атрофический энтероколит).

Септический процесс у детей с цитомегаловирусными менингоэнцефалитами и ВПР НС в большинстве случаев протекает с осложнениями, связанными с текущим воспалительным процессом в ЦНС. Наиболее частым осложнением является развитие генерализованного геморрагического синдрома (кровоизлияния во внутренние органы, надпочечники, ткань головного мозга) (59,1%). Геморрагический синдром характерен для доношенных новорожденных (76,5%). Регистрируются субарахноидальные кровоизлияния, кровоизлияния в дупликатуры твердой мозговой оболочки, субдуральные гематомы с локализацией в средней и задней черепных ямках. Как результат перенесенного гипоксического поражения головного мозга отмечаются очаги размягчения в затылочных, височных долях головного мозга до стадии формирования глиального рубца.

Характер вовлечения в патологический процесс ЦНС у больных с бактериальными менингоэнцефалитами на фоне ВПР НС определяется этиологией менингоэнцефалита. У больных со стафилококковым (St. epidermidis) менингоэнцефалитом на фоне сосудистой мальформации головного мозга патологоанатомически регистрируется серозный менингоэнцефалит. У больных с менингоэнцефалитом, вызванным синегнойной палочкой, на фоне множественных кавернозных гемангиом головного мозга, врожденной гидроцефалии выявляется серозный менингоэнцефалит, на фоне спинномозговой грыжи серозно-гнойный менингоэнцефалит, гнойный менингоэнцефалит, гнойно-фибринозный менингоэнцефалит.

По частоте вовлечения в патологический процесс наряду с ЦНС органы и системы распределяются следующим образом: поражение легких (87,5%), поражение сердца (90,6%), поражение почек (68,8%), поражение печени (68,8%), поражение

ЖКТ (46,9%). Преобладает пневмонический процесс гнойного, деструктивного, абсцедирующего характера (68,4%), обусловленный преимущественно грамотрицательной флорой. Вовлечение сердца в патологический процесс проявляется миокардитом (межуточный, серозный). Перикардит регистрируется преимущественно у доношенных новорожденных (31,3%). Преимущественный характер поражения почек – межуточный, гнойно-некротический (93,75%). Поражение ЖКТ чаще проявляется эрозивно-десквамативным и эрозивно-язвенным энтероколитом (50%).

Осложнения, связанные с воспалительным процессом в ЦНС, в других органах и системах наблюдаются у большинства больных. Ведущими осложнениями воспалительного процесса синегнойной этиологии на фоне ВПР НС являются: гнойный вентрикулит, гнойное воспаление оболочек спинного мозга у всех больных с менингоэнцефалитом на фоне спинномозговой грыжи. Реже выявляется геморрагический синдром (кровоизлияния в мягкие мозговые оболочки) (50,4%), преимущественно у недоношенных новорожденных.

У больных со стафилококковым менингоэнцефалитом на фоне ВПР НС характерно развитие лейкомаляции с преимущественной локализацией очагов в перивентрикулярной области. Наблюдается развитие отека и набухания головного мозга, в том числе с вклинением в большое затылочное отверстие, в 46,9% случаев. Вовлечение в патологический процесс ЦНС у больных с сочетанными менингоэнцефалитами на фоне ВПР НС носит преимущественно гнойный, гнойно-некротический (75,6%) характер.

Менингоэнцефалит у пациентов со спинномозговой грыжей, вызванный ассоциацией возбудителей (Escherichia spp., Ps. aerug.), соответствует патоморфологической картине гнойного менингоэнцефалита. Менингоэнцефалит у больных с врожденной гидроцефалией является следствием внутриутробного инфицирования токсоплазмой и постнатального инфицирования грамотрицательной флорой. Патоморфологическое исследование выявляет альтернативно-продуктивный менингоэнцефалит с развитием гнойного базального менингита, гнойного вентрикулита. У больных с врожденной гидроцефалией возможно постнатальное инфицирование ассоциацией возбудителей с участием S. epid., Candida albicans, Salm. typhi murium, Ps. aerug. В этих случаях патоморфологически находят серозный и гнойно-некротический менингоэнцефалит, гнойный вентрикулит. Для больных с пороками развития сосудистой системы головного мозга характерно развитие бактериально-грибкового (S. epid., Candida albicans) абсцедирующего менингоэнцефалита, вирусно-бактериального (CMV, Salm. typhi murium) гнойного менингоэнцефалита.

Осложнения, связанные с воспалительным процессом в ЦНС, в других органах и системах наблюдаются у всех больных со спинномозговой грыжей, врожденной гидроцефалией, пороками развития сосудистой системы. Ведущими осложнениями являются: отек и набухание головного мозга, в том числе с вклинением в большое затылочное отверстие (83,9%), геморрагический синдром (41,9%), вентрикулит (41%).

Кровоизлияния во внутренние органы наблюдаются только у доношенных новорожденных, появление кровоизлияний в надпочечники, в мозг и мозговые оболочки не зависит от гестационного возраста. Развитие гнойно-геморрагического вентрикулита боковых желудочков, массивное кровоизлияние в сосудистые сплетения боковых желудочков с прорывом их в полости патогенетически связано с осложненным течением послеоперационного периода после наложения вентрикулоперитонеального шунта больному с окклюзионной гидроцефалией. Перивентрикулярный и субэпендимарный глиоз регистрируется только у глубоконедоношенных новорожденных. Развитие лейкомаляции не характерно для больных с сочетанными менингоэнцефалитами и ВПР НС.

По частоте вовлечения в патологический процесс наряду с ЦНС органы и системы распределяются следующим образом: поражение легких (100%), поражение сердца (77,4%), поражение почек (77,4%), поражение печени (90,3%), поражение ЖКТ (64,5%). Преобладает пневмонический процесс гнойного, деструктивного, абсцедирующего характера (77,4%), обусловленного преимущественно ассоциациями с участием грамотрицательной флоры. Вовлечение сердца в патологический процесс проявляется у большинства больных миокардитом (межуточный, серозный) (96,4%). Преимущественный характер поражения печени, почек – межуточный. Поражение ЖКТ чаще проявляется серозным энтероколитом (65%).

Заключение

По результатам нейросонографических исследований установлены признаки менингоэнцефалита у больных с ВПР НС: вентрикулит, прогрессирующая дилатация желудочков с формированием окклюзионной гидроцефалии, атрофия паренхимы мозга, петрификаты, кисты, диффузная или

перивентрикулярная гиперэхогенность, субарахноидальные кровоизлияния. Применение нейросонографического исследования увеличивает возможность диагностики явлений вентрикулита. Патоморфологически у новорожденных с менингоэнцефалитом и ВПР НС регистрируются субэпендимарный энцефалит, серозный, гнойный, гнойно-некротический менингоэнцефалит. Частота вовлечения мягких мозговых оболочек в патологический процесс достигает 75,8%.

Список литературы

1. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие /Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Васильев В.В. и др./ Санкт-Петербург, 2013. – 104 с.

2. Заводнова О.С. Неонатальные менингоэнцефалиты у детей с врожденными пороками развития и без них (клиника, диагностика, принципы терапии) : дис…. д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – 277 с.

3. Кулаков В.И. Новорожденные высокого риска, новые диагностические и лечебные технологии. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. – 524 с.

4. Ширалиева Р.К. Особенности перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей с внутриутробными вирусными инфекциями / Р.К. Ширалиев, Г.М. Гурбанова, Н.Д. Рахимова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10 (часть 2). – С. 367–370.

5. Barr L.L. Neonatal cranial ultrasound// Radiol. Clin. North. Am. 1999, Vol. 37, № 6. P. 1127–1146.

References

1. Vrozhdennye infection: clinical features, diagnosis, treatment, prevention: a tutorial / Lobzin Y.V., Scripcenco N.V., Vasiliev V.V. etc. / Saint-Petersburg, 2013. – 104 p.

2. Zavodnova O.S. Neonatal meningoencephalitis in children with congenital malformations and without them (clinic, diagnosis, treatment principles): dis .... Dr. med. Sciences. - St. Petersburg., 2008. 277 p.

3. Kulakov V.I. High-risk newborns, new diagnostic and therapeutic technologies/ Kulakov V.I., Barashnev Y.I., M.: GOETAR Media, 2007. 524 p.

4. Shiralieva R.K. Features perinatal lesions of the central nervous system in preterm infants with intrauterine viral infections / Shiralieva R.K., Gurbanova G.M., Rahimova N.D. // Fundamental research., 2012, no.10 (part 2), pp. 367–370.

5. Barr L.L. Neonatal cranial ultrasound// Radiol. Clin. North. Am., 1999., Vol. 37, no. 6. pp. 1127–1146.

Рецензенты:

Рычкова О.А., д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Тюмень;

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии, ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздава России.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 577.218-616-006.04

ЭКСПРЕССИЯ P53 И BCL2 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П., Комова Е.А., Кечеджиева Э.Э.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru, shat5@rambler.ru

Изучена экспрессия маркеров p53 и bcl-2 в клетках РМЖ 95 пациенток с различными молекулярно-биологическими подтипами. Выявлено, что практически одинаково часто гиперэкспрессия p53 наблюдалась при люминальном B и Her2neu+ подтипах РМЖ и несколько снижается при ТНР. Накопление p53 при люминальном A – подтипе встречалось в 2 раза реже, чем при ТНР, и в 2,5 и 2,7 раза реже, чем при люминальном B и Her2neu+ РМЖ, соответственно. При этом степень ядерной реакции с антителами p53 в ткани опухоли и количество окрашенных клеток отличались. При изучении экспрессии BCL2 выявлено снижение частоты позитивных случаев окрашивания цитоплазмы опухолевых клеток с изменением рецепторного статуса опухоли, а именно, снижение в несколько раз числа позитивных случаев при ТНР и Her2neu+ подтипах РМЖ. Наименьшее соотношение (0,25) числа положительных случаев по экспрессии p53 к случаям положительной экспрессии bcl-2 отмечено при люминальном A подтипе. Несколько выше этот показатель отмечен при ТНР и люминальном B – подтипе, составив 0,6 и 0,83, соответственно. Обратная зависимость наблюдалась при Her2+ РМЖ, составив 2, где отмечено преобладание доли опухолей, позитивных по экспрессии p53 над bcl-2+.

Ключевые слова: рак молочной железы, BCL2, p53

P53 AND BCL2 EXPRESSION IN DIFFERENT BREAST CANCER SUBTYPES

Kit O.I., Shatova JU.S., Novikova I.A., Vladimirova L.JU., Ul'janova E.P., Komova E.A., Kechedzhieva JE.JE.

Federal state budget-funded institution of the Ministry of Health of Russia «Rostov scientific and research institute of oncology», Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru, shat5@rambler.ru

p53 and bcl-2 expression in the breast cancer among the 95 patients with different molecular subtypes were analyzed. It was found, that the p53overexpression level among luminal B and Her2neu+ breast cancer subtypes was equal but few decreased among TNBC. The p53 concentration in luminal A subtype was in 2 times more rarely than in TNBC, and in 2,5 and in 2,7 times than in luminal B and Her2neu+, correspondingly. At the same time, the levels of the nuclear reaction with p53 antibodies in the tumor tissue and the quantity of the colored cells differed. The research of bcl-2 expression discovered its decrease of the positive cases according to the tumor receptor state changes, especially in TNBC and HER2neu+, which was several times lower. The least correlation (0,25) of the p53 expression to bcl-2 expression positive cases was found in luminal A subtype. Few higher this index was in TNBC and luminal B subtypes, 0,6 and 0,83, correspondingly. Inverse dependence was observed in HER2neu+ breast cancer, where the index was 2 and the prevalence of the p53 expression positive tumors above bcl-2+ was detected.

Keywords: breast cancer, BCL2, p53

Как свидетельствуют исследования последних лет, РМЖ является гетерогенным заболеванием [2; 3]. Выявление все новых и новых молекулярно-генетических и иммунногистохимических маркеров и их корреляций позволяет индивидуализировать тактику лечения больных [1]. Ключевыми белками, участвующими в управлении апоптозом, являются белки семейства BCL-2 и супрессор опухолевого роста p53. Частота встречаемости экспрессии BCL2 (BCL2+) составляет, по данным разных авторов, от 54,1 % до 75,7 % [10; 9]. Некоторыми авторами проведены исследования по ассоциации BCL2+ с тем или иным молекулярно-биологическим подтипом РМЖ. Так, например, по данным [4], у 70 % больных ТНР выявлено отсутствие экспрессии BCL2 (BCL2-), что коррелировало с высокой пролиферативной активностью опухоли. Эти же данные о достаточно низкой экспрессии BCL2 подтверждены и в других исследованиях, где, помимо низкого уровня экспрессии BCL2, при ТНР отмечено высокое содержание p53 и высокая частота мутаций BRCA1 [8; 11]. Клинико-морфологическое исследование на материале 61 пациентки [12] выявило, что BCL2+ ассоциировано со старшим возрастом, постменопаузой, люминальным подтипом опухоли (особенно A), отсутствием гиперэкспресии или амплификации гена HER2neu, низкой или средней степенью ее злокачественности. При этом средний возраст больных BCL2+ достоверно выше, чем больных BCL2- (62 года против 53). А вот экспрессия p53 (p53+), по данным литературы, наоборот, связана с негативными рецепторами эстрогенов, HER2neu+ и высокой степенью злокачественности опухоли [5]. Так, повышенная экспрессия Bcl-2 при РМЖ коррелирует с наличием

в опухоли рецепторов эстрогенов и прогестерона [7]. По мнению Callagy G. и соавторов, это объясняется положительной эстроген-рецептор-зависимой регуляцией экспрессии Bcl-2 [6]. Таким образом, данные литературы по частоте встречаемости и корреляции экспрессии BCL2 и p53 с молекулярно-биологическими подтипами РМЖ носят разрозненный характер и касаются в основном ТНР. Более того, результаты исследований часто мало сопоставимы, ввиду того, что принципы деления РМЖ на подтипы менялись с течением времени (St. Gallen 2011; 2013).

Материалы и методы исследования

Была изучена экспрессия маркеров p53 и bcl-2 в клетках РМЖ 95 пациенток с различными молекулярно-биологическими подтипами с помощью иммуногистохимического метода. Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Использованные в работе первичные антитела и их разведения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Панель использованных в исследовании антител

Специфичность	Клон	Фирма	Разведение	Буфер для «демаскировки антигенов»
Нормальный и мутантный тип p53	DO-7	DAKO	1:200	10 мМ Tris, 1 мМ EDTA (pH 9,0)
Bcl-2	Sp 66	DAKO	1:100	10 мМ Tris, 1 мМ EDTA (pH 6,0)

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. «Демаскировку» антигенов проводили в PT-Link Thermo. Протокол включал в себя предварительный нагрев до 65 ^{0}C, восстановление антигена в течение 20 минут при температуре 97 ^{0}C и дальнейшее охлаждение до 65 ^{0}C. Затем стекла промывались в течение 1–3 минут TBS-буфером (Dako) и помещались в автостейнер Thermo Scientific для окрашивания в автоматическом режиме. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Срезы докрашивали гематоксилином Майера, для заключения использовали бальзам Bio-Mount. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «Leica» (Германия) под увеличением x10, x20, x40. В исследовании применяли следующие критерии оценки маркеров: 1) опухоль считали отрицательной по p53, если в ткани опухоли отсутствовала ядерная реакция с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%, и положительной по p53, если было окрашено более 25% ядер опухолевых клеток. 2) опухоль считали отрицательной по bcl-2, если в ткани опухоли отсутствовала цитоплазматическая реактивность с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%, и положительной по bcl-2, если было окрашено более 25% опухолевых клеток. Распределение больных по биологическим подтипам осуществлялось на основании рекомендаций Панели экспертов St.Gallen (2013) и практических рекомендаций RUSSCO (2013). Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Из 95 пациенток у 26 (27,4%) был определен люминальный А – подтип, у 33 (34,7%) – люминальный В – подтип, у 15 – HER2neu+ (15,8%), у 21 – ТНР (22,1%). Данные по экспрессии p53 и bcl-2 представлены в табл. 2.

Таблица 2

Экспрессия p53 и bcl-2 у больных с различными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ

	экспрессия p53	экспрессия bcl-2
Люминальный А (n = 26)	6 (23,1%)	26 (100%)[1]
Люминальный В (n = 33)	21 (63,6%)*	25 (75,8%)*
HER2neu+ (n = 15)	10 (66,7%)*	7 (46,7%)*[1]
ТНР (n = 21)	10 (47,6%)*	7 (33,3%)*[1]

Примечания:
* – различия достоверны в отношении люминального А подтипа РМЖ ($p \leq 0,05$)
[1] – различия достоверны в отношении люминального В подтипа ($p \leq 0,05$)

Проведенное исследование выявило, что практически одинаково часто гиперэкспрессия p53 наблюдалась при люминальном В и Her2neu+ подтипах РМЖ и несколько снижается при ТНР. Накопление p53 при люминальном А – подтипе встреча-

лось в 2 раза реже, чем при ТНР, и в 2,5 раза и 2,7 раза реже, чем при люминальном В и Her2neu+ РМЖ, соответственно. При этом степень ядерной реакции с антителами p53 в ткани опухоли и количество окрашенных клеток отличались. Так, при люминальном А – подтипе клетки стромы опухоли и инфильтрирующие опухоль лимфоциты вообще не окрашивались антителами к p53. Разброс количества окрашенных клеток при данном подтипе находился в пределах от полного отсутствия окрашивания ядер опухолевых клеток до 30%. Такая же интенсивность окрашивания опухолевых клеток была и при ТНР. А вот при люминальном В разброс клеток по экспрессии данного маркера находился в пределах от 50% ядер опухолевых клеток до 90%, в среднем составив 76,8 ± 7,7%. При HER2neu+ РМЖ отмечалась разнообразная картина. У половины больных процент позитивных клеток превысил уровень «cut-off», но не вышел за пределы 30%. У другой половины практически все опухолевые клетки имели ядерное окрашивание антителами к p53. В каждом из исследованных случаев отмечалось положительное окрашивание антителами к bcl-2 инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, что являлось для нас внутренним положительным контролем. Среднее содержание опухолевых клеток, положительных по экспрессии bcl-2, в опухолях с люминальным А – подтипом составило 83,5 ± 8,4%, где разброс находился в пределах от 60% до 95%. При люминальном В подтипе среднее содержание bcl-2 положительных опухолевых клеток составило 74,5 ± 3,7%, где разброс находился от 60% до 85% клеток. При Her2neu+ РМЖ количество опухолевых клеток было существенно меньше, по сравнению с люминальными подтипами, и не превысило 30%. При ТНР отмечалась такая же разноплановая картина, как и при изучении ядерного окрашивания антителами к p53. У половины больных количество опухолевых клеток, окрашенных антителами к bcl-2, не превышало 30%, у оставшихся больных в среднем составило 70%. Обнаружены некоторые различия и в интенсивности окрашивания цитоплазмы опухолевых клеток в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ. Так, при люминальном А – подтипе, как правило, цитоплазма имела яркую или среднюю интенсивность окрашивания, при люминальном В – подтипе у 17 из 25 позитивных случаев имели среднюю интенсивность окрашивания, у 4 – слабую и у 4 – цитоплазма была ярко окрашена антителами к bcl-2. При Her2neu+ РМЖ цитоплазма имела слабую интенсивность окрашивания, при ТНР одинаково часто была отмечена интенсивность окрашивания слабая и средняя. Таким образом, проведенное исследование экспрессии bcl-2 выявило закономерность снижения частоты позитивных случаев окрашивания цитоплазмы опухолевых клеток с изменением рецепторного статуса опухоли, а именно, снижение в несколько раз числа позитивных случаев при ТНР и Her2neu+ подтипах РМЖ.

Рассмотрев соотношение числа положительных случаев по экспрессии p53 к случаям положительной экспрессии bcl-2, выявлено, что наименьшее соотношение (0,25) отмечено при люминальном А молекулярном подтипе, когда при повышении доли опухолей положительных по экспрессии bcl-2 отмечено снижение числа опухолей, позитивно окрашенных антителами к p53. Несколько выше этот показатель отмечен при ТНР и люминальном В – подтипе, составив 0,6 и 0,83 соответственно. Обратная зависимость наблюдалась при Her2+ РМЖ, составив 2, где отмечено преобладание доли опухолей, позитивных по экспрессии p53 над bcl-2+.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование подтвердило различие в уровне экспрессии рецепторов белков, участвующих в процессе апоптоза: p53 и BCL-2. Полученные результаты в большинстве своем не противоречат данным литературы. Однако, по нашим данным, уровень экспрессии p53 при люминальных подтипах различен. Если при люминальном А – подтипе он традиционно низкий, то при люминальном В – подтипе, наоборот, высокий и сравним с таковым в гормон-негативных опухолях. На наш взгляд, это объясняется прежде всего неоднородностью люминального В – подтипа. И высокий уровень экспрессии p53 при нем обеспечивается за счет гормон-позитивных опухолей, ассоциированных с гиперэкспрессией или мутацией Her2neu. Скорее всего, именно HER2neu+ статус опухоли наиболее сильно коррелирует с высоким уровнем экспрессии p53, что объясняет его снижение при ТНР. Этот же факт неоднородности люминального В – подтипа объясняет и достоверное снижение экспрессии bcl-2 в люминальных В – опухолях по сравнению с люминальным А – подтипом. Таким образом, полученные результаты предполагают дальнейшие исследования в этом направлении, с целью выявить более специфические различия в молекулярном портрете РМЖ.

Список литературы

1. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы//Практическая онкология, 2010, Т11 (4): 204–216.

2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Рак молочной железы: химиотерапия и таргентная терапия. Москва 2012. – 359 с.

3. Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы. Вопросы онкологии 2013. Т59 (3). – С. 288–291.

4. Abdel-Fatah T.M., Perry C., Dickinson P., Ball G., Moseley P., Madhusudan S., Ellis I.O., Chan S.Y. Bcl2 is an independent prognostic marker of triple negative breast cancer (TNBC) and predicts response to anthracycline combination (ATC) chemotherapy (CT) in adjuvant and neoadjuvant settings. Annals of Oncology 2013 Nov; 24(11):2801-7. doi: 10.1093/annonc/mdt277. Epub 2013 Aug 1.

5. Ivana Bozovic-Spasojevic, Lieveke Ameye, Marianne Paesmans, Denis Larsimont, Angelo Di Leo, Stella Dolci,Martine Piccart, Evandro de Azambuja, and Sherene Loi. Prognostic, predictive abilities and concordance of BCL2 and TP53 protein expression in primary breast cancers and axillary lymph-nodes: A retrospective analysis of the Belgian three arm study evaluating anthracycline vs CMF adjuvant chemotherapy. Breast, The, 2014-08-01, Volume 23, Issue 4, P. 473–481.

6. Callagy G.M., Pharoah P.D., Pinder S.E., Hsu F.D., Nielsen T.O., Ragaz J., Ellis I.O., Huntsman D., Caldas C. Bcl-2 Is a prognostic marker in breast cancer independently of the nottingham prognostic index. Clinical Cancer Research 2006; 12 (8): 2468–75.

7. Dawson S.J., Makretsov N., Blows F.M., Driver K.E., Provenzano E., Le Quesne J., Baglietto L., Severi G., Giles G.G, McLean C.A., Callagy G., Green A.R., Ellis I., Gelmon K., Turashvili G., Leung S., Aparicio S., Huntsman D., Caldas C., Pharoah P. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. British Journal of Cancer. 2010; 103 (5): 668–75.

8. Foulkes W.D., Stefansson I.M., Chappuis P.O., Bégin L.R., Goffin J.R., Wong N., Trudel M., Akslen L.A. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. Journal of the National Cancer Institute, vol. 95, no.19, pp.1482–1485, 2003.

9. Hwang K.T., Woo J.W., Shin H.C., Kim H.S., Ahn S.K., Moon H.G., Han W., Park I.A., Noh D.Y. Prognostic influence of BCL2 expression in breast cancer. International Journal of Cancer – Oct 2012; 131(7); E1109–19.

10. Kallel-Bayoudh I., Hassen H.B., Khabir A., Boujelbene N., Daoud J., Frikha M., Sallemi-Boudawara T., Aifa S., Rebaï A. Bcl-2 expression and triple negative profile in breast carcinoma.Medical Oncology. – Dec 2011; 28 Suppl 1(); pp. 55–61.

11. J. Rhee, S. Han, D. Oh, J.H. Kim, S. Im, W. Han, I.A. Park, Dong-Young Noh, Yung-Jue Bang and Tae-You Kim. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer [serial online]. BMC Cancer. 2008; 8: 307.

12. Zaha D.C., Lazăr E. Molecular characterization of apoptosis by the immunohistochemical evaluation of Bcl-2 in breast cancer. Romanian Journal of Morphology and Embryology – 2012; 53(1); 155–60.

References

1. Kuligina E.Sh. Jepidemiologicheskie i molekuljarnye aspekty raka molochnoj zhelezy//Prakticheskaja onkologija, 2010; T11(4): 204–216.

2. Semiglazov V.F. Semiglazov V.V., Manihas A.G. Rak molochnoj zhelezy: himioterapija i targentnaja terapija. [Breast cancer: chemotherapy and target therapy], Moscow 2012. 359 p.

3. Semiglazov V.F. Novye podhody k lecheniju raka molochnoj zhelezy. Voprosy onkologii 2013. T59 (3): 288–291.

4. Abdel-Fatah T.M., Perry C., Dickinson P., Ball G., Moseley P., Madhusudan S., Ellis I.O., Chan S.Y. Bcl2 is an independent prognostic marker of triple negative breast cancer (TNBC) and predicts response to anthracycline combination (ATC) chemotherapy (CT) in adjuvant and neoadjuvant settings. Annals of Oncology 2013 Nov; 24(11):2801-7. doi: 10.1093/annonc/mdt277. Epub 2013 Aug 1.

5. Ivana Bozovic-Spasojevic, Lieveke Ameye, Marianne Paesmans, Denis Larsimont, Angelo Di Leo, Stella Dolci,Martine Piccart, Evandro de Azambuja, and Sherene Loi. Prognostic, predictive abilities and concordance of BCL2 and TP53 protein expression in primary breast cancers and axillary lymph-nodes: A retrospective analysis of the Belgian three arm study evaluating anthracycline vs CMF adjuvant chemotherapy. Breast, The, 2014-08-01, Volume 23, Issue 4, pp. 473–481.

6. Callagy G.M., Pharoah P.D., Pinder S.E., Hsu F.D., Nielsen T.O., Ragaz J., Ellis I.O., Huntsman D., Caldas C. Bcl-2 Is a prognostic marker in breast cancer independently of the nottingham prognostic index. Clinical Cancer Research 2006; 12 (8): 2468–75.

7. Dawson S.J., Makretsov N., Blows F.M., Driver K.E., Provenzano E., Le Quesne J., Baglietto L., Severi G., Giles G.G, McLean C.A., Callagy G., Green A.R., Ellis I., Gelmon K., Turashvili G., Leung S., Aparicio S., Huntsman D., Caldas C., Pharoah P. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. British Journal of Cancer. 2010; 103 (5): 668–75.

8. Foulkes W.D., Stefansson I.M., Chappuis P.O., Bégin L.R., Goffin J.R., Wong N., Trudel M., Akslen L.A. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. Journal of the National Cancer Institute, vol. 95, no.19, pp.1482–1485, 2003.

9. Hwang K.T., Woo J.W., Shin H.C., Kim H.S., Ahn S.K., Moon H.G., Han W., Park I.A., Noh D.Y. Prognostic influence of BCL2 expression in breast cancer. International Journal of Cancer – Oct 2012; 131(7); E1109–19.

10. Kallel-Bayoudh I., Hassen H.B., Khabir A., Boujelbene N., Daoud J., Frikha M., Sallemi-Boudawara T., Aifa S., Rebaï A. Bcl-2 expression and triple negative profile in breast carcinoma.Medical Oncology. – Dec 2011; 28 Suppl 1(); pp. 55–61.

11. J. Rhee, S. Han, D. Oh, J.H. Kim, S. Im, W. Han, I.A. Park, Dong-Young Noh, Yung-Jue Bang and Tae-You Kim. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer [serial online]. BMC Cancer. 2008; 8: 307.

12. Zaha D.C., Lazăr E. Molecular characterization of apoptosis by the immunohistochemical evaluation of Bcl-2 in breast cancer. Romanian Journal of Morphology and Embryology – 2012; 53(1); 155–60.

Рецензенты:

Ващенко Л.Н., д.м.н., профессор, руководитель отделения опухолей мягких тканей и костей, ФГБУ «РНИОИ», г. Ростов-на-Дону;

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

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 615.036.8

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА C939T ГЕНА DRD2 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С РАННИМ НАЧАЛОМ

[1]Колесниченко Е.В., [1]Барыльник Ю.Б., [2]Голимбет В.Е.

[1]ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: elena7610@yandex.ru;

[2]Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Было проведено исследование эффективности различных вариантов шестинедельной антипсихотической терапии у больных шизофренией с ранним началом в зависимости от полиморфизма C939T гена рецептора дофамина D2 (DRD2 ген). Обследовано 142 больных параноидной шизофренией с ранним началом, которые были госпитализированы в психиатрические стационары г. Саратова и Саратовской области (Россия) по поводу обострения психоза. Влияния полиморфизма C939T гена рецептора дофамина D2 на эффективность различных вариантов шестинедельной антипсихотической терапии у больных шизофренией с ранним началом обнаружено не было. Сделан вывод о том, что полиморфизм C939T гена DRD2 не влияет на эффективность антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с ранним началом, не задействован в патогенезе формирования резистентности к психофармакотерапии у данной категории пациентов и не может быть использован в качестве маркера терапевтического ответа.

Ключевые слова: шизофрения с ранним началом, ген DRD2, антипсихотические препараты

RESEARCH OF INFLUENCE OF C939T POLYMORPHISM OF THE DRD2 GENE ON THE EFFICIENCY OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH EARLY ONSET

[1]Kolesnichenko E.V., [1]Barylnik Y.B., [2]Golimbet V.E.

[1]Saratov State Medical University named V.I. Razumovsky, Saratov,e-mail:elena7610@yandex.ru;

[2]Mental Health Research Center Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

We investigated the efficacy of different variants of six-week antipsychotic treatment in patients with paranoid schizophrenia with early onset depending on C939T polymorphism of the dopamine receptor gene D2 (DRD2 gene). We examined 142 patients with paranoid schizophrenia with early onset who were admitted to psychiatric hospitals of Saratov and Saratov region (Russia) for the exacerbation of psychosis. We did not find influence of C939T polymorphism of DRD2 gene on effectiveness of different variants of six-week antipsychotic treatment in patients with paranoid schizophrenia with early onset. It is concluded that the C939T polymorphism of the dopamine receptor gene D2 is not linked to the effectiveness of antipsychotic treatment in patients with paranoid schizophrenia with early onset, C939T polymorphism of the dopamine receptor gene D2 is not involved in the pathogenesis of the development of resistance to pharmacotherapy in these patients and cannot be used as a marker of therapeutic response.

Keywords: schizophrenia with early-onset, the gene DRD2, antipsychotics

Антипсихотические препараты являются препаратами выбора при терапии шизофрении. Эффективность антипсихотических препаратов при лечении шизофрении не вызывает сомнений и подтверждается данными систематических обзоров и мета-анализов. Действие антипсихотиков направлено на снижение дофаминовой активности в мезолимбической системе, приводящей к развитию позитивных симптомов шизофрении. Большинство препаратов из группы антипсихотиков являются антагонистами дофаминовых рецепторов 2 типа (D2-рецепторов).

Несмотря на успехи современной психофармакологии и появление антипсихотиков второго поколения, в психиатрической клинике отсутствуют четкие представления, позволяющие клиницисту прогнозировать формирование ответа на терапию антипсихотиками в каждом отдельном случае. В этой связи трудно переоценить значимость молекулярно-генетических исследований, являющихся достижением самого последнего времени.

С учетом выдающейся роли дофаминовой системы как мишени для действия антипсихотиков естественная логика исследований сфокусировала интересы научных групп, занятых обнаружением генетических маркеров эффективности этих препаратов, на молекулах-мишенях, представляющих компоненты дофаминовой нейротрансмиссии [2, 8].

Параноидная шизофрения с ранним возрастом начала представляет особый интерес с клинической и генетической точек зрения в связи с рядом клинико-патогенетических особенностей и недостаточной изученностью. В литературе имеют место единичные сообщения о клинико-генетических и фармакогенетических особенностях эндогенных психозов с ранним началом [3, 4, 5].

Цель исследования: определение эффективности терапии антипсихотическими препаратами больных параноидной шизофренией с ранним началом во взаимосвязи с полиморфизмом C939T гена рецептора дофамина 2 типа (DRD2).

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 142 пациента (средний возраст – 29,7 + 0,8 лет), страдающих параноидной шизофренией (F 20.0 по критериям МКБ-10) с ранней манифестацией заболевания (средний возраст манифестации – 14,9 + 0,25; длительность болезни – 14,5 + 0,9 лет), проходивших лечение в психиатрических стационарах г. Саратова и Саратовской области. Из них 63 женщины, 79 мужчин. Были исключены пациенты с первым психотическим эпизодом, так как считается, что чувствительность к терапии у данной категории выше, чем у пациентов на отдалённых этапах болезни [7]. Все пациенты ранее получали различные варианты купирующей (активной) и поддерживающей психофармакотерапии.

Молекулярно-генетическая часть исследования проводилась в лаборатории генетики НЦПЗ РАМН. Молекулярно-генетические исследования предусматривали выделение ДНК из крови и манипуляции с ДНК (полимеразная цепная реакция, гидролиз рестриктазами, электрофорез в агарозном и полиакриламидном гелях). Был исследован маркер: полиморфизм C939T гена рецептора дофамина 2 типа (DRD2). Для снижения вероятности получения ложноположительных результатов в группе больных шизофренией, связанных с небольшим размером исследуемой выборки, было проведено объединение групп больных с выявленными генотипами. Подобное объединение генотипов считается корректным и ранее использовалось в ряде работ (Голимбет В.Е., 2003; Орлова В.А. 2000). Генотипы CT и CC гена DRD2 объединили в группу, обозначенную C + , генотип TT, соответственно, получил обозначение C-.

На первом этапе исследования оценивалась эффективность краткосрочной купирующей (активной) шестинедельной терапии антипсихотиками. 73 пациента получали традиционные нейролептики (галоперидол или зуклопентиксол в среднетерапевтических дозах в качестве монотерапии), 20 – терапию атипичными нейролептиками на примере рисперидона (в дозе от 4 до 8 мг в сутки), 49 обследованных пациентов получали сочетания традиционных и атипичных антипсихотических препаратов. Лечащими врачами назначались комбинации рисперидон + аминазин и галоперидол + клозапин. Клозапин и аминазин назначались лечащими врачами с учетом выраженного седативного эффекта на ночь (аминазин в дозе от 25 до 100 мг, клозапин в дозе 25 мг). Несмотря на существующее мнение о большей эффективности клозапина по сравнению с другими препаратами в случаях резистентности [6], в отечественной психиатрии устоялась традиция назначения клозапина (азалептин, лепонекс) с учётом его выраженного седативного эффекта, при этом, по мнению Г.Я. Авруцкого [1], клозапин уступает аминазину в непосредственном антипсихотическом эффекте. В этой связи указание на назначение пациентам клозапина не являлось критерием исключения.

Эффективность терапии оценивалась по выраженности психоза при рецидиве и результативности его купирования. Оценка данного параметра производилась по шкалам CGI-S (Clinical Global Impression) и CGI-C (Clinical Global Impression – Change). Клиническое улучшение соответствовало 2 или 3 баллам по шкале CGI-C, отсутствие улучшения или ухудшение – 4 или 5 баллам.

Достоверность различий процентного распределения пациентов между носителями альтернативных аллельных вариантов оценивали с помощью критерия углового преобразования Фишера ($\varphi^*_{эмп}$).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе оценки общей эффективности шестинедельной антипсихотической терапии в стационаре достоверных различий частоты наблюдений с клиническим улучшением и без улучшения на фоне лечения в группах носителей альтернативных аллелей гена DRD2 выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Показатели CGI-C через 6 недель антипсихотической терапии у больных шизофренией (n = 142) в зависимости от аллельного варианта гена DRD2 (полиморфизм C939T)

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение (баллы 2,3)	Отсутствие улучшения или ухудшение (баллы 4,5)
C+ n = 118	71 (60,2 %)	47 (39,8 %)
C- n = 24	12 (50 %)	12 (50 %)
$\varphi^*_{эмп}$ = 0.915 (p > 0,05)		

Примечание: * – критерий углового преобразования Фишера для групп C+ и C-.

В группе пациентов, получавших терапию традиционными нейролептиками, каких-либо заметных различий распределения пациентов с наличием или отсутствием терапевтического эффекта между носителями альтернативных аллельных вариантов гена BDNF также не было выявлено (табл. 2).

При исследовании шестинедельной терапии атипичными антипсихотиками на примере рисперидона в группе носителей

аллеля С гена DRD2 превалировали наблюдения с клиническим улучшением. В связи с малым количеством наблюдений в группе с отсутствием аллеля С гена DRD2 провести анализ данных не представлялось возможным (табл. 3).

Таблица 2

Показатели CGI-C через 6 недель антипсихотической терапии традиционными нейролептиками у больных шизофренией (n = 73) в зависимости от аллельного варианта гена DRD2 (полиморфизм C939T)

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение (баллы 2,3)	Отсутствие улучшения или ухудшение (баллы 4,5)
C+ n = 57	33 (57,9 %)	24 (42,1 %)
C- n = 16	7 (43,75 %)	9 (56,25 %)
$\varphi^*_{эмп}$ = 1 (p > 0,05)		

Примечание: * – критерий углового преобразования Фишера для групп C+ и C-.

Таблица 3

Показатели CGI-C через 6 недель терапии рисперидоном у больных шизофренией (n = 20) в зависимости от аллельного варианта гена DRD2 (полиморфизм C939T)

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение (баллы 2,3)	Отсутствие улучшения или ухудшение (баллы 4,5)
C+ n = 18	13 (72,2 %)	5 (27,8 %)
C- n = 2	2 (100 %)	0 (0 %)

Таблица 4

Показатели CGI-C через 6 недель антипсихотической комбинированной терапии у больных шизофренией (n = 49) в зависимости от аллельного варианта гена DRD2 (полиморфизм C939T)

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение (баллы 2,3)	Отсутствие улучшения или ухудшение (баллы 4,5)
C + n = 43	25 (58,1%)	18 (41,9%)
C - n = 6	3 (50%)	3 (50%)
$\varphi^*_{эмп}$ = 0.374 (p > 0,05)		

Примечание: * – критерий углового преобразования Фишера для групп C+ и C-.

При назначении шестинедельной комбинированной терапии у носителей альтернативных аллелей гена DRD2 различий в эффективности антипсихотической терапии выявлено не было (табл. 4).

На втором этапе исследования среди обследованных пациентов в соответствии с критериями Кейна [4] была выделена группа терапевтически резистентных. В группе пациентов с терапевтической резистентностью частота встречаемости генотипа C+ для гена BDNF была несколько выше (различия считались достоверными, p < 0,05) (табл. 5).

В ходе проведённого исследования нами не было обнаружено какой-либо взаимосвязи полиморфизма C939T гена DRD2 с эффективностью антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с ранним началом. Возможно, биологическим механизмом, объясняющим невовлечённость изучаемого полиморфизма гена дофаминового рецептора D2 в ответ на терапию антипсихотиками, является то, что полиморфизм C939T гена DRD2 является синонимичным однонуклеотидным полиморфизмом и не обуславливает аминокислотную последовательность рецептора.

Таблица 5

Сравнение встречаемости аллельных вариантов гена DRD2 (полиморфизм C939T) у больных шизофренией с учётом отсутствия или наличия резистентности к психофармакотерапии (по критериям Кейна)

Аллельный вариант	Группа резистентных (n = 58)	Группа без резистентности (n = 84)
C+	46 (79,3 %)	72 (85,7 %)
C-	12 (20,7 %)	12 (14,3 %)
$\varphi^*_{эмп}$ = 0.99 (p > 0,05)		

Примечание: * – критерий углового преобразования Фишера для частоты встречаемости аллельных вариантов гена DRD2 в двух группах.

Вывод

На основании полученных результатов можно предположить, что полиморфизм C939T гена DRD2 не влияет на эффективность антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с ранним началом, не задействован в патогенезе формирования резистентности к психофармакотерапии у данной категории пациентов и не может быть использован в качестве маркера терапевтического ответа.

Список литературы

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 226 с.

2. Балашов А.М. Фармакогенетика в психофармакологии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – №1. – С. 89–96.

3. Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голимбет В.Е. Эффективность краткосрочной купирующей терапии у больных параноидной шизофренией с ранним началом с учётом полиморфизма гена BDNF // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6; URL: www.science-education.ru/113-11406 (дата обращения: 13.08.2014).

4. Молекулярно-генетическое исследование манифестирующих в юношеском возрасте эндогенных приступообразных психозов / В.Е. Голимбет, В.Г. Каледа, М.В. Алфимова, Г.И. Коровайцева, О.М. Лаврушина, А.Н. Бархатова, С.В. Каспаров, Н.В. Иванова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107, № 8. – С. 49–54.

5. Молекулярно-генетическое исследование шизофрении с ранним началом / С.А. Пахомова, Г.И. Коровайцева, М.Ю. Мончаковская, В.Б. Вильянов, Л.П. Фролова, С.В. Каспаров, Е.В. Колесниченко, В.Е. Голимбет // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – Т. 110, № 2. – С. 66–69.

6. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.Y. Clozapin for the treatment-resistant schizophrenics: a double-blind comparison with chlorpromazine // Arch. Gen. Psychiatry. 1988. Vol. 45. P. 789–796.

7. Salimi K., Jarskog L.F., Lieberman J.A. Antipsychotic drugs for first episode schizophrenia: a comparative review // CNS Drugs. 2009. Vol. 23. P. 837-855.

8. Schafer M., Rujescu D., Giegling I. et al. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene // Am. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 158. – P. 802–804.

References

1. Avrutsky G.Y., Neduva A.A. Treatment of Mental Illness: A Guide for Physicians. – 2nd ed., Rev. and add. – M.: Medical, 1988. 226 p.

2. Balashov A.M. Pharmacogenetics in psychopharmacology // Social and Clinical Psychiatry. 2008. no. 1. pp. 89–96.

3. Kolesnichenko E.V., Barylnik Y.B., Golimbet V.E. Efficacy of brief acute treatment in patients with paranoid early-onset schizophrenia depending BDNF gene polymorphism // Modern problems of science and education. 2013. no. 6; URL: www.science-education.ru/113-11406 (date accessed: 13.08.2014).

4. Golimbet V.E., Khaleda V.G., Alfimova M.V. et al. Molecular genetics study of manifesting in adolescence attacks of endogenous psychoses. Journal of Neurology and Psychiatry. 2007, 107, no. 8, pp. 49–54.

5. Pakhomova S.A., Korovaytseva G.I., Monchakovskaya M.J. et al. Molecular-genetic study of early-onset schizophrenia. Journal of Neurology and Psychiatry. 2010, 110, no. 2, pp. 66–69.

6. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.Y. Clozapin for the treatment-resistant schizophrenics: a double-blind comparison with chlorpromazine // Arch. Gen. Psychiatry. 1988. Vol. 45. pp. 789–796.

7. Salimi K., Jarskog L.F., Lieberman J.A. Antipsychotic drugs for first episode schizophrenia: a comparative review // CNS Drugs. 2009. Vol. 23. pp. 837–855.

8. Schafer M., Rujescu D., Giegling I. et al. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. pp. 802–804.

Рецензенты:

Семке А.В., д.м.н., профессор, заведующий отделением эндогенных расстройств, ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения РАМН, г. Томск;

Каледа В.Г., д.м.н., главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психозов и аффективных состояний, ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 20.08.2014.

УДК 577.114:582.2:616.12

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛИСАХАРИДОВ МОРСКИХ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

[1]Крыжановский С.П., [1]Богданович Л.Н., [2]Беседнова Н.Н., [2]Иванушко Л.А., [1]Головачева В.Д.

[1]ФГБУЗ Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток, e-mail: priemmodvoran@mail.ru;
[2]ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Владивосток, e-mail: niiem_vl@mail.ru

Проведено исследование гиполипидемического и противовоспалительного действия полисахаридов морских водорослей (в составе биологически активной добавки к пище Фуколам) у пациентов с дислипидемией в сочетании с аторвастатином и per se на фоне базисной терапии. Установлено выраженное гиполипидемическое действие Фуколама, его противовоспалительные эффекты (снижение уровня фибриногена, С – реактивного белка, интерлейкинов TNFα, IFNγ, IL-8). Применение нетоксичного Фуколама вместе с аторвастатином в дозе 10 мг в сутки позволяет получить такой же эффект (нормализация липидного спектра сыворотки крови, снижение уровня маркеров воспаления) как при использовании одного аторвастатина в дозе 20 мг в сутки, что может снизить неблагоприятные побочные эффекты статина и уменьшить стоимость лечения пациентов. Фуколам может использоваться для нормализации липидного спектра сыворотки крови также в тех случаях, когда пациенты по каким-либо причинам не могут применять статины.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, полисахариды бурых водорослей, фукоидан, СРБ, цитокины, фибриноген

HYPOLIPIDEMIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF POLYSACCHARIDES MARINE BROWN KELPS IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA

[1]Kryzhanovsky S.P., [1]Bogdanovich L.N., [2]Besednova N.N., [2]Ivanushko L.A., [1]Golovacheva V.D.

[1]FSBIH Medical Assotiation, FEB of RAS, Vladivostok, e-mail: priemmodvoran@mail.ru;
[2]G.P. SOMOV Research Institute of Epidemiology and Microbiology, SB of RAMS, Vladivostok, e-mail: niiem_vl@mail.ru

The purpose of this paper is to estimate the action of seaweed polysaccharides (composed of biologically active additive – Fukolam BAA) on lipid metabolism and level of inflammation markers in the blood of patients with dyslipidemia. In the composition of Fukolam BAA includes sulfated polysaccharide fucoidan and alginate from the brown alga Fucus evanescens. The polysaccharides used as support means for the basic therapy of patients with dislipidemia, as well as in combination with atorvastatin at doses of 20 and 10 mg per day. The long (over 6 months) therapy in patients with inclusion of polysaccharides helped the normalizetion of total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL) cholesterol, atherogenic factor (AF), ratio ApoB/ApoA1, reduced levels of fibrinogen, C-reactive protein and proinflammatory cytokines. The possibility of lowering the dose of the statin in case of its combination with Fukolam, which may reduce the danger of side effects of the drug and reduce the cost of treatment. Furthermore, Fukolam can be used in cases contraindications to long-term use of statins in period of ambulatory observation of patients with a view to correction of lipid metabolism and reducing the intensity of chronic systemic inflammation.

Keywords: atherosclerosis, dyslipidemia, polysaccharides kelp, fucoidan, CRP, cytokines, fibrinogen

К настоящему времени воспалительная природа атеросклероза является общепризнанной. Воспалительный процесс присутствует на всех этапах развития этой болезни. Прогрессирование атеросклероза связано с асептическим воспалением эндотелия кровеносных сосудов. Установлено, что в основе патогенеза этого заболевания лежат два взаимосвязанных процесса – дислипидемия (ДЛП) и длительное вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки с периодами стабильного течения и обострения процесса [3]. В связи с этим купирование воспалительного процесса для предотвращения риска развития острых сердечных событий у больных с ДЛП является актуальной задачей современной медицины.

Для оценки степени воспалительных изменений сосудистой стенки используют маркеры воспаления, повышенный уровень которых имеет место как у больных с острыми процессами в сердечно-сосудистой системе, так и у лиц с хроническим воспалительным процессом как, например, у пациентов со стабильной стенокардией напряжения [3]. К числу таких факторов, признанных в качестве маркеров воспаления, относятся С реактивный белок (СРБ), IL-1, IL-6, IL-8, TNFα, IFNγ, фибриноген, СОЭ, количество лейкоцитов крови и др. [5]. По уровню маркеров воспаления можно

проследить также эффективность применяемых противовоспалительных средств, выявить предвестники острых повреждений в сердечно-сосудистой системе.

В настоящее время в качестве гиполипидемических препаратов широко используют статины – ингибиторы ключевого фермента биосинтеза холестерина – ГМГ-КоА-редуктазы. Однако при всех положительных эффектах этих лекарственных средств иногда они в ряде случаев могут оказывать побочное действие. Применение их в больших дозах может привести к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, значительному повышению уровня трансаминаз, рабдомиолизу, миопатии негативными изменениями со стороны нервной системы, в ряде случаев они несовместимы с другими лекарственными средствами и некоторыми компонентами пищи и пр.).

Как можно заметить, осложнения, возможные при приеме статинов, являются достаточно серьезными. В свете этого актуальным является поиск новых методов гиполипидемической терапии для пациентов с дислипидемией.

В последние десятилетия для лечения и профилактики атеросклероза нормализации липидного обмена наряду с лекарственными средствами все чаще применяют природные биологически активные вещества (БАВ), в том числе, и из объектов морской флоры и фауны, отличающиеся безвредностью, высокой эффективностью и невысокой стоимостью. Как правило, это биологически активные добавки к пище (БАД). Значительный интерес в этом плане представляют сульфатированные полисахариды (СПС) бурых, красных и зеленых водорослей, характеризующиеся отсутствием токсичности и обладающие широким спектром биологической активности, включая антидислипидемическое и антиоксидантное действие, в связи с чем их предлагают для коррекции дислипидемий [8]. К сожалению, пока еще нет лекарственных препаратов на основе этих перспективных соединений в связи с трудностями, связанными с получением стандартных образцов [1]. Однако за рубежом достаточно давно активно используют экстракты водорослей, содержащих БАВ (полисахариды, пектины, альгинаты и др.) и их очищенные полисахаридные фракции, не называя эти биопрепараты лекарствами. Такие экстракты и полисахариды оказывают многостороннее действие на организм человека: нормализуют липидный профиль крови, препятствуют развитию ожирения, улучшают состояние сердечно-сосудистой системы, обладают противовоспалительным, антигипертензивным, гепатопротекторным, антикоагулянтным, сахароснижающим и спазмолитическим действием [10].

В литературе, касающейся влияния СПС на липидный обмен и уровень маркеров воспаления, очень мало работ, выполненных в клинических условиях. В основном эти вопросы изложены с использованием материалов, полученных в экспериментальных исследованиях. В связи с этим целью настоящей работы является оценка действия БАД Фуколам совместно с аторвастатином, а также per se на липидный обмен и уровень маркеров воспаления в крови пациентов с дислипидемией.

Материалы и методы исследования

Фуколам. В состав БАД Фуколам, которая была использована в комплексе с базисной терапией у пациентов с дислипидемией, входит фукоидан – сульфатированный полисахарид из бурой водоросли Fucus evanescens, имеющий небольшую молекулярную массу (20–40 кДа), что обусловливает его хорошую растворимость в воде и кислых растворах (100 мг), и альгинат кальция (400 мг). Следует отметить отсутствие токсических свойств у этого биополимера (по данным определения острой и хронической токсичности). Научно-техническая документация на БАД Фуколам представлена следующими документами: ТИ и ТУ 9284-065-02698170-2005, инструкция по применению БАД Фуколам, заключение ГУ НИИ питания РАМН 72/Э-6736/б-05 от 20.10.05, санитарно-эпидемиологическое заключение 77.99.23.3.У.739.1.06 от 30.01.06., свидетельство Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о государственной регистрации (77.99.23.3.У.739.1.06 от 30.01.06). В настоящее время эта БАД выпускается на экспериментальном производстве Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН.

В рандомизированное исследование, обеспечивающее случайное распределение пациентов на 5 групп, включено 250 пациентов с синдромом дислипидемии в возрасте от 45 до 70 лет, прошедших стационарное лечение в терапевтическом отделении МО ДВО РАН и находившихся затем на амбулаторном лечении в поликлиническом отделении этого медицинского учреждения.

В исследование включали пациентов с дислипидемией, не получавших статинотерапию ранее; получавшие статинотерапию более 1 месяца до участия в исследовании; принимающие статины нерегулярно в малых дозах (5мг); получающие по показаниям базисную терапию (антитромбоцитарные препараты, метаболически нейтральные β-адреноблокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты кальция и нитраты по «требованию»). Пациенты участвовали в исследовании после подписания на добровольной основе письменного информированного согласия.

Критериями исключения пациентов из исследования являлось наличие первичной дислипидемии (гетеро- или гомозиготная семейная гиперхолестеринемия по данным анамнеза; хронических заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной, моче-

выделительной, пищеварительной системы в фазе обострения; заболеваний щитовидной железы (гипотиреоз); сахарного диабета 1 или 2 типа; заболеваний печени (вирусный гепатит, токсический гепатит, лекарственный гепатит); заболеваний билиарного тракта (калькулезный холецистит); хронической почечной недостаточности (уровень креатинина более 220 мкмоль/л); нестабильной стенокардии напряжения (депрессия сегмента ST, подъем сегмента ST выше 1 мм, повышение уровня КФК не более чем в 3 раза выше верхнего предела нормативного значения, лейкоцитоз); инфаркта миокарда, перенесенного менее чем за 3 месяца до начала исследования; хронической сердечной недостаточности III – IV ФК; артериальной гипертензии 3 ст. (АД выше 180/110 мм рт. ст.); индивидуальной непереносимости ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы; наличие противопоказаний, нежелательных реакций, побочных эффектов и возможных взаимодействий гиполипидемических средств (БАВ, лекарственных средств) с другими медикаментами, указанные в инструкциях препаратов и по данным литературы

Были сформированы следующие группы по 20 человек в каждой: 1 группа – условно здоровые лица (контроль), пациенты 2-й группы (сравнения) получали дополнительно к базисной терапии 10 мг аторвастатина («Pfize») в сутки, 3-я группа получала базисную терапию и 20 мг/сутки аторвастатина; 4-я группа – 1 капсулу Фуколама на фоне базисной терапии, 5-я группа (основная) – базисную терапию, 10 мг аторвастатина («Pfizer») и 1 капсулу Фуколама. Базисная терапия включала в себя препараты калия, антитромбоцитарные препараты селективные метаболически нейтральные β-блокаторы; ситуационно – антагонисты кальция, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), и нитраты. Лечение сердечной недостаточности проводили традиционным методом без каких-либо ограничений.

Терапия с включением в комплекс лечения Фуколама продолжалась в течение 6 месяцев с ежедневным приемом БАД. Клинико-лабораторное обследование пациентов проводили до и через 1, 3, 6 месяцев после начала лечения.

В сыворотке крови пациентов биохимическим методом с помощью наборов реактивов фирмы «Biocon» (Германия), «Вектор-Бест» (Россия) определяли содержание общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой, очень низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле КА = (ХС-ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП. У пациентов исследовали также уровни аполипопротеинов: А (апо А), В (апо В) иммунотурбидиметрическим методом с использованием наборов реактивов фирмы «DiaSys» (Германия), липопротеина а (ЛПа) – латексным турбидиметрическим методом с помощью наборов «Human» (Германия).

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием набора фирмы «Вектор-бест». Содержание фибриногена в крови определяли весовым методом по Рутбергу, цитокины – иммуноферментным методом с использованием наборов «Цитокин» (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы «Statistica-7» и представляли в виде средней арифметической и ее ошибки (M ± m), критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлены показатели липидного обмена у всей группы пациентов с дислипидемией (250 человек) и у 20 человек, составивших контрольную группу. Как следует из материалов таблицы, средние значения ТГ и ХС ЛПВП достоверно отличались от показателей лиц контрольной группы, но находились в границах нормальных значений.

Показатели липидного обмена сыворотки крови у обследованных пациентов, M±m

Показатели	Контрольная группа, n = 20	Пациенты с ДЛП, n = 250
ХС, ммоль/л	4,44 ± 0,10	***6,36 ± 0,08
ТГ, ммоль/л	1,16 ± 0,07	**1,29 ± 0,06
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,53 ± 0,03	0,58 ± 0,03
ХСЛПНП, ммоль/л	2,65 ± 0,06	***4,35 ± 0,08
ХСЛПВП, ммоль/л	1,23 ± 0,04	***1,39 ± 0,04
Окисленные ЛПНП, мкг/мл	1,52 ± 0,13	**1,89 ± 0,19
КА (коэф атероген), ед	2,67 ± 0,12	***3,80 ± 0,13
ХС ЛПВП-отношение	0,38 ± 0,01	***0,29 ± 0,01
ХС не-ЛПВП,	3,08 ± 0,15	***4,97 ± 0,08
апоА1, мг/дл	141,8 ± 3,75	142,26 ± 2,53
апоВ, мг/дл	119,59 ± 3,34	***149,79 ± 2,99
апоВ/апоА1, ед.	0,84 ± 0,02	**1,07 ± 0,02
Липопротеин (а), мг/дл	23,33 ± 1,75	***65,20 ± 5,91

Примечание: * показана достоверность различий показателей в сравнении с контрольной группой: *** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; * $p < 0,05$.

В 20% случаев определялась гипертриглицеридемия (2,1 ± 0,05 ммоль/л) и в 26,7% случаев – гипоальфахолестеринемия (1,0 ± 0,01 ммоль/л). В основном, это были лица с метаболическим синдромом. Повышенными по сравнению с контролем были показатели общего холестерина (на 30,2%), ХС ЛПНП (на 39,1%), окисленных ЛПНП (на 19,65), АпоВ (на 20,2%). Нарушения в липидтранспортной системе характеризовались увеличением коэффициента апоВ/апоА1 на 22% ($p < 0,01$) относительно контрольных значений.

В последние годы в качестве дополнительных маркеров сердечно-сосудистого риска определяют липопротеин (а). У пациентов с дислипидемией содержание его было в 2,8 раза ($p < 0,001$) выше по сравнению с показателями здоровых лиц. О выраженном атерогенном сдвиге в крови свидетельствовало увеличение КА в 1,4 раза ($p < 0,001$), соотношения ХС /не-ЛПВП в 1,6 раза ($p < 0,001$) и снижение ХС /ЛПВП-отношения в 1,3 раза ($p < 0,001$) относительно показателей контрольной группы. Типирование выявленных изменений липидного спектра крови в соответствии с рекомендациями ВОЗ показало, что у пациентов, находившихся под нашим наблюдением, чаще определялась ДЛП IIа типа (75,5%), проявляющаяся ГХС легкой или умеренной степени при нормальном содержании в крови ТГ. У остальных больных отмечена ДЛП IIб типа.

Наряду с этими типами ДЛП у пациентов в 31% случаев определялась гипохолестеринемия ЛПВП, не предусмотренная рекомендациями ВОЗ при типировании ДЛП, но являющаяся фактором высокого риска при ИБС.

На рисунке (а-е) представлена динамика показателей липидного спектра сыворотки крови у пациентов с дислипидемией на фоне длительного приема аторвастатина в дозе 10 мг/сутки в комплексе с Фуколамом в сравнении с показателями у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 и 20 мг/сутки на фоне базисной терапии. На протяжении 180 дней (срок наблюдения) у пациентов, получавших Фуколам, уровень ХС (рис. а) снижался, наиболее интенсивно у пациентов, получавших комплексную терапию – Фуколам и 10 мг аторвастатина.

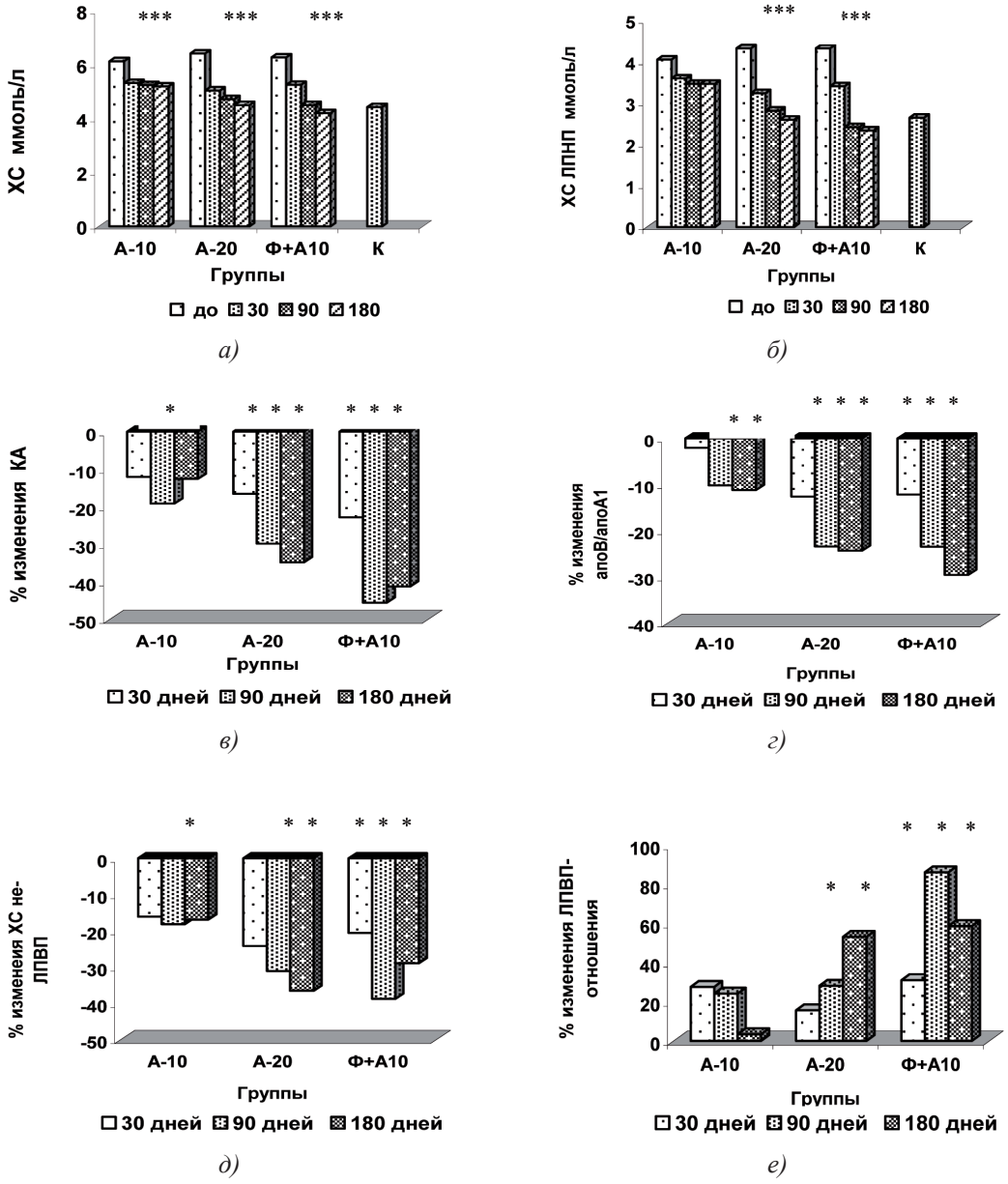
Такие же результаты получены со стороны ХС ЛПНП (рис. б), при этом уровень их снижался до более низких цифр, чем в контрольной группе. Обращает на себя внимание тот факт, что на протяжении всего срока наблюдения гипохолестеринемическое действие комбинированной терапии превосходило эффективность монотерапии аторвастатином в дозе 20 мг/сутки.

У пациентов основной группы к 90-му дню имела место положительная динамика показателей липидтранспортных аполипопротеидов и коэффициента атерогенности (рис. в), свидетельствующая об уменьшении атерогенных свойств крови. Через 3 месяца наблюдается стабилизация АпоВ/АпоА1 (рис. г), ХС не-ЛПВП (рис. д) или резкое уменьшение прироста (ХС /ЛПВП-отношение) (рис. е) коэффициентов, отражающих атерогенные свойства крови.

Наиболее выраженное влияние на атерогенный потенциал крови оказывала комбинированная терапия аторвастатином в дозе 10 мг с БАД Фуколам (основная группа пациентов). Согласно рекомендациям Европейского общества атеросклероза для оценки атерогенного сдвига рекомендуется использовать показатель ХС /ЛПВП-отношение. По результатам наших исследований, в опытной группе степень изменения ХС ЛПВП-отношения у пациентов основной группы наиболее выражена к 90 дню. К концу срока наблюдения этот показатель возрастает менее интенсивно, но превышает таковой у пациентов, получавших 20 мг аторвастатина.

Таким образом, комбинированное использование Фуколама с аторвастатином в дозе 10 мг/сут усиливает гиполипидемическое действие последнего. Следует обратить внимание и на тот факт, что в этом случае пациент получает только половинную дозу статина и нетоксичный, лишенный нежелательных эффектов, дешевый биопрепарат, обладающий рядом других полезных свойств (противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее и пр.). Такая схема лечения пациентов с дислипидемией позволяет снизить побочные эффекты статинов и затраты на их приобретение. Месячный курс лечения пациентов, получавших только БАД в комплексе с базисной терапией (5 группа), также приводил к отчетливой антиатерогенной динамике показателей. Так, на фоне снижения уровня общего ХС ($p < 0,01$) наблюдалось значимое снижение ХС ЛПНП ($p < 0,01$) и КА ($p < 0,05$). Продолжительный (в течение 6 месяцев) курс терапии больных с включением БАД способствовал нормализации общего ХС, ХС ЛПНП, КА ($p < 0,01$) и соотношения апо В/апо А1 ($p < 0,01$). Все это позволяет рекомендовать включение полисахаридов бурой водоросли в комплекс лечения пациентов с дислипидемией.

Повышенный уровень фибриногена является диагностически и прогностически значимым маркером атеросклероза и ассоциируется, как правило, с его осложнениями



Изменение липидного профиля сыворотки крови пациентов с дислипидемией под действием полисахаридов морских водорослей и аторвастатина: а) динамика уровня общего холестерина; б) динамика уровня ХС ЛПНП; в) % изменения КА от исходного уровня; г) % изменения апоВ/апоА1 от исходного уровня; д) % изменения ХС не ЛПВП от исходного уровня; е) % изменения ЛПВП-отношения от исходного уровня

и смертностью [4]. Нарушения гемостаза в процессе атерогенеза приводят к снижению тромборезистентности эндотелия, повышению агрегационной функции тромбоцитов и активности факторов свертывания, а также к угнетению фибринолитических функций эндотелия, что способствует развитию атеросклероза.

При исследовании влияния включения полисахаридов морских водорослей в курс лечения больных с дислипидемией было установлено, что во все сроки наблюдения показатели фибриногена изменялись в границах нормальных значений. При этом изменения, в основном, были недостоверны и носили характер тенденции. Статистически достоверными были только результаты, полученные через 3 месяца после начала лечения в основной группе пациентов, получавших комбинированное лечение (снижение: до лечения – 4,09 ± 0,20 г/л; после лечения 3,43 ± 0,10, $p < 0,01$) и группе больных, получавших только Фуколам на фоне базисной терапии (снижение: до лечения – 3,65 ± 0,08 г/л; после лечения – 3,32 ± 0,07, $p < 0,05$).

Таким образом, полисахариды морских водорослей обладают способностью снижать уровень фибриногена в плазме крови пациентов с дислипидемией. В комбинации с аторвастатином в дозе 10 мг/сутки они снижают показатели фибриногена через 3 месяца после начала лечения. Через 6 месяцев снижение носило характер тенденции.

С-реактивный белок (СРБ) определяется в крови при различных воспалительных и некротических процессах и считается показательным маркером воспаления. К настоящему времени установлена тесная связь между уровнем СРБ и риском возникновения наиболее серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, инфаркта миокарда, инсульта и др. Показано, что чем выше уровень СРБ в плазме крови, тем выше вероятность осложнений атеросклероза и смертность от них или шанс их возникновения у здоровых людей. Это объясняется тем, что высокий уровень СРБ обусловливает существенное повышение содержания цитокинов в эндотелиальных клетках и усиливает адгезивность ряда молекул, находящихся на их поверхности. В норме СРБ присутствует в крови в небольших количествах. Однако при острых процессах его уровень многократно возрастает. При стенокардии уровень СРБ остается в пределах нормы. У пациентов с нестабильной стенокардией повышенные значения СРБ являются показателем активного атероматоза и тромботических осложнений. Небольшое увеличение уровня СРБ может отражать хроническое субклиническое воспаление сосудистой стенки, связанное с атеросклерозом, и является проспективным фактором риска.

У наблюдавшихся нами пациентов величины СРБ не выходили за пределы нормальных значений, но были достоверно выше, чем у здоровых лиц контрольной группы (контроль – 2,14 ± 0,34; у пациентов с дислипидемией – 3,77 ± 0,30, $p < 0,001$).

Наиболее значимое достоверное снижение показателя СРБ наблюдалось в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 20 мг в сутки (через 3 месяца после начала лечения, например, показатель снизился на 32% (до лечения – 3,60 ± 0,42; после лечения – 2,45 ± 0,32, $p < 0,01$). Близкие результаты получены у этой группы пациентов через 6 месяцев после начала лечения (снижение составило 30,6%).

Сопоставимыми с этими результатами являются показатели у пациентов, получавших фуколам и аторвастатин в дозе 10 мг/сутки. Так, через 3 месяца после начала лечения снижение показателя составило 36,7% (до лечения – 46,6 ± 0,76; после лечения – 3,62 ± 0,71, $p < 0,05$). У пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 мг/сутки, и у пациентов, получавших только фуколам, снижение показателей также имело место, однако оно носило характер тенденции.

Таким образом, исследования показали, что для достижения эффекта вместо аторвастина в дозе 20 мг/ сутки можно использовать его половинную дозу в комбинации с фуколамом.

Значительная роль в развитии и поддержании системного воспалительного процесса при атеросклерозе принадлежит системе цитокинов, которые являются одними из основных регуляторов воспалительного процесса на молекулярном и клеточном уровнях. Изучение цитокинового профиля у пациентов с дислипидемией актуально для выяснения ранних маркеров кардиоваскулярного риска до субклинических и клинических проявлений атеросклероза и своевременной коррекции данных нарушений. До включения в курс терапии Фуколама и аторвастатина у пациентов с дислипидемией наблюдалось статистически значимое увеличение трех провоспалительных цитокинов – TNFα, IFNγ и IL-8 по сравнению с показателями у здоровых доноров.

Известно, что провоспалительные цитокины IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNFα, IFNγ способствуют развитию атеросклероза, инфаркта миокарда, атеротромбоза [2]. При этом повышение уровня TNFα и IL-1β имеет место, в основном при острых процессах (инфаркт миокарда, инсульт и пр.). Это позволяет использовать их как маркеры тяжести течения атеросклеротического процесса.

IFNγ является ключевой провоспалительной молекулой в атерогенезе. Роль его при атеросклерозе была доказана в экспериментах на IFNγ – дефицитных мышах [11]. Действие этого цитокина реализуется через стимуляцию антигенпредставляющих функций эндотелия и макрофагов, выработку провоспалительных цитокинов, повышенную экспрессию эндотелием молекул адгезии, усиление продукции активных форм кислорода в макрофагах и ингибирования выхода холестерина из пенистых клеток. Кроме того, IFNγ блокирует синтез коллагена и стимулирует продукцию матриксной металлопротеиназы, способствуя тем самым дестабилизации зрелых атеросклеротических поражений.

Проатерогенным фактором является и IL-8. Этот цитокин продуцируется в моноцитах и макрофагах после добавления окисленного ЛПНП, вызывает экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эпители-

альным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам. Все это свидетельствует о существенной роли IL-8 в опосредовании воспалительного ответа. Кроме того было установлено, что повышение уровня IL-8 ассоциируется с риском развития нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, что указывает на потенциальную клиническую значимость IL-8 при атеросклерозе [12].

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов у находившихся под нашим наблюдением пациентов основной группы свидетельствовал о наличии у них хронического воспаления. Одним из плейотропных эффектов полисахаридов бурых водорослей является противовоспалительный, в связи с чем мы ожидали снижения уровня провоспалительных цитокинов при их использовании в сочетании с базисной терапией и аторвастатином.

Было показано, что Фуколам в сочетании с базисной терапией и 10 мг аторвастатина снижал уровень IFNγ на 66,9% (с 30,31 пкг/мл до 10,25 пкг/мл; p = 0,021; у лиц контрольной группы – 5,7 ± 1,3). Однако, как видно из приведенных данных, показатели пациентов основной группы не достигали уровня контроля, хотя снижение и было значительным. На 65,1% снизились показатели TNFα (с 8,78 пкг/мл до 3,05 пкг/ мл; p = 0,011; у лиц контрольной группы – 3,2 ± 1,1) и на 44,34% – IL-8 (с 12,19 пкг/мл до 7,18 пкг/мл; p = 0,017; у лиц контрольной группы – 6,6 ± 1,05). Показатели снижения уровня провоспалительных цитокинов под действием Фуколама и аторвастатина в дозе 10 мг были сопоставимы с таковыми при использовании базисной терапии и 20 мг аторвастатина в сутки.

К настоящему времени сведения о состоянии цитокинового статуса, в том числе провоспалительных цитокинов под действием полисахаридов морских водорослей у больных с дислипидемией немногочисленны. Основное внимание направлено на антидислипидемическое действие этих соединений, поскольку оно выражено достаточно значительно. Однако результаты наших исследований подтверждают тот факт, что полисахариды обладают кроме того противовоспалительным действием, которое вносит свой вклад в купирование негативных процессов, происходящих при атеросклерозе.

Было показано также, что действие на воспалительный процесс у пациентов основной группы сочетанного применения Фуколама и аторвастатина в дозе 10 мг в сутки сопоставимо с таковым аторвастатина в дозе 20 мг в сутки, т.е. можно уменьшать дозу статина вдвое и тем самым снижать риск побочных реакций, а также уменьшать стоимость лечения пациентов.

Несмотря на то, что изменение уровня СРБ и фибриногена происходили в пределах референсных значений популяции здоровых лиц, у пациентов основной группы наблюдалось достоверное снижение этих показателей. Этот факт, а также литературные данные [7, 9] дают возможность предполагать, что и при значимо повышенных уровнях этих маркеров такое снижение будет иметь место, поскольку СПС морских водорослей, как было сказано выше, обладают выраженными противовоспалительными свойствами.

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка эффективности гиполипидемического и противовоспалительного действия Фуколама и аторвастатина (последний в наиболее часто используемых в медицинской практике дозах – 10–20 мг/сутки).

Заключение

Один из возможных аспектов гиполипидемического действия Фуколама может быть связан с тем, что фукоидан обладает способностью индуцировать секрецию липопротеидлипазы и аполипопротеина C-II, обусловливающего регуляцию ХС и ТГ в адипоцитах, повышать активность других метаболических ферментов (печеночного липопротеина и лецитин-холестерол-ацилтрансферазы), что приводит к ограничению абсорбции липидов (ХС и желчных кислот) [13]. Показана способность фукоидана при пероральном введении снижать абсорбцию пищевых жиров в кишечнике, что объясняется ингибированием их гидролиза липазой поджелудочной железы, а также снижением уровня печеночной триацилглицерол-липазы в плазме крови [6]. Кроме того, в состав Фуколама в качестве пищевых волокон входит альгинат, который тоже играет немаловажную роль в липидном обмене.

Фукоидан по эффективности воздействия на разные фракции липидов сыворотки и плазмы крови сопоставим как с действием аторвастатина в дозе 20 мг (ХС, ХС ЛПНП, апоВ и пр.), так и с действием аторвастатина в дозе 10 мг (окисленные ЛПНП, плазменные ТГ и ХС). Все эти материалы позволяют рекомендовать Фуколам как средство сопровождения базисной терапии у пациентов с дислипидемией с применением статинов или per se с целью коррекции липидного обмена и снижения интенсивности хронического системного воспаления.

Список литературы

1. Имбс Т.И., Харламенко В.И., Звягинцева Т.Н. Оптимизация процесса экстракции фукоидана из бурой

водоросли Fucus evanescens. Химия раст. сырья. 2012.-№1. – С. 143–147.

2. Кузник Б.И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз //Проблемы клинической медицины. – 2012 – №1 – С. 18–26.

3. Кухарчук В.В., Шахнович Р.М., Зыков К.А., Масенко В.П., Нуралиев Э.Ю., Яровая Е.Б. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Кардиологический вестник. – 2007. – № 2. – С. 35–40.

4. Рагино Ю.И., Садовский Е.В., Кривчун А.С., Баум В.А., Полонская Я.В. Окислительная модификация липидов и протеинов при осложнении коронарного атеросклероза //Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 2. – С. 27–32.

5. Творогова М.Г., Самойленко Е.Ю., Наумов В.Г. Статины – механизм действия и эффекты //Лабораторная медицина. – 2008.- №9. – С.7–11.

6. Han L-K. Anti-obesity effects of fucoidan prepared from Cladosiphon Okamuranus tokida (Okinawamozuku) / L-K. Han, G. Kensaku, O. Hiromichi // Japan. J. Constitution. Med. – 2004. – Vol. 66, № 1–2. – P. 55–60.

7. Holdt S.L., Kraan S. Bioactive compounds in seaweed: functional food applications and legislation // J. Appl. Phycol. 2011; 23:543–597.

8. Matloub A.A. El-Sherebini M., Borai I.H., Ezz M.K., Rizk M.Z.,Aly H.F., Fouad G.I. Assessment of anti-hyperlipidemic effect and physic-chemical characterization of water soluble polysaccharides from Ulva fasciata Delile// J. Applied Sciences Research. 2013. – V. 9(4) – P. 2983–2993.

9. Marques C.T., deAzevedo T.C.G., Nascimento M.S., Medeiros V.P., Alves L.G., Denevides M.B., Rocha H.A.O., Leite E.L. Sulfated fucans extracted from algal Padina gymnospora have anti-inflammatory effect // Braz. J. Farmacogn. 2012; 22(1):115–122.

10. Patel S. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides from seaweeds: updating the recent findings. Biotech. – 2012. – 2.-171–185.

11. Ranjbaran H., Sokol S., Gallo A. An inflammatory pathway of IFNγ production in coronary atherosclerosis // J. Immunol. – 2007. – V. 178(1) – P. 592–604.

12. Takahashi M. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis // Nihon Rinsho. 2011; 69(1):30–33.

13. Yokota T., Nagashima M., Ghazizade M., Kawanami O. Increased effect of fucoidan on lipoprotein lipase secretion in adipocytes. Life Science. 2009. |Vol.84 (15-16). P. 523–529.

References

1. Imbs T.I., Kharlamenko V.I., Zvyagintseva T.N. Khimiya rast. syrya., 2012, no.1, pp. 143–147.

2. Kuznik B.I., Problemy klinicheskoy meditsiny., 2012, no.1, pp. 18–26.

3. Kukharchuk V.V., Shakhnovich R.M., Zykov K.A., Masenko V.P., Nuraliyev E.Yu., Yarovaya Ye.B. Kardiologicheskiy vestnik., 2007, no. 2, pp. 35–40.

4. Ragino Yu.I., Sadovskiy Ye.V., Krivchun A.S., Baum V.A., Polonskaya Ya.V. Ateroskleroz i dislipidemii., 2012, no. 2, pp. 27-32.

5. Tvorogova M.G., Samoylenko Ye.Yu., Naumov V.G. Laboratornaya meditsina., 2008, no.9, pp.7–11.

6. Han L-K. Anti-obesity effects of fucoidan prepared from Cladosiphon Okamuranus tokida (Okinawamozuku) / L-K. Han, G. Kensaku, O. Hiromichi // Japan. J. Constitution. Med. – 2004. – Vol. 66, № 1–2. – pp. 55–60.

7. Holdt S.L., Kraan S. Bioactive compounds in seaweed: functional food applications and legislation // J. Appl. Phycol. 2011; 23:543–597.

8. Matloub A.A. El-Sherebini M., Borai I.H., Ezz M.K., Rizk M.Z.,Aly H.F., Fouad G.I. Assessment of anti-hyperlipidemic effect and physic-chemical characterization of water soluble polysaccharides from Ulva fasciata Delile// J. Applied Sciences Research. 2013. – V. 9(4) – pp. 2983–2993.

9. Marques C.T., deAzevedo T.C.G., Nascimento M.S., Medeiros V.P., Alves L.G., Denevides M.B., Rocha H.A.O., Leite E.L. Sulfated fucans extracted from algal Padina gymnospora have anti-inflammatory effect // Braz. J. Farmacogn. 2012; 22(1):115–122.

10. Patel S. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides from seaweeds: updating the recent findings. Biotech. – 2012. – 2.-171–185.

11. Ranjbaran H., Sokol S., Gallo A. An inflammatory pathway of IFNγ production in coronary atherosclerosis // J. Immunol. – 2007. – V. 178(1) – pp. 592–604.

12. Takahashi M. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis // Nihon Rinsho. 2011; 69(1):30–33.

13. Yokota T., Nagashima M., Ghazizade M., Kawanami O. Increased effect of fucoidan on lipoprotein lipase secretion in adipocytes. Life Science. 2009. Vol.84 (15-16). pp. 523–529.

Рецензенты:

Кузнецова Т.А., д.м.н., заведующая лабораторией иммунологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» СО РАМН, г. Владивосток;

Маркелова Е.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии человека, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 616.5-002.828-085.282-036.8

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА БИНАФИН В ТЕРАПИИ ДЕРМАТОМИКОЗОВ

[1]Кунделеков А.Г., [2]Нефёдова Е.П., [3]Рогожников Е.А., [3]Фетищев А.Н., [4]Аникин А.И., [5]Пузина Н.А., [6]Куликова Я.Д., [7]Ворожцова Т.В., [8]Бараболя Л.Н., [9]Головко Е.А.

[1]ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, e-mail: alexmed@newmail.ru;
[2]ГБУЗ «СКДИБ» МЗ КК, Краснодар, e-mail: kariba1@yandex.ru;
[3]ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Кемерово, e-mail: Stevgenii@bk.ru;
[4]ГБУ РО ОКВД, Рязань, e-mail: Iues@inbox.ru;
[5]Медицинский центр «Надежда», Рязань, e-mail: puzina.2011@mail.ru;
[6]Областной кожно-венерологический диспансер, Тверь, e-mail: kulikova@yandex.ru;
[7]ГБОУ ВПО ПГМА им. Академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: van_k84@mail.ru;
[8]КГАУ «Краевой кожно-венерологический диспансер», Пермь, e-mail: van_k84@mail.ru;
[9]ГАУЗ ПК «ГБ № 9», Пермь, e-mail: g.l.alexandrovna@mail.ru

Проведена текущая оценка клинической эффективности и переносимости терапии противогрибковым препаратом Бинафин (тербинафин компании Шрея Лайф Саенсиз Пвт.Лтд., Индия) у 89 больных дерматомикозами в возрасте от 18 до 67 лет. Клиническая эффективность препарата Бинафин по окончании терапии отмечалась у всех пациентов. За весь период наблюдения качество жизни значительно улучшилось у всех пациентов. Противогрибковый препарат Бинафин хорошо переносится больными. Переносимость препарата оценена как отличная у 89,9 ± 3,2 %, хорошая – у 7,9 ± 2,9 % больных. Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было. Высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость длительного курса приема препарата и высокое качество жизни больных после курса противогрибковой терапии на сегодняшний день позволяют рекомендовать Бинафин у больных различными грибковыми заболеваниями кожи, обусловленными дерматофитами.

Ключевые слова: дерматомикозы, фунгицидная терапия, тербинафин, качество жизни

EVALUATION OF QUALITY OF LIFE, EFFICACY AND SAFETY OF BINAFIN IN THE THERAPY FOR DERMATOMYCOSIS

[1]Kundelekov A.G., [2]Nefjodova E.P., [3]Rogozhnikov E.A., [3]Fetishhev A.N., [4]Anikin A.I., [5]Puzina N.A., [6]Kulikova Ja.D., [7]Vorozhcova T.V., [8]Barabolja L.N., [9]Golovko E.A.

[1]Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: alexmed@newmail.ru;
[2]Children's Hospital of Infectious Diseases, Krasnodar, e-mail: kariba1@yandex.ru;
[3]Kemerovo regional clinical dermatovenerologic dispensary, Kemerovo, e-mail: Stevgenii@bk.ru;
[4]Regional dermatovenerologic dispensary, Ryazan, e-mail: Iues@inbox.ru;
[5]Medical Center «Nadezhda», Ryazan, e-mail: puzina.2011@mail.ru;
[6]Regional dermatovenerologic dispensary, Tver, e-mail: kulikova@yandex.ru;
[7]Perm State Medical Academy, Perm, e-mail: van_k84@mail.ru;
[8]Regional dermatovenerologic dispensary, Perm, e-mail: van_k84@mail.ru;
[9]Hospital № 9, Perm, e-mail: g.l.alexandrovna@mail.ru

Current conducted to evaluate the clinical efficacy and tolerability Binafin antifungal (terbinafine of the company Shreya Life Sciences PVT.LTD., India) in 89 patients dermatomycosis aged 18 to 67 years. Clinical efficacy Binafin at the end of therapy was observed in all patients. During the monitoring period the quality of life improved significantly in all patients. Binafin antifungal drug was well tolerated. Drug tolerance was assessed as excellent in 89,9 ± 3,2 %, good - 7,9 ± 2,9 % of patients. Serious adverse reactions requiring discontinuation of the drug, have been reported. Clinical efficacy, tolerability of extended treatment medication and quality of life of patients after a course of antifungal therapy to date allow us to recommend Binafin patients with various fungal infections of the skin caused by dermatophytes.

Keywords: dermatomycosis, fungicide therapy, terbinafin, quality of life

Поражение кожи и ее придатков грибковой инфекцией остается одной из актуальных проблем современной клинической дерматологии. По данным зарубежных исследователей онихомикозом страдает от 2 до 18,5 % жителей планеты, а в возрастной группе 70 лет и старше этим недугом поражено 50 % населения Земли [12]. По статистике в России ежегодно выявляют в среднем 200 тысяч больных микозами стоп, при этом регистрируют около 100 тысяч пациентов с онихомикозом. За рубежом частота онихомикозов в популяции составляет от 3 до 10 %, возрастая у населения старше 60 лет – до 30 % [5]. Исследованиями, проведенными французскими дерматологами,

выявлены возбудители дерматомикоза на гладкой коже и в ногтевых пластинках у 35% взрослого населения старше 40 лет с изменениями ногтевых пластинок [11]. По данным отечественных авторов онихомикозы в структуре дерматологической патологии составляют 24%, микозы стоп и микозы гладкой кожи – 7%. Наряду с онихомикозом, микозы стоп поражают не менее 5% всего взрослого городского населения [8]. Заболеваемость микозом стоп с каждым годом растет, объясняя общий рост заболеваемости дерматофитией [9].

Предрасполагающими факторами, способствующими распространению онихомикозов стоп среди городского населения, являются скученность проживания, посещение бассейна, бани, сауны, массажных и педикюрных кабинетов. Известно, что 28% больных онихомикозом стоп были заражены именно в этих местах [15]. Кроме того, около трети обследованных лиц отмечали наличие в своем окружении больных микозами стоп, как правило, среди старших членов семьи [2].

Микоз стоп является основным источником распространения инфекции среди населения. Приблизительно в двух случаях из трех микоз вызывается Trichophyton rubrum [7]. При синдроме хронической руброфитии микоз стоп является основным «перевалочным пунктом» для распространения процесса на ногти стоп, ладони и ногти кистей, а оттуда и на гладкую кожу, тогда как наиболее стойким «резервуаром» является онихомикоз. От больного-носителя передается, как правило, легко излечиваемый микоз стоп (кожные чешуйки), а не собственно онихомикоз (онихомикоз излечивается гораздо труднее, с большими затратами и, кроме того, меньше влияет на качество жизни больного). Излеченный микоз стоп при неизлеченном онихомикозе, как правило, рецидивирует, что приводит к поддержанию и распространению популяции больных-носителей микоза стоп. В связи с этим первоочередной задачей в современной борьбе с дерматофитией является своевременное выявление микоза стоп, то есть раннее его распознавание и лечение, до развития онихомикоза [4].

В настоящее время дерматологи всего мира используют большое количество различных индексов и шкал для характеристики тяжести состояния и качества жизни дерматологических больных. Это позволяет повысить точность клинических оценок и проанализировать эффективность терапии. Оценка качества жизни является общепринятым в международной практике, высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом оценки здоровья. В последние годы и в дерматологической практике большое значение придается качеству жизни пациентов, страдающих дерматомикозами. Пациенты с микозами часто страдают от низкой самооценки, испытывают трудности в социальных взаимодействиях, имеют серьезные психологические проблемы, что отражается на производительности труда, служебном продвижении [3].

Так как большая доля пациентов с микозами – лица трудоспособного возраста, адекватная терапия этого заболевания способствует социальной и трудовой адаптации.

Высокая заболеваемость и распространенность микозов, обусловленных не только дерматофитами, но нередко и смешанной флорой, развитие лекарственной устойчивости делают особенно актуальной проблему выбора антимикотических средств системного и наружного действия с учетом этиологии, клинической формы и распространенности микоза, чувствительности к нему возбудителя и наличия сопутствующих заболеваний [6].

Учитывая возможную продолжительность терапии микозов (например, при онихомикозе продолжительность терапии может составлять несколько месяцев), особое значение приобретает стоимость лечения и соотношение «затраты – эффективность». Рациональное использование антимикотической терапии с позиции как клинической, так и экономической эффективности может привести к существенной экономии средств, что особенно важно при ограниченных ресурсах отечественного здравоохранения. Поэтому поиск современных перспективных и недорогих препаратов для терапии больных с кожными заболеваниями является актуальным.

Тербинафин – фунгицидный противогрибковый препарат широкого спектра действия из класса аллиламинов, эффективный в отношении дерматофитов, дрожжей и плесеней [10, 13]. Хорошие микробиологические и фармакокинетические характеристики (самая высокая активность в отношении дерматофитов среди системных антимикотиков, фунгицидные концентрации препарата сохраняются в коже и ногтевых пластинах в течение 30 – 36 недель после окончания лечения) препарата Бинафин сочетаются с доступной стоимостью терапии дерматомикозов [1].

Цель работы – изучение клинической эффективности и переносимости препарата Бинафин (тербинафин компании Шрея Лайф Саенсиз Пвт.Лтд., Индия) при лечении дерматомикозов в амбулаторных условиях.

Материалы и методы исследований

В работу были включены 89 пациентов в возрасте от 18 до 67 лет с различными дерматомикозами. Характеристика пациентов с дерматомикозами представлена в табл. 1.

В зависимости от характера и выраженности дерматомикоза назначалась местная, системная или комбинированная терапия препаратом Бинафин. Таблетки Бинафин 250 мг назначались по 1 таблетке 1 раз в сутки. 1% крем Бинафин больные наносили на очищенные и сухие пораженные очаги и прилегающие участки кожи 1–2 раза в сутки, слегка втирая.

Выраженность кожной симптоматики оценивали с помощью определения общепринятого дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС).

Таблица 1

Характеристика пациентов с дерматомикозами

Дерматомикозы	Код по МКБ-10	Пациенты, чел.			Возраст пациентов, лет		
		n	м	ж	мин.	макс.	средний
Микоз стоп	B35.3	13	9	4	25	63	42,0 ± 3,5
Микоз ногтей	B35.1	23	10	13	29	66	50,8 ± 2,3
Микоз кистей	B35.2	6	3	3	24	64	40,5 ± 6,8
Микоз туловища	B35.4	9	4	5	23	64	41,7 ± 5,5
Эпидермофития паховая	B35.6	7	5	2	33	67	52,0 ± 4,3
Разноцветный лишай	B36.0	11	6	5	18	55	29,9 ± 3,0
Микоз стоп. Микоз ногтей	B35.3, B35.1	10	3	7	31	56	44,1 ± 2,3
Микоз стоп. Микоз туловища	B35.3, B35.4	5	3	2	22	65	46,2 ± 6,9
Микоз стоп. Эпидермофития паховая	B35.3, B35.6	5	3	2	20	51	41,0 ± 5,7
Итого по всем дерматомикозам		89	46	43	18	67	43,9 ± 1,4

Примечание: n – общее число пациентов, м – число мужчин, ж – число женщин.

ДИШС позволяет объективно количественно оценить выраженность патологического кожного процесса в баллах (максимум – 30 баллов). Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью русскоязычной версии специального дерматологического опросника Dermatology Life Quality Index (DLQI) – дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) 2 раза: до лечения и через 1 неделю после завершения противогрибковой терапии. Максимальный индекс равен 30 (наихудшее качество жизни) [3, 14].

Оценку переносимости оценивали по следующей шкале:

- отличная – отсутствие побочных эффектов;
- хорошая – легкие побочные эффекты, не требующие медицинского вмешательства;
- удовлетворительная – умеренные побочные эффекты, требующие назначения препарата для их устранения;
- плохая – выраженные побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика показателей эффективности лечения и сроки лечения дерматомикозов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателей ДИКЖ, ДИШС и сроки лечения дерматомикозов препаратом Бинафин (M±m).

Дерматомикозы	Длительность терапии до наступления полноценного результата, дней	ДИКЖ, балл		ДИШС, балл				
		до лечения	после лечения	до лечения	7-й день терапии	14-й день терапии	заключительный день терапии	заключительный день терапии при микозах ногтей
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Микоз стоп	15,2 ± 1,1	16,8 ± 0,8	1,2 ± 0,6**	8,7 ± 0,4	4,2 ± 0,7**	1,2 ± 0,7*	0,5 ± 0,4	
Микоз ногтей	57,3 ± 5,3	4,3 ± 1,0	1,4 ± 0,3*	2,7 ± 1,0	2,4 ± 0,9	1,4 ± 0,6	1,1 ± 0,6	0,3 ± 0,2
Микоз кистей	21,0 ± 5,1	15,0 ± 3,5	0,7 ± 0,4*	7,7 ± 1,0	3,2 ± 0,5*	0,7 ± 0,4*	0,0 ± 0,0	
Микоз туловища	20,6 ± 2,5	18,4 ± 2,8	1,3 ± 1,0**	10,1 ± 1,0	6,9 ± 1,0*	3,4 ± 1,2*	1,3 ± 0,9	

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Эпидермофития паховая	18,3 ± 2,5	10,6 ± 2,3	0,3 ± 0,3*	8,1 ± 0,6	4,7 ± 0,6*	1,0 ± 0,5*	0,1 ± 0,1	
Разноцветный лишай	24,0 ± 2,4	9,3 ± 1,5	1,0 ± 0,4**	2,8 ± 0,3	1,9 ± 0,3*	0,8 ± 0,3*	0,2 ± 0,1	
Микоз стоп. Микоз ногтей	94,0 ± 5,6	16,3 ± 2,6	1,8 ± 1,1**	11,1 ± 1,5	6,6 ± 1,4*	3,6 ± 1,0	1,3 ± 0,9	0,5 ± 0,3
Микоз стоп. Микоз туловища	18,8 ± 1,4	21,0 ± 0,5	0,0 ± 0,0**	12,8 ± 0,5	6,0 ± 1,6*	1,2 ± 0,8*	0,0 ± 0,0	
Микоз стоп. Эпидермофития паховая	16,6 ± 1,3	20,8 ± 1,0	0,0 ± 0,0**	11,2 ± 1,4	6,6 ± 1,0*	3,4 ± 0,5*	0,0 ± 0,0**	
Итого по всем дерматомикозам		12,6 ± 0,9	1,1 ± 0,2**	7,1 ± 0,5	4,2 ± 0,4*	1,8 ± 0,3**	0,7 ± 0,2*	

Примечание: чем меньше показатель, тем выше качество жизни
* – достоверность различий с предыдущей оценкой ($p < 0,05$)
** – достоверность различий с предыдущей оценкой ($p < 0,001$).

Клиническая эффективность препарата Бинафин у больных по окончании терапии отмечалась у всех больных различными дерматомикозами. За весь период наблюдения качество жизни значительно улучшилось у всех 89 пациентов ($p < 0,001$). Эффективность противогрибковой терапии подтверждается еженедельным достоверным снижением ДИШС.

Наибольшее влияние на качество жизни испытывали пациенты с сочетанной патологией микоза стоп и микоза туловища – ДИКЖ=21,0 ± 0,5 балл, что также подтверждается показателем ДИШС = 12,8 ± 0,5 баллов. В среднем за 18,8 ± 1,4 дней комбинированной терапии (таблетки и крем) все эти пациенты (5) достигли клинического излечения: ДИШС = 0 и ДИКЖ = 0 баллов ($p < 0,001$).

Сочетанная патология – микоз стоп и паховая эпидермофития также выраженно влияет на качество жизни пациентов: ДИКЖ = 20,8 ± 1,0 баллов, при этом ДИШС = 11,2 ± 1,4 баллов. В среднем через 16,6 ± 1,3 дней на комбинированной терапии все эти пациенты (5) достигли клинического излечения ($p < 0,001$).

Микоз туловища – как отдельная патология также значительно влияет на качество жизни пациентов: ДИКЖ = 18,4 ± 2,8 баллов. Показатель ДИШС при этом равен 10,1 ± 1,0 баллов. При лечении Бинафином в среднем через три недели (20,6 ± 2,5 дней) симптомы заболевания значительно уменьшились. ДИШС при этом достоверно снижался каждую неделю.

Наименее продолжительная противогрибковая терапия отмечалась у пациентов с микозом стоп – 15,2 ± 1,1 дней, наиболее продолжительная – 94,0 ± 5,6 дней – с сочетанием микоза стоп и микоза ногтей. Длительность лечения при сочетании микоза стоп и микоза ногтей (в среднем 3 месяца) обусловлена системной терапией микоза ногтей. Обращает на себя внимание, что микоз ногтей сам по себе – меньше всего из всех дерматомикозов влияет на качество жизни (4,3 ± 1,0 балла), а полноценный результат лечения при этом наблюдается в среднем только через 2 месяца терапии (57,3 ± 5,3 дней). Длительность терапии до наступления полноценного результата лечения микоза ногтей рук при этом составила в среднем 6 недель, а микоза ногтей ног – 8–12 недель. В зависимости от характера поражения ногтя, регресс подногтевого гиперкератоза, изменения цвета и формы ногтевых пластинок и других клинических проявлений отмечался через 6–12 недель терапии таблетированной формой препарата. Критерием эффективности лечения считалось исчезновение клинических проявлений онихомикоза и отрицательный результат микроскопического и/или культурального исследования чешуек с бывших очагов поражения ногтей.

Разноцветный лишай – самый «молодой» дерматомикоз (средний возраст пациентов – 29,9 ± 3,0 лет) – несколько больше оказывал влияние на качество жизни пациентов, чем микоз ногтей, а уровень ДИШС имел схожий уровень с микозом ногтей –

2,8 ± 0,3 балла. Через 3,5 недели применения препарат Бинафин в форме 1% крема показал достоверную эффективность, что отразилось и на изменении качества жизни пациентов ($p < 0,001$).

Так как большинство пациентов с дерматомикозами трудоспособного возраста, качество жизни является информативным показателем их социальной адаптации. За весь период наблюдения качество жизни пациентов достоверно ($p < 0,001$) улучшилось у всех пациентов в среднем в 11,8 раза (табл. 2).

Переносимость препарата Бинафин при лечении дерматомикозов была признана отличной у 80 (89,9%) больных, хорошей – у 7 (7,9%) пациентов (табл. 3).

Таблица 3

Оценка переносимости проведенной противогрибковой терапии

Оценка	Переносимость, n (%)
Отличная	80 (89,9 ± 3,2%)
Хорошая	7 (7,9 ± 2,9%)
Удовлетворительная	2 (2,2 ± 1,6%)
Неудовлетворительная	-

Из побочных реакций отмечались: на прием препарата в форме таблеток – тошнота (3,4 ± 1,9%), чувство переполнения желудка (2,2 ± 1,6%), общая слабость (1,1 ± 1,1%), сонливость (1,1 ± 1,1%); при применении препарата в форме крема – в месте нанесения отмечалось покраснение (4,5 ± 2,2%). Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было. Никто из пациентов не отказался от приема препарата до завершения исследования, что может свидетельствовать о безопасности препарата.

Выводы

1. Клиническая эффективность препарата Бинафин у больных, находившихся на амбулаторном лечении в различных ЛПУ России по поводу различных дерматомикозов, по окончании терапии отмечалась у всех пациентов. За весь период наблюдения качество жизни значительно улучшилось у всех пациентов.

2. Противогрибковый препарат Бинафин хорошо переносился больными. Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было.

3. Высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость длительного курса приема препарата и значительное улучшение качества жизни больных, после проведенной антимикотической терапии, позволяют рекомендовать Бинафин как противогрибковый препарат для терапии различных дерматомикозов.

Список литературы

1. Баткаев Э.А., Верхогляд И.В. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения антимикотиков группы тербинафина // Лечащий врач, 2008. – № 5. – С.80–81.

2. Белоусова Т.А. Онихомикозы: особенности современного течения и рациональные терапевтические решения // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. №19. – С. 1383–1388.

3. Кочергин Н.Г. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С.11–15.

4. Наружная терапия микозов стоп. Пособие для врачей. (Под редакцией Ю.В. Сергеева). М.: Национальная академия микологии. – 2005. – 20 с.

5. Потекаев Н.Н. Онихомикоз. – М., 2009. – 92 с.

6. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук. для практикующих врачей / А.А. Кубанова, В.И. Кисина, Л.А. Блатун, А.М. Вавилов и др.; под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. – М.: Литтерра, 2005. – 882 с.

7. Сергеев А.Ю. Современные методы лечения онихомикозов // Consilium medicum. – 2001. – Т.3. № 4. – С. 1–4.

8. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. и др. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002, № 3. – С. 31–35.

9. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю., Лещенко В.М. Современная программа борьбы с дерматомикозами в России // Успехи медицинской микологии. – М.: 2003. – Т.2. – С. 160–162.

10. Степанова Ж.В. Онихомикоз // Русский Медицинский Журнал, 1999. – Т.7. № 14. – С. 648–651.

11. Anane S., Chtourou O. et al. Onychomycoses chez les sujets ages // Annales de dermatologie et de venerologie. – 2007. – Vol. 134, № 10. – P. 743–747.

12. Baran R., Onychomycosis:the current approach to diagnosis and therapy. London: Malden MA:1999.

13. De Backer M., De Keyser P., De Vroey C. et al. A 12-week treatment for dematophyte toe Onychomycosis: terbinafine 250 mg/day vs. itraconazole 200 mg/day – a double-blind comparative trial. Br Dermatol. 1996; 134 (46): 16–17.

14. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Dermatology. 1994. № 19. P. 210–216.

15. Scrivener J. Onychomycoses: epidemiologie et Clinique // Revue francophone des laboratoires. – 2011. – Vol. 41, № 432. – P. 35–41.

References

1. Batkaev Je.A., Verhogljad I.V. Sravnitel'naja farmakojekonomicheskaja ocenka primenenija antimikotikov gruppy terbinafina [Comparative pharmacoeconomic evaluation of the use of antimycotics terbinafine group] // Physician, 2008. no. 5. pp. 80–81.

2. Belousova T.A. Onihomikozy: osobennosti sovremennogo techenija i racional'nye terapevticheskie reshenija [Onychomycosis: current features of modern and rational therapeutic decisions] // Russian Journal of Medicine. 2007. V.15, no. 19. pp. 1383–1388.

3. Kochergin N.G. Dermatologicheskoe kachestvo zhizni kak psihosomaticheskij simptom dermatoza [Dermatology quality of life as a psychosomatic symptom dermatosis] // Rus. journal Skin and Venereal Diseases. 2006. no. 4. pp. 11–15.

4. Naruzhnaja terapija mikozov stop. Posobie dlja vrachej [Outdoor therapy of foot mycoses. Manual for physicians. (Edited by Sergeev Yu)]. M.: National Academy of Mycology. – 2005. 20 p.

5. Potekaev N.N. Onihomikoz [Onychomycosis]. – M., 2009. 92 p.

6. Racional'naja farmakoterapija zabolevanij kozhi i infekcij, peredavaemyh polovym putem: Ruk. dlja praktikujushhih vrachej [Rational pharmacotherapy skin diseases and sexually transmitted infections by: Rook. for practitioners] / Kubanova A.A., Kisina V.I., Blatun L.A., Vavilov A.M. et al..; Edited by Kubanova A, Kisina V. – M. Litterra, 2005. 882 p.

7. Sergeev A.Ju. Sovremennye metody lechenija onihomikozov [Modern methods of treatment of onychomycosis] // Consilium medicum. 2001. V. 3, no. 4. – pp. 1–4.

8. Sergeev A.Ju., Ivanov O.L., Sergeev Ju.V., i dr. Issledovanie sovremennoj jepidemiologii onihomikoza [The study of modern epidemiology onychomycosis] // Journal of Dermatology and Venereology. 2002, no.3. pp. 31–35.

9. Sergeev Ju.V., Sergeev A.Ju., Leshhenko V.M. Sovremennaja programma bor'by s dermatomikozami v Rossii [Modern control program dermatomycoses in Russia] // Advances in medical mycology. – M.: 2003. V. 2. – pp. 160–162.

10. Stepanova Zh.V. Onihomikoz [Onychomycosis] // Russian Journal of Medicine, 1999. V. 7, no. 14. – pp. 648–651.

11. Anane S., Chtourou O., et al. Onychomycoses chez les sujets ages // Annales de dermatologie et de venerologie. – 2007. Vol. 134, no. 10. pp. 743–747.

12. Baran R., Onychomycosis:the current approach to diagnosis and therapy. London: Malden MA:1999.

13. De Backer M., De Keyser P., De Vroey C. et al. A 12-week treatment for dematophyte toe Onychomycosis: terbinafine 250 mg/day vs. itraconazole 200 mg/day – a double-blind comparative trial. Br Dermatol. 1996; 134 (46): 16–17.

14. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Dermatology. 1994. no. 19. pp. 210–216.

15. Scrivener J. Onychomycoses: epidemiologie et Clinique // Revue francophone des laboratoires. 2011. Vol. 41, no. 432. pp. 35–41.

Рецензенты:

Катханова О.А., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Пономарева А.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 616-036.865 (470.46)

СТРУКТУРА ИНВАЛИДНОСТИ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2011–2013 ГГ.

[1,2]Ларина Н.Н., [2]Стародубова Е.Б., [1]Левитан Б.Н.

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России», Астрахань, e-mail: gbmse30@yandex.ru;

[2]ФКУ «ГБ МСЭ по Астраханской области» Минтруда России, Астрахань

В данной статье проведен анализ показателей инвалидности взрослого и детского населения в Астраханской области в разрезе трех лет. Отмечено снижение числа освидетельствований, снижение числа признанных инвалидами повторно среди взрослого и детского населения Астраханской области. Стабильно высок показатель инвалидности среди лиц пенсионного возраста. Вырос показатель первичной детской инвалидности. В 2012–2013 гг. в структуре первичной инвалидности среди взрослого населения преобладают инвалиды третьей группы, далее следуют инвалиды второй группы, третье ранговое место занимают инвалиды первой группы. Анализ инвалидности среди детского населения показал, что в долевом отношении наиболее часто категория «ребенок-инвалид» определяется в возрастной группе до 3 лет. В 2013 году в структуре первичной инвалидности среди взрослого населения на первое место вышли злокачественные новообразования, на второе место – заболевания системы кровообращения. Ведущее место в формировании инвалидности у детей приходится на болезни нервной системы, на втором месте – врожденные аномалии, на третьем месте – психические расстройства.

Ключевые слова: Астраханская область, медико-социальная экспертиза, инвалид, инвалидность, ребенок-инвалид

STRUCTURE OF DISABILITY IN ASTRAKHAN REGION IN 2012–2013

[1,2]Larina N.N., [2]Starodubova E.B., [1]Levitan B.N.

[1]Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, e-mail: gbmse30@yandex.ru;

[2]FGI «CB MSE on the Astrakhan region» of Mintrud of Russia, Astrakhan

This article analyzes the indicators of disability in the Astrakhan region for 3 years. Decrease in the number of medical examinations, lowering the number of re-recognized as disabled adults and children of the Astrakhan region were observed. Indicator of disability is consistently high among of pensioners. Indicator of primary children's disability increased. In the 2012–2013 in the structure of the primary disability in the adult population is dominated by people with disabilities of the third group, followed by the second group of people with disabilities, and the third-place ranking is occupied by invalids of the first group. Analysis of disability among children showed that a share of the most common category of «child with a disability» is defined in the age group of up to 3 years. Malignant neoplasms came in first place in the structure of the primary disability among adults in 2013, second place – Diseases of the circulatory system. Leading position in the formation of disability in children accounts for diseases of nervous system, in second place – congenital anomalies, in third place – mental disorders.

Keywords: Astrakhan region, disability examination, a disabled person, disability, a child-disabled

В Российской Федерации в настоящее время насчитывается порядка 13 млн инвалидов, что составляет около 8,8% населения страны [2, 3].

Анализ показателей инвалидности играет большую роль в четком понимании проблем маломобильных групп граждан, позволяет глубже проанализировать эффективность реабилитационных мероприятий для данной группы людей, а также прогнозировать объемы медицинской помощи в регионе [1, 6]. Решение проблем инвалидов позволит шире интегрировать их в общество путем компенсации утраченных функций организма [4, 5].

Структура ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Астраханской области» Минтруда России (далее Учреждение) представлена двумя экспертными составами и десятью бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ). Среди бюро МСЭ – 2 бюро общего профиля, 3 бюро смешанного профиля и 5 бюро специализированного профиля: педиатрическое, психиатрическое, офтальмологическое, фтизиатрическое, онкологическое.

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа показателей первичной и повторной инвалидности взрослого и детского населения Астраханской области, определение основных причин инвалидизации отдельных групп населения, региональных особенностей и динамики первичной инвалидности.

Материалы и методы исследований

Использованы данные годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 7 – собес, 7 – Д (собес) и аналитических сборников ФГБУ ФБ МСЭ.

Результаты исследования и их обсуждение

Ежегодно нашим Учреждением признается инвалидами около 20,0 тыс. человек, из них чуть менее 5 тыс. – впервые и

около 13 тыс. – повторно. Сводные данные о результатах освидетельствований жителей Астраханской области в Главном бюро МСЭ за 2011–2013 годы представлены в табл.1.

Общее число освидетельствованных в 2013 году снизилось в сравнении с 2012 годом на 3,9%, в сравнении с 2012 годом – на 9,1%. Число признанных инвалидами также снизилось в сравнении с 2012 годом на 4%,

Таблица 1

Результаты освидетельствований граждан в Главном бюро МСЭ за 2011 – 2013 гг. (Абс. числа)

Наименование показателя	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Всего освидетельствовано (чел.)	22562	21351	20519
всего признано инвалидами	19564	18428	17688
1) В т.ч. граждан 18 лет и старше	19076	18157	17342
Из них: А) первично	5669	5589	5281
Признано инвалидами	4955	4914	4602
В т.ч. городских жителей	3120	3127	2983
Сельских жителей	1835	1787	1619
Б) повторно	13407	12568	12061
Признано инвалидами	11462	10712	10233
В т.ч. городских жителей	7486	6886	6676
Сельских жителей	3976	3826	3557
В) освидетельствовано для определения процентов утраты профессиональной трудоспособности	469	486	456
2) В т.ч. детей до 18 лет	3486	3194	3177
Из них: А) первично	680	702	751
Признано инвалидами	590	605	671
В т.ч. городских жителей	382	360	398
Сельских жителей	208	245	273
Б) повторно	2806	2492	2426
Признано инвалидами	2557	2197	2182
В т.ч. городских жителей	1686	1441	1337
Сельских жителей	871	756	845

с 2011 годом – на 9,6%. Число первично признанных инвалидами граждан старше 18-ти лет в сравнении с 2012 годом уменьшилось на 6,3%, в сравнении с 2011 годом на 7,1%. Число первично признанных инвалидами детей до 18-ти лет в сравнении с 2012 годом увеличилось на 10,9%, а в сравнении с 2011 годом – на 13,7%. Число повторно признанных инвалидами среди взрослых уменьшилось (на 4,5% в сравнении с 2012 годом, на 10,7% в сравнении с 2011 годом), а среди детей уменьшилось в сравнении с 2012 годом на 0,7%, в сравнении с 2011 годом – на 14,7%.

За последние 3 года отмечается тенденция снижения числа признанных инвалидами за счет повторно признанных инвалидами, как граждан старше 18-ти лет, так и детей до 18-ти лет. Это объясняется применением новой редакции п. 13 Правил признания лица инвалидом, на основании которых инвалидность устанавливается без указания срока переосвидетельствования, а детям-инвалидам сроком до 18-ти лет.

Показатели, отражающие частоту первичной инвалидности среди населения Астраханской области в 2011–2013 годах, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели уровня первичной инвалидности населенияАстраханской области за 2011 – 2013 гг. (показатель на 10 тыс. населения)

Уровень первичной инвалидности на 10 тыс. населения соответствующего возраста	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Взрослое население	61,2	60,5	56,9
Трудоспособное население	42,7	41,5	36,0
В том числе: Население молодого возраста (от 18 лет до 44 лет)	22,2	22,5	18,1
Население среднего возраста (45–54 лет жен., 45–59 лет муж.)	88,9	85,3	77,7
Население пенсионного возраста	112,9	112,3	112,2
Детское население	29,6	29,9	32,7

Отмечается снижение показателя первичной инвалидности среди взрослого населения Астраханской области на 5,9% по сравнению с 2012 годом и на 7% по сравнению с 2011 годом. Аналогичная тенденция сохраняется и среди трудоспособного населения. Показатель первичной инвалидности среди лиц пенсионного возраста остается стабильно высоким на протяжении ряда лет и варьирует от 112,9 в 2011 году; 112,3 в 2012 году; до 112,2 в 2013 году. Показатель первичной инвалидности среди детского населения, наоборот, имеет тенденцию к росту с 29,6 в 2011 году до 32,7 в 2013 году, причем темп роста составил 10,5% по сравнению с 2011 годом и 9,4% по сравнению с 2012 годом.

Анализ инвалидности среди детского населения Астраханской области показал, что в долевом отношении наиболее часто категория «ребенок-инвалид» определяется в возрастной группе до 3 лет – 47,2%, в 2012 году – 46,3%, в 2011 году – 48,1%. Далее по частоте определения категории «ребенок-инвалид» следует возрастная группа от 4 до 7 лет – 22,7%, в 2012 году – 25,5%, на третьем месте находится возрастная группа от 8 до 14 лет – 21,3%, в 2012 году – 21,0%, на четвертом месте возрастная группа 15 лет и старше – 8,8%, в 2012 году – 7,3%. Однако в 2011 году на втором месте находилась возрастная группа 8–14 лет – 22,5%, на третьем месте была возрастная группа 4–7 лет – 18,8%, на четвертом месте – возрастная группа 15 лет и старше – 10,5%.

Анализ заболеваний, приведших к первичному выходу на инвалидность среди взрослого населения Астраханской области, свидетельствует о том, что на протяжении ряда лет, в том числе в период 2010 – 2012 гг. первое ранговое место в нозологической структуре занимали болезни системы кровообращения, второе ранговое место – злокачественные новообразования, третье – болезни костно-мышечной системы. В 2011 г. и последующие два года на четвертое ранговое место вышел туберкулез, пятое место в 2011 году занимали последствия травм, отравлений и других воздействий, в 2012 – 2013 гг. – психические расстройства и расстройства поведения. В 2013 году впервые за весь период наблюдения на первое ранговое место среди заболеваний, приведших к первичной инвалидности взрослого населения области, вышли злокачественные новообразования, а заболевания системы кровообращения заняли вторую позицию.

Проведенный анализ заболеваний, обусловивших первичную инвалидность детского населения Астраханской области, свидетельствует о том, что на протяжении последних лет ведущее значение в формировании инвалидности у детей имели врожденные аномалии развития, из них преобладали аномалии системы кровообращения, второе место занимали болезни нервной системы, третье – психические расстройства,четвертое место занимали болезни эндокринной системы. В 2013 году ведущее значение в формировании инвалидности у детей в возрасте до 18 лет приходится на болезни нервной системы (интенсивный показатель – 7,8), на втором месте – врожденные аномалии (интенсивный показатель – 7,3), на третьем месте – психические расстройства (интенсивный показатель – 3,3), на четвертом – болезни эндокринной системы (интенсивный показатель – 3,2), на пятом месте – новообразования (интенсивный показатель – 1,4).

Заключение

Изучение структуры и динамики инвалидности среди детского и взрослого населения Астраханской области имеет большое значение для разработки комплексного подхода по профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразований, болезней костно-мышечной и нервной систем, а также подтверждает необходимость внедрения территориальных программ ранней диагностики и лечения этих групп заболеваний, что будет способствовать снижению смертности и тяжести инвалидности, а также улучшение качества жизни данной группы населения.

Список литературы

1. Дымочка М.А., Талалаева Н.Д. Результаты реабилитационной деятельности учреждений МСЭ за период 2010–2012 гг. Среди инвалидов из числа взрослого населения // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2013. – № 3. – С. 8–15.

2. Основные показатели первичной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации в 2012 году: статистический сборник. – М.: ФБ МСЭ, 2013. – 219 с.

3. Основные показатели первичной инвалидности детского населения в Российской Федерации в 2012 году: статистический сборник. – М.: ФБ МСЭ, 2013. – 360 с.

4. Пузин С.Н., Андреева О.С., Сырников И.К. Основы медико-социальной реабилитации инвалидов. – М., 2003. – 320 с.

5. Трифонова Н.Ю. Социально-гигиенические аспекты инвалидности взрослого населения и пути совершенствования мер реабилитации инвалидов // Проблемы управления здравоохранением. – 2008. – № 2. – С. 34–38.

6. Щепин О.П., Овчаров В.К., Стародубов В.И., Денисов И.Н., Михайлова Ю.В., Шейман И.М. и др. Основные направления государственного регулирования развития здравоохранения Российской Федерации на 2000–2010 гг. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2000. – №3. – С. 3–11.

References

1. Dymochka M.A., Talalaeva N.D. Rezul'taty reabilitacionnoj dejatel'nosti uchrezhdenij MSJe za period 2010-2012 gg. sredi invalidov iz chisla vzroslogo naselenija // Mediko-social'nye problemy invalidnosti. 2013, no. 3, pp. 8–15.

2. Osnovnye pokazateli pervichnoj invalidnosti vzroslogo naselenija v Rossijskoj Federacii v 2012 godu / Statisticheskij sbornik. M.: FB MSJe, 2013, 219 p.

3. Osnovnyepokazatelipervichnojinvalidnosti detskogo naselenija v Rossijskoj Federacii v 2012 godu / Statisticheskij sbornik. M.: FB MSJe, 2013, 360p.

4. Puzin S.N., Andreeva O.S., Syrnikov I.K. Osnovy mediko-social'noj reabilitacii invalidov / M., 2003, 320 p.

5.Trifonova N.Yu. Sotsialno-gigiyenicheskiye aspekty invalidnosti vzroslogo naseleniya I puti sovershenstvovaniya mer reabilitacii invalidov // Problemy upravleniya zdravookhraneniyem. 2008, no. 2, pp. 34–38.

6. Shchepin O.P., Ovcharov V.K., Starodubov V.I., Denisov I.N., Mikhaylova Yu.V., Sheyman I.M. idr. Osnovnyye napravleniya gosudarstvennogo regulirovaniya razvitiya zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii na 2000-2010 gg. // Problemy sotsialnoy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2000, no. 3, pp. 3–11.

Рецензенты:

Попов Е.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань;

Сердюков А.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 14.08.2014.

УДК 616.716-073.756.8-089

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РЕШЕТЧАТОГО ЛАБИРИНТА В КРАНИОЛОГИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Мареев О.В., Николенко В.Н., Мареев Г.О., Алешкина О.Ю., Маркеева М.В., Кучмин В.Н., Яковлев Н.М., Гейвондян М.Э., Квятковская С.Д.

ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: mmarina-2011@mail.ru

Изучена взаимосвязь размеров структур решетчатой кости с полом, формами свода и основания черепа, формой лицевого черепа; при статистической обработке материала определены достоверные различия величин изучаемых образований; проведен сравнительный анализ полученных данных при проведении стандартной и виртуальной краниометрии. Методом краниометрии получены линейные широтные, высотные, длиннотные размеры решетчатых лабиринтов и решетчатой пластинки решетчатой кости, их средние значения. Компьютерная краниометрия проведена по разработанной нами компьютерной программе, основанной на совместном применении компьютерной томографии и стереотопометрии. Выявлены зависимости размеров структур решетчатой кости от пола, формы основания и лицевого черепа. По форме мозгового черепа во всех группах черепов по изучаемым образованиям зависимости не получено. Сравнительный анализ результатов при стандартной и виртуальной краниометрии выявил различия по всем признакам, разница их значений составляет десятые доли миллиметра. Компьютерная краниометрия позволяет проводить прижизненные стандартизированные исследования с высокой точностью и использовать их в практической медицине.

Ключевые слова: краниометрия, решетчатый лабиринт, эндоскопическая ринохирургия

COMPUTER VISUALIZING OF ETHMOIDAL LABYRINTH IN TERMS OF CRANIOMETRY AND POSSIBILITY OF ITS USAGE IN PRACTICE

Mareev O.V., Nikolenko V.N., Mareev G.O., Aleshkina O.U., Markeeva M.V., Kuchmin V.N., Yakovlev N.M., Geyvondyan M.E., Kvjatkovskaya S.D.

State Educational Institution of Higher Professional Education «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of Russian Health Service», Saratov, e-mail: mmarina-2011@mail.ru

The dependence of sizes of ethmoid bone structures with sex, the cranium base shape, the cranium vault shape and the form of facial cranium is studied. The significant difference of dimensions of studied formations is determined during statistical analysis of the species. Comparative analysis of obtained data during standard and virtual craniometry is done. By craniometry, linear, altitude and longueur dimensions of ethmoidal labyrinth and sieve plate and their mean observation are obtained. Computer craniometry is performed according to the computer program worked out by our group. This program is based on application of both CT and stereotopometry. The dependence of sizes of ethmoid bone structures with sex, the cranium base shape and facial cranium is studied. According to the form of cerebral cranium the dependence is not detected in all groups of cranium species. Comparative analysis of obtained data during standard and virtual craniometry detects insignificant differences in all traits, the difference is tenths of millimeter. Computer craniometry allows performing intravital standardized investigations with high accuracy and using them in practice.

Keywords: craniometry, ethmoidal labyrinth, endoscopic rhinosurgery

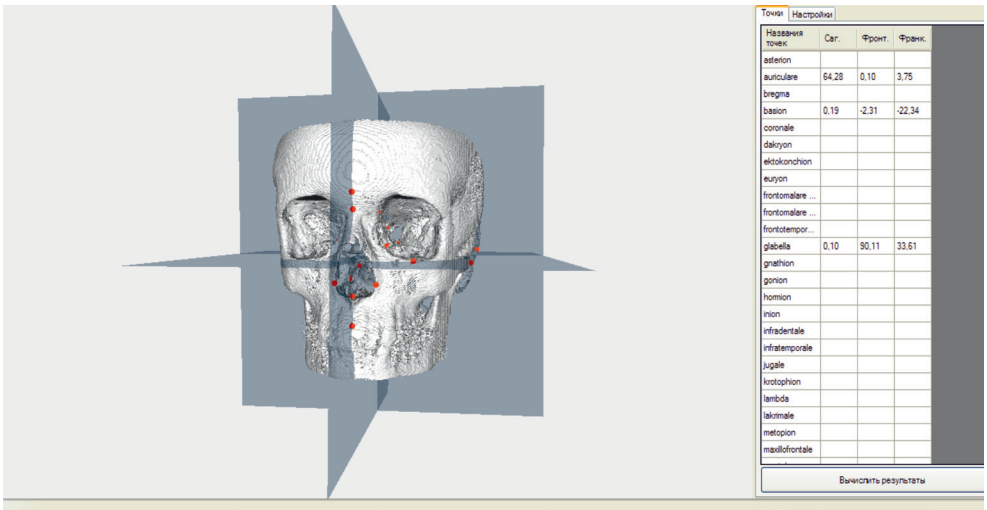
Внедрение в клиническую практику новых хирургических технологий, в первую очередь, эндоназальной эндоскопической техники, резко повысило требования к детальному изучению топографических взаимоотношений анатомических структур околоносовых пазух и полости носа в предоперационном периоде [2]. За последнее время хроническому воспалению в пазухах решетчатой кости отводится совершенно особое место, как основному звену в возникновении и развитии параназальных синуситов у взрослых [5]. В стандартной краниологии нет полных краниометрических данных о всех структурах полости носа и решетчатой кости, включая те, которые необходимы в ринохирургии [6], стандартное КТ-исследование не всегда позволяет в достаточно полной мере охарактеризовать весьма опасные при эндоназальных вмешательствах варианты и аномалии анатомического строения околоносовых пазух и смежных с ними структур [2, 3]. В связи с этим, диагностика и лечение этмоидитов является актуальной проблемой современной оториноларингологии и приводит к необходимости разработки и внедрения достоверных, высокоэффективных, экономически доступных и в то же время неинвазивных методов и средств диагностики синуситов [4].

Цель исследования

Изучить взаимосвязь структур решетчатой кости с полом, формами мозгового, лицевого черепа и формой основания черепа; сравнить достоверность полученных данных при стандартной и виртуальной краниометрии.

Материалы и методы исследований

Материалом исследования послужили 36 черепов взрослых людей зрелого возраста (18–65 лет) европеоидной расы с различными типами черепа из краниологической коллекции кафедры анатомии человека Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, а также 36 компьютерных рентгеновских томограмм (КТ) черепов живых людей тех же возрастных групп, 10 КТ изучаемых черепов из краниологической коллекции. В связи с тем, что статистическая обработка полученных данных размеров решетчатых лабиринтов показала отсутствие статистически значимых различий их средних значений при сравнении соседних возрастных групп, черепа взрослых людей были сгруппированы в 2 группы: 1 – мужские, 2 – женские без учета возраста. Методом краниометрии изучены линейные параметры решетчатых лабиринтов: длина – определялась длина средних носовых раковин по месту прикрепления; высота – расстояние от переднего и заднего краев решетчатой пластинки до середины средней носовой раковины; ширина – расстояние от наиболее выступающей точки глазничной пластинки решетчатой кости до медиального края средней носовой раковины; длина решетчатой пластинки – расстояние от двух точек, расположенных по срединной линии; ширина решетчатой пластинки – расстояния между боковыми краями на уровне передней, средней и задней ее трети; продольный диаметр мозгового черепа – расстояние между глабелла-опистокранионом (g-op); поперечный диаметр мозгового черепа – расстояние между эурионами (eu-eu); длина основания черепа – расстояние между назион-базионом (n-ba); ширина основания черепа – расстояние между аурикулярными точками (au-au); верхняя высота лица – расстояние между назион-альвеолярной точкой (n-al); ширина лица – расстояние между зигионами (zy-zy). Согласно классификации R. Martin (1928) [1], по величине черепного указателя (процентное отношение поперечного диаметра к продольному диаметру черепа) выделены следующие формы мозгового черепа: долихокранные – указатель < 74,9%, мезокранные – указатель 75,0–79,9%, брахикранные – указатель 80,0% и выше; по величине базилярного указателя (процентное отношение ширины к длине основания) выделены 3 формы основания черепа : долихобазилярные – указатель < 89,0%, мезобазилярные – указатель 89,0–98,0%, брахибазилярные – указатель 99,0% и выше; по величине верхнелицевого указателя (процентное отношение высоты лица к его ширине) выделены следующие формы лицевого черепа: эйрипрозопические – указатель < 49,5%, мезопрозопические – 49,5–54,9%, лептопрозопические – указатель > 55,0%. Те же линейные параметры измерены на КТ черепов живых людей и КТ нативных препаратов черепов. Нами разработана компьютерная программа, основанная на совместном использовании методов медицинской визуализации (компьютерной томографии), а также методик краниометрии (с помощью стереотопобазиометра), в которой выполнено объемное выделение решетчатых лабиринтов и каждой клетки в отдельности в 3D-проекции, измерены линейные расстояния между указанными краниометрическими точками (рисунок). По изучаемым указателям также выделены формы свода, основания черепа и лицевого черепа.



Виртуальная краниометрия

Результаты исследования и их обсуждение

В зависимости от пола выявлены достоверные различия в размерах решетчатых лабиринтов и длины решетчатой пластинки решетчатой кости. У мужчин высота решетчатого лабиринта справа варьирует в пределах 19–33 мм, в среднем составляет 25,7 ± 0,6 мм ($p < 0,05$), у женщин в пределах 21–34 мм, среднее значение 28,5 ± 1,3 мм ($p < 0,05$) и одинаково вариабельна в обеих группах (Cv = 42,4, 38,2%). Ширина решетчатого лабиринта справа у мужчин колеблется в пределах 12–16 мм, в среднем 13,5 ± 0,2 мм ($p < 0,05$), у женщин в пределах 10–15 мм, в среднем составляет 12,3 ± 0,5 мм ($p < 0,05$) и наиболее изменчива (Cv = 25,0, 33,3%). Ширина решетчатого лабиринта слева у мужчин составляет в среднем 13,1 ± 0,3 мм ($p < 0,05$), колеблется в пределах 9–16 мм и наибо-

лее изменчива, чем у женщин (Cv = 43,8, 31,0 %). У женщин ширина решетчатого лабиринта слева колеблется в пределах 10–14,5 мм, в среднем составляет 11,8 ± 0,4 мм (p < 0,05). Высота решетчатого лабиринта слева у мужчин составляет от 19 до 35 мм, в среднем 25,6 ± 0,7 мм, у женщин этот признак в пределах 21–34 мм, в среднем 28,2 ± 1,4 мм, но статистически это различие недостоверно (p > 0,05). Длина решетчатого лабиринта справа у мужчин варьирует от 31 до 47 мм, в среднем составляет 40,3 ± 0,8 мм, слева 31–48 мм, в среднем 40,3 ± 0,8 мм. У женщин длина решетчатого лабиринта справа от 40 до 49 мм, в среднем 42,7 ± 0,9 мм, слева 38–48 мм, в среднем 41,9 ± 0,9 мм, но статистически эти различия недостоверны (p > 0,05). Длина решетчатой пластинки у мужчин 17–29 мм, в среднем 23,6 ± 0,5 мм (p < 0,05), у женщин этот же признак в пределах 24–27 мм, в среднем составляет 25,3 ± 0,3 мм (p < 0,05). Изменчивость длины решетчатой пластинки превалирует у мужчин по сравнению с женщинами (Cv = 41,4, 11,1 %). При сравнении широтных, длиннотных и высотных размеров решетчатых лабиринтов в обеих половых группах значимых различий справа и слева не выявлено.

По форме мозгового черепа во всех группах достоверных различий по всем изучаемым признакам не получено.

В зависимости от формы основания черепа выявлены достоверные различия в группе долихобазилярных и мезобазилярных черепов по следующим признакам: ширина решетчатого лабиринта справа, передний и задний размеры решетчатой пластинки, длина средней носовой раковины справа и слева (длина решетчатых лабиринтов). По ширине решетчатого лабиринта справа в группе мезобазилярных черепов (A = 13,4–16,0) средние значения 13,0 ± 0,2 мм (p < 0,05), что на 2,0 мм больше, чем в группе долихобазилярных черепов (A = 10,0–12,0), где среднее 11,0 ± 0,6 мм (p < 0,05) и одинаково вариабельны в обеих группах (Cv = 16,3, 16,7 %). Ширина решетчатого лабиринта слева у мезобазилярных черепов (A = 9,0–16,0) составляет 12,6 ± 0,3 мм, у долихобазилярных (A = 12,0–14,0) среднее значение 13,0 ± 0,6 мм, но статистически это различие недостоверно (p > 0,05). В группе мезобазилярных черепов передний размер решетчатой пластинки (A = 5,0–10,0) в среднем составляет 7,6 ± 0,2 мм (p < 0,05), задний размер (A = 10,0–22,0) в среднем 15,2 ± 0,5 мм (p < 0,05), что на 5,4 мм меньше и на 3,7 мм больше соответственно, чем в группе долихобазилярных черепов (A = 9,0–17,0 и A = 11,5–14,0), средние значения у которых составляют 13,0 ± 2,3 мм (p < 0,05) и 11,5 ± 1,4 мм (p < 0,05); обе группы одинаково высоко вариабельны по переднему размеру решетчатой пластинки (Cv = 50,0, 47,0 %), наиболее изменчива по заднему размеру пластинки группа мезобазилярных черепов (Cv = 54,5, 17,9 %). Среднее значение длины средней носовой раковины слева в группе мезобазилярных черепов (A = 31–47) составляет 40,2 ± 0,6 мм (p < 0,05), справа (A = 31–47) среднее 40,4 ± 0,6 мм (p < 0,05), что на 7,8 и 7,6 мм меньше, чем в группе долихобазилярных черепов, где среднее значение длины средней носовой раковины слева (A = 48–48) составляет 48,0 мм, справа (A = 47–49) среднее 48,0 ± 0,5 мм. В группе мезобазилярных черепов превалирует изменчивость в размерах средней носовой раковины слева (Cv = 99,7, 0 %) и справа (Cv = 99,7, 4 %). При сравнении полученных значений длины средней носовой раковины справа и слева в каждой изучаемой группе черепов различия отсутствуют. В группе брахибазилярных и долихобазилярных черепов выявлены достоверные различия по размеру переднего края решетчатой пластинки. Среднее значение в группе долихобазилярных черепов (A = 9,0–17,0) составляет 13,0 ± 2,3 мм (p < 0,05), что на 6,5 мм больше, чем в группе брахибазилярных черепов (A = 6,0–7,0) среднее 6,5 ± 0,3 мм (p < 0,05) и наиболее изменчиво (Cv = 47,0, 14,3 %). В этой же группе черепов выявлены достоверные различия и в длине носовых раковин. У долихобазилярных длина средней носовой раковины слева (A = 48,0–48,0) в среднем 48,0 мм (p < 0,05), справа (A = 47,0–49,0) составляет 48 ± 0,5 мм (p < 0,05), у брахибазилярных тот же признак слева (A = 37,0–39,0) в среднем 38,0 ± 0,6 мм (p < 0,05), справа (A = 38,0–39,0) среднее 38,5 ± 0,3 мм (p < 0,05). У долихобазилярных средние носовые раковины длиннее на 10 мм, вариабельность незначительная в обеих группах слева (Cv = 0, 5,1 %) и справа (Cv = 4, 2,6 %). Среднее значение длины нижней носовой раковины справа у долихобазилярных черепов (A = 43,0–45,0) составляет 44,0 ± 0,6 мм (p < 0,05), что на 2,4 мм длиннее, чем у брахибазилярных (A = 41–42,5), где среднее значение 41,6 ± 0,4 мм (p < 0,05), отмечается одинаково слабая вариация признака (Cv = 4,4, 3,5 %). Длина нижней носовой раковины слева в группе долихобазилярных черепов (A = 45,0–46,0) в среднем составляет 45,5 ± 0,3 мм, что на 2,0 мм длиннее, чем в

группе брахикранных (А = 42,0–45,0), где среднее 43,5 ± 0,9мм, но статистически это различие недостоверно (p > 0,05). Значимых различий при сравнении размеров носовых раковин справа и слева в изучаемых группах также не получено. В группе брахибазилярных и мезобазилярных черепов достоверных различий в размерах решетчатых лабиринтов, решетчатой пластинки и носовых раковин не выявлено.

У лептопрозопических и мезопрозопических черепов имеются достоверные различия в размерах переднего края решетчатой пластинки и ее толщине. У лептопрозопов передний размер варьирует от 6,5 до 17 мм, в среднем 9,6 ± 1,6 мм (p < 0,05), что на 1,9 мм больше, чем в группе мезопрозопов, где средняя величина 7,7 ± 0,2 мм (p < 0,05), размеры колеблются от 5,0 до 10,0 мм. В обеих группах изменчивость признака одинакова (Cy = 61,8, 50 %). Толщина решетчатой пластинки в группе лептопрозопических черепов 1,0 мм, в группе мезопрозопических в среднем составляет 1,4 мм ± 0,1 мм (p < 0,05), что на 0,4 мм больше и наиболее изменчива (Cy = 0, 50 %). В группе мезопрозопических и эйрипрозопических черепов имеются достоверные различия в ширине решетчатого лабиринта справа и длине средней носовой раковины справа. Ширина решетчатого лабиринта в группе эйрипрозопических колеблется 11,0–12,0 мм, в среднем составляет 11,7 ± 0,2 мм (p < 0,05), на 1,8 мм меньше, чем в группе мезопрозопических черепов, где размеры от 12,0 до 16,0 мм (13,5 ± 0,2 мм, p < 0,05). Наибольшая изменчивость признака наблюдается в группе мезопрозопических черепов (Cy = 8,3, 25 %). Ширина решетчатого лабиринта слева у эйрипрозопов 11,0–14,0 мм, среднее значение 12,5 ± 0,5 мм, у мезопрозопов варьирует в пределах 9,0–16,0 мм, в среднем составляет 12,9 ± 0,4 мм, но статистически эти различия недостоверны (p > 0,05). Длина средней носовой раковины слева у эйрипрозопов 41,0–48,0 мм (43,7 ± 1,4 мм), у мезопрозопов 31,0–47,0 мм (40,0 ± 0,8 мм), но статистически эти различия также недостоверны (p > 0,05). Существенных различий не отмечается в широтно-длиннотных размерах изучаемых признаков при сравнении справа и слева в каждой группе черепов. В группе лептопрозопических и эйрипрозопических черепов выявлены достоверные различия по длине решетчатой пластинки и ее толщине. У лептопрозопов длина решетчатой пластинки 24,0–27,0 мм (25,8 ± 0,4 мм, p < 0,05), что на 2,5 мм больше, чем в группе эйрипрозопов 21,0–25,0 (23,3 ± 0,8 мм, p < 0,05). Отмечается большая изменчивость признака в группе эйрипрозопов (Cy = 11,1, 16 %). Толщина решетчатой пластинки в группе лептопрозопических черепов равна 1,0 мм, в группе эйрипрозопических 1,5 ± 0,3 мм (p < 0,05), размеры в пределах 1,0–2,0 мм, что на 0,5 мм больше и наиболее изменчива (Cy = 0, 50 %).

При сравнении полученных значений размеров изучаемых образований на нативных препаратах черепов и построенных трехмерных моделей из КТ этих же препаратов, получены достоверные различия по всем признакам. Высота решетчатого лабиринта на нативных препаратах черепов в среднем составляет 26,7 ± 0,5 мм (p < 0,01), на 3D-моделях 27,2 ± 0,5 мм (p < 0,01), что на 0,5 мм больше, чем на нативных препаратах. Ширина решетчатого лабиринта при измерениях на черепе составила в среднем 13,0 ± 0,7 мм (p < 0,01), на 3D моделях среднее значение 13,4 ± 0,7 мм (p < 0,01), что на 0,4 мм больше, чем на нативных препаратах. Длина решетчатого лабиринта на черепах в среднем получена 40,8 ± 0,3 мм (p < 0,01), на построенных моделях черепов 41,1 ± 0,3 мм (p < 0,01), что на 0,3 мм больше, чем на черепах. Среднее значение длины решетчатой пластинки на нативных препаратах 24,0 ± 0,01 мм (p < 0,05), на построенных компьютерных моделях 23,6 ± 0,01 мм (p < 0,05), что на 0,4 мм меньше, чем на черепах. Среднее значение ширины решетчатой пластинки составляет 8,1 ± 0,02 мм (p < 0,05) на нативных препаратах черепов, на компьютерных моделях 8,0 ± 0,02 мм (p < 0,05), что на 0,1 мм меньше, чем на оригинальных препаратах.

При сравнении размеров на построенных компьютерных моделях из КТ черепов краниологической коллекции и КТ живых людей получены статистически достоверные различия по всем изучаемым образованиям. Высота решетчатого лабиринта на моделях оригинальных черепов в среднем составила 27,2 ± 0,5 мм (p < 0,05) и на 10 мм меньше, чем на моделях живых людей, на которых среднее значение 28,2 ± 0,5 мм (p < 0,05). Ширина решетчатого лабиринта на моделях оригинальных черепов в среднем составила 13,4 ± 0,7 мм (p < 0,05) и на 0,7 мм меньше, чем на моделях живых людей, на которых среднее значение 14,1 ± 0,5 мм (p < 0,05). Длина решетчатого лабиринта на построенных моделях оригинальных черепов имеет среднее значение 41,1 ± 0,3 мм (p < 0,05), что на 0,9 мм меньше, чем на моделях живых людей, на которых среднее значение 42,0 ± 0,5 мм (p < 0,05). Среднее значение

длины решетчатой пластинки на построенных компьютерных моделях 23,6 ± 0,01 мм ($p < 0,05$), что на 11 мм больше, чем на моделях живых людей, на которых среднее значение 22,5 ± 0,5 мм ($p < 0,05$). Среднее значение ширины решетчатой пластинки составляет 8,1 ± 0,02 мм ($p < 0,05$) на компьютерных моделях нативных черепов, что на 12 мм больше, чем на моделях живых людей, на которых среднее значение 6,9 ± 0,5 мм ($p < 0,05$).

Таким образом, в исследовании определены вариабельность линейных размеров решетчатых лабиринтов и решетчатой пластинки решетчатой кости; средние значения высотных, длиннотных, широтных параметров с учетом пола, формы свода и основания черепа, формы лицевого черепа; проведен сравнительный анализ полученных результатов измерений стандартной краниометрии и виртуальной краниометрии. У мужчин преобладают широтные размеры решетчатых лабиринтов, по сравнению у женщин. Статистически достоверных различий высотных и длиннотных размеров лабиринтов в зависимости от пола не выявлено. В отношении решетчатой пластинки выявлено достоверно преобладание ее длины у женщин. По форме мозгового черепа во всех группах черепов статистически достоверных различий по изучаемым образованиям не получено. У мезобазилярных и мезопрозопических черепов преобладает сочетанная изменчивость широтных размеров решетчатого лабиринта и ширины решетчатой пластинки по заднему краю. У долихобазилярных черепов преобладают длиннотные размеры решетчатого лабиринта и ширина решетчатой пластинки по переднему краю, чем в других группах черепов. Зависимости высотных размеров решетчатого лабиринта от формы основания черепа не выявлено, во всех группах черепов преобладает средняя высота лабиринтов. От формы лица выявлена зависимость преобладания ширины решетчатой пластинки по переднему краю в группе лептопрозопических черепов, но толщина пластинки меньше, чем у мезопрозопических; в группе эйрипрозопических черепов достоверно получены самые короткие по длине решетчатые пластинки, но толщина их больше. Не выявлена зависимость длиннотных и высотных размеров решетчатого лабиринта в зависимости от формы лица, во всех группах получены средние значения. Сравнение высотных, широтных, длиннотных размеров решетчатых лабиринтов с каждой стороны в изучаемых группах черепов по каждому указателю значимых различий не выявило. Сравнительный анализ линейных величин решетчатого лабиринта и решетчатой пластинки, полученные путем стандартной и виртуальной краниометрии, выявил различия, статистически достоверные по всем признакам, разница значений составила десятые доли миллиметра, что можно объяснить трудоемкостью измерений на нативных препаратах черепов, отсутствием методики этих измерений, отсутствием инструментов, необходимых для измерения хрупких труднодоступных образований полости носа, зачастую отсутствием целостности костных структур черепа, таких как глазничная и решетчатая пластинки решетчатой кости, слезные кости, носовые кости, носовые раковины. Кроме того, измерения проводились не на сагиттальных распилах черепов, что влечет за собой получение неточных краниометрических данных полости носа.

Статистически достоверные различия величин выявлены и при сравнительном анализе построенных компьютерных моделей из КТ черепов краниологической коллекции и КТ живых людей. Разница в величинах составляет от незначительной (десятые доли миллиметра), по некоторым параметрам, до нескольких миллиметров. Такую разницу можно объяснить, во-первых, изучением разных черепов, хотя и относящихся к одной группе по выделенным указателям; во-вторых, сочетанной изменчивостью формы свода с формой основания черепа или формой лица.

Заключение

Полученные данные линейных размеров структур решетчатой кости по разработанной нами программе, можно сказать, соответствуют данным, полученным при стандартной краниометрии, только являются более точными. Поэтому, компьютерная краниометрия позволяет проводить прижизненные стандартизированные краниометрические исследования с высокой точностью и использовать их в практической медицине.

Список литературы

1. Алексеев В.П., Дебец Г.Ф. Краниометрия. Методика антропологических исследований. – М.: Наука, 1964. – 128 с.

2. Киселев А.С., Руденко Д.В. Информативные возможности многоплоскостных и объемных реконструкций компьютерно-томографического изображения околоносовых пазух и полости носа и их значение в ринохирургии // Российская ринология. – 2002. – №2. – С. 58–60.

3. Киселев А.С., Руденко Д.В., Кравченко В.Г. Компьютерно-томографическая оценка особенностей анатомо-топографического строения околоносовых пазух в аспекте эндоскопической ринохирургии / Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ. – 2001. – С. 596–598.

4. Неронов Р.В. Морфометрическая характеристика и прогнозирование, краниометрическое определение признаков решетчатого лабиринта: дис.… канд. мед. наук. – Спб., 2001. – С. 160.

5. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология: Руководство для врачей. М., 2006. – С. 265.

6. Храппо Н.С., Тарасова Н.В. Нос в системе целого черепа. Самара: Сам ГМУ, 1999. – С. 19.

References

1. Alekseev V.P., Debets G.F. Kraniometrija. Metodika antropologicheskih issledovanij. M.: Nauka, 1964. 128 p.

2. Kiselev A.S., Rudenko D.V. Informativnye vozmozhnosti mnogoploskostnyh i ob#emnykh rekonstrukcij komp'juterno-tomograficheskogo izobrazhenija okolonosovykh pazukh i polosti nosa i ikh znachenie v rinokhirurgii // Rossijskaja rinologija. 2002. no. 2. pp. 58–60.

3. Kiselev A.S., Rudenko D.V., Kravchenko V.G. Komp'juterno-tomograficheskaja otsenka osobennostej anatomo-topograficheskogo stroenija okolonosovyh pazukh v aspekte jendoskopicheskoj rinokhirurgii / Materialy XVI s#ezda otorinolaringologov RF. 2001. pp. 596–598.

4. Neronov R.V. Morfometricheskaja kharakteristika i prognozirovanie, kraniometricheskoe opredelenie priznakov reshetchatogo labirinta: dis…. kand. med. nauk. Spb., 2001. p. 160.

5. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Klinicheskaja rinologija: Rukovodstvo dlja vrachej. M., 2006. 265 p.

6. Khrappo N.S., Tarasova N.V. Nos v sisteme tselogo cherepa. Samara: Sam GMU, 1999. 19 p.

Рецензенты:

Музурова Л.В., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 14.08.2014.

УДК [616-005/1-08:331/1]:615.22

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ АГРЕГАЦИИ И ПОВЕРХНОСТНЫХ СВОЙСТВ ТРОМБОЦИТОВ И ЭРИТРОЦИТОВ

Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кутафина Н.В.

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Эритроциты и тромбоциты в значительной степени определяют реологические свойства крови у млекопитающих. Весьма велика в этом плане роль их агрегации и поверхностной геометрии, и в этой связи остаются весьма востребованными методические подходы к изучению микрореологических эритроцитов и тромбоцитов у людей и животных. Агрегационную активность эритроцитов можно регистрировать с помощью светового микроскопа путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, агрегированных и неагрегированных эритроцитов во взвеси отмытых эритроцитов в плазме крови. Оценка цитоархитектоники эритроцитов ведется с применением световой фазовоконтрастной микроскопии. Современная оценка микрореологических свойств крови немыслима без определения агрегации тромбоцитов, осуществляющейся визуальным способом. При помощи фазовоконтрастного микроскопа определяют процентное распределение активных форм тромбоцитов. Оценка состояния основных микрореологических свойств эритроцитов и тромбоцитов не требует дорогостоящего оборудования, дает полную информацию об их динамике. При применении данных морфофункциональных методов установлено, что у здоровых людей и животных в циркулирующей крови лишь у небольшой части эритроцитов и тромбоцитов изменена форма. Однако, в патологических условиях изменения этих показателей могут быть намного более выражены вследствие внутрисосудистой альтерации эритроцитов и кровяных пластинок, ухудшая микроциркуляцию.

Ключевые слова: эритроциты, тромбоциты, агрегация, цитоархитектоника, методы определения

METHODICAL APPROACHES TO THE ESTIMATION OF AGGREGATE AND SURFACE PROPERTIES OF PLATELETS AND RED BLOOD CELLS

Medvedev I.N., Zavalishina S.YU., Krasnova E.G., Kutafina N.V.

Kursk Institute of social education (branch) of the Russian State social University, Kursk, e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Red blood cells and platelets largely determine the flow properties of the blood in mammals. Very high in this regard, the role of their aggregation and surface geometry and therefore remain very popular methodological approaches to the study of red blood cells and platelets microrheological in humans and animals. Aggregation activity of erythrocytes can be registered using a light microscope by counting the number of Gorjaeva units in a cell of erythrocytes, erythrocyte nonaggregated and aggregated in suspension of washed red blood cells in the blood plasma. Assessment of cellular composition of erythrocytes is using light microscopy fazovocontrast. Modern score microrheological properties of blood platelet aggregation definition is impossible without the ongoing work of the Visual way. Using fazovocontrast microscope determine the percentage distribution of reactive platelets. Assessment of the status of the basic properties of erythrocytes and platelets microrheological does not require expensive equipment, gives full information about their dynamics. When applying the data of morphological and functional methods found that in healthy people and animals in the circulating blood, only a small portion of red blood cells and platelets change shape. However, the pathological change of these indicators can be much more pronounced due to intravascular alteration of red blood cells and blood platelets, worsening the microcirculation.

Keywords: red cells, platelets, aggregation, citoarhitektonika, methods of determination

Являясь основной частью клеточной популяции крови млекопитающих, эритроциты и тромбоциты в значительной степени определяют ее реологические свойства [4]. Весьма велика в этом плане роль их агрегации и поверхностной геометрии, и в этой связи остаются весьма востребованными методические подходы к изучению микрореологических эритроцитов и тромбоцитов у людей и животных, что позволит своевременно и адекватно проводить у них их оценку и при необходимости контролируемую, предотвращая дисциркуляторные нарушения в жизненно важных органах [3, 5].

Не вызывает сомнений, что микрореологические дисфункции эритроцитов и тромбоцитов являются также и важным патогенетическим фактором развития многих заболеваний. В условиях патологии ухудшение их реологических свойств может стать первоосновой нарушения функций внутренних органов, что во многом способно определить тяжесть состояния человека или животного и дальнейший прогноз. Все это подчеркивает диагностическую ценность лабораторной оценки агрегации и цитоархитектоники эритроцитов и тромбоцитов.

Имеющие место в кровотоке межэритроцитарные поверхностные взаимодействия определяются пространственной плотностью и качественным составом мембраны (фосфатные, аминные, карбоксильные и др. химические группы) [8]. Понижение плотности поверхностного отрицательного заряда эритроцитов приводит к дестабилизации их суспензии, возможно, за счет сорбции на поверхности мембраны эритроцита макромолекул (чаще всего фибриноген) [10].

Наблюдаемая физиологическая агрегация эритроцитов имеет характер линейных

цепочек в виде монетных столбиков, состоящих из 5–6 клеток, с возможностью полной гидродинамической дезагрегации эритроцитов в сосудистом русле. При очень низких скоростях сдвига эритроциты даже в норме почти полностью объединены в монетные столбики. При повышении скорости сдвига монетные столбики полностью разрушаются и кровь течет по сосудам, состоя из отдельных клеток [11].

Наиболее важным признаком патологической агрегации эритроцитов является глыбчатая их агрегация с увеличением прочности сцепления между эритроцитами, сохраняющаяся даже при $\dot{\gamma} = 250\ c^{-1}$. Такие агрегаты циркулируют по крови благодаря наличию в организме системы шунтов, минуя капиллярное русло, обеспечивая тем самым не только непрерывность кровотока, но и его централизацию с недостаточностью тканевой перфузии [10, 11].

Изменения формы эритроцитов от дискоидной до сферической приводит к невозможности свободной упаковки эритроцитов, что ведет к увеличению площади соприкосновения (следовательно, к патологической агрегации). При этом, эхиноцитарная трансформация существенно увеличивает прочность агрегатов.

Колебания соотношения альбумина и фибриногена в плазме является дополнительным показателем суспензионной стабильности крови. Альбумин – наиболее эффективный дезагрегант и естественный антагонист фибриногена [1, 10]. При уменьшении соотношения между концентрацией альбумина и крупномолекулярными белками (глобулины, фибриногеном и продуктами деградации фибрина) ослабляет суспензионную стабильность крови.

Для оценки агрегации эритроцитов кровь из вены забирают в утренние часы после 14-часового голодания из вены через толстую иглу самотеком в пробирку с цитратом натрия в соотношении 9:1 и центрифугируют 10 мин. при 3 000 об./мин. В 96 луночной планшетке заполняют 2 лунки 0,2 мл плазмы обследуемого. Из пробирки удаляется вся плазма и слой лейкоцитов. Эритроциты ресуспендируются стандартным фосфатным буфером в соотношении 1:4 с последующим центрифугированием в течение 10 мин. при 3 000 об./мин., что позволяет отмыть их от остатков плазмы при удалении надосадочной жидкости. После этого берется 0,02 мл эритроцитов и ресуспендируется в первой заполненной аутологичной плазмой лунке 96 луночной планшетки, что позволяет получить 10% гематокрит. Затем из этой лунки забирают чистой сухой пипеткой 0,02 мл содержимого и помещают во вторую заполненную лунку, что позволяет получить 1% гематокрит. После этого 1 сетку в камере Горяева заполняют полученной суспензией эритроцитов, выдерживают 3 мин. для возникновения спонтанной агрегации и проводят подсчет свободных эритроцитов (в т.ч. 2 эритроцита вместе) и агрегатов, начиная с 3 эритроцитов, соединенных в виде «монетных столбиков») в 2-х больших квадратах камеры (объектив х 40, окуляр х 10). Считаются количество «монетных столбиков» и количество эритроцитов, вовлеченных в них.

Агрегационную активность эритроцитов можно регистрировать с помощью светового микроскопа путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, агрегированных и неагрегированных эритроцитов во взвеси отмытых эритроцитов в плазме крови с вычислением среднего размера агрегата (СРА) [5]:

$$СРА = СЭА / КА,$$

где СЭА – сумма всех эритроцитов в агрегате; КА – количество агрегатов.

Показатель агрегации (ПА) рассчитывается по следующей формуле:

$$ПА = (СРА \times КА + КСЭ) / (КА + КСЭ),$$

где КСЭ – количество свободных эритроцитов.

Процент неагрегированных эритроцитов (ПНА) определяется:

$$ПНА = (КСЭ \times 100) / (СРА \times КА + КСЭ).$$

Оценка цитоархитектоники эритроцитов ведется с применением световой фазовоконтрастной микроскопии. Для исследования поверхностной геометрии эритроцитов кровь фиксируется в 1% растворе глутарового альдегида («Fluka», Switzerland) на среде 199 (pH 7,4) при температуре 4ºС в течение одних суток, после чего готовится препарат «раздавленная капля». Подсчет клеток производится в процентах на 200 эритроцитов. Регистрируемые эритроциты типируются согласно классификации, предложенной Г.И. Козинцем с соавт. [2], подразделяющей эритроциты на десять классов: дискоциты; дискоциты с одним выростом; дискоциты с гребнем; дискоциты с множественными выростами; эритроциты в виде тутовой ягоды; куполообразные эритроциты (стоматоциты); сфероциты с гладкой поверхностью; сфероциты с шипиками на поверхности; эритроциты в виде «спущенного мяча»; дегенеративные формы эритроцитов.

Первые пять классов эритроцитов (дискоциты, в т.ч. с признаками эхиноцитарной трансформации) считаются обратимо деформированными в виду их способности

спонтанно восстанавливать форму. Остальные классы эритроцитов относят к группе необратимо деформированных или предгемолитических форм.

Современная оценка микрореологических свойств крови немыслима без определения агрегации тромбоцитов, осуществляющейся визуальным способом [7], хорошо показавшим себя на практике [6]. С этой целью кровь забирают с цитратом натрия 3,8% в соотношении 9:1, центрифугируют 5 мин. при 1000 об/мин. для получения богатой тромбоцитами плазмы (БТП). Часть плазмы отбирают, а оставшуюся центрифугируют при 3000 об/мин. в течение 20 мин., получают бедную тромбоцитами плазму (БеТП). БТП стандартизируют по числу тромбоцитов (до $200 \cdot 10^9$/л.).

Из получившегося объема стандартизированной плазмы отбирают из расчета по 0,02 мл плазмы на каждый исследуемый индуктор и их комбинацию. Оставшийся объем плазмы можно использовать для других гематологических и биохимических исследований. Из отобранного объема стандартизированной плазмы на предметное стекло наносят 0,02 мл плазмы и разными пипетками по 0,02 мл раствора индуктора. В качестве агонистов возможно применение, в т.ч. АДФ ($0{,}5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), адреналина ($5{,}0 \times 10^{-6}$ М), ристомицина (0,8 мг/мл), перекиси водорода ($7{,}3 \times 10^{-3}$ м). Стеклянной палочкой смешивают плазму с индукторами и включают секундомер. Смесь перемешивают так, чтобы жидкость занимала окружность диаметром около 2 см. Покачивая стекло круговыми движениями в проходящем свете осветителя, на черном фоне следят через лупу за возникновением агрегатов. При появлении отчетливых агрегатов, просветлении раствора и прилипании части агрегатов к стеклу секундомер отключают и фиксируют время агрегации тромбоцитов. Реакцию повторяют 2–3 раза с каждым индуктором и находят среднее арифметическое из полученных результатов.

Оптимальными значениями агрегации тромбоцитов при концентрации тромбоцитов $200 \cdot 10^9$/л составляет для АДФ – 37–50 с, коллаген – 27–36 с, ристомицин – 38–50 с, тромбин – 48–59 с, адреналин – 81–106 с, перекись водорода – 40–60 с.

Регистрация внутрисосудистой активности тромбоцитов возможна по методу [9], когда из локтевой вены берут 2 мл в силиконированную центрифужную пробирку с 8 мл раствора 0,125% глутаральдегида и сразу центрифугируют 6 мин при 1000 об/мин. Супернатант разводят раствором глутаральдегида в четыре раза (0,1 мл + 0,3 мл раствора), перемешивают пипеткой 5 раз и заполняют камеру Горяева, которую помещают на 20 мин. в увлажненную чашку Петри.

При помощи фазовоконтрастного микроскопа определяют процентное распределение описанных выше форм тромбоцитов на 200 клеток. Первым видимым проявлением активации кровяных пластинок является изменение их формы, которое может служить для адекватной оценки этого процесса как индуцируемого in vitro, так и развивающегося в организме. В сосудистом русле при отсутствии патологических активирующих влияний подавляющее большинство интактных тромбоцитов, называемых дискоцитами, имеет характерную дискоидную форму или форму чечевицы и практически гладкую поверхность. Интактное состояние тромбоцитов, сопряженное с формой дискоцита, – один из важнейших факторов, препятствующих неоправданному развитию внутрисосудистого тромбоза. Механизмы его обеспечения достаточно сложны. Это отчасти связано с тем, что интактное состояние этих клеток сочетается с потенциальной возможностью быстрых и специфичных преобразований при появлении в кровотоке активирующих стимулов. Характерное изменение формы при индуцировании гемостатических реакций кровяных пластинок отражает определенные процессы их внутренней ультраструктурной и биохимической перестройки [12]. При этом развивается типичная последовательность изменений: от формы интактного тромбоцита – дискоцита к активированным клеткам – дискоэхиноциту, т.е. дискоциту, у которого на поверхности появляются отростки, и далее к сфероциту или сфероэхиноциту. У последнего не только форма становится все более сферичной, но и возрастает число отростков.

Оценка степени агрегации осуществляется также по относительному числу всех тромбоцитов, вовлеченных в агрегационную реакцию. Последнее может быть выявлено по процентному отношению числа агрегировавших тромбоцитов к общему их числу в препарате (т.е. к сумме свободно лежащих клеток и вовлеченных в агрегацию) по формуле:

$$\frac{2x + 3y + 4z + ...}{500 + 2x + 3y + 4z + ...} \times 100\%,$$

где *x, y, z* и т.д. – число агрегатов соответствующего размера на 500 свободных тромбоцитов.

Оценка состояния основных микрореологических свойств эритроцитов и тромбоцитов не требует дорогостоящего оборудования, дает полную информацию об их динамике. При применении данных морфофункциональных методов установлено, что и у здорового человека и животных в циркулирующей крови лишь у небольшой части эритроцитов и тромбоцитов изменена форма. Однако в патологических условиях изменения этих показателей могут быть намного более выражены вследствие внутрисосудистой альтерации эритроцитов и кровяных пластинок. Это обуславливает то, что при патологических состояниях микроциркуляция может значительно ухудшаться, т.к. появляется значительное количество эритроцитов и тромбоцитов с измененной формой и их внутрисосудистых агрегатов.

Таким образом, оценка агрегации и цитоархитектоники – это важный элемент диагностики состояния животных и человека, позволяющий при необходимости своевременно определять сроки начала корректирующего вмешательства.

Список литературы

1. Борисов Д.В., Тихомирова И.А., Муравьев А.В. Анализ влияния плазменных факторов на агрегацию эритроцитов разных возрастных популяций // Физиология человека. – 2002. – Т.28., № 4. – С. 118–122.

2. Козинец Г.И., Макаров В.А. Исследование системы крови в клинической практике. – Москва: Триада-Х, 1998. – 480 с.

3. Кутафина Н.В. Механизмы функционирования сосудистого гемостаза // Международный научно-исследовательский журнал. – 2012. – № 5, часть 3. – С. 64–65.

4. Кутафина Н.В., Завалишина С.Ю. Механизмы функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза // Вестник РУДН, серия «Экология и безопасность жизнедеятельности». – 2012. – № 1. – С. 30–37.

5. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Гамолина О.В., Скорятина И.А. Фадеева Т.С. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 42–45.

6. Медведев И.Н., Кутафина Н.В. Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых лиц второго зрелого возраста // Фундаментальные исследования. – 2012. – №8. – С. 362–366.

7. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов. В кн.: Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. СПб.: 1999. – С. 49–52.

8. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденная и приобретенные.– СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. – 320 с.

9. Шитикова А.С., Белязо О.Е., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активности тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 2. – С.23–35.

10. Bishop J., Nance P., Popel A., Intaglietta M., Johnson P.C. Relationship between erythrocyte aggregate size and flow rate in skeletal muscle venules // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. 113–120.

11. Kim S., Popel A.S., Intaglietta M., Johnson P.C. Aggregate formation of erythrocytes in postcapillary venules //Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. 584–590.

12. Medvedev I.N., Zavalishina S.Yu., Krasnova E.G., Belova T.A., Kutafina N.V. Meccanismi di base vascolare-piastrine emostasi. Italian Science Review. – 2014. – № 3(12). – P. 167–169.

References

1. Borisov D.V., Tihomirova I.A., Murav'ev A.V. Analiz vlijanija plazmennyh faktorov na agregaciju jeritrocitov raznyh vozrastnyh populjacij [Analysis of influence factors on plasma agregatia cells from different age populations]. Human Physiology. 2002. no. 4. vol. 28. pp. 118–122.

2. Kozinec G.I., Makarov V.A. Issledovanie sistemy krovi v klinicheskoj praktike. Moscow: Triad-x, 1998. 480p.

3. Kutafina N.V. Mehanizmy funkcionirovanija sosudistogo gemostaza [Mechanisms of vascular hemostasis]. International Research Journal. 2012. no. 5, part 3. pp. 64–65.

4. Kutafina N.V., Zavalishina S.Ju. Mehanizmy funkcionirovanija sosudisto-trombocitarnogo gemostaza [Mechanisms of vascular-platelet disorders.]. Bulletin of the Russian Institute's friendship, series «ecology and safety of vital activity». 2012. no.1. pp.30–37.

5. Medvedev I.N., Zavalishina S.Ju., Krasnova E.G., Gamolina O.V., Skorjatina I.A. Fadeeva T.S. Metodicheskie podhody k issledovaniju reologicheskih svojstv krovi pri razlichnyh sostojanijah [Methodical approaches to the study of the rheological properties of blood in various States]. Russian Cardiology journal. 2009, no. 5. pp.42–45.

6. Medvedev I.N., Kutafina N.V. Agregacionnaja aktivnost' trombocitov u zdorovyh lic vtorogo zrelogo vozrasta [Aggregative activity of platelets in healthy persons of the second coming of age]. Fundamental research. 2012. no.8. pp. 362–366.

7. Shitikova A.S. Vizual'nyj mikrometod issledovanija agregacii trombocitov. V knige: Gemostaz. Fiziologicheskie mehanizmy, principy diagnostiki osnovnyh form gemorragicheskih zabolevanij. Sankt-Peterburg: 1999. pp. 49–52.

8. Shitikova A.S. Trombocitopatii, vrozhdennaja i priobretennye. Sankt-Peterburg, 2008. 320 p.

9. Shitikova A.S., Beljazo O.E., Tarkovskaja L.R., Kargin V.D. Metod opredelenija vnutrisosudistoj aktivnosti trombocitov i ego znachenie v klinicheskoj praktike [Method for determination of intravascular activity of platelets and its value in clinical practice]. Clinical laboratory Diagnostics. 1997. no.2. pp. 23–35.

10. Bishop J., Nance P., Popel A., Intaglietta M., Johnson P.C. Relationship between erythrocyte aggregate size and flow rate in skeletal muscle venules // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2004. Vol. 286. pp. 113–120.

11. Kim S., Popel A.S., Intaglietta M., Johnson P.C. Aggregate formation of erythrocytes in postcapillary venules. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2005. Vol. 288. pp. 584–590.

12. Medvedev I.N., Zavalishina S.Yu., Krasnova E.G., Belova T.A., Kutafina N.V. Meccanismi di base vascolare-piastrine emostasi. Italian Science Review. 2014. no. 3(12). pp. 167–169.

Рецензенты:

Громнацкий Н.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии № 2 Курского государственного медицинского университета, г. Курск;

Жукова Л.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.

УДК 612.014.464

МЕТОД ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СЕНСОМОТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДИНАМИКУ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

[1]Мидленко В.И., [2]Канаев Ю.Н., [1]Зайцев А.В., [1]Мидленко О.В., [1]Зайцева О.Б., [2]Кудашов П.М., [2]Троицкий А.С., [1]Русаков К.Ю., [1]Чепрасов В.Д.

[1]ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: zavbsmp@rambler.ru;

[2]ГУЗ «Центральная городская клиническая больница», Ульяновск, e-mail: amo350@yandex.ru

Представлены результаты лечения 157 пациентов с различными формами синдрома диабетической стопы. Проведенное исследование динамики неврологического сенсомоторного дефицита у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы продемонстрировало на этапе окончания лечения достоверно более низкий уровень нарушений болевой, тактильной и температурной чувствительности в группе пациентов, получавших инфузию перфторана. В группе пациентов с нейропатической и нейроостеоартропатической формами синдрома диабетической стопы, применение перфторана не продемонстрировало клинически значимого улучшения результатов лечения сенсомоторного дефицита между сравниваемыми группами. Применение эмульсии перфторана у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы позволяет эффективно воздействовать на динамику раневого процесса, обеспечивая более эффективное заживление ран. Клинически значимой разницы течения раневого процесса при нейропатической и нейроостеоартропатической форме синдрома диабетической стопы между исследуемой группой и группой, получавшей стандартную терапию, получено не было.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы, сахарный диабет, перфторорганические соединения

A METHOD OF INFLUENCE ON SENSORY DISTURBANCES AND DYNAMICS OF WOUND HEALING IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF DIABETIC FOOT SYNDROME

[1]Midlenko V.I., [2]Kanaev Y.N., [1]Zaytsev A.V., [1]Midlenko O.V., [1]Zaitseva O.B., [2]Kudashov P.M., [2]Troitsky A.S., [1]Rusakov K.Y., [1]Cheprasov V.D.

[1]Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: zavbsmp@rambler.ru;

[2]Central Clinical Hospital, Ulyanovsk, e-mail: amo350@yandex.ru

Results of treatment of 157 patients with various forms of diabetic foot syndrome. The study of the dynamics of sensorimotor neurological deficits in patients with neuroischemic form of diabetic foot syndrome demonstrated on stage the end of treatment was significantly lower levels of pain disorders, tactile and temperature sensitivity in patients treated with infusion perftoran. In the group of patients with neuropathic and neuroosteoartropatic forms of diabetic foot syndrome, the use perftoran not demonstrated clinically significant improvement of treatment results sensorimotor deficit between the compared groups. Application of perftoran emulsion in patients with neuroischemic form of diabetic foot syndrome can effectively influence the dynamics of the wound healing process, providing a more effective wound healing. Clinically significant difference in the wound process neuropathic and neuroosteoartropatic form of diabetic foot between the test group and the group receiving standard therapy, has been received.

Keywords: diabetic foot syndrome, neuroischemic form of diabetic foot syndrome, diabetes, perfluororganic compounds

Закономерным результатом развития современной медицинской науки является непрерывное увеличение заболеваемости сахарным диабетом (СД). Сахарный диабет прочно занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний среди причин высокой инвалидизации и смертности населения земного шара. В связи с этим сахарный диабет был признан экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) неинфекционной эпидемией XX века [2].

Основной причиной высокой заболеваемости, госпитализации и смертности больных СД является поражение нижних конечностей [1]. На долю поздних осложнений сахарного диабета приходится 50–70% общего количества ампутаций нижних конечностей [3]. По определению ВОЗ, синдром диабетической стопы (СДС) – это инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей стопы, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [4]. В основе патогенеза развития гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы лежит диабетическая нейропатия, микро- и макроангиопатия с нарушением периферической микроциркуляции [2, 3]. Особенность течения раневого процесса у больных сахарным диабетом проявляется в задержке

формирования грануляционной ткани и эпителизации кожи, удлинении фаз воспаления и регенерации, торможении пролиферации фибробластов и снижении синтеза ДНК, гликопротеидов и коллагена [5].

Цель исследования: оценить влияние применения перфторана на динамику сенсомоторного дефицита и течение раневого процесса при лечении различных форм синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы исследования

Проспективное, рандомизированное, когортное исследование проводилось на базе 2-го хирургического отделения ГУЗ «Центральная городская клиническая больница» г. Ульяновска с 2007 по 2012 годы. В исследовании проведено наблюдение за 157 больными. Возраст пациентов находился в пределах от 22 до 85 лет. Средний возраст пациентов составил 64,5 ± 11,5 лет. Среди них мужчин – 58 (36,9%), женщин – 99 (63,1%).

В структуре поступивших пациентов преобладали пациенты с ургентной патологией – 148 (94,3%) человек. На плановое лечение поступило 9 (5,7%) человек. В подавляющем большинстве наблюдений (150 (95,5%) пациентов) СДС явился осложнением прогрессирования сахарного диабета 2 типа, в то время как СДС как осложнение сахарного диабета 1 типа выявлен у 7 (4,5%) пациентов: 4 (2,5%) мужчин и 3 (1,9%) женщин. Структура распределения пациентов по типу сахарного диабета представлена в табл. 1.

Таблица 1

Структура распределения пациентов по типу сахарного диабета*

Тип сахарного диабета	Исследуемая группа (n = 64)		Группа сравнения (n = 93)		Всего (n = 157)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ИЗСД	51	32,5	75	47,8	126	80,3
ИНСД	13	8,3	18	11,4	31	19,7

Примечание: * $p > 0,05$.

У преобладающего количества пациентов выявлены средняя и тяжелая степени тяжести течения СД: у 128 (81,5%) и 19 (12,1%) соответственно. Средняя продолжительность диабетического анамнеза на момент поступления составила – 14,6 ± 10,6 лет.

Большинство пациентов поступили в стационар в удовлетворительном состоянии – 92 пациента (58,6%), в состоянии средней тяжести – 56 (35,7%), в тяжелом состоянии – 9 (5,7%). Средний койко-день составил – 22,1 ± 16,8 дня. Структура распределения поступивших пациентов по форме и локализации поражений нижних конечностей при сахарном диабете представлена в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Структура распределения пациентов по форме и локализации поражения при СДС

Нозологическая форма	абс.	%
Недеструктивная нейропатическая диабетическая стопа	8	5,1
Недеструктивная нейроишемическая диабетическая стопа	7	4,5
Критическая ишемия пальца	3	1,9
Критическая ишемия стопы	3	1,9
Гангрена нижней конечности	11	7,0
Гангрена стопы	41	26,1
Флегмона стопы	14	8,9
Абсцесс стопы	5	3,2
Гангрена пальцев	19	12,1
Гангрена нескольких пальцев	5	3,2
Некроз, трофическая язва или инфицированная рана мягких тканей пальца или пальцев	9	5,7
Некроз, трофическая язва или инфицированная рана мягких тканей стопы	15	9,6
Остеомиелит костей стопы	3	1,9
Остеомиелит пальца или пальцев	12	7,6
Расхождение послеоперационного рубца культи и нагноение гематома культи стопы	2	1,3
ВСЕГО	157	100

В зависимости от характера и глубины поражения тканей стопы по классификации Wagner F.W. (1979), выявлено следующее структурное распределение: Wagner 0–20 (12,74%), Wagner 1–10 (6,4%), Wagner 2–17 (10,8%), Wagner 3–28 (17,8%), Wagner 4–48 (30,6%), Wagner 5–34 (21,7%).

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей выявлен у 92 (58,6%) пациентов с СДС. Структурное распределение по формам синдрома

диабетической стопы: нейроишемическая форма – у 112 (71,3%) пациентов, нейропатическая форма – у 24 (15,3%), нейроостеоартропатическая форма – у 21 (13,4%) (таб. 4).

Таблица 3

Структура распределения пациентов в группах по форме и локализации поражения при СДС*

Форма местного процесса	Исследуемая группа (n = 64)	Группа сравнения (n = 93)	Всего (n = 157)
Недеструктивная нейропатическая диабетическая стопа	5 (7,8%)	5 (5,4%)	10 (6,4%)
Недеструктивная нейроишемическая диабетическая стопа	4 (6,3%)	6 (6,5%)	10 (6,4%)
Гангрена стопы и нижней конечности	16 (25,0%)	36 (38,7%)	52 (33,1%)
Абсцесс и флегмона стопы	9 (14,1%)	10 (10,8%)	19 (12,1%)
Гангрена пальцев	10 (15,6%)	14 (15,0%)	24 (15,3%)
Некроз, трофическая язва или инфицированная рана мягких тканей пальцев или стопы	12 (18,8%)	15 (16,1%)	27 (17,2%)
Остеомиелит костей стопы и пальцев	8 (12,5%)	7 (7,5%)	15 (9,5%)

Примечание: * $p > 0,05$.

Таблица 4

Структура распределения пациентов в зависимости от формы СДС*

Форма СДС	Исследуемая группа (n = 64)	Группа сравнения (n = 93)	Всего (n = 157)
нейроишемическая форма	45 (24,2%)	67 (36,3%)	112 (60,5%)
нейропатическая форма	10 (10,2%)	14 (9,6%)	24 (19,7%)
нейроостеоартропатическая форма	9 (6,4%)	12 (7,0%)	21 (13,4%)

Примечание: * $p > 0,05$.

Вошедшие в исследование пациенты с синдромом диабетической стопы были разделены на две группы: 93 (59,2%) пациента, вошедшие в группу сравнения, получали стандартный комплекс терапии и хирургического лечения (согласно разработанным отраслевым стандартам); 64 (40,8%) пациента (исследуемая группа) получали в комплексе с традиционными методами терапии СДС внутривенные инфузии перфторана в разовой дозировке 5 мл/кг массы тела трехкратно, с интервалом в два дня.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования динамики неврологического сенсомоторного дефицита у пациентов с нейроишемической формой СДС продемонстрировали достоверно более низкий уровень нарушений болевой чувствительности – $1,1 \pm 0,2$ и $1,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$); тактильной чувствительности – $1,4 \pm 0,3$ и $2,1 \pm 0,1$; ($p < 0,05$) температурной чувствительности – $1,3 \pm 0,2$ и $2,1 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) баллов в исследуемой и в группе сравнения соответственно на этапе окончания лечения (таб. 5).

Оценка эффективности применения перфторана не продемонстрировала клинически значимого улучшения результатов лечения нарушений болевой чувствительности – $2,3 \pm 1,2$ и $2,7 \pm 1,0$ ($p > 0,05$); тактильной чувствительности – $2,3 \pm 1,3$ и $2,7 \pm 0,4$ ($p > 0,05$); температурной чувствительности – $2,3 \pm 1,1$ и $2,5 \pm 0,8$ ($p > 0,05$) баллов между сравниваемыми группами у пациентов с нейропатической формой СДС.

Таблица 5

Динамика неврологического сенсомоторного дефицита в группе с нейроишемической формой по видам чувствительности

Баллы	Исследуемая группа		Группа сравнения	
	До лечения (n = 45)	После лечения (n = 41)	До лечения (n = 67)	После лечения (n = 57)
Болевая чувствительность	$2,3 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,2$*	$2,4 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$
Тактильная чувствительность	$2,2 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,3$*	$2,4 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,1$
Температурная чувствительность	$2,0 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,2$*	$2,3 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,2$

Примечание: * $p > 0,05$.

В группе пациентов с нейроостеоартропатической формой СДС применение перфторана не продемонстрировало клинически значимых различий в результатах лечения нарушений болевой чувствительности – 2,4 ± 0,6 и 1,7 ± 0,9 (p > 0,05); тактильной чувствительности – 1,7 ± 0,9 и 1,8 ± 0,8 (p > 0,05); температурной чувствительности – 1,1 ± 1,2 и 1,5 ± 1,2 (p > 0,05) баллов между сравниваемыми группами.

Из 98 (62,4 %) прооперированных пациентов у 42 (43,8 %) раны зажили первичным натяжением. Вторичное заживление ран наблюдалось у 86 (54,8 %) пациентов. В эту группу включены пациенты, которые находились на лечении с трофическими язвами (16 (18,6 %) человек), которым выполнены резекции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний пальца или пальцев, части стопы без наложения первичных швов, вскрытие флегмон, абсцессов.

При оценке эффективного очищения раневой поверхности в исследуемой группе нами выявлено, что на 6 сутки у большего количества пациентов 8 (38,1 %) выявлено клинически значимое более раннее очищение раневой поверхности по сравнению с группой, получающей стандартную терапию 1 (5,9 %), ОШ 9,8462 (95 % ДИ от 1,0867 до 89,2136; p = 0,042). В дальнейшем отмечено сохранение данной тенденции со статистически достоверной разницей в течение последующих 9 суток (таб. 6).

Таблица 6

Динамика течения раневого процесса в стадию очищения у пациентов с нейроишемической формой СДС

Сутки	Количество наблюдений с положительным результатом		Отношение шансов	95 % доверительный интервал		p
	Исследуемая группа n = 21	Группа сравнения n = 17		от	до	
6	8	1	9,8462	1,0867	89,2136	0,042
7	10	3	4,5455	1,0075	20,5075	0,0489
8	11	3	5,1333	1,1309	23,3006	0,0341
9	13	5	3,9000	0,9956	15,2766	0,0507
10	15	6	4,5833	1,1609	18,0961	0,0298
11	17	8	4,7812	1,1251	20,3192	0,0340
12	18	9	5,3333	1,1325	25,1157	0,0342
13	20	11	10,0	1,0702	934409	0,0434
14	21	12	18,9	0,9631	371,6991	0,0530
15	21	17	1,2286	0,02318	65,1256	0,9191

При оценке эффективности грануляционной фазы раневой поверхности в исследуемой группе нами выявлено, что на 9 сутки, у большего количества пациентов 8 (38,1 %), клинически более значимое раннее очищение раневой поверхности по сравнению с группой, получающей стандартную терапию, – 1 (5,9 %). ОШ 9,8462 (95 % ДИ от 1,0867 до 89,2136; p = 0,042). Сохранение данной тенденции со статистически достоверной разницей в течение 9 суток (табл. 7).

Таблица 7

Динамика течения раневого процесса в стадию грануляций у пациентов с нейроишемической формой СДС

Сутки	Количество наблюдений с положительным результатом		Отношение шансов	95 % доверительный интервал		p
	Исследуемая группа n = 21	Группа сравнения n = 17		от	до	
9	8	1	9,8462	1,0867	89,2136	0,042
10	9	2	5,625	1,0174	31,0984	0,0477
11	11	3	5,1333	1,1309	23,3006	0,0341
12	13	5	3,900	0,9956	15,2766	0,0507
13	16	7	4,5714	1,1348	18,4149	0,0325
14	18	9	5,3333	1,1325	25,1157	0,0342
15	20	11	10,9091	1,1599	102,6005	0,0366
16	21	14	10,3793	0,4979	216,3694	0,01311
17	21	15	6,9355	0,3106	154,8583	0,2216
18	21	17	1,2286	0,02318	65,1256	0,9191

При оценке эффективной эпителизации раневой поверхности в исследуемой группе нами выявлено, что на 11 сутки, у большего количества пациентов 9 (42,9 %), клинически более значимое раннее начало эпителизации по сравнению с группой, получающей стандартную терапию, – 2 (11,7 %). ОШ 5,625 (95 % ДИ от 1,0174 до 31,0984; p = 0,0477). Сохранение данной тенденции со статистически достоверной разницей в течение 8 суток (табл. 8).

Таблица 8

Динамика течения раневого процесса в стадию эпителизации у пациентов с нейроишемической формой СДС

Сутки	Количество наблюдений с положительным результатом		Отношение шансов	95 % доверительный интервал		p
	Исследуемая группа n = 21	Группа сравнения n = 17		от	до	
11	9	2	5,625	1,0174	31,0984	0,0477
12	11	3	5,1333	1,1309	23,3006	0,0341
13	13	4	5,2812	1,2697	21,9663	0,221
14	14	5	4,8000	1,2044	19,1297	0,0262
15	17	7	6,0714	1,4159	26,0336	0,0152
16	18	9	5,333	1,1325	25,1157	0,0342
17	20	12	0,0366	1,1599	102,6005	0,0366
18	21	15	6,9355	0,3106	154,8583	0,2216
19	21	17	1,2286	0,02318	65,1256	0,9191

Выводы

Проведенные на этапе окончания лечения исследования динамики неврологического сенсомоторного дефицита у пациентов с нейроишемической формой СДС продемонстрировали достоверно более низкий уровень нарушений болевой (1,1 ± 0,2 и 1,9 ± 0,2 баллов ($p < 0,05$)); тактильной (1,4 ± 0,3 и 2,1 ± 0,1 балла ($p < 0,05$)) и температурной чувствительности (1,3 ± 0,2 и 2,1 ± 0,2 балла ($p < 0,05$)) в группе пациентов, получавших перфторан в стандартной дозировке по сравнению с группой контроля.

Применение перфторана у пациентов с нейроишемической формой СДС позволяет эффективно воздействовать на динамику раневого процесса, обеспечивая более эффективное очищение раневой поверхности уже на 6 сутки у большего количества пациентов по сравнению с группой, получающей стандартную терапию ОШ 9,8462 (95 % ДИ от 1,0867 до 89,2136; p = 0,042), регенерацию на 9 сутки ОШ 9,8462 (95 % ДИ от 1,0867 до 89,2136; p = 0,042) и эпителизацию ран ОШ 5,625 (95 % ДИ от 1,0174 до 31,0984; p = 0,0477), с сохранением данной тенденции со статистически достоверной разницей в течение последующих 8–9 дней.

Список литературы

1. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Миленькая Т.М., Смирнова Н.Б., Токмакова А.Ю., Шестакова М.В., Лебедев Н.Б. Осложнения сахарного диабета. /Эндокринологический научный центр РАМН., Москва. – 1995. – 27 с.

2. Международная рабочая группа по диабетической стопе /Международное соглашение по диабетической стопе. – М.: Берег, 2000.

3. Савельев В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей // Российские национальные рекомендации. – 2009. – 90 с.

4. Светухин А.М., Земляной А.Б., Истратов В.Г. Вопросы патогенеза и тактики комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 85–88.

5. Толстых П.И., Кривихин В.Т., Луцевич Э.В., Калинин М.Р., Доценко Н.М. Лазерное излучение и антиоксиданты в лечении гнойно-некротических процессов нижних конечностей у больных сахарным диабетом // М.: Орбита-М. – 1998. – 120 с.

References

1. Antsiferov M.B., Galstyan G.R., Milenkaya T.M., Smirnova N.B., Tokmakova A.Y., Shestakova M.V., Lebedev N.B. Complications of diabetes mellitus, Endocrinological scientific centre of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 1995, 27 p.

2. International working group on the diabetic foot. International agreement on the diabetic foot, M: Bank, 2000.

3. Saveliev V.S. Surgical infections of skin and soft tissues. Russian national guidelines, 2009, 90 p.

4. Svetukhin A.M., Zemlyanoy A.B., Istratov V.G. Questions of pathogenesis and tactics of complex surgical treatment pyonecrotic forms of the diabetic foot syndrome. Surgery, 2003, no. 3, pp. 85–88.

5. Tolstykh P.I., Krivikhin V.T., Lutsevich E.V., Kalinin M.R., Dotsenko N.M. Laser radiation and antioxidants in the treatment of pyonecrotic processes of the lower limbs in patients with diabetes, M: Orbita-M, 1998, 120 p.

Рецензенты:

Островский В.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Шапкин Ю.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 20.08.2014.

УДК 614.2:616.127-005.8-084

РАСЧЕТ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА – ПЕРВЫЙ ШАГ К ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ

[1]Назаров А.М., [2]Борщук Е.Л.

[1]ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, e-mail: ookbmedis@mail.ru;
[2]ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», Оренбург, e-mail: orgma@esoo.ru

Цель исследования: определить вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) по данным обращаемости в учреждения здравоохранения больных с диагнозами стенокардия и артериальная гипертония (АГ), при этом сравнить риск развития ИМ у данной категории больных с риском ИМ у пациентов, которые с этими диагнозами в медицинские учреждения не обращались. По базе данных медицинской страховой компании (МСК) электронным способом обработано 5186056 обращений, в том числе по поводу стенокардии, артериальной гипертонии (АГ), инфаркта миокарда (ИМ), сделанных 615519 пациентами, в учреждения здравоохранения области (поликлиника, скорая помощь, стационар) в течение двух лет. На основе расчетов вероятности развития ИМ выделены среди них группы больных, которым первичная профилактика ИМ показана в первую очередь. Это были больные со стенокардией, а также со стенокардией и АГ. У этих категорий больных риск развития ИМ был в десятки раз больше по сравнению с теми больными, которые с диагнозами стенокардия, а также стенокардия и АГ за медицинской помощью не обращались. Полученные данные о больных могут быть представлены в поликлиники по территориальному признаку для диспансерного наблюдения с дальнейшей экспертизой силами МСК условий, сроков, объемов и качества первичной профилактики ИМ.

Ключевые слова: первичная профилактика инфаркта миокарда, стенокардия, артериальная гипертония, вероятность и риск развития инфаркта миокарда

MYOCARDIAL INFARCTION PROBABILITY CALCULATION IS THE FIRST STEP FOR MYOCARDIAL INFARCTION PREVENTION

[1]Nazarov A.M., [2]Borschuk E.L.

[1]Orenburgskaya oblastnaya klinicheskaya bolnitsa, Orenburg, e-mail: ookbmedis@mail.ru;
[2]Orenburg State Medical Academia, Orenburg, e-mail: orgma@esoo.ru

The goal of the research was to estimate probability of myocardial infarction in patients with stenocardia and arterial hypertension and in patients without them by researching of medical aid appealability to medical organizations. For this purpose database of health insurance company was used. We have processed 5186056 medical records of 615519 patients who had sought medical advice in medical organizations (an outpatient, an inpatient department or an ambulance) for different cases including stenocardia, arterial hypertension, myocardial infarction during two years. Probability and risk calculation allowed us to separate patients' groups who needed primary prevention of myocardial infarction. There were patients with stenocardia and patients with stenocardia and arterial hypertension. These patients had risk of myocardial infarction tens times higher than patients without stenocardia and arterial hypertension. Obtained patients' data can be used in a local outpatient for follow-up monitoring of these patients. Then terms, period, extent and quality of primary prevention of myocardial infarction will be experted by the health insurance company.

Keywords: primary prevention of myocardial infarction, stenocardia, arterial hypertension, probability and risk of myocardial infarction

В течение ряда последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в общей структуре причин смертности и инвалидизации [7]. Развитие сердечно-сосудистой патологии является не только трагедией для каждого человека, но и приводит к огромному социально-экономическому ущербу за счет значительных расходов на лечение и реабилитацию больных [4]. Все это диктует исключительную важность организационных мероприятий по профилактике, раннему выявлению и адекватному лечению ССЗ; созданию алгоритмов дифференцированного подхода к оказанию помощи на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапах [1].

Основными заболеваниями, формирующими высокие показатели смертности в России, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) (46,9%) и цереброваскулярные болезни (37,6%) [8]. Основу этих заболеваний составляет артериальная гипертония (АГ) и атеросклероз.

Характерной чертой ИБС является непредсказуемость развития острых коронарных событий. Предвидеть характер течения ИБС сложно из-за большого количества факторов, влияющих на прогноз болезни, их неравнозначности [5].

ИБС характеризуется широким спектром симптомов, вариантов течения, различной продолжительностью заболевания – от случаев внезапной смерти до многолетнего постепенно развивающегося процесса [6]. Существует целый ряд методов определения отдаленного прогноза ИБС, основан-

ных на выявлении факторов риска [9]. К сожалению, в реальной клинической практике факторы риска, как правило, не учитываются и шкалы прогноза не применяются. Диспансеризация как профилактическая технология имеет низкую эффективность, многие ее составляющие не разработаны в организационном и методологическом плане [10].

В этих условиях нам представляется важным выделять группы больных, у которых имеется наибольшая вероятность развития ИМ, делая прогноз на ближайший, а не на отдаленный период. Возможность такого анализа сегодня есть при использовании данных персонифицированных счетов-реестров медицинских страховых компаний (МСК), где содержится достаточно полная информация по каждому пациенту о проведенной с ним лечебно-диагностической работе в том или ином медицинском учреждении.

Цель настоящего исследования: определить вероятность развития ИМ по данным обращаемости в учреждения здравоохранения больных с диагнозами стенокардия и АГ, при этом сравнить риск развития ИМ у данной категории больных с риском ИМ у пациентов, которые с этими диагнозами в медицинские учреждения не обращались.

Материалы и методы исследования

Обработано 5186056 обращений в лечебные учреждения области (поликлиника, скорая помощь, стационар) с различными заболеваниями в том числе со стенокардией, АГ и ИМ, сделанных в 2012 и 2013 гг. 615519 пациентами старше 20 лет из числа 670000 застрахованных, имеющих полис обязательного медицинского страхования. При обработке исходных данных использовались методы линейной статистики (нахождение среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, вероятностные характеристики, такие как условная вероятность события, формула Байеса, а также параметрические и непараметрические методы сравнения (t-критерий, U-критерий Вилкоксона, критерий Хи-квадрат Пирсона) [3]. Обработка проводилась с помощью пакета программ STASTISTICA 10 (StatSoft, Ink., США) [2].

Оценивали следующие факторы:
Возрастная группа
Пол
Наличие стенокардии
Наличие АГ

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что вероятность развития ИМ у лиц, обращавшихся за медицинской помощью со стенокардией существенно больше по сравнению с теми, кто за медицинской помощью с диагнозом стенокардия в учреждения здравоохранения области не обращался (табл. 1). Соответственно риск развития ИМ исходя из данных вероятности ИМ (табл. 1) у первых был в 38,99 раза больше, чем у вторых – 0,054262 : 0,001392 = 38,99.

Таблица 1

Вероятность появления инфаркта миокарда при анализе пар заболеваний стенокардии и инфаркта миокарда у 615519 пациентов

	У пациента ИМ не был обнаружен	У пациента было хотя бы одно обращение в медицинскую организацию с ИМ	Сумма вероятностей по строке
У пациентов не было обращений со стенокардией	0,998608	0,001392	1,000000
У пациента было хотя бы одно обращение в медицинскую организацию по поводу стенокардии	0,945738	0,054262	1,000000
Сумма частот по столбцу	0,995519	0,004481	1,000000

При анализе вероятности развития ИМ в возрастных группах до 45 лет, от 45 до 59 лет и от 60 лет и старше вероятность ИМ в каждой возрастной группе была значительно большей у больных со стенокардией, чем у лиц, не обращавшихся за медицинской помощью с этим диагнозом (табл. 2). В то же время вероятности развития ИМ у больных со стенокардией в представленных возрастных группах мало отличались между собой, а в группах до 45 лет и от 45 до 59 лет были почти одинаковыми (табл. 2).

При расчете возрастания риска инфаркта миокарда по данным его вероятностей (табл. 2) в анализируемых возрастных группах в зависимости от наличия или отсутствия обращений за медицинской помощью с диагнозом стенокардия (0,6962: 0,00014 = 502,2; 0,07078:0,00187 = 37,8; 0,05026:0,00548 = 9,2) был выявлен максимальный рост в группе лиц до 45 лет (табл. 3).

Таблица 2

Вероятность появления инфаркта миокарда при анализе 3-х пар признаков: возрастная группа → стенокардия → инфаркт миокарда у 615519 пациентов

Признак 1	Признак 2	Нет инфаркта миокарда	Есть инфаркт миокарда	Всего по строке
До 45 лет	Нет стенокардии	0,99986	0,00014	1,00000
До 45 лет	Есть стенокардия	0,93038	0,06962	1,00000
Всего по столбцу		0,99969	0,00031	1,00000
45-59 лет	Нет стенокардии	0,99813	0,00187	1,00000
45-59 лет	Есть стенокардия	0,92922	0,07078	1,00000
Всего по столбцу		0,99421	0,00579	1,00000
60 лет и старше	Нет стенокардии	0,99452	0,00548	1,00000
60 лет и старше	Есть стенокардия	0,94974	0,05026	1,00000
Всего по столбцу		0,98470	0,01530	1,00000
Итог по всем группам		0,99552	0,00448	1,00000

Таблица 3

Увеличение риска появления инфаркта миокарда в каждой возрастной группе, при наличии стенокардии

Признак 1	Признак 2	Увеличение риска появления инфаркта миокарда при наличии стенокардии
Возраст до 45 лет	Наличие стенокардии	В 502,2 раза
Возраст 45-59 лет	Наличие стенокардии	В 37,8 раза
Возраст 60 лет и старше	Наличие стенокардии	В 9,2 раза

Проведенные расчеты вероятности развития ИМ с учетом пола пациента, наличия или отсутствия обращений за медицинской помощью по поводу стенокардии показали, что как у мужчин, так и у женщин вероятность развития ИМ достоверно выше при наличии обращений по поводу стенокардии (табл. 4). При этом исходя из данных таблицы 4 вероятность развития ИМ в случае обращений со стенокардией у мужчин была в 1,9 раза больше, чем у женщин – (0,07499:0,03989 = 1,9).

Таблица 4

Вероятность появления инфаркта миокарда при анализе 3-х пар признаков: пол пациента → стенокардия → инфаркт миокарда у 615519 пациентов

Признак 1	Признак 2	Нет инфаркта миокарда	Есть инфаркт миокарда	Всего по строке
Мужской	Нет стенокардии	0,99817	0,00183	1,00000
Мужской	Есть стенокардия	0,92501	0,07499	1,00000
Всего по столбцу		259039	0,99404	0,00596
Женский	Нет стенокардии	0,99893	0,00107	1,00000
Женский	Есть стенокардия	0,96011	0,03989	1,00000
Всего по столбцу		354120	0,99661	0,00339
Итог по всем группам		613159	0,99552	0,00448

Из данных вероятности (табл. 4) расчет рисков развития инфаркта миокарда показал как у мужчин (0,07499:0,00183 = 41,1), так и у женщин (0,03989:0,00107 = 37,2), у мужчин в большей степени, – возрастание рисков ИМ в десятки раз у пациентов со стенокардией по сравнению с теми пациентами, которые с этим диагнозом за медицинской помощью не обращались (табл. 5).

Расчеты вероятности развития ИМ у пациентов, обращавшихся за медицинской помощью как со стенокардией, так и с АГ, только со стенокардией и только с АГ, а также при отсутствии стенокардии и АГ выявили максимальную вероятность развития ИМ в группе больных со стенокардией и артериальной гипертонией – 5,5 %, несколько меньшую в группе больных только со стенокарди-

ей – 5,4%, существенно меньшую в группах больных только с АГ – 0,42% и при отсутствии стенокардии и АГ – 0,12% (табл. 6). Соответственно риск развития ИМ в группе больных со стенокардией и АГ по сравнению с теми, кто со стенокардией и АГ не обращались за медицинской помощью был в 47,4 раза больше – 0,05494:0,00116 = 47,4.

Таблица 5

Увеличение риска появления инфаркта миокарда для лиц различного пола, при наличии стенокардии

Признак 1	Признак 2	Увеличение риска появления инфаркта миокарда при наличии стенокардии
Мужской	Наличие стенокардии	В 41,1 раза
Женский	Наличие стенокардии	В 37,2 раза

Таблица 6

Вероятность появления инфаркта миокарда при анализе 3-х пар признаков: гипертония → стенокардия → инфаркт миокарда у 615519 пациентов

Признак 1	Признак 2	Нет инфаркта миокарда	Есть инфаркт миокарда	Всего по строке
Нет АГ	Нет стенокардии	0,99884	0,00116	1,00000
Нет АГ	Есть стенокардия	0,94614	0,05386	1,00000
Всего по столбцу		0,99671	0,00329	1,00000
АГ есть	Нет стенокардии	0,99585	0,00415	1,00000
АГ есть	Есть стенокардия	0,94506	0,05494	1,00000
Всего по столбцу		0,98417	0,01583	1,00000
Итог по всем группам		0,99552	0,00448	1,00000

Исходя из данных вероятности развития ИМ у больных стенокардией и у больных АГ (табл. 6) риск развития ИМ у первых в 13 раз больше, чем у вторых (0,05386:0,00415 = 12,98).

Выводы

1. Вероятность развития ИМ у больных, обращающихся в лечебно-диагностические учреждения по поводу стенокардии, достаточно высока, 5,4%, она возрастает до 5,5% при обращении больных как со стенокардией, так и с АГ, и она значительно меньше у пациентов, обращавшихся только с АГ – 0,42% и особенно низка у больных, не обращающихся за медицинской помощью ни со стенокардией, ни с АГ, – 0,12%.

2. Риск развития ИМ у больных со стенокардий, а также со стенокардией и артериальной гипертонией в десятки раз, а в возрасте до 45 лет в сотни раз больше по сравнению с теми пациентами, которые не обращаются в лечебно-диагностические учреждения с этими диагнозами.

3. Первичную профилактику ИМ в первую очередь надо проводить у больных со стенокардией, а также со стенокардией и артериальной гипертонией, исходя из положения «затраты – результат», ее проведение у больных только с артериальной гипертонией будет гораздо менее эффективным, а тем более у пациентов без АГ и стенокардии.

4. У мужчин, обращающихся за медицинской помощью с диагнозом стенокардия, вероятность развития ИМ в 1,9 раза больше, чем у женщин, обращающихся в лечебные учреждения с тем же диагнозом.

5. При анализе персонифицированных счетов-реестров, формируемых учреждениями здравоохранения для оплаты лечебно-диагностической помощи, у МСК появляется возможность выделять группы больных с наибольшей вероятностью развития ИМ, представлять эти сведения о больных в поликлиники по территориальному признаку для диспансерного наблюдения с дальнейшей экспертизой условий, сроков, объемов и качества первичной профилактики ИМ.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. Хирургическая помощь при заболеваниях сердца: некоторые аспекты организации, доступности, эффективности // Грудная и сердечно сосудистая хирургия. – 2006. – № 6. – С. 4–12.

2. Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. – 2-е изд. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.

3. Закс Л. Статистическое оценивание. – М.: Статистика, 1976. – 598 с.

4. Лисицын Ю.П. «Модус» здоровья россиян // Экономика здравоохранения. – 2001. – № 2. – С. 21–24.

5. Мазур Н.А., Сумароков А.Б. Значение различных методов обследования больных ишемической болезнью сердца

для определения прогноза жизни: учеб.пособие. – М.: ЦОЛИУВ, 1989. – 32 с.

6. Мазур Н.А. Внезапная смерть у больных ИБС. – М.: Медицина, 1985. – 193 с.

7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине 20 столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 4–8.

8. Романова Н.П. О роли поваренной соли в развитии артериальной гипертонии. Текст. / Н.П. Романова, В.С. Волков // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001. – № 5. – С. 20–25.

9. Самородская И.В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 3 ч. II. – С. 94–100.

10. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности её лечения Текст. / Е.И. Чазов // Клинические исследования лекарственных средств в России. 2001. – № 1. – С. 2–4.

References

1. Bokeriya L.A., Stupakov I.N., Samorodskaya I.V. *Grudnaya i serdechno sosudistaya hirurgiya – Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2006, no. 6, pp. 4–12.

2. Borovikov V.P. Statistica. Iskusstvo analiza dannyh na komp'yutere: Dlya professionalov. 2nd ed. Sankt-Peterburg, Piter, 2003, 688 p.

3. Zaks L. Statisticheskoe otsenivanie. Moskow, Statistika, 1976, 598 p.

4. Lisitsyn Yu.P. *Ekonomika zdravoohraneniya*, 2001, no. 2, pp. 21–24.

5. Mazur N.A., Sumarokov A.B. Znachenie razlichnyh metodov obsledovaniya bolnyh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa dlya opredeleniya prognoza zhizni. Moscow, COLIUV, 1989, p. 32.

6. Mazur N.A. Vnezapnaya smert u bolnyh IBS. Moscow, Medicina, 1985, 193 p.

7. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. *Kardiologiia*, 2000, no. 6, pp. 4–8.

8. Romanova N.P. O roli povarennoy soli v razvitii arterialnoy gipertonii. N.P. Romanova, V.S. Volkov Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorov'ya. 2001, no. 3, pp. 20–25.

9. Samorodskaya I.V. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2003, no. 3, part 2, pp. 94–100.

10. Chazov E.I. Ishemicheskaya bolezn serdtsa i vozmozhnosti povysheniya effektivnosti eyo lecheniya. E.I. Chazov Klinicheskie issledovaniya lekarstvennyh sredstv v Rossii. 2001, no. 1, pp. 2–4.

Рецензенты:

Аверьянов В.Н., д.м.н., профессор, начальник управления делами, Министерство здравоохранения Оренбургской области, г. Оренбург;

Кудрин В.С., д.м.н., врач-методист, ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 612.67+ 616.33-002.5

ПЕРСПЕКТИВЫ ТАРГЕТНОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ В ГЕРИАТРИИ

[1]Полев В.А., [1]Крулевский В.А., [2]Кветной И.М., [1,3]Горелик С.Г.

[1]АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, e-mail: sggorelik@mail.ru;

[2]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург;

[3]ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», Москва

В статье представлены собственные исследования по выявлению особенностей изменений местного иммунитета при хроническом гастрите герпесвирусной этиологии, характеризующихся снижением содержания основных клеток иммунной защиты (CD-4, CD-8, CD-15, CD-16, CD-21, CD-56) и достоверным повышением уровня экспрессии антиапоптозной молекулы Bcl-2. Это показало необходимость внедрения этиотропной диагностики хронических гастритов в пожилом возрасте. Включение этиотропной диагностики хронического гастрита с применением методов этиологической диагностики, а также анализ местного иммунитета в диагностических программах, в перспективе позволит улучшить этиопатогенетическую диагностику хронических гастритов в пожилом возрасте и соответственно оптимизировать их этиотропную и патогенетическую терапию с потенциальным включением антивирусных и иммуномодулирующих средств, а также качество диспансерного наблюдения. Таким образом, таргетный подход к диагностике и терапии в гериатрии является полезным и перспективным.

Ключевые слова: гастроэнтерология, хронический гастрит, таргетный подход, гериатрия, пожилой возраст, старческий возраст

PERSPECTIVES OF TARGET APPROACH TO DIAGNOSTICS AND THERAPY IN GERIATRICS

[1]Polev V.A., [1]Krulevskij V.A., [2]Kvetnoj I.M., [1,3]Gorelik S.G.

[1]ANO «Research Medical Center, «Gerontology», Moscow e-mail: sggorelik@mail.ru;

[2]Institute of bioregulation and gerontology Russian Academy of Medical Sciences, St.Petersburg;

[3]Federal State Educational Institution of professional education «Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency», Moscow

Our own researches on definition of the local immunity alterations characteristics in chronic gastritis of herpesviral eatiology, followed by reduction of basic immune defense cells (CD-4, CD-8, CD-15, CD-16, CD-21, CD-56) and firm increase of the antiapoptotic molecule Bcl-2 expression level are represented in the article. This showed the necessity of implementation of chronic gastritis etiotropic diagnostics in old ages. Inclusion of chronic gastritis etiotropic diagnostics followed by use of aetiologic diagnostics methods, as well as the analysis of local immunity in diagnostic programs, will let improve aetiopathogenetic diagnostics of chronic gastritis in old ages and consequently optimize their etiotropic and pathogenetic therapy with potential inclusion of antiviral and immunomodulatory elements, and make the quality of regular medical check-up too. To sum up, target approach to diagnostics and therapy in geriatrics is useful and perspective.

Keywords: gastroenterology, chronic gastritis, targeted approach, geriatrics, elderly, old age

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что потребности комплексного лечения обусловливают необходимость точной этиологической диагностики заболеваний людей пожилого возраста и четкого достоверного понимания патогенетических сдвигов [1, 3, 4].

Одной из проблемных областей с точки зрения таргетности в гериатрии является гериатрическая гастроэнтерология в целом, и проблемы ведения пожилых людей с хроническим гастритом в частности. Это связано с тем, что довольно значительное количество пациентов в пожилом возрасте имеет сочетание инфицирования Helicobacter pylori (HP) и герпес-вирусами, однако клинико-морфологические особенности сочетанной инфекции изучены в малой степени [2, 5, 6, 7].

Цель работы – определить перпесктивы использования таргетного подхода к диагностике и лечению в гериатрии (на примере ведения пожилых пациентов с хроническим гастритом).

Материалы и методы исследования

Мы провели обследование 200 лиц среднего возраста от 40 до 59 лет (мужчин – 132 чел., женщин – 68 чел., средний возраст 46,2 + 3,3 года) и 180 пациентов пожилого возраста от 60 до 74 лет (мужчин – 116 чел., женщин – 64 чел., средний возраст 65,8 + 2,8 года) страдающих хроническим гастритом, верифицированным морфологически. Проведенные пациентам исследования соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.) и Приказу Министерства здравоохранения РФ № 266 от 19.06.2003 г. На первом этапе рандомизация пациентов проходила в пределах клинической базы исследования, пациенты отбирались для исследования методом случайной выборки и стратифицировались по диагнозу «хронический гастрит» путем его установления эндоскопическим способом. В обследование не включались лица с хроническим гастритом (ХГ) на фоне язвенной болезни желудка

и двенадцатиперстной кишки и рака желудка, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, целиакией, больные с хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в стадии декомпенсации. Для повышения достоверности дыхательных тестов исключались пациенты, имевшие хронические неспецифические заболевания легких и хроническую почечную недостаточность. На этом этапе проведен весь комплекс клинических исследований, а также инвазивная и неинвазивная диагностика хеликобактериоза.

Изучены биоптаты от пациентов с морфологически верифицированным хроническим гастритом. Проведено серологическое исследование на герпесвирусы у пациентов с позитивной иммуногистохимической (ИГХ) реакцией на герпес-вирусы.

Серологическая диагностика герпес-инфекции проводилась следующим образом. Антитела IgG–EA–EBV и IgM–NA–EBN определялись методом ИФА с помощью стандартных наборов фирмы «Вектор Бест». Расчет проводился по уровню негативного контроля, который с расчетом серой зоны составил для антител класса IgG в экстинциях-0,452, а для антител класса IgM-в экстинциях-0,502. Величины выше этих показателей свидетельствовали о наличии антител.

Антитела к герпесу 1 и 2 типов и цитомегаловирусу определялись специальной оригинальной модифицированной реакцией связывания комплемента (РСК), совмещающей в себе реакцию связывания комплементов с ферментным тестированием реакции на конечном этапе [О.А. Аксенов и соавт. патент № 2034025].

Электронно-микроскопическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка. Для электронно-микроскопического исследования биоптаты тела и антрального отдела желудка фиксировали в 2,5% глютаральдегиде с последующей дофиксацией 1% раствором четырехокиси осмия и заливали в аралдит-М. Ультратонкие срезы получали в ультратоме LKB-3 и изучали в электронном микроскопе JEM-100S (JEOL).

Иммуногистохимические исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. Для проведения иммуногистохимических реакций из парафиновых блоков готовились срезы толщиной 3 мкм, переносились на предметные стекла, покрытые L-полилизином (Sigma). Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный протокол.

Для выявления вирусных антигенов в качестве первых антител использовали поликлональные антитела к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов (DAKO), моноклональные антитела к раннему антигену цитомегаловируса и моноклональные антитела к латентному мембранному протеину ВЭБ (Novocastra). Для оценки апоптоза и пролиферации в качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела (Novocastra – RTU-p53-DO7, RTU-bcl-2, RTU-Ki-67-MM1, 1:25-CPP32 JHM62), а для оценки цитокинового статуса – моноклональные антитела к CD-4, CD-8, CD-15, CD-16, CD-21, CD-56 (все Novocastra, 1:100). В качестве вторичных антител и визуализирующей системы применяли Novostain Universal Detection Kit («Novocastra», NCL-RTU-D). Докраску ядер осуществляли гематоксилином.

Экспрессию вирусных антигенов в слизистой оболочке оценивали по наличию светло- и темно-коричневых гранул в структурах слизистой оболочки желудка при микроскопическом исследовании в обычном световом микроскопе. Применялась полуколичественная шкала оценки интенсивности (0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная). При этом поле зрения считалось пригодным для данной оценки признака при наличии в нем не менее 60% позитивно окрашенных клеток. Исследования проводили с положительным и отрицательным контролями. Оценка апоптоза и цитокинового статуса проводилась с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений (Nikon). Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse 400 (увеличение x 320: объектив 40, окуляр 10, фильтр 0,8) регистрировались цифровой цветной видеокамерой Nikon DXM1200, вмонтированной в тубус микроскопа и передавались в компьютер Pentium-4.

Статистическая обработка результатов исследования. Полученные в ходе работы данные регистрировались в специально разработанной таблице, включающей паспортную часть, анамнез заболевания и сопутствующие болезни, клиническое течение заболевания, данные объективного и лабораторно-инструментальных методов обследования, а также показатели специальных методов обследования. Массив исходных данных был подготовлен так, что можно было сравнивать весь имеющийся набор сведений в анализируемых группах и подгруппах разного уровня.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась на персональном компьютере IBM PC (Intel Pentium-III), Windows Millenuim с помощью программных средств и пакета Statistica for Windows Version 6.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки гипотезы нормальности распределения имеющихся выборок данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. При соответствии нормальному закону распределения признака проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента с оценкой достоверности различий ($p < 0,05$) по значениям $M \pm m$. Для оценки достоверности различий независимых выборок, не подчиняющихся критерию нормального распределения, применяли непараметрический критерий Манна-Уитни, для зависимых выборок данных использовали критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения средних показателей количественных признаков в исследуемых группах использовался t-критерий Стьюдента с оценкой достоверности различий ($p < 0,05$) по значениям $M \pm m$. При оценке связей качественных показателей применяли критерий достоверности связи ($p < 0,05$)с χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йетса, критерий Фишера. Для выявления статистических связей между признаками в ряде случаев использовали корреляционный анализ. Измерение корреляционной зависимости осуществляли с использованием ранговой корреляции по Пирсону и Спирмену. Различия и корреляции считали достоверными при $p < 0,05$. Для решения задачи классификации признаков по качественному (группирующему) показателю, а также для ранжирования признаков по степени влияния на этот показатель использовался линейный пошаговый дискриминантный анализ с использованием стандартного пакета программы SPSS (14 версия). Включение признаков в дискриминантные уравнения и их ранжирование основывалось на величине F-критерия Фишера. Отнесение наблюдения к той или иной группе осуществлялось путем вычисления дискриминантных сумм для каждой из групп и определения максимальной суммы.

Результаты исследования и их обсуждение

Возрастные отличия в состоянии клеточного иммунитета при хроническом герпес-вирусном гастрите.

Известно, что при нарушениях иммунного статуса герпетическая инфекция развивается чаще и характеризуется более тяжелым течением, что связано с недостаточностью иммунитета или избыточной иммунной реакцией. Механизмы иммунопатологии при хроническом гастрите, вызванном герпетической инфекцией, разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию вирусспецифического иммунного ответа.

Изучение местного иммунитета при хроническом гастрите показало, что у пациентов пожилого и среднего возраста наблюдается снижение количества CD4-клеток, и увеличение количества CD8-клеток по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,05$).

Так, у пациентов пожилого возраста количество CD3-клеток составило 37,6 ± 0,5 %, у лиц среднего возраста этот показатель был равен 55,6 ± 1,9 % ($p < 0,05$). Отмечалась достоверная разница в содержании CD4-клеток у пожилых пациентов – 17,9 ± 0,2 %; у лиц среднего возраста их количество составило 35,3 ± 2,7 % ($p < 0,05$). При исследовании количества CD8-клеток показатели у пожилых пациентов были 26,3 ± 0,6 %, у лиц среднего возраста – 28,3 ± 0,9 %. Повышение показателя по сравнению со здоровыми было связано с затяжным течением заболевания или осложнениями.

Одновременно с этим отмечено снижение CD-56, CD-16, CD-15, CD-21 иммуноположительных клеток в обеих возрастных группах по сравнению с контрольной группой.

Так, содержание CD-56 клеток в основной группе было 25,8 ± 1,2 %; в контрольной группе – 34,5 ± 0,6 %. Содержание CD-16 клеток у пациентов основной группы составило 11,3 ± 0,6 %; у лиц среднего возраста – 13,4 ± 0,3 % ($p < 0,05$).

Определение CD-15 клеток выявило следующие показатели: в основной группе – 11,0 ± 0,3 %; в контрольной группе – 12,0 ± 0,24 % ($p < 0,05$). При этом содержание CD-21 клеток в основной и контрольной группе также выявило достоверную разницу: 14,2 ± 0,5 и 15,9 ± 0,06 % соответственно ($p < 0,05$).

Различия в иммунологических показателях у больных зависели от возраста пациентов. Установлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества данных показателей в группах пациентов пожилого возраста по сравнению с лицами среднего возраста (табл. 1).

Таким образом, отмечается достоверное снижение клеточного иммунитета при герпетическом инфицировании и развитии хронического гастрита у лиц пожилого возраста по сравнению с лицами среднего возраста ($p < 0,05$).

Выраженность иммунопатологического компонента в данном случае, по-видимому, можно снизить путем воздействия на отдельные звенья иммунной системы.

Таблица 1

Показатели местного иммунитета у больных разных возрастов при хроническом герпесвирусном гастрите

Показатели иммунитета, % клеток	Основная группа (n = 200)	Контрольная группа (n = 96)	Здоровые лица (n = 120)
CD-3	37,6^±^0,5	55,6^±^1,9*	62,25^±^0,12 **
CD-4	17,9^±^0,2	35,3^±^2,7*	34,75^±^0,16**
CD-8	26,3^±^0,6	28,3^±^0,9*	25,0^±^0,14**
CD-56	25,8^±^1,2	34,5^±^0,6*	36,0^±^0,11**
CD-16	11,3^±^0,6	13,4^±^0,3*	14,75^±^0,14**
CD-15	11,0^±^0,3	12,0^±^0,24*	14,75^±^0,14**
CD-21	14,2^±^0,5	15,9^±^0,06*	20,0^±^0,21**

Примечание:

* ($p < 0,05$) – достоверность различий между показателями иммунитета в разных возрастных группах;

** ($p < 0,01$) –достоверность различий средних показателей у больных и здоровых.

Влияние инфицированности герпетическими вирусами на апоптоз в слизистой оболочке желудка.

Было изучено состояние клеточного гомеостаза у лиц с хроническим гастритом при инфицировании герпесвирусами. Сравнительный анализ проводился между практически здоровыми пациентами, у которых при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) и морфологическом исследовании

биоптатов, взятых из антрального и фундального отделов желудка, не обнаруживалось никаких воспалительных или атрофических изменений. При иммуногистохимическом исследовании эпителиоциты слизистой оболочки желудка показали низкую пролиферативную активность, определяемую по экспрессии маркера Ki-67 (количество иммунопозитивных по Ki-67 клеток = 1,46 ± 0,01) и индексу апоптоза ($I_{АПТ}$ = 0,33 ± 0,01 %). Наряду с этим наблюдалась очень низкая экспрессия антиапоптозного маркера (количество иммунопозитивных по Bcl-2 клеток = 0,93 ± 0,26 %).

У больных с хроническим гастритом при ФГДС определялся антральный гастрит. При морфологическом исследовании обнаруживались признаки активного воспаления, присущего герпес-вирусному гастриту.

Изучаемые показатели клеточного гомеостаза при хроническом гастрите характеризовались увеличением пролиферативной активности, выраженной через увеличение числа клеток, иммунопозитивных к Ki-67, до 12,70 ± 0,29 на 1 мм^2 слизистой оболочки желудка и повышение $I_{АПТ}$ до 0,55 ± 0,02 % при умеренном возрастании экспрессии Bcl-2 (количество Bcl-2 иммунопозитивных клеток = 1,95 ± 0,12). У пациентов с хроническим гастритом при ФГДС выявлялась мультифокальная атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка.

При морфологическом исследовании на большом протяжении слизистой оболочки отмечалась ее гипертрофия с участками атрофии. В эпителиоцитах регистрировались дистрофические изменения различной степени выраженности. Возрастала численность слизеобразующих клеток. Границы между эпителиальными клетками плохо контурировали.

Помимо атрофии слизистой оболочки желудка наблюдались ее воспалительные изменения. При этом определялись отечность собственного слоя слизистой оболочки желудка, его инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. Исследуемые показатели клеточного гомеостаза характеризовались значительным преобладанием пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки антрального отдела желудка (количество Ki-67 иммунопозитивных клеток = 68,70 ± 1,38) над их апоптозным потенциалом ($I_{АПТ}$ = 0,54 ± 0,02) при высокой экспрессии Bcl-2 (количество Bcl-2 иммунопозитивных клеток = 17,52 ± 0,98).

При исследовании процессов клеточного обновления (Ki-67, Bcl-2, $I_{АПТ}$) определены следующие показатели. Для Ki-67 – 56,30 ± 0,99 клеток на 1мм^2 слизистой оболочки желудка, для Bcl-2 – 7,75 ± 0,20 клеток и для $I_{АПТ}$ значение 1,92 ± 0,04 %, свидетельствующие о значительном возрастании пролиферативного потенциала эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при умеренном увеличе-нии $I_{АПТ}$.

Таким образом, данные изменения клеточного обновления слизистой оболочки желудка обусловлены повышением уровня экспрессии антиапоптозной молекулы Bcl-2.

Заключение

В ходе исследования выявлены особенности изменений местного иммунитета при хроническом гастрите герпесвирусной этиологии. Эти изменения характеризуются снижением содержания основных клеток иммунной защиты (CD-4, CD-8, CD-15, CD-16, CD-21, CD-56) и достоверным повышением уровня экспрессии антиапоптозной молекулы Bcl-2. Исходя из этого, таргетный подход к диагностике в гериатрии диктует необходимость этиотропной диагностики хронических гастритов в пожилом возрасте. Включение этиотропной диагностики хронического гастрита с применением методов этиологической диагностики, а также анализ местного иммунитета в диагностических программах в перспективе позволит улучшить этиопатогенетическую диагностику хронических гастритов в пожилом возрасте и соответственно оптимизировать их этиотропную и патогенетическую терапию с потенциальным включением антивирусных и иммуномодулирующих средств, а также качество диспансерного наблюдения. Таким образом, таргетный подход к диагностике и терапии в гериатрии является полезным и перспективным.

Список литературы

1. Голофеевский В.Ю. Хронический гастрит: важнейшие вопросы клинической и морфологической диагностики / В.Ю. Голофеевский , А.Б. Смолянинов // Рос. мед. журнал «Aqua Vitae». – 2001. – №1. – С.16–18.

2. Крулевский В.А. Возрастные различия в цитокиновом статусе при хроническом герпес-ассоциированном гастрите / Крулевский В.А. // Врач. – 2014. – № 6 (вып. Геронтология и гериатрия). – С. 96–98.

3. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Зезюлин П.Н., Филиппов С.В., Лукьянов А.А., Жернакова Н.И. Медико-социальные проблемы геронтологии и гериатрии: осведомленность населения и медицинских работников // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, № 1. – С. 160-164.

4. Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Прощаев К.И., Кветной И.М., Рыбникова С.Н., Постникова Л.И. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: морфофунк-

циональные, нейроэндокринные и клинические параллели // Клиническая медицина. – 2008. – С. 28–30.

5. Fang C.Y., Chiang C.Y., Pan Y.R., Tse K.P., Chang Y.S., Chang H.Y. «Modulation of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 activity by intrabodies». – Intervirology . – 2007. – P. 254–263.

6. Kazmirchuk V.E., Miroshnikova M.I. Treatment of complicated Epstein–Barr viral infections // Modern infections. – 2002. – Vol.4 – P. 12–19.

7. Shibata D, Weiss L.M. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma. Am J Pathol. – 1992. Vol.140. – P. 769–774.

References

1. Golofeevskij V.Ju. Hronicheskij gastrit: vazhnejshie voprosy klinicheskoj i morfologicheskoj diagnostiki /V.Ju. Golofeevskij , A.B. Smoljaninov // Ros. med. zhurnal «Aqua Vitae». 2001. no. 1. pp. 16–18.

2. Krulevskij, V.A. Vozrastnye razlichija v citokinovom statuse pri hronicheskom gerpes-associirovannom gastrite / Krulevskij V.A. // Vrach. 2014. no. 6 (vyp. Gerontologija i geriatrija). pp. 96–98.

3. Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Zezjulin P.N., Filippov S.V., Luk'janov A.A., Zhernakova N.I. Mediko-social'nye problemy gerontologii i geriatrii: osvedomlennost' naselenija i medicinskih rabotnikov // Uspehi gerontologii. 2008. Vol. 21, no. 1. pp. 160–164.

4. Rapoport S.I., Zhernakova N.I., Proshhaev K.I., Kvetnoj I.M., Rybnikova S.N., Postnikova L.I. Jazvennaja bolezn' zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki: morfofunkcional'nye, nejrojendokrinnye i klinicheskie paralleli // Klinicheskaja medicina. 2008. pp. 28–30.

5. Fang C.Y., Chiang C.Y., Pan Y.R., Tse K.P., Chang Y.S., Chang H.Y. «Modulation of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 activity by intrabodies». – Intervirology. 2007. pp. 254–263.

6. Kazmirchuk V.E., Miroshnikova M.I. Treatment of complicated Epstein–Barr viral infections // Modern infections. 2002. Vol. 4. pp. 12–19.

7. Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma. Am J Pathol. 1992. Vol.140. pp. 769–774.

Рецензенты:

Осипова О.А., д.м.н., кафедра госпитальной терапии НИУ «БелГУ», г. Белгород;

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО «НИМЦ «Геронтология», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 14.08.2014.

УДК 616.8-089

ВЛИЯНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА ДИНАМИКУ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В МОДЕЛИ ЧЕРЕПНОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС

[1]Половников Е.В., [1]Цветовский С.Б., [1]Ступак В.В., [1]Васильев И.А., [2]Шевела Е.Я., [2]Останин А.А., [2]Черных Е.Р.

[1]ФГБУ «ННИИТО» Минздравсоцразвития России 630091, Новосибирск, e-mail: pev37@mail.ru;
[2]НИИ Клинической иммунологии СО РАМН 630099, Новосибирск, e-mail: ct_lab@mail.ru

Целью настоящего исследования явилось сравнительное исследование влияния трансплантации мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (КМ-МСК) и жировой ткани человека (ЖТ-МСК) на восстановление функциональной активности головного мозга крыс в модели очагового травматического повреждения головного мозга. Для этого сопоставляли динамику корковых соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) в группах животных со спонтанным восстановлением и на фоне трансплантации КМ-МСК и ЖТ-МСК. Животные контрольной группы, не получившие трансплантации клеток, в первые сутки после травмы характеризовались увеличением времени латентности и выраженным снижением амплитуды ССВП с минимальной позитивной динамикой восстановления этих параметров к 21 суткам. В группах животных, которым КМ-МСК или ЖТ-МСК вводили на 1-е сутки после повреждения, средние значения амплитуды ССВП достоверно увеличивались к 21-ым суткам по сравнению с контролем. При введении клеток на 7-е сутки возрастание амплитуды ССВП на фоне введения ЖТ-МСК было статистически значимым, тогда как при ведении КМ-МСК было менее выраженным и проявлялось виде тенденции. Показатели латентности ССВП в этих группах достоверно снижались к этому сроку. Таким образом, трансплантация КМ-МСК или ЖТ-МСК крысам в модели очагового повреждения головного мозга сопровождалась более эффективным восстановлением электрофизиологической активности коры головного мозга.

Ключевые слова: очаговое повреждение головного мозга, соматосенсорные вызванные потенциалы, мезенхимальные стромальные клетки, костный мозг, жировая ткань

ELECTROPHYSIOLOGICAL FUNCTIONAL RECOVERY IN A RAT MODEL OF TRAUMATIC BRAIN INJURY FOLLOWING MESENCHYMAL STEM CELL TRANSPLANTATION

[1]Polovnikov E.V., [1]Tsvetovsky S.B., [1]Stupak V.V., [1]Vasiliev I.A, [2]Shevela E.Y., [2]Ostanin A.A., [2]Chernykh E.R.

[1]Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, e-mail: pev37@mail.ru;
[2]Research Institute of Clinical Iimmunology SB RAMS, Novosibirsk, e-mail: ct_lab@mail.ru

The aim of this study was to elucidate the impact of transplantation of mesenchymal stromal cells obtained from bone marrow (BM-MSC) or adipose tissue (AT-MSC) on restoration of injured brain at different time points after injury, as well as compare the efficacy of these cells. For this, we compared the dynamic of cortical somatosensory evoked potentials (SSEP) in a model of focal brain damage caused by traumatic brain injury, during spontaneous recovery and under BM-MSC/AT-MSC transplantation. The animals in control group who did not receive cell therapy showed an increase in latency and a pronounced decrease in the amplitude of SSEP at first day after injury with minimal recovery during 21 d follow-up. In animals treated with BM-MSCs or AT-MSCs on the 1st day after trauma the average amplitude value of SSEP was significantly increased to 21st day in comparison with the control group. When cells were administered at day 7 following trauma, increase in the SSEP amplitude was statistically significant for AT-MSC, whereas effect of BM-MSC was less pronounced and manifested as a trend. SSEP latency in these groups was significantly decreased at 21 d. Thus, the transplantation of BM-MSCs or AT-MSC enhanced the recovery of electrophysiological activity of the cortex in rat model of focal brain injury with the same efficiency.

Keywords: brain injury in rats, somatosensory evoked potentials, transplantation of mesenchymal stromal cells, bone marrow, adipose tissue

Поиск новых подходов к лечению черепно-мозговой травмы является одной из насущных задач современной нейрохирургии. В этом аспекте большой интерес представляют клеточные технологии, среди которых наибольшие перспективы связывают с использованием мезенхимальных стромальных клеток (МСК). В ряде работ была продемонстрирована способность данного типа клеток улучшать неврологическое восстановление в моделях черепно-мозговой травмы у экспериментальных животных [4, 5, 6, 7]. Позитивный эффект МСК связывают с продукцией широкого спектра ростовых и трофических факторов, способных активировать нейрональные предшественники и ангиогенез, стимулировать процессы нейропластичности и ускорять проведение нервных импульсов через синапсы, а также подавлять воспаление и апоптоз нервных клеток в очаге повреждения [2, 8, 9,]. Кроме того, не исключается возможность миграции МСК в ткани поврежденного головного мозга с

последующей дифференцировкой в нейрональном направлении [2, 10].

Традиционно в качестве источника МСК используется костный мозг, однако в последнее время большой интерес представляют МСК, полученные из жировой ткани. Сравнительный анализ МСК различного тканевого происхождения свидетельствует о существовании определенных различий в свойствах МСК, выделенных из разных тканей [3]. Подобные данные имеют не только фундаментальное значение, но также важны при выборе оптимального источника МСК для клинического использования. Однако в доступной литературе практически не освещен вопрос о сравнительной эффективности костномозговых МСК и МСК, выделенных из жировой ткани. Проведенные нами ранее исследования показали, что КМ-МСК и ЖТ-МСК оказывали схожий стимулирующий эффект на неврологическое восстановление в модели очагового повреждения головного мозга [4]. При этом оставалось неясным, насколько выявленное улучшение моторных функций связано с нормализацией функциональной (электрофизиологической) активности головного мозга и одинаков ли эффект КМ-МСК и ЖТ-МСК в этом аспекте.

Цель исследования: оценка динамики показателей ССВП в модели очагового повреждения головного мозга на фоне спонтанного восстановления и трансплантации КМ-МСК и ЖТ-МСК.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на крысах линии Вистар (обоего пола; средняя масса 250–270 г.), с соблюдением этических норм, регламентированных приказом МЗ РФ №266 от 19.03.2003 г. Операции по моделированию очаговых повреждений головного мозга проводили в соответствии с патентом [5]. Животные в пред- и послеоперационном периоде содержались в условиях вивария Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии. МСК костного мозга и жировой ткани получали согласно описанной ранее методике [3].

В ходе исследования были сформированы 6 групп животных, включая две контрольные и четыре опытные группы. Контрольные группы: 1-я – животные с трепанацией, но без нанесения травмы (n = 3), 2-я – «хирургический контроль» (с нанесением травмы, но без введения клеток; n = 6). Животным опытных групп после формирования очагового повреждения вводили клетки ($1x10^6$ на животное; через хвостовую вену): 3-я группа – введение КМ-МСК на 1-е сутки (n = 8), 4-я – введение ЖТ-МСК на 1-е сутки (n = 8), 5-я - введение КМ-МСК на 7-е сутки (n = 8), 6-я - введение ЖТ-МСК на 7-е сутки (n = 8). Для объективной инструментальной оценки функционального состояния мозга при травме одного из полушарий и оценки динамики состояния в ходе лечения с применением каждого из видов клеточной терапии регистрировались корковые соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) на стимуляцию нервов передних конечностей с помощью электромиографа «Нейропак-2» (NIHON KOHDEN Corp., Япония) [1, 9]. Оценка нейрофизиологических показателей включала измерение амплитуды пиков (в мкВ) и латентность (в мс) компонентов ССВП.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft). Для оценки достоверности различий использовали критерий Манна-Уитни (для сравнения непрерывных переменных). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Регистрация ССВП интактного головного мозга крыс (до проведения трепанации) показала, что величина амплитуды ССВП составляла в среднем 13,5 ± 0,81 мкВ, задержка основного негативного компонента – 8,7 ± 0,14 мс. При этом межполушарные различия амплитуд и показателей латентности компонентов ССВП не превышали 10%.

У животных контрольной группы 1 (с трепанацией) значения амплитуд и латентности компонентов ССВП во все сроки наблюдения не отличались от таковых у интактных животных, как на интактной стороне, так и на стороне трепанации. Эти данные указывают на то, что процедура трепанации не вызывает нарушений электрофизиологической активности головного мозга, по данным ССВП. У животных контрольной группы 2 в первые сутки после травмы регистрировалось снижение величины амплитуды ССВП на стороне повреждения в 2–5 раз. Восстановление данного показателя в динамике было крайне незначительным, и к 21 суткам величина амплитуды составляла лишь 30% от исходного уровня. Наряду с этим в этой группе отмечалось статистически значимое возрастание латентности компонентов ССВП, которое регистрировалось на всех сроках наблюдения. Выявленные изменения показателей ССВП регистрировались только на стороне повреждения и отсутствовали в интактном полушарии, поэтому в последующих таблицах (начиная с табл. 2) опущены результаты измерения параметров ССВП для интактной стороны и представлены данные только для стороны повреждения.

Анализ влияния клеточной терапии на показатели ССВП у животных с очаговым повреждением головного мозга показал, что введение МСК в первые сутки после травмы сопровождалось достоверным увеличением амплитуды ССВП на всех сроках наблюдения (7-ые, 14-ые и 21-ые сутки). При этом значения амплитуды в каждой точке наблюдения двукратно превышали

таковые в контрольной группе 2. Значения другого регистрируемого показателя ССВП – латентности – в первые две недели после введения МСК не отличались от контроля. Однако при регистрации ССВП на 21-ые сутки величина латентного периода у животных, получивших клетки, была значимо более низкой. Сравнительный анализ результатов введения МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани, показал, что эффекты КМ- и Ж-МСК, вводимых в первые сутки после травмы, достоверно не различались. Таким образом, введение клеток в раннем посттравматическом периоде сопровождается более быстрым восстановлением электрофизиологических показателей, при этом амплитуда ССВП восстанавливается на 56%, латентность – на 66 % от исходного уровня. Однако полного восстановления электрофизиологической активности головного мозга к 21-ым суткам не происходит.

Таблица 1

Значения амплитуд ССВП (мкВ) и латентности ССВП (мс) в контрольных группах

Группы животных	Сторона регистрации	Латентность (мс)			
		1 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
Группа 1 (трепанация)	Интактная	9,1 ± 0,4	8,9 ± 0,2	9,0 ± 0,2	9,1 ± 0,2
	Сторона трепанации	9,0 ± 0,3	8,8 ± 0,4	7,9 ± 0,6	8,0 ± 0,8
Группа 2 (травма)	Интактная	9,0 ± 0,2	8,9 ± 0,3	8,0 ± 0,5	8,0 ± 0,6
	Сторона повреждения	11,7±0,3*#	10,9 ± 0,4*#	9,8 ± 0,9*#	10,9 ± 0,3*#
Амплитуда (мкВ)					
Группа 1 (трепанация)	Интактная	15,4 ± 0,6	15,4 ± 0,6	15,3 ± 0,6	15,4 ± 0,6
	Сторона трепанации	15,3 ± 0,3	15,2 ± 0,2	15,3 ± 0,3	15,3 ± 0,3
Группа 2 (травма)	Интактная	15,2 ± 0,2	15,1 ± 0,2	15,2 ± 0,2	15,3 ± 0,3
	Сторона повреждения	2,9 ± 0,1*#	3,8 ± 0,3*#	3,7 ± 0,4*#	4,9 ± 0,9*#

Примечание:
* – достоверность различий с интактными животными, # – достоверность различий с интактной стороной ($p < 0,01$).

Таблица 2

Значения амплитуд (мкВ) и латентности (мс) ССВП на стороне повреждения после введения клеток на 1-ые сутки после травмы

Группы животных	Показатели ССВП	7 сутки	14 сутки	21 сутки
Группа 2 (без введения клеток)	Амплитуда	3,8 ± 0,3	3,7 ± 0,4	4,9 ± 0,9
	Латентность	10,9 ± 0,4	9,8 ± 0,9	10,9 ± 0,3
Введение клеток (группы 3 и 4)	Амплитуда	5,65 ± 0,5*	6,8 ± 0,7**	8,6 ± 0,8**
	Латентность	10,3 ± 0,4	$10,4 \pm 0,6^{0,1}$	10,1 ± 0,6*
Группа 3 (КМ-МСК)	Амплитуда	5,9 ± 1,0*	7,4 ± 1,4*	9,8 ± 1,3**
	Латентность	10,8 ± 0,8	10,8 ± 1,1	10,5 ± 1,2*
Группа 4 (ЖТ-МСК)	Амплитуда	5,3 ± 0,4*	6,2 ± 0,5**	7,3 ± 0,6*
	Латентность	9,8 ± 0,4*	9,8 ± 0,7	9,7 ± 0,3*

Примечание:
*, ** – достоверность различий по сравнению с контролем (группа 2) ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

У животных 5-ой и 6-ой групп, которым клетки вводили на седьмой день после травмы, наблюдалось постепенное увеличение амплитуды ССВП - более чем в 1,5 раза, достигающее статистической значимости на 21-ые сутки. Кроме того, к этим же суткам регистрируется достоверное уменьшение латентности компонентов

ССВП. И хотя эффекты КМ- и ЖТ-МСК, вводимых на седьмые сутки после травмы, достоверно не различались, использование ЖТ-МСК оказывало более выраженный позитивный эффект на величину амплитуды ССВП. Следует отметить, что, как и при раннем введении, введение клеток на седьмые сутки после травмы, оказывая несомненный позитивный эффект на восстановление электрофизиологической активности мозга, тем не менее не приводит к ее полной нормализации.

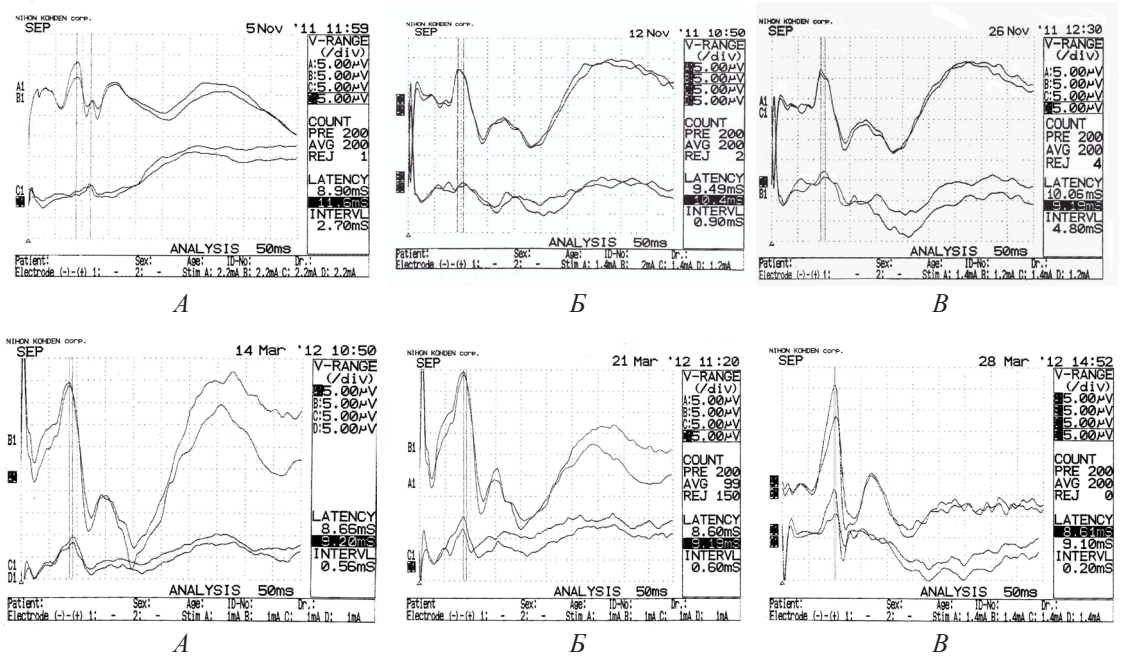
Таблица 3

Значения амплитуд ССВП (мкВ) и латентности ССВП (мс) на стороне повреждения после введения клеток на 7-ые сутки

Группы животных	Показатели ССВП	14 сутки	**21 сутки**
Группа 2 (без введения клеток)	Амплитуда	3,7 ± 0,4	4,9 ± 0,9
	Латентность	9,8 ± 0,9	10,9 ± 0,3
Введение клеток (группы 5 и 6)	Амплитуда	6,7 ± 0,9	7,7 ± 0,7*
	Латентность	10,9 ± 0,4	10,1 ± 0,3
Группа 5 (КМ-МСК)	Амплитуда	5,1 ± 0,9	6,4 ± 1,0
	Латентность	10,6 ± 0,5	10,0 ± 0,5
Группа 6 (ЖТ-МСК)	Амплитуда	5,9 ± 1,2	8,3 ± 1,3*
	Латентность	11,2 ± 0,6	10,3 ± 0,2

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контролем (группа 2) ($p < 0,05$).

В качестве примера на рисунке представлены данные регистрации ССВП в динамике при спонтанном восстановлении (у животных контрольной группы 2) и после введения КМ-МСК в первые сутки после травмы (у животных группы 3).



Динамика изменений ССВП в разные сроки после травмы у животных контрольной группы 2 (верхний ряд) и опытной группы 3 (нижний ряд). Верхний ряд: А – 1-ые сутки после травмы; Б – 7-ые сутки; В – 21-ые сутки. Нижний ряд: А – 7-ые сутки после травмы; Б – 14-ые сутки; В – 21-ые сутки

Суммируя представленные данные, можно заключить, что использование МСК в терапии очаговых повреждений головного мозга с целью улучшения неврологического восстановления оказывает позитивный эффект на электрофизиологическую активность головного мозга лабораторного животного. Характерно, что при раннем введении клеток стимулирующий эффект КМ-МСК и ЖТ-МСК был сходным, тогда как при позд-

нем введении ЖТ-МСК оказали более выраженный эффект. И хотя трансплантация МСК не обеспечивает полной коррекции электрофизиологических показателей, восстановление ССВП на фоне введения МСК протекает более эффективно по сравнению со спонтанным восстановлением.

Заключение

Моделирование очагового повреждения головного мозга, обусловленного черепно-мозговой травмой, сопряжено с изменением электрофизиологической активности головного мозга у экспериментальных животных. Применение клеточной терапии оказывает позитивное влияние на динамику восстановления функционального состояния коры головного мозга в данной модели. Использование ССВП является информативным и объективным способом оценки эффективности клеточной терапии.

Список литературы

1. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. – Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. – 252 с.

2. Григорян А.С. Влияние трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на развитие посттравматических процессов в головном мозге крыс // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

3. Останин А.А., Петровский Я.Л., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Мультиплексный анализ цитокинов, хемокинов, ростовых факторов, MMP-9 и TIMP-1, продуцируемых мезенхимальными стромальными клетками костного мозга, жировой ткани и плаценты человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2011. – № 1. – С. 29–38.

4. Половников Е.В., Ступак В.В., Самохин А.Г., Васильев И.А., Добрякова О.Б., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Влияние мезенхимальных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани человека на эффективность восстановления неврологического дефицита в модели черепно-мозговой травмы у крыс. – Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (85) часть 2. – 301 с.

5. Патент РФ № 2486602, 27.06.2013.

6. Соколова И.Б. Возможности применения клеточной терапии при лечении ишемического инсульта в эксперименте / И.Б. Соколова, Н.Н. Зинькова, А.А. Билибина, П.В. Кругляков, Е.Г. Гилерович, Д.Г. Полынцев, В.А. Отеллин // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т.11, № 4. – С. 54-62.

7. Южаков В.В., Конопляников А.Г., Цыб А.Ф., Рошаль Л.М., Сушкевич Г.Н. и др. Действие аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на репаративные процессы в нервной ткани при диффузной травме головного мозга крыс // Тез. докл. Всероссийской и международной научной конференции «Стволовые клетки и перспектива их использования в здравоохранении», Москва (30–31 мая 2007 г).

8. Borlongan C.V. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke / C.V. Borlongan, M. Hadman, C.D. Sanberg, P.R. Sanberg // Stroke. – 2004. – Vol.35. – P. 2385–2389.

9. Chen J. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats / J. Chen, Y. Li, L. Wang, Z. Zhang, D. Lu, M. Lu, M. Chopp // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 1005–1011.

10. Sykova E. Magnetic Resonance Tracking of Transplanted Stem Cells in Rat Brain and Spinal Cord / E. Sykova, P. Jendelova // Ann NY Acad Sci. – 2005. – Vol. 1049. – P.146–160.

References

1. Gnezditsky V.V. Evoked potentials of the brain in clinical practice / V.V Gnezditsky. – Taganrog: Publisher TSURE, 1997. 252 p.

2. Grigoryan A.S. Effect of transplantation of mesenchymal stem cells in the devel-ment of post-traumatic processes in the brain of rats // dissertation Author's abstract on scientific degree of can-didate of biological sciences.

3. Ostanin A.A., Petrovsky J.L., Shevela E.Y., Chernykh E.R. The multiplex analysis of cytokines, chemokines, growth factors, MMP-9 and TIMP-1 is produced by mesenchymal stromal cells of bone marrow, adipose tissue and human placenta // Cell Technology in Biology and Medicine. 2011. no. 1. pp. 29–38.

4. Polovnikov E.V., Stupak V.V., Samokhin A.G., Vasiliev I.A., Dobryakova O.B., Shevela E. Y., Chernykh E.R. Human bone marrow- and adipose tissue- derived mesenchymal stromal cell influence on neurological deficit recovery in a model of severe traumatic brain injury in rats. – Bulletin ESSC SB RAMS 2012. no. 3 (85) Part 2. 301 p.

5. Patent RF no. 2486602, 27.06.2013.

6. Sokolova I.B. The possibility of using stem cell therapy in the treatment of ischemic stroke in-sky experiment / I.B. Sokolova, N.N. Zin'kova, A.A. Bilibina, P.V. Kruglyarov, E.G. Gilerovich, D.G. Polyntsev, V.A. Otellin // cell transplantation and TCA-nevaya Engineering. 2007. Vol. 11, no. 4. pp. 54–62.

7. Yuzhakov V.V., Konoplyannikov A.G., Tsyb A.F., Roshal L.M., Sushkevich G.N. and others. Action autologous mesenchymal stem cells on reparative processes in the nervous tissue in diffuse brain injury in rats // Proc. of reports. National and international scientific conference «Stem cells and their potential use in health care», Moscow (30–31 May 2007).

8. Borlongan C.V. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke / C.V. Borlongan, M. Hadman, C.D. Sanberg, P.R. Sanberg // Stroke. 2004. Vol. 35. pp. 2385–2389.

9. Chen J. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats / J. Chen, Y. Li, L. Wang, Z. Zhang, D. Lu, M. Lu, M. Chopp // Stroke. 2001. Vol. 32. pp. 1005–1011.

10. Sykova E. Magnetic Resonance Tracking of Transplanted Stem Cells in Rat Brain and Spinal Cord / E. Sykova, P. Jendelova // Ann NY Acad Sci. 2005. Vol. 1049. pp. 146–160.

Рецензенты:

Труфакин С.В. д.м.н., заведующий Отделением лучевой диагностики клиники иммунопатологии, ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН г. Новосибирск;

Повещенко А.Ф., д.м.н., заведующий Лабораторией физиологии протективной системы, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 07.08.2014.

УДК 616.12-008.6:616-092.19

ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И С5А СУБЪЕДИНИЦЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Понасенко А.В., Головкин А.С., Григорьев Е.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, e-mail: ponasenkoav@list.ru

В работе описана динамика активации каскада комплемента по классическому, лектиновому или классическому путям. В физиологических условиях эта система действует как хорошо регулируемый каскад защиты организма от патогенов и участвует в формировании первых защитных шагов гуморального и клеточного ответа. Нерегулируемая активация этой системы может нанести значительный вред организму. Исследование проведено на группе пациентов (110 человек) с инфекционным эндокардитом, перенесших операцию по протезированию клапанов сердца. Они сгруппированы в три группы по выраженности клинических проявлений системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде. Активность лектинового пути до операции была высокой у всех пациентов. В раннем послеоперационном периоде происходило переключение на классический путь. Поздний оперативный период характеризовался активностью альтернативного пути, тогда как классический и лектиновый пути не оказывали значимого влияния на активность комплемента в это время. Несмотря на то, что смена активности путей комплемента в периоперационном периоде наблюдалась у всех пациентов, их уровни соответствовали клиническому состоянию пациентов. Самая высокая активность каждого из путей в соответствующие точки времени была у пациентов с полиорганной недостаточностью. Одновременно эти пациенты имели самые высокие концентрации С5а субъединицы комплемента на всем протяжении наблюдения. Таким образом, синдром системного воспалительного ответа после операций по протезированию клапанов сердца у пациентов с инфекционным эндокардитом сопровождается изменениями в реакциях врождённого иммунитета. Нарушение активации системы комплемента связано с синдромом системного воспалительного ответа и развитием полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, инфекционный эндокардит, классический путь комплемента, лектиновый путь комплемента, альтернативный путь комплемента, С5а субъединица

IMPORTANCE A SYSTEM OF COMPLEMENT AND C5A SUBUNIT IN THE FORMATION SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN THE POSTOPERATIVE PERIOD PROSTHETIC VALVES OF HEART IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS

Ponasenko A.V., Golovkin A.S., Grigoriev E.V.

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Siberian Department of Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, e-mail: ponasenkoav@list.ru

The article describes the activation of the complement cascade by the classical, lectin or classical pathways. Under physiological conditions, the system acts as a well-regulated cascade of defense against pathogens and participates in forming the first protective humoral and cellular step response. Unregulated activation of this system may cause significant harm to the body. A study conducted on a group of patients (110 people) with infective endocarditis undergoing surgery for prosthetic heart valves. All patients had been grouping in three groups according to clinical manifestations of systemic inflammatory response in the postoperative period. Activity lectin pathway before surgery was high in all patients. In the early postoperative period, it switches to the classical pathway. Late operative period was characterized by the activity of the alternative pathway, whereas the classical and lectin path no significant effect on the activity of the complement at this time. Despite the fact that the change in activity of complement pathways in the perioperative period was observed in all patients, consistent with their levels of patient's clinical condition. Highest activity of each of the pathways in the respective time points were in patients with multiple organ failure. Simultaneously, these patients have had the highest concentration of complement C5a subunit of complement throughout the observation. Thus, systemic inflammatory response syndrome after surgery for heart valve replacement in patients with infective endocarditis is accompanied by changes in the innate immune reactions. Violation of the activation of the complement system is associated with systemic inflammatory response syndrome and the development of multiple organ failure.

Keywords: systemic inflammatory response syndrome, infectious endocarditis, the classical complement pathway, lectin complement pathway, the alternative complement pathway, C5a subunit

Система комплемента является одним из основных механизмов реализации как врождённого, так и приобретённого иммунитета. И несмотря на то, что все активационные и регуляторные механизмы до сих пор не определены, исследования в этой области демонстрируют важность системы комплемента при тяжёлых состояниях [7]. Имеется возможность активации каскада комплемента через три пути: классическому, лектиновому и альтернативному, которые сходятся в конечной точке реализации общих эффекторных

функций [4]. Каскад комплемента протекает через управляемый, ограниченный протеолиз и конформационные изменения белков. Активация комплемента сопровождается усилением фагоцитоза и цитотоксических эффектов, оказывает инициирующее влияние на все виды иммунокомпетентных клеток и усиливает их хемотаксис к очагу поражения. Появление в результате активации и протеолитического превращения белков системы комплемента цитокиноподобной субъединицы С5а сопровождается усилением воспалительной реакции и цитотоксическими эффектами [1]. В настоящее время основной объём публикаций направлен на исследование эффектов системы комплемента, связанных с противоинфекционной [11, 15] и противовирусной [13] иммунной защитой. Однако, некоторые авторы описывают связь между нарушениями в системе комплемента с тяжёлым течением сепсиса [3, 9] и формированием органных дисфункций [12]. Однако, некоторые авторы указывают на то, что до сих пор остаются недостаточно изученными некоторые механизмы активации и функционирования системы комплемента [2]. Все вышеизложенное свидетельствует о несомненном вкладе компонентов системы комплемента в патогенез системного воспаления. Однако изучение значения активации каскада этой системы по одному из известных путей применительно к патогенезу системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде пациентов с инфекционным эндокардитом находится на начальных этапах.

Цель: изучить значение изменения активности классического, лектинового и альтернативного путей активации комплемента, а также динамику С5а субъединицы комплемента в формировании системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца пациентов с инфекционным эндокардитом.

Материалы и методы исследования

В качестве методологической основы принято ретроспективное когортное исследование в модели случай - контроль. В исследование включено 110 пациентов с верифицированным диагнозом инфекционный эндокардит, подвергшихся хирургическому лечению в объёме полостной операции по протезированию клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения на базе ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, г. Кемерово. Сбор материала осуществлялся с 2010 по 2013 гг.

Критерии включения: установленный клинически и инструментально диагноз инфекционного эндокардита, возраст не менее 20 и не более 70 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: смена диагноза по результатам морфологического исследования удалённых тканей, сочетанные операции, наличие в анамнезе злокачественных новообразований, отказ от участия в исследовании, развитие в госпитальном периоде после операции (до момента выписки) осложнений инфекционного генеза (сепсис и другие похожие состояния).

Диагноз инфекционного эндокардита установлен на основании анамнестических данных, клинической картины, клинико-лабораторных методов исследования (трёхкратные бактериологические исследования посевов крови, данные ЭХО-кардиографии, результаты гистологического исследования удалённых клапанов сердца).

Все пациенты прошли предоперационную подготовку (в том числе курс антибиотикотерапии), находились в «холодном периоде» основного заболевания (степень активности инфекционного эндокардита на момент операции минимальна), были компенсированы по степени хронической сердечной недостаточности (не более IIБ стадии по Василенко-Стражеско).

Наличие и выраженность системного воспалительного ответа (СВО) в послеоперационном периоде оценивали по критериям R. Bone (Bone R.C. 1992), степень тяжести состояния пациента – по шкале APACHE II (Acute Physiology And Chronic Helth Evalution) (Knaus W.A., 1985), степень полиорганной недостаточности (ПОН) по шкале SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) (J-L. Vincent et al., 1996). По клиническому течению послеоперационного периода все пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (без осложнений) – 36 пациентов, имеющих в послеоперационном периоде не более 2-х признаков СВО по R.Bone, APACHE II 0–1 балл, SOFA- 0–1 балл; 2-я группа (осложненный СВО) – 49 пациентов имеющих 3 и более критерия по R. Bone, APACHE II 2–3 балла SOFA – 1–2 балла в 1-е сутки. И 25 человек составили 3-ю группу (СВО с ПОН) – 3 и более признака СВО по R. Bone, APACHE II 3–4 балла и более 3 баллов по шкале SOFA.

Средний возраст пациентов в исследовании составил 50 (36; 58) лет, при этом 71 человек (64,55 %) – мужчин и 39 человек (35,45 %) – женщин.

Кровь забирали из центральной локтевой вены в вакуумные коммерческие пробирки с активатором свёртывания. Сыворотку аликвотировали, хранили при -70^0 С. Скрининг активации комплемента по одному из путей проводили с использованием коммерческих наборов «Wieslab®Complement system Scrinkit» (Euro Diagnostica Headquarters, Швеция). Количественное определение С5а компонента комплемента с использованием коммерческого набора «HUMAN C5a EISA TEST KIT» (Hycult Biotech, Нидерланды). Исследования проводились по протоколам производителя в следующие сроки: до операции, в 1-е и на 7-е сутки после операции. Статистический анализ проводили непараметрическими методами с использованием Statistica 6.0. Результаты выражали в виде медианы (ME) и 25 % и 75 % межквартильных отклонений. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Определили, что до операции у всех обследованных пациентов активность комплемента, независимо от пути инициализации (рис. 1), находилась на одном уровне ($p > 0,01$).

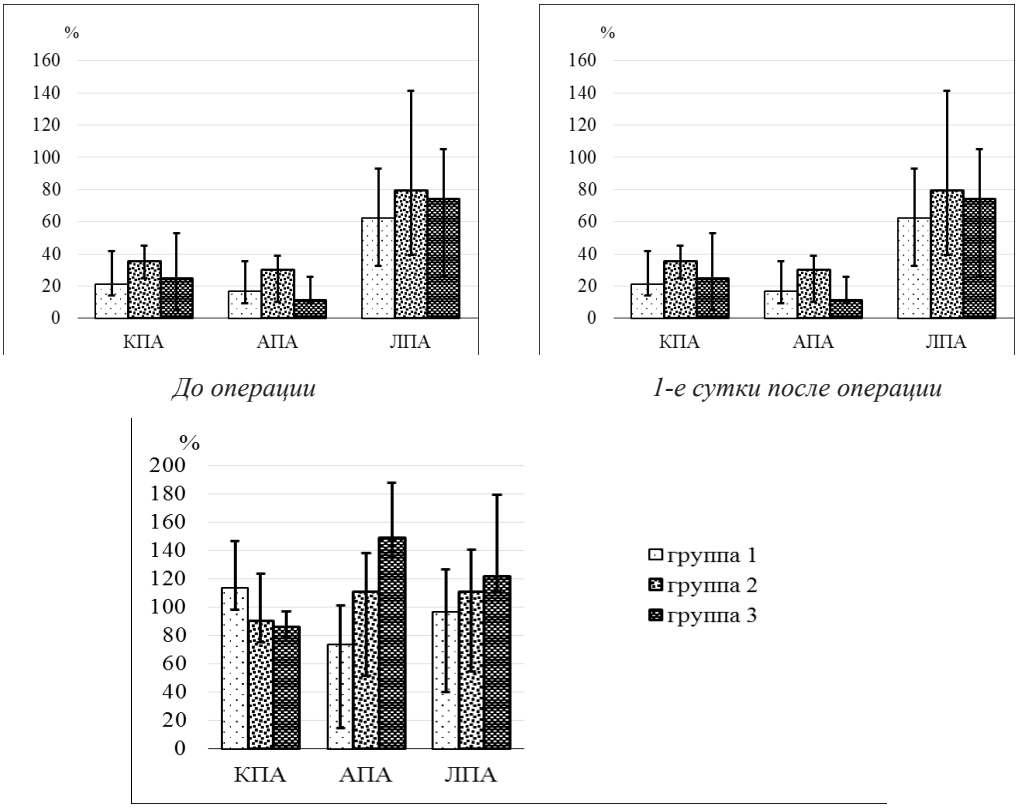


Рис. 1. Динамика инициализации комплемента в периоперационном периоде пациентов с инфекционным эндокардитом,
КПА – *классический путь активации,* АПА – *альтернативный путь активации,*
ЛПА – *лектиновый путь активации*

Однако активность лектинового пути в это время была выше ($p < 0,01$), чем у двух других путей инициализации комплемента (таблица), несмотря на значительные межиндивидуальные различия у пациентов одной группы. Учитывая известные данные о непосредственной связи этого пути комплемента с противоинфекционной защитой [10], можно заключить, что его активность до операции напрямую связана с профилем активности врождённого иммунного ответа, сформированным в результате течения инфекционного эндокардита.

Активность комплемента до операции у пациентов с инфекционным эндокардитом, в %

Группа	Путь активации комплемента			P =
	Классический	Альтернативный	Лектиновый	
Без осложнений (n = 26)	20, 00 (14,00; 42,00)	16,97 (9,53; 35,37)	62,34 (32,39; 93,17)	$p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$
Осложнённого СВО (n = 22)	35,30 (25,00; 45,00)	30,28 (10,51; 38,76)	79,67 (39,43; 141,33)	$p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$
СВО с ПОН (n = 20)	25,00 (5,00; 53,00)	11,10 (10,01; 25,61)	74,21 (25,61; 104,98)	$p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$

В раннем послеоперационном периоде межгрупповых различий по активности лектинового пути активации комплемента также не было ($H = 5,53$, $p = 0,06$), а его активность в целом не претерпевала значительных ($p > 0,01$) изменений (рис. 1). Так, у пациентов 1-й группы его активность была на уровне 77,38 (34,05; 143,03)%, у пациентов 2-й группы -77,02 (56,76; 111,57)% и 3-ей – 105,08 (96,93; 143,85)%. Это косвенно подтверждает неинфекционный генез системного воспалительного ответа у

пациентов в этот момент послеоперационного периода.

В это время основным инициирующим путём активации комплемента являлся классический. Так, в 1-е сутки после операции его активность усилилась у пациентов всех анализируемых групп. По сравнению с дооперационным его активность значительно усилилась как у пациентов 1-й группы (60,53 (38,05; 95,96)%, p = 0,0001), так и у пациентов 2-й (104,42 (85,09; 130,05)%, p < 0,0001) и 3-ей (156,73 (100,38; 251,62)%, p < 0,0001). При этом наибольшая активность определена в группе СВО с ПОН (p < 0,0001). Высокая активность классического пути комплемента в это время может быть связана с необходимостью противостоять постишемической транслокации микрофлоры из кишечника, а также инициирована механическим повреждением тканей и проведением искусственного кровообращения [6]. В то же время, в одном из исследований [8], была показана прямая корреляционная связь чрезмерной активации каскада комплемента и фатальным исходом реперфузионных повреждений миокарда после нелетальной остановки сердца, что отражалось в динамике активации комплемента по данному пути. И если в 1-е сутки лидировала активность классического пути у пациентов группы СВО с ПОН, то в позднем послеоперационном периоде уровень активности в разных группах не имел значимых отличий (H = 0,77, p = 0,68). Это произошло как за счёт очередного значимого подъёма активности у пациентов группы без осложнений (113,85 (66,86; 156,19)%, p = 0,01), так и за счёт снижения у пациентов с СВО с ПОН (86,03 (78,75; 97,119), p = 0,032). Обращает внимание, что у пациентов с осложнённым СВО активность осталась в диапазоне значений, регистрируемых в раннем послеоперационном периоде (90,56 (75,14; 123,62)%, p = 0,68). Высокая активность классического пути связывается с нарастанием в сыворотке крови титра антител, как эндогенной, так и микробной природы. Благодаря адекватному реагированию врождённой иммунной системы транзиторная постишемическая транслокация микрофлоры не имела фатального значения, а презентация антигена клеткам адаптивного иммунного ответа позволила к 7-м суткам переключить иммунную защиту на следующий уровень, с синтезом специфических антител.

Одновременно в 1-е сутки после операции регистрировалось усиление активности альтернативного пути комплемента (p < 0,01) у пациентов всех групп. Для пациентов группы без осложнений уровень активности соответствовал 40,58 (28,74; 83,95)%, группы осложнённого СВО – 73,21 (22,81; 100,70)%, а при СВО с ПОН поднимался до 96,93 (86,47; 111,03)%. Однако межгрупповых различий в это время определено не было (H = 5,73, p = 0,057). Затем, в позднем послеоперационном периоде, инициализация комплемента по альтернативному пути у всех пациентов продолжалась (p < 0,01). Наибольшая его активность на 7-е сутки наблюдалась у пациентов с СВО с ПОН (149,40 (136,39; 187;71)%), а наименьшая у пациентов без осложнений (73,65 (57,33; 84,05)%). Активность альтернативного пути комплемента у пациентов с осложнённым течением СВО в это время была на промежуточном уровне между двумя вышеописанными группами (110,94 (51,97; 138,34)%). Таким образом, в случае развития системного ответа по варианту СВО с ПОН отмечается потеря контроля регуляции активности этого пути. Схожая динамика, но меньшей степени выраженности, отмечается у пациентов группы осложнённого СВО. Однако регистрируемые уровни активности ниже, что обеспечивает более низкую степень тканевых повреждений и абортивность органной дисфункции.

Следует отметить, что на протяжении всего периоперационного периода динамика активации лектинового пути комплемента также имела свои особенности в зависимости от варианта течения СВО. Для варианта СВО с ПОН было характерно значительное усиление его активности к концу наблюдения (122,00 (111,19; 179,12)%, p = 0,01), такая же тенденция прослеживалась и при неосложнённом СВО (97,07 (60,28; 137,98), p = 0,006). В то же время, у пациентов группы осложнённого СВО значимых отличий активности от уровня до операции (111,15 (54,52; 140,64), p = 0,22) не определено.

Высокая активность комплемента сопровождается возрастанием числа мембраноатакующих комплексов и опосредует клиническую манифестацию в виде органных дисфункций (в первую очередь сердечной и почечной недостаточности). Реализация эффекторных цитолитических механизмов зависит от образования субъединиц C5a и последующего каскада C5B -9 компонентов комплемента [5], что приводит к образованию терминального комплекса нарушениям клеточной стенки.

Нами было определено, что у пациентов группы СВО с ПОН, имеющих на всем протяжении периоперационного периода высокую активность комплемента, уровни C5a субъединицы были самыми высокими (рис. 2).

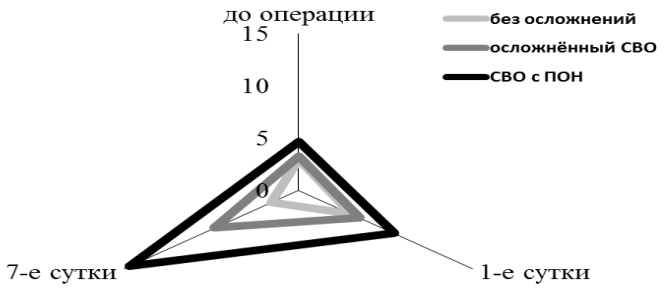


Рис. 2. Диаграмма динамики С5а субъединицы компонента комплемента в периоперационном периоде пациентов с инфекционным эндокардитом

Несмотря на отсутствие разницы в уровнях активности путей комплемента, ещё до операции сывороточные концентрации С5а субъединицы компонента комплемента у пациентов группы СВО с ПОН (4,46 (3,78; 6,02) пг/мл) были выше (0,004), чем таковые пациентов группы без осложнений (2,93 (2,43;4,35) пг/мл), но не отличались от уровней пациентов группы осложнённого СВО (3,23 (1,77; 5,84) пг/мл), что свидетельствует о большей степени активности комплемента у пациентов группы СВО с ПОН в период начала основного заболевания, до момента проведения консервативной терапии по стабилизации инфекционного процесса. В последующем, параллельно с инициализацией комплемента, происходит увеличение количества и С5а субъединицы в сыворотке крови. Наиболее выраженное увеличение его концентраций определено у пациентов группы СВО с ПОН. В 1-е сутки количество С5а у этих пациентов увеличилось до 8,23 (6,04; 9,56) пг/мл, $p = 0,001$). На на 7-е сутки у пациентов этой группы отмечается потеря контроля над регуляцией активности комплемента, что отражается в значимом ($p = 0,001$) дополнительном увеличении сывороточного уровня С5а субъединицы (14,56 (12,03; 17,97) пг/мл). Так как высокие концентрации С5а субъединицы комплемента связаны с повреждением клеточных стенок различных тканей, то и подтверждается его участие в формировании органной недостаточности в результате ишемического и реперфузионного повреждения после операций в условиях искусственного кровообращения. Похожая динамика описана для критических состояний [14], но связана с сепсисом.

Аналогичная предыдущей динамика С5а субъединицы комплемента у пациентов группы с осложнённым СВО связана с увеличением концентраций в послеоперационном периоде (рис. 2). Однако его уровни на всем протяжении наблюдения ниже (5,26 (3,1; 7,08) пг/мл, $p = 0,007$ в 1-е сутки и 7,24 (4,79; 8,77) пг/мл, $p < 0,001$), чем у пациентов группы СВО с ПОН. Менее выраженная интенсивность клеточных повреждений, связанных с анафилатоксическим действием С5а субъединицы комплемента, может отражаться в обратимости тканевых деструктивных процессов и абортивности органной недостаточности.

В противовес имеющимся у пациентов с осложнениями СВО увеличениям количества сывороточных С5а субъединиц комплемента, у пациентов без осложнений СВО в послеоперационном периоде наблюдается иная динамика (рис. 2). В соответствии с усилением активности комплемента в 1-е сутки у пациентов этой группы увеличивается и количество сывороточного С5а (4,56 (3,73; 5,87) пг/мл, $p = 0,003$), но его концентрации ниже чем у пациентов группы СВО с ПОН ($p = 0,001$). На 7-е сутки концентрации С5а субъединицы возвращаются к исходным (2,35 (1,56; 3,39) пг/мл, $p = 0,07$), и его количество в это время ниже чем у пациентов как группы с осложнённым СВО ($p < 0,001$), так и группы СВО с ПОН ($p < 0,001$). Как и умеренная активация комплемента, динамика С5а субъединицы комплемента у пациентов группы без осложнений СВО свидетельствует о регулируемом системном воспалении, направленном в послеоперационном периоде на восстановление гомеостаза и элиминации экзо- и аутотоксинов.

Выводы

Наибольшее значение в формировании системного воспалительного ответа после протезирования клапанов сердца у пациентов с инфекционным эндокардитом в раннем послеоперационном периоде имеет активность классического пути комплемента. Альтернативный путь имеет значение при развитии осложнений в позднем послеоперационном периоде. Параллельно,

в развитии осложнений системного воспалительного ответа вносит C5a субъединица комплемента. Его высокие дооперационные концентрации связаны с увеличением риска развития полиорганной недостаточности.

Список литературы

1. Кузник Б.И. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков, Ю.А. Витковский // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 2 (22). – С. 3–12.

2. Одинцов Ю.Н., Перельмутер В.М. Биологические функции комплемента // Бюллетень Сибирской медицины. – 2007. – Т. 6. – № 2. – С. 72–82.

3. Charchaflieh J. The role of complement system in septic shock / J. Charchaflieh, J. Wei, G. Labaze, Y.J. Hou, B. Babarsh, H. Stutz, H. Lee, S. Worah, M. Zhang // Clin Dev Immunol. – 2012. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459296. (дата обращения 18.036.2014).

4. Degn, S.E., Thiel S. Humoral pattern recognition and the complement system // Scand J Immunol. – 2013. – № 78 (2). – P. 181–193.

5. Farrar C.A. Which pathways trigger the role of complement in ischaemia/reperfusion injury? / C.A. Farrar, E. Asgari, W.J. Schwaeble, S.H. Sacks // Front Immunol. – 2012. – № 3. – p. 341–345.

6. Fleming S.D. Natural antibodies, autoantibodies and complement activation in tissue injury // Autoimmunity. – 2006. – № 5 (39). – P. 379–386.

7. Holers V.M. Complement and Its Receptors: New Insights into Human Disease. Review // Annual Review of Immunology. – 2014. – Vol. 32. – P. 433–459.

8. Jenei Z.M. Complement activation and its prognostic role in post-cardiac arrest patients / Z.M. Jenei, E. Zima, D. Csuka, L. Munthe-Fog, at all // Scandinavian journal of immunology. – 2014. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.12167. (дата обращения: 18.06.2014).

9. Markiewski M.M. Complexity of complement activation in sepsis / M.M. Markiewski, R.A. Deangelis, J.D. Lambris // J Cell Mol Med. – 2008. №12. – P. 2245–2254.

10. Matsushita M. Structural and functional overview of the lectin complement pathway its molecular basis and physiological implication / M. Matsushita, Y. Endo, T. Fujita // Arch Immunol Ther Exp. – 2013. – №.61 (4). – P. 273–283.

11. Osthoff M. Activation of the lectin pathway of complement in experimental human keratitis with Pseudomonas aeruginosa / M. Osthoff , K.D. Brown, D.C. Kong, M. Daniell, D.P. Eisen // Mol Vis. – 2014. – №.20. – P. 38-45.

12. Rittirsch D. Role of complement in multiorgan failure. Review / D. Rittirsch, H. Redl, M. Huber-Lang // Clin Dev Immunol. – 2012. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles /PMC3539671 (дата обращения: 18.06.2014).

13. Rosadini C.V. Outer Membrane Protein P5 Is Required for Resistance of Nontypeable Haemophilus influenzae to Both the Classical and Alternative Complement Pathways / C.V. Rosadini, S. Ram, B.J. Akeley // Infect Immun. - 2014. – № 82 (2). – P. 640–649.

14. Stöve S. Circulating complement proteins in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome/ S. Stöve, T. Welte, T.O. Wagner, A. Kola, A. Klos, W. Bautsch, J. Köhl // Clin Diagn Lab Immunol. – 1996. – № 3(2). – P. 175–183.

15. Szilágyi A. The role of complement in Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uraemic syndrome / A. Szilágyi, N. Kiss, C. Bereczki, G. Tálosi, K. Rácz, S. Túri, Z. Györke, E. Simon, E. Horváth, K. Kelen, G.S. Reusz, A.J .Szabó, T. Tulassay, Z. Prohászka // Nephrol Dial Transplant. – 2013. – № 28 (9). – P. 2237–2245.

Reference

1. Kuznik B.I., Cybikov N.N., Vitkovskij Ju.A. Tromboz, gemostaz i reologija, 2005. no. 2 (22), pp.3–12.

2. Odincov Ju.N., Perel'muter V.M. Bjulleten' Sibirskoj mediciny, 2007, no. 6 (2). pp. 72–82.

3. Charchaflieh J., Wei J., Labaze G., Hou Y.J., Babarsh B., Stutz H., Lee H., Worah S., Zhang M. Clin Dev Immunol, 2012; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459296.

4. Degn S.E., Thiel S. Scand J Immunol, 2013. no. 78 (2): pp.181–193.

5. Farrar C.A., Asgari E., Schwaeble W.J., Sacks S.H., Front Immunol, 2012. no. 3. pp.341–345.

6. Fleming S.D. Autoimmunity, 2006; 5 (39). pp.379-386.

7. Holers V.M. Annual Review of Immunology, 2014; Vol. 32. pp. 433–459.

8. Jenei Z.M., Zima E., Csuka D., Munthe-Fog L., Hein E., Széplaki G., Becker D., Karádi I., Prohászka Z., Garred P., Merkely B. Scandinavian journal of immunology, 2014. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.12167

9. Markiewski M. M., Deangelis R. A., Lambris J. D. J Cell Mol Med, 2008. 12. pp. 2245–2254.

10. Matsushita M., Endo Y., Fujita T. Arch Immunol Ther Exp, 2013. 61 (4). pp. 273–283.

11. Osthoff M., Brown K.D., Kong D.C., Daniell M., Eisen D.P. Mol Vis., 2014. 20. pp. 38–45.

12. Rittirsch D., Redl H., Huber-Lang M.. Clin Dev Immunol., 2012. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles / PMC3539671.

13. Rosadini C.V., Ram S., Akeley B.J. Infect Immun, 2014. 82 (2). pp. 640–649.

14. Stöve S., Welte T., Wagner T. O., Kola A., Klos A., Bausch W., Köhl J. Clin Diagn Lab Immunol, 1996; 3(2): pp. 175–183.

15. Szilágyi A., Kiss N., Bereczki C., Tálosi G., Rácz K., Túri S., Györke Z., Simon E., Horváth E., Kelen K., Reusz G.S., Szabó A. J, Tulassay T., Prohászka Z. // Nephrol Dial Transplant, 2013. 28 (9). pp. 2237–2245.

Рецензенты:

Лисаченко Г.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации, г. Кемерово;

Будаев А.В., д.м.н., профессор кафедрой патологической физиологии, ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 616.831-005:615.2

ВЛИЯНИЕ 3-ОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА, МАГНИЯ СУЛЬФАТА И КАЛИЯ ХЛОРИДА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Прекина В.И., Самолькина О.Г.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail:dep-general@adm.mrsu.ru

Обследовано 104 больных артериальной гипертензией и ишемическим инсультом в остром периоде. Оценивали влияние препаратов метаболического действия в составе комплексной базовой терапии на динамику показателей вариабельности ритма сердца и циркадный индекс частоты сердечных сокращений по данным холтеровского мониторирования через 10 дней курсового применения. Отмечена стойкость нарушений вариабельности ритма и улучшение циркадного индекса при лечении базовыми препаратами. Выявлено положительное влияние препарата с антиоксидантным действием – 3-оксипиридина сукцината на вариабельность ритма сердца, негативное влияние магния сульфата на вариабельность ритма и циркадный индекс частоты сердечных сокращений. Отмечено, что применение калия хлорида в комбинации с магния сульфатом уменьшает негативное действие последнего на вариабельность ритма сердца и циркадный индекс.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вариабельность ритма сердца, циркадный индекс, 3-оксипиридина сукцинат, магния сульфат, калия хлорид

EFFECT OF 3-OKSIPIRIDINA SUCCINATE, MAGNESIUM SULPHATE AND POTASSIUM CHLORIDE ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Prekina V.I., Samolkina O.G.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Mordovian state university named after N.P. Ogaryov», Saransk, e-mail:dep-general@adm.mrsu.ru

104 patients with arterial hypertension and ischemic stroke in the acute period were surveyed. Effect of metabolic drugs, as components of complex background therapy, on the dynamics of indices of HRV and circadian index of heart rate according to the Holter monitoring results in 10 days term use was evaluated. During medication with basic drugs persistence of rate variability violations and circadian index improving were noted. Positive influence of the preparation with the antioxidant effect – 3-oksipiridina succinate on the heart rate variability, negative effect of magnesium sulfate both on the variability of the circadian rhythm and the index of the frequency of cardiac contractions were detected. It is noted that the use of potassium chloride combined with magnesium sulfate reduces its negative effects on heart rate variability and circadian index.

Keywords: ischemic stroke, heart rate variability, circadian index, 3-oksipiridina succinate, magnesium sulfate, potassium chloride

Ишемическое повреждение мозга играет важную роль в развитии электрической нестабильности миокарда, одним из проявлений которой является снижение вариабельности ритма сердца (ВРС), используемое для прогнозирования тяжести и исхода заболевания [1]. Кардиальная дисфункция, оказывая влияние на течение, прогноз и терапевтические подходы, является важным аспектом в проблеме ведения больных с инсультом и главной причиной смерти по окончании острого периода [5, 6]. В настоящее время изучается широкий спектр лекарственных препаратов, обладающих нейропротекторными свойствами. Однако публикаций, посвященных оценке эффективности антиоксидантов, препаратов магния и калия в коррекции показателей электрической нестабильности миокарда при ишемическом инсульте недостаточно.

Цель работы

Изучить влияние 3-оксипиридина сукцината, магния сульфата и калия хлорида в комплексной базовой терапии в остром периоде ишемического инсульта на показатели ВРС.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе неврологического отделения ГБУЗ РМ «РКБ № 4» г. Саранска. В исследование включено 104 больных с артериальной гипертензией (АГ) и острым ишемическим инсультом в возрасте от 40 до 84 лет, средний возраст – 61,23 ± 1,23 года, мужчин – 53 (50,96%), женщин – 51 (49,04%). Критерии включения: АГ и ишемический характер поражения вещества головного мозга (по данным нейровизуализации) с давностью развития очаговой неврологической симптоматики до 3-х суток. Атеротромботический инсульт диагностирован у 86 (82,69%) пациентов; лакунарный инсульт – у 20 (19,23%). Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК, фибрилляция предсердий, постоянная форма.

Краткая характеристика исследуемых лекарственных препаратов. *3-оксипиридина сукцинат (3-ОПС)* – (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) синтетический водорастворимый антиоксидант из группы 3-оксипиридинов. В работе использовался мексидол 250 мг в сутки внутривенно. *Магния сульфат* ($MgSO_4$) – 25% – 10 мл внутривенно

капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. *Калия хлорид (KCl)* – 3% – 30 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Оценка влияния метаболических препаратов на ВРС проводилась ретроспективно. Пациенты были разделены на следующие группы. **Группа 1 (БТ) (n = 15)**. Получали только базовую терапию (БТ) инсульта, включающую: глицин 0,2 г сублингвально 3 раза в день; семакс 0,1% по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 5 дней; ацетилсалициловая кислота 0,125 г один раз в день; гепарин п/к живота; антигипертензивная терапия (И-АПФ, АРА-II, бета-блокаторы, антагонисты кальция, диуретики); с 6 дня от развития инсульта – пентоксифиллин 2% – 5,0 + раствор натрия хлорида 0,9% – 200,0 в/в капельно № 5. **Группа 2 (БТ + 3-ОПС) (n = 18).** Получали дополнительно к базовой терапии 3-ОПС 250 мг (5 мл) в/в капельно 1 раз в день №10. **Группа 3 (БТ + $MgSO_4$) (n = 12).** Получали дополнительно к базовой терапии магния сульфат 25% – 10 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида № 10. **Группа 4 (БТ + $MgSO_4$ + 3-ОПС) (n = 21).** Получали дополнительно к базовой терапии магния сульфат 25% – 10 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида № 10, 3-ОПС 250 мг (5 мл) в/в капельно № 10. **Группа 5 (БТ + $MgSO_4$ + KCl) (n = 27).** Получали дополнительно к базовой терапии магния сульфат 25% – 10 мл и калия хлорид 3% – 30 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида № 10. **Группа 6 (БТ + $MgSO_4$ + KCl + 3-ОПС) (n = 11).** Получали дополнительно к базовой терапии магния сульфат 25% – 10 мл и калия хлорид 3% – 30 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида № 10, 3-ОПС 250 мг (5 мл) в/в капельно № 10.

По клинико-демографическим показателям, принимаемым антигипертензивным и антиангинальным препаратам, указанные подгруппы были сопоставимы.

Методы исследования. Холтеровское мониторирование проводилось с использованием системы «МИОКАРД-ХОЛТЕР» в течение суток дважды: в первые 2–3 суток от развития инсульта и в динамике через 10 дней лечения. Оценивали временные показатели: SDNN (мс) – стандартное (среднеквадратичное) отклонение полного массива последовательных интервалов RR (NN), которое представляет суммарный эффект вегетативной регуляции сердца; $SDNN_i$ (мс) – индекс SDNN, среднее значение стандартных отклонений последовательных 5-минутных участков суточной записи RR интервалов, отражающее вариабельность с цикличностью 5 минут; RMSSD (мс) – квадратный корень средней суммы разностей последовательных пар интервалов RR или среднеквадратичная разница между соседними интервалами RR, отражающий активность парасимпатического звена вегетативной регуляции; pNN50 (%) – количество последовательных интервалов RR, различие между которыми превышает 50 мс, выраженное в процентах к общему числу кардиоинтервалов, отражающий степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим. Циркадный индекс (ЦИ) частоты сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывали как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС. Кроме временных показателей ВРС использовали метод «анализа коротких участков» [4]. Интегральное заключение по ВРС проводилось по доле участков с малой вариабельностью: если больше 60%, то «Резко снижена», от 30 до 60% – «Умеренно снижена», меньше 30% – «Норма».

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики на компьютере с использованием программы Excel путем расчета средних арифметических величин (M) и ошибок средних (m). Для сравнения показателей до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента и критерий Уилкоксона, оценки различий динамики показателей двух групп – критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Существенной динамики ЧСС, ВРС через 10 дней лечения пациентов группы 1 (БТ) базовыми препаратами не было (табл. 1). SDNNi имел тенденцию к снижению на 8,80% (P = 0,075), что свидетельствует о стойкости снижения ВРС в остром периоде ишемического инсульта или даже незначительном ее ухудшении через 10 дней лечения базовыми препаратами. Несмотря на отсутствие динамики показателей ВРС, ЦИ достоверно увеличился на 5,41% (P = 0,008), что можно расценить как повышение механизмов адаптации ЧСС к суточному ритму дневной активности. Наши данные согласуются с данными литературы [5, 7].

Динамика показателей ВРС в группе 2 (БТ+3-ОПС) была положиельной: ЧСС уменьшилась на 4,92% (P = 0,026), и улучшились почти все показатели ВРС. При сравнении динамики показателей ВРС в группе больных, которым проводилось дополнительное лечение 3-ОПС (группа 2) с динамикой на фоне лечения только базовыми препаратами (группа 1), отмечено достоверное различие динамики в группе 2 по таким показателям, как rMSSD ($P < 0,05$), и pNN50 ($P < 0,001$) (рис. 1), свидетельствующее о положительном влиянии 3-ОПС на ВРС. ЦИ увеличился на 2,73% (P = 0,018). Достоверных различий динамики ЦИ между группами 2 и 1 не было, что можно расценить как отсутствие влияния 3-ОПС на ЦИ. Отсутствие динамики по интегральному заключению можно объяснить тем, что интегральная оценка, несмотря на ее достоинства в индивидуальной оценке ВРС, вероятно, обладает меньшей чувствительностью в сравнении с временными показателями. Положительное влияние мексидола на ВРС при остром инсульте отмечено и в эксперементе [2]. Механизм положительного влияния 3-ОПС на ВРС, вероятно, обусловлен его церебропротекторным действием.

В механизмах раннего и отсроченного повреждения мозга при инсульте большую роль играет оксидантный стресс, поэтому для восстановления нормального функционирования нервных элементов в зоне «ишемической полутени» большое место отводится антиоксидантной терапии [3].

Таблица 1

Влияние 3-ОПС на динамику ЧСС, ВРС и ЦИ (M±m; n,%; Δ,%)

Показатели		Группа 1(БТ) (n = 15)		Ггруппа 2 (БТ+3-ОПС) (n = 18)		P1
		M ± m	Δ1,%	M ± m	Δ2,%	
ЧСС/ сут.	1	71,60 ± 2,28	2,42	70,53 ± 2,45	-4,92 P = 0,026	
	2	73,33 ± 2,38		67,06 ± 2,61		
SDNN, мс	1	112,20 ± 7,13	1,54	104,12 ± 7,23	7,34 P = 0,048	
	2	113,93 ± 7,37		111,76 ± 6,48		
SDNNi, мс	1	46,13 ± 4,84	-8,80 P = 0,075	46,12 ± 3,79	3,82	
	2	42,07 ± 3,86		47,88 ± 3,92		
rMSSD, мс	1	21,80 ± 1,96	-6,74	24,47 ± 2,70	17,57 P = 0,049	P1 < 0,05
	2	20,33 ± 1,65		28,77 ± 4,26		
pNN50,%	1	3,27 ± 1,02	-28,75	5,18 ± 1,91	63,51 P = 0,137	P1 < 0,001
	2	2,33 ± 0,74		8,47 ± 3,41		
ЦИ	1	1,11 ± 0,02	5,41 P = 0,008	1,10 ± 0,01	2,73 P = 0,018	
	2	1,17 ± 0,02		1,13 ± 0,01		
Интегральная оценка ВРС n (%)						
Норма	1	4 (36,36%)	0	6 (33,33%)	0	
	2	4 (36,36%)		6 (33,33%)		
Умеренно снижена	1	3 (27,27%)	9,09	4 (22,22%)	0	
	2	4 (36,36%)		4 (22,22%)		
Резко снижена	1	8 (72,73%)	-9,09	8 (44,45%)	0	
	2	7 (63,64%)		8 (44,45%)		

Примечания: 1 – показатели исходные; 2 – показатели в динамике через 10 дней; Δ,% – динамика в %; P – ошибка достоверности динамики показателя (в сравнении с исходным); P1– ошибка достоверности различий динамики группы 1 с динамикой группы 2 (Δ группы 1 с Δ группы 2).

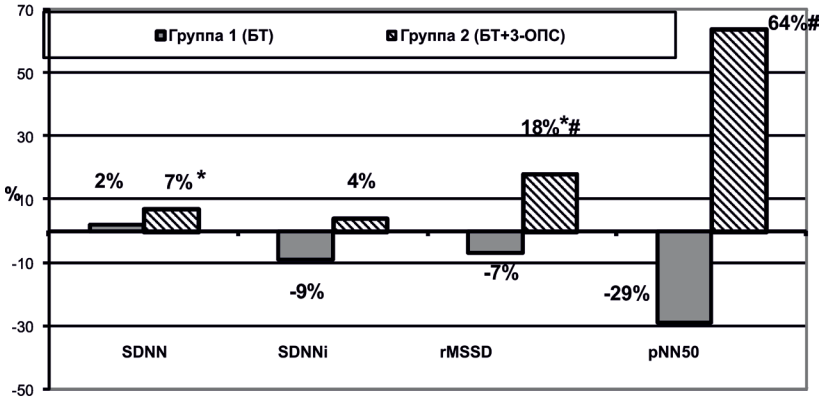


Рис. 1. Влияние 3-оксипиридина сукцината в составе комплексной базовой терапии на динамику временных показателей ВРС (Δ,%).
*Примечания: * – достоверность динамики показателя (P < 0,05);*
 # – достоверность различий динамики показателя группы 1 (БТ) с динамикой показателя группы 2 (БТ+3-ОПС) (Δ1 с Δ2) (P < 0,05)

При применении магния сульфата (группа 3; БТ+$MgSO_4$) и комбинированного применения магния сульфата и 3-ОПС в составе комплексной базовой терапии (группа 4; БТ+$MgSO_4$+3-ОПС) выявлено ухудшение ВРС в обеих группах: ЧСС увеличилась – на 10,77% (P = 0,028) и 5,38% (P = 0,016) соответственно, существенно снизились почти все временные показатели ВРС: SDNNi – на 30,97% (P = 0,002) и 19,98% (P = 0,001), rMSSD – на 45,21% (P = 0,029) и 35% (P = 0,001), pNN50 – на 82,76% (P = 0,046) и 66,53% (P = 0,001), ЦИ – не изменился (табл. 2 и рис. 2). Динамика ВРС по интегральной оценке была сходной с динамикой по временным показателям: количество больных с нормальной ВРС уменьшилось на 50% (P < 0,01) и 52,38% (P < 0,001), а количество больных с резко сниженной и умеренно сниженной – увеличилось.

Таблица 2

Влияние магния сульфата и магния сульфата в комбинации с 3-оксипиридина сукцинатом на динамику ЧСС, ВРС и ЦИ (M ± m; n, %; Δ, %)

Показатели		Группа 1(БТ) (n = 15)		Группа 3 (БТ+$MgSO_4$) (n = 12)		Группа 4 (БТ +$MgSO_4$+3-ОПС) (n = 21)	
		M ± m	Δ, %	M ± m	Δ, %	M ± m	Δ, %
ЧСС/ Сут	1	71,60 ± 2,28	2,42	65,00 ± 3,46	10,77 P = 0,028	69,19 ± 2,46	5,38 P = 0,016
	2	73,33 ± 2,38		72,00 ± 5,77		72,91 ± 2,54	
SDNN, мс	1	112,20 ± 7,13	1,54	123,00 ± 12,12	0,81	119,43 ± 8,69	-5,38 P = 0,153
	2	113,93 ± 7,37		124,00 ± 3,46		113,00 ± 6,56	
SDNNi,мс	1	46,13 ± 4,84	-8,80 P = 0,075	56,50 ± 2,60	-30,97 P = 0,002	56,00 ± 4,23	-19,98 P = 0,001
	2	42,07 ± 3,86		39,00 ± 0,58		44,81 ± 3,09	
rMSSD,мс	1	21,80 ± 1,96	-6,74	36,50 ± 5,38	-45,21 P = 0,029 P1 < 0,05	33,71 ± 3,48	-35,00 P = 0,001 P1 < 0,05
	2	20,33 ± 1,65		20,00 ± 1,44		21,91 ± 1,62	
pNN50, %	1	3,27 ± 1,02	-28,75	14,50 ± 4,91	-82,76 P = 0,046 P1 < 0,002	10,10 ± 1,83	-66,53 P = 0,001 P1 < 0,05
	2	2,33 ± 0,74		2,50 ± 0,29		3,38 ± 0,63	
ЦИ	1	1,11 ± 0,02	5,41 P = 0,008	1,19 ± 0,05	-3,36	1,12 ± 0,02	1,79
	2	1,17 ± 0,02		1,15 ± 0,02		1,14 ± 0,02	
Интегральная оценка ВРС (n, %)							
Норма	1	4 (36,36%)	0	6 (50%)	-50 P < 0,01	14 (66,67%)	-52,38 P < 0,001
	2	4 (36,36%)		0		3 (14,29%)	
Умерен. снижена	1	3 (27,27%)	9,09	6 (50%)	0	2 (9,52%)	38,10 P < 0,01 P1 < 0,05
	2	4 (36,36%)		6 (50%)		10 (47,62%)	
Резко снижена	1	8 (72,73%)	-9,09	0	50 P < 0,01	5 (23,81%)	14,29
	2	7 (63,64%)		6 (50%)		8 (38,10%)	

Примечания: 1 – показатели на 2-сутки инсульта (исходные); 2 – показатели в динамике; P – ошибка достоверности динамики (в сравнении с исходным); P1 – ошибка достоверности различий динамики показателя групп 3 и 4 с динамикой группы 1.

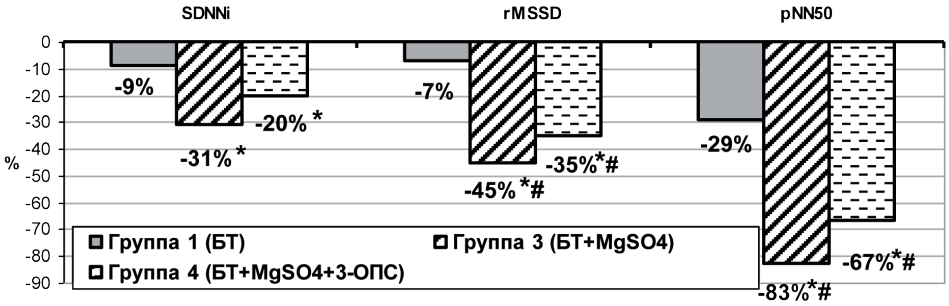


Рис. 2. Влияние магния сульфата и магния сульфата в комбинации с 3-оксипиридина сукцинатом в составе комплексной базовой терапии ишемического инсульта на динамику временных показателей ВРС (Δ,%).
*Примечания: * – достоверность различия с данными при поступлении (P < 0,05), # – с данными динамики показателя группы 1 (БТ) (P < 0,05)*

Отрицательная динамика показателей ВРС в группах 3 и 4 была примерно одинаковой и достоверно отличалась от динамики группы 1, что свидетельствует о негативном влиянии магния сульфата на ВРС и ЦИ. Изложенное показывает, что применение 3-ОПС в комбинации с магния сульфатом не профилактирует негативное влияние последнего на ВРС и ЦИ.

Несмотря на широкое применение магния сульфата в остром периоде ишемического инсульта, мы не встретили в доступной литературе данных о его влиянии на ВРС и ЦИ при ишемическом инсульте. В некоторых исследованиях [8, 9] выявлено неблагоприятное влияние магния сульфата на ВРС плода при лечении преэклампсии. Особенностью магния сульфата в большой дозе является его угнетающее действие на нервно-мышечную передачу и дыхательный центр. Вероятно, механизм угнетения ВРС в нашем исследовании обусловлен уменьшением центральной составляющей в регуляции ритма сердца, вследствие угне-

тения дыхательного центра и уменьшения дыхательной аритмии и/или уменьшением вагусных влияний на сердце, вследствие блокады нервно-мышечной передачи. Учитывая, что в проведенном исследовании использовались обычные среднетерапевтические дозы магния сульфата, не исключается повышение чувствительности к препарату в остром периоде ишемического инсульта. Мы не исключаем механизм снижения ВРС вследствие рефлекторной активациии симпатико-адреналовой системы и увеличения ЧСС на фоне гипотензивного эффекта магния сульфата. По нашему мнению, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Существенной динамики ЧСС, ВРС и ЦИ у больных группах 5 (БТ + $MgSO_4$ + KCl) и 6 (БТ + $MgSO_4$ + KCl + 3-ОПС) не было, в отличие от группы 3 (БТ + $MgSO_4$) (табл. 3 и рис. 3).

Таблица 3

Влияние магния сульфата в комбинации с калия хлоридом и магния сульфата в комбинации с калия хлоридом и 3-оксипиридина сукцинатом на динамику ВРС и ЦИ (M ± m; Δ, %)

Показатели		Группа 3 (БТ+$MgSO_4$) (n = 12)		Группа 5 (БТ+$MgSO_4$+KCl) (n = 27)		Группа 6 (БТ+$MgSO_4$+KCl+3-ОПС) (n = 11)	
		M ± m	Δ, %	M ± m	Δ, %	M ± m	Δ, %
ЧСС	1	65,00 ± 3,46	10,77 P = 0,028	67,56 ± 1,74	3,94	68,64 ± 2,91	-1,72
	2	72,00 ± 5,77		70,22 ± 2,17		67,46 ± 3,00	
SDNN	1	123,00 ± 12,12	0,81	108,70 ± 7,01	8,28	112,27 ± 11,89	-0,40
	2	124,00 ± 3,46		117,70 ± 9,97		111,82 ± 16,30	
SDNNi	1	56,50 ± 2,60	-30,97 P = 0,002	46,04 ± 3,07	-6,84	47,64 ± 4,20	-7,26
	2	39,00 ± 0,58		42,89 ± 2,92		44,18 ± 4,41	
rMSSD	1	36,50 ± 5,38	-45,21 P = 0,029	24,78 ± 2,24	0,28 P1 < 0,05	33,27 ± 7,36	-13,92
	2	20,00 ± 1,44		24,85 ± 3,64		28,64 ± 5,72	
pNN50	1	14,50 ± 4,91	-82,76 P = 0,046	4,56 ± 1,10	6,36 P1 < 0,001	6,27 ± 2,68	-7,18 P1 < 0,001
	2	2,50 ± 0,29		4,85 ± 1,56		5,82 ± 2,71	
ЦИ	1	1,19 ± 0,05	-3,36	1,11 ± 0,02	1,80	1,12 ± 0,03	1,79
	2	1,15 ± 0,02		1,13 ± 0,02		1,14 ± 0,03	
Интегральная оценка							
		n (%)	Δ, %	n (%)	Δ, %	n (%)	Δ, %
Норма	1	6 (50%)	-50 P < 0,01	6(22,22%)	-7,41 P1 < 0,05	4 (36,36%)	-9,09
	2	0		4(14,81)		3 (27,27%)	
Умер. сниж.	1	6 (50%)	0	9(33,33%)	11,11	1 (9,09%)	-9,09
	2	6 (50%)		12(44,44%)		0	
Резко сниж.	1	0	50 P < 0,01	12 (44,44%)	-3,70 P1 < 0,05	6 (54,55%)	18,18
	2	6 (50%)		11(40,74%)		8 (72,73%)	

Примечания: 1 – показатели исходные; 2 – показатели в динамике через 10 дней ; Δ, % – динамика в %; P – ошибка достоверности динамики (в сравнении с исходным); P1 – ошибка достоверности различий динамики в сравнении с динамикой группы 3 (БТ+$MgSO_4$).

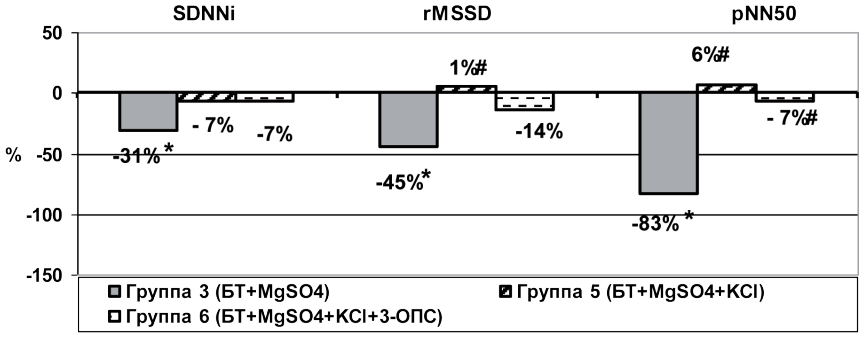


*Рис. 3. Влияние магния сульфата в комбинации с калия хлоридом и магния сульфата в комбинации с калия хлоридом и 3-оксипиридина сукцинатом в составе комплексной базовой терапии ишемического инсульта на динамику временных показателей вариабельности ритма сердца (Δ, %). Примечания: * – достоверность динамики показателя (в сравнении с исходным) (P < 0,05), # – достоверность с динамикой группы 3 (P < 0,05)*

Изложенное показывает, что калия хлорид уменьшает негативный эффект магния сульфата на ВРС у больных в остром периоде ишемического инсульта, а 3-ОПС не увеличивает положительный эффект калия хлорида.

Выводы

1. Применение 3-оксипиридина сукцината в суточной дозе 250 мг в течение 10 дней в составе базовой терапии инсульта улучшает вариабельность сердечного ритма.

2. Курсовое применение магния сульфата в дозе 2500 мг в сутки в течение 10 дней в составе базовой терапии снижает вариабельность сердечного ритма и замедляет восстановление циркадного индекса частоты сердечных сокращений. Комбинированное применение 3-оксипиридина сукцината с магния сульфатом не предотвращает снижения вариабельности сердечного ритма, вызванного магния сульфатом.

3. Применение калия хлорида в дозе 900 мг/сутки в комбинации с магния сульфатом в составе базовой терапии предупреждает негативное влияние магния сульфата на вариабельность сердечного ритма.

Список литературы

1. Гончар И.А. Состояние вариабельности сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – №2. – С. 12–15.

2. Кечина Е.П. Влияние комбинированного применения актовегина и мексидола на вариабельность ритма сердца при остром нарушении мозгового кровообращения (экспериментальное исследование) : дис. ... канд. мед. наук.– Саранск, 2010. – 110 с.

3. Костенко Е.В. Опыт применения антиоксидантной терапии (мексиприм) при лечении больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта полушарной локализации / Е.В. Костенко, Л.В. Петрова, К.А. Зайцев, Т.Т. Батышева, А.Н. Бойко // РМЖ. – 2010.– № 26. – С. 1619–1623.

4. Рябыкина Г.В. Вариабельность ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М.: СтарКо, 1998. – 196 с.

5. Самохвалова Е.В. Ишемический инсульт и вариабельность сердечного ритма : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 135 с.

6. Трунова Е.С. Ишемический инсульт: состояние сердца и течение постинсультного периода / Е.С. Трунова, Е.В. Самохвалова, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – №5. – С. 55–59.

7. Фонякин А.В. Изменения циркадного индекса частоты сердечных сокращений в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от особенностей очагового церебрального поражения / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина, Е.С. Трунова, Е.В. Самохвалова // Функциональная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 41–42.

8. Cardosi R.J. Magnesium sulfate, maternal hypothermia, and fetal bradycardia with loss of heart rate variability / R.J. Cardosi , R.A. Chez // Obstet Gynecol. – 1998. – Oct; 92 (4 Pt 2). – P. 691–693.

9. Hallak M. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo-controlled trial / M. Hallak, J. Martinez-Poyer, M.L. Kruger, S. Hassan, S.C. Blackwell, Y. Sorokin // Am J Obstet Gynecol. – 1999. – Nov; 181(5 Pt 1). – P. 1122–1127.

References

1. Gonchar I.A. Heart rate variability condition of patients with advanced atherothrombotic myocardial brain. Dalnevostochny medical journal, 2011, no 2, pp. 12–15.

2. Kechina E.P. The effect of combined use of aktovegin and Mexidol on the heart rate variability in acute violation of cerebral circulation (experimental study). diss. ... kand. med. nauk, Saransk, 2010, 110 p.

3. Kostenko E.V., Petrova L.V, Zaitsev K.A, Batysheva T.T, Boyko A.N. Experience in the use of antioxidant therapy (mexiprim) in the treatment of patients in the early rehabilitation period of ischemic stroke of hemispherical localization, RMJ, 2010, no 26, pp. 1619–1623.

4. Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Heart rate variability. Moscow, StarCo, 1998, 196 p.

5. Samokhvalova E.V. Ischemic stroke and heart rate variability: diss. ... kand. med/ nauk. M, 2008, 135 p.

6. Trunova E.S., Samokhvalova E.V., Gueraskina L.A., Fonyakin A.V. Ischemic stroke: the condition of the heart and the post-stroke period. Clinical pharmacology and therapy. 2007, no 5, pp. 55–59.

7. Fonakin A.V., Gueraskina L.A., Trunova E.S, Samokhvalova E.V. Changes circadian index of the heart rate in the acute period of ischemic stroke depending on the peculiarities of focal cerebral lesions, Functional diagnostics, 2007, no 1, pp. 41–42.

8. Cardosi R.J. Chez R.A. Magnesium sulfate, maternal hypothermia, and fetal bradycardia with loss of heart rate variability. Obstet Gynecol, 1998, Oct; 92 (4 Pt 2), pp. 691–693.

9. Hallak M., Martinez-Poyer J., Kruger M.L. Hassan S., Blackwell S.C., Sorokin Y. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo-controlled tria. Am J Obstet Gynecol, 1999, Nov; 181(5 Pt 1), pp. 1122–1127.

Рецензенты:

Инчина В.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева» г. Саранск;

Мосина Л.М., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева» г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 613.648.2:613.94

МОБИЛЬНАЯ СВЯЗЬ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

Пчёльник О.А., Нефёдов П.В.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: sith789@yandex.ru, pv37@mail.ru

В статье представлена попытка научной оценки влияния на здоровье населения электромагнитных полей элементов сотовой связи – результаты изучения взаимосвязи между развитием инфраструктуры сотовой связи и заболеваемостью населения Краснодарского края. Корреляционная связь оценивалась между средними ежегодными темпами прироста заболеваемости (по разным классам) взрослого, подросткового и детского населения по 44 муниципальным образованиям края за период с 2003 по 2012 гг. (10 лет) и средними темпами ежегодного прироста удельного количества базовых станций (на 100000 населения) в целом и по отдельным операторам сотовой связи в этих же районах края за этот же период. В результате определены основные неблагоприятные взаимосвязи: в детском возрасте – врожденные аномалии системы кровообращения, у взрослого населения – злокачественные новообразования щитовидной железы.

Ключевые слова: сотовая связь, электромагнитное поле, базовые станции, биологическое действие, гигиеническая оценка

MOBILE COMMUNICATIONS AND MORBIDITY RATE THE KRASNODAR REGION POPULATION

Pchelnik O.A., Nefedov P.V.

Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: sith789@yandex.ru, pv37@mail.ru

Attempt of a scientific assessment of cell phones electromagnetic fields influence on population health is presented in an article; results of interrelation between cellular communication infrastructure development and population morbidity of Krasnodar Region. Correlation was estimated between average annual rates of a cases number gain on different classes: the adult, teenage and children's population in 44 municipalities from 2003 to 2012 (10 years) and annual gain of a cell phone's stations quantity (on 100000 population) as a whole and on certain mobile operators in the same districts for the same period. The main adverse interrelations are defined: at children's age – congenital anomalies of a circulation system, at adult population – thyroid malignancy.

Keywords: cellular communications, electromagnetic field, the base stations, biological action, hygienic evaluation

Мобильная связь (МС) и мобильные интернет-технологии, использующие в своем техническом решении ЭМИ, имеют важное социальное значение в сфере развития коммуникаций [1]. Однако повсеместное распространение мобильных коммуникаций и постоянное увеличение количества объектов-источников ЭМИ не может не вызывать опасений медицинской общественности [5, 6]. Сопоставление опасности для населения облучения ионизирующим и неионизирующим излучениями, проведенное Ю.А. Холодовым (1998) и Ю.Г. Григорьевым (2012), показывает, что воздействие ЭМИ в условиях широкого использования МС является потенциально более опасным, чем ионизирующие воздействия [4, 9].

Распространение сотовой связи, по данным аналитической группы ТАСС-Телеком, в России в 2012 г. составило 183 % (1831 мобильный телефон на 1000 человек), в Краснодарском крае с населением 5,28 млн человек с учетом всех операторов систем сотовой связи зарегистрировано 10,75 млн подключаемого к сетям связи пользовательского оборудования абонентских устройств подвижной связи (сотовый телефон, смартфон и др.), – что более чем в 2 раза выше, нежели абсолютная численность населения [8]. Только по операторам «Большой тройки» (МТС, МегаФон, Билайн) абонентов более 9 млн (табл. 1). Функционирование всех этих устройств обеспечивается множеством базовых станций.

В настоящее время развитие сотовой связи в Краснодарском крае идет интенсивными шагами: количество базовых станций каждый год увеличивается на 10–20 %. По данным Роспотребнадзора, в 2012 г. в Краснодарском крае размещено более 8 тысяч базовых станций (БС) подвижной связи – основного элемента всех стандартов сотовой связи. Из 80 регионов РФ (имеются в виду регионы сотовой связи) по количеству базовых станций Краснодарский край занимает 3-е место, уступая первые места Москве и Московской области (1-е место), Санкт-Петербургу и Ленинградской области (2-е место). Средняя плотность размещения базовых станций в России – 11 единиц на 1 км^2. В Краснодарском крае плотность базовых станций составляет 90 единиц на 1 км^2 [8]. Базовые станции сотовой связи дополнили

электромагнитный фон в диапазоне частот от 450 до 3000 МГц, в связи с чем население постоянно и круглосуточно подвергается облучению ЭМП [7].

При сохранении существующих тенденций в развитии коммуникационных технологий выраженность длительного воздействия на население ЭМП малых нетепловых интенсивностей будет возрастать [6, 8].

Таблица 1

Число абонентов и количество БС основных операторов сотовой связи («Большая тройка») в Краснодарском крае в 2012 г.

Оператор сотовой связи	Число абонентов, n	Доля абонентов у оператора, %	Кол-во базовых станций, n	Доля базовых станций у оператора, %
МТС	5 610 287	62	3 498	46
МегаФон	2 263 000	25	2 427	32
Билайн	1 168 195	13	1 623	22
В сумме по операторам «Большой тройки»	9 041 482		7 548	

Известно, что ВОЗ, основываясь на данных Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2011 г. классифицировала радиочастотные поля, как возможный канцероген для людей класса опасности 2В [3, 11, 12].

Вместе с тем научных данных для оценки опасности воздействия ЭМП сотовой связи на население недостаточно [10]. Поэтому исследования по определению возможного риска для здоровья пользователей мобильной связью и населения в целом в этой области являются актуальными [4, 10, 13].

Разумеется, проживание на местности менее заполненной БС снижает интенсивность постоянного и принудительного воздействия на организм ЭМИ базовых станций. Однако для пользователей МС отсутствие на территории БС или их нерациональное расположение повышает мощность мобильного устройства в десятки раз, увеличивая потенциальный вред здоровью [2, 6, 14]. Очевидно, что чем больше на территории имеется рационально (не близко и не далеко от потребителей) установленных в соответствии с действующим санитарным законодательством базовых станций сети сотовой связи, тем меньшее облучение получают пользователи МС [7].

Цель работы – изучение связи между заболеваемостью населения и развитием инфраструктуры сотовой связи в Краснодарском крае.

Материалы и методы исследования

Данные о количестве впервые выявленных случаев заболеваний по 44-м муниципальным образованиям Краснодарского края с 2003 по 2012 гг. выбраны из форм медицинской отчетности ГБУЗ КОД № 1 и ГБУЗ МИАЦ. Данные о численности и возрастной структуре населения Краснодарского края за тот же период представлены Краснодарстатом. Данные о количестве и месторасположении БС выбраны из годовых отчетов Роспотребнадзора по Краснодарскому краю.

Корреляционная связь оценивалась между средними ежегодными темпами прироста заболеваемости (по разным классам) взрослого, подросткового и детского населения по 44 муниципальным образованиям края за период с 2003 по 2012 гг. (10 лет) и средними темпами ежегодного прироста удельного количества базовых станций (на 100000 населения) в целом и по отдельным операторам сотовой связи в этих же районах края за этот же период.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6». Оценку связи между исследуемыми показателями проводили с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона, с определением его достоверности. Для простоты восприятия информации недостоверные значения коэффициента корреляции от – 0,25 до + 0,25 в таблицах статьи не представлены.

Результаты исследования и их обсуждение

Корреляционные связи между средними темпами ежегодного прироста удельного количества БС операторов сотовой связи и средними темпами ежегодного прироста заболеваемости взрослого населения за исследуемый период представлены в табл. 2.

У взрослого населения несколько классов болезней имеют достоверную связь с развитием сети БС. Достоверную прямую связь с развитием сети имеют болезни уха и сосцевидного отростка (связь с БС «МТС») и острый инфаркт миокарда (связь с БС «Билайн») (рис. 1 и 2).

Корреляционные связи между ростом БС операторов и уровнем заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) взрослого населения представлены в табл. 3.

Таблица 2

Корреляционная связь роста заболеваемости взрослого населения края и удельного количества БС в 44-х муниципальных образованиях края за период 2003–2012 гг.

Наименование классов и отдельных болезней (код по МКБ-10)	БС операторов сотовой связи			
	Все БС	МТС	МегаФон	Билайн
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	-0,25			-0,31*
из них: анемии (D50-D64)				
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E89)				
из них: тиреотоксикоз (E05)		-0,27		
Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)				
Болезни нервной системы (G00-G98)	-0,31*			
из них: эпилепсия, эпилептический статус (G40-G41)				
болезни периферической нервной системы (G50-G72)				
Болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H95)		0,34*		
из них хронический отит (H65.2-4; H66.1-3)				
Болезни системы кровообращения (I00-I99)				
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10-I13)				0,27
ишемическая болезнь сердца (I20-I25)				0,26
из общего числа больных ИБС больных: стенокардией (I20)				
острым инфарктом миокарда (I21)				0,32*
другими формами острой ИБС (I24)				
цереброваскулярные болезни (I60-I69)				

Примечания: показатели коэффициента корреляции от – 0,25 до + 0,25 удалены;
* – достоверность коэффициента корреляции $p < 0,05$.

Рис. 1. Средние темпы ежегодного прироста заболеваемости болезней уха и сосцевидного отростка (H60-H95) и удельного количества БС оператора связи «МТС» в 44-х муниципальных образованиях Краснодарского края за период 2003–2012 гг. (в %%). Коэффициент корреляции равен 0,34 ($p < 0,05$)

Корреляционные связи между ростом БС операторов и уровнем заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) взрослого населения представлены в табл. 3.

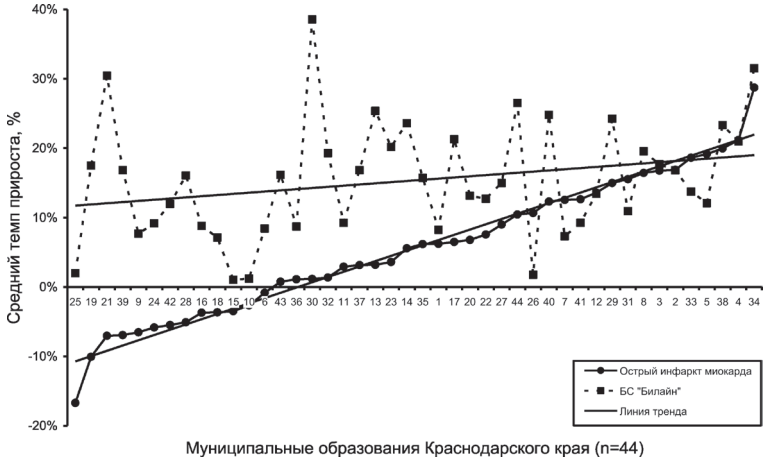


Рис. 2. Средние темпы ежегодного прироста заболеваемости острым инфарктом миокарда (I21) и удельного количества БС оператора связи «Билайн» в 44-х муниципальных образованиях Краснодарского края за период 2003–2012 гг. (в %%). Коэффициент корреляции равен 0,32 (p < 0,05)

Таблица 3

Корреляционная связь роста заболеваемости ЗНО взрослого населения края и удельного количества БС в 44-х муниципальных образованиях края за период 2003-2012 гг.

Наименование классов ЗНО (код по МКБ-10)	БС операторов сотовой связи			
	Все БС	МТС	МегаФон	Билайн
ЗНО губы (С00)				
ЗНО полости рта и глотки (С01-14)				
ЗНО гортани (С32)				
ЗНО щитовидной железы (С73)	0,37*	0,34*		
ЗНО ЦНС (С71, С72)				
Злокачественные лимфомы (С81-85,88,90,96)				
Лейкемии (С91-95)			0,27	-0,38*
ЗНО околоушной железы (С07)			-0,27	
ЗНО (все)		0,27		

Примечания: показатели коэффициента корреляции от – 0,25 до + 0,25 удалены;
* – достоверность коэффициента корреляции p < 0,05.

Анализ показал достоверную связь БС с двумя формами ЗНО: щитовидной железы и неоднозначную связь с лейкемиями. Связь между ростом БС и уровнем ЗНО щитовидной железы – положительная достоверная, как между БС оператора МТС (62% всех БС «Большой тройки») (p < 0,05), так и БС всех операторов вместе взятых (p < 0,05) (рис. 3).

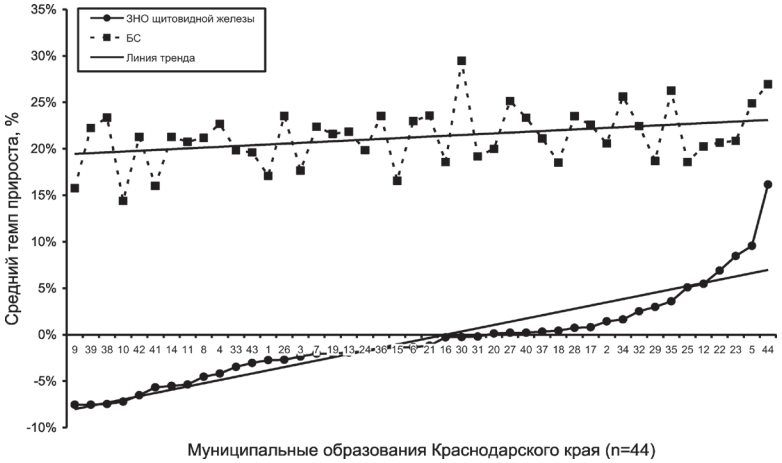


Рис. 3. Средние темпы ежегодного прироста заболеваемости ЗНО щитовидной железы (С73) и удельного количества БС операторов связи в 44-х муниципальных образованиях Краснодарского края за период 2003–2012 гг. (в %%). Коэффициент корреляции равен 0,37 (p < 0,05)

Корреляционные связи между ростом БС операторов и заболеваемостью детского населения представлены в табл. 4.

Таблица 4

Корреляционная связь роста заболеваемости детского населения (0–14 лет) края и удельного количества БС в 44-х муниципальных образованиях края за период 2003–2012 гг.

Наименование классов и отдельных болезней (код по МКБ-10)	БС операторов сотовой связи			
	Все БС	МТС	МегаФон	Билайн
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)			-0,26	
из них: анемии (D50-D64)			-0,26	
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E89)				
из них: тиреотоксикоз (E05)				
Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)				
Болезни нервной системы (G00-G98)				
из них: эпилепсия, эпилептический статус (G40-G41)				
болезни периферической нервной системы (G50-G72)		-0,37*		
Болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H95)			-0,36*	
из них хронический отит (H65.2-4; H66.1-3)				
Болезни системы кровообращения (I00-I99)				
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10-I13)				
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99)				
из них врожденные аномалии системы кровообращения (Q20-Q28)	0,28		0,31*	

Примечания: показатели коэффициента корреляции от – 0,25 до + 0,25 удалены;
* – достоверность коэффициента корреляции $p < 0,05$.

Анализ показал статистически достоверное (0,31) негативное воздействие развитие сети БС на показатели врожденных аномалий системы кровообращения у детского населения (рис. 4).

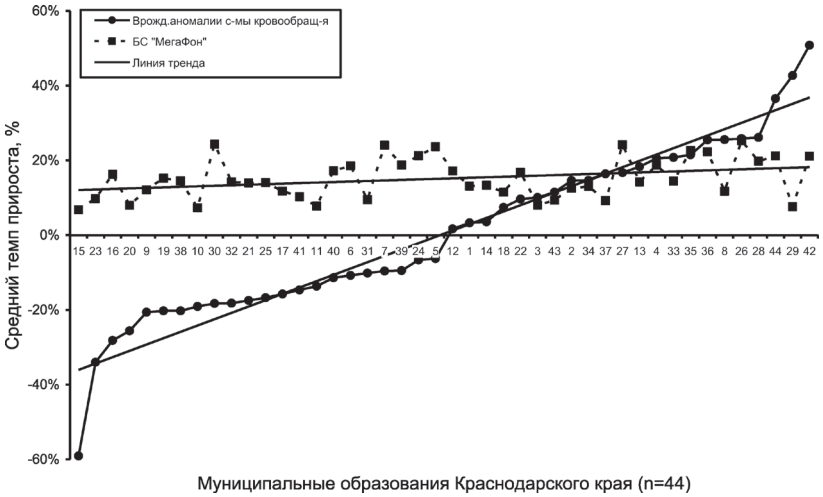


Рис. 4. Средние темпы ежегодного прироста заболеваемости врожденными аномалиями системы кровообращения (Q20-Q28) и удельного количества БС оператора связи «МегаФон» в 44-х муниципальных образованиях Краснодарского края за период 2003–2012 гг. (в %%). Коэффициент корреляции равен 0,31 ($p < 0,05$)

Корреляционные связи между ростом БС операторов и заболеваемостью подросткового населения представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, проведенный анализ не выявил достоверных негативных влияний на показатели заболеваемости подросткового населения.

Таблица 5

Корреляционная связь роста заболеваемости подросткового населения (15–17 лет) края и удельного количества БС в 44-х муниципальных образованиях края за период 2003–2012 гг.

Наименование классов и отдельных болезней (код по МКБ-10)	БС операторов сотовой связи			
	Все БС	МТС	МегаФон	Билайн
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)				
из них: анемии (D50-D64)				-0,27
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E89)				
из них: тиреотоксикоз (E05)				
Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)	-0,31*		-0,31*	
Болезни нервной системы (G00-G98)				
из них: эпилепсия, эпилептический статус (G40-G41)				
болезни периферической нервной системы (G50-G72)				
Болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H95)				
из них хронический отит (H65.2-4; H66.1-3)				
Болезни системы кровообращения (I00-I99)				

Примечания: показатели коэффициента корреляции от – 0,25 до + 0,25 удалены;
* – достоверность коэффициента корреляции $p < 0,05$.

Выводы

1. Обнаружена достоверная связь между развитием сети мобильной связи и показателем здоровья населения Краснодарского края – заболеваемостью.

2. Показано, что развитие сети БС в крае негативно отражается на динамике показателей врожденных аномалий системы кровообращения у детского населения.

3. Работа позволила установить, что рост злокачественных новообразований щитовидной железы, а также болезней уха и сосцевидного отростка у взрослого населения края может быть связан с развитием сети базовых станций.

Список литературы

1. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Миллиметровые волны и живые системы // Наука в России. – 2005. № 6. – С.13–19.

2. Григорьев О.А. Радиобиологическая оценка воздействия электромагнитного поля подвижной сотовой связи на здоровье населения и управление рисками: Автореф. дис. докт. биол. наук. – Москва, 2012. – 46 с.

3. Григорьев О.А., Григорьев Ю.Г. ЭМП сотовых телефонов как возможный канцероген – к оценке риска воздействия. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150), 2012. – Том 2. – № 6. – С. 461–465.

4. Григорьев Ю.Г. Сравнительные оценки опасности ионизирующих и неионизирующих электромагнитных излучений // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2012. – Т. 52, № 2. – 215 с.

5. Григорьев Ю.Г., Григорьев К.А. Электромагнитные поля базовых станций подвижной радиосвязи и экология. Оценка опасности электромагнитных полей базовых станций для населения и биоэкосистем // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 726–731.

6. Григорьев Ю.Г., Григорьев О.А. Иванов А.А., Лягинская А.М., Меркулов А.В., Степанов В.С., Шагина Н.Б. Аутоиммунные процессы после пролонгированного воздействия электромагнитных полей малой интенсивности (результаты эксперимента): Сообщение 1. Мобильная связь и изменение электромагнитной среды обитания населения. Необходимость дополнительного обоснования существующих гигиенических стандартов. Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50, № 1.

7. Ипатов В.П. Системы мобильной связи: Учебное пособие для вузов / В.П. Ипатов, В.К. Орлов, И.М. Самойлов, В.Н. Смирнов; под ред. В.П. Ипатова. – М.: Горячая линия – Телеком, 2003. – 272 с., ISBN 5-93517-137-6.

8. Регионы-2012: развитие мобильной связи / ТАСС-Телеком, 2013. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.tasstelecom.ru (дата обращения: 19.11.13).

9. Холодов Ю.А. Неспецифическая реакция нервной системы на неионизирующие излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998, Т.38., Вып.1. – С. 121–125.

10. Электромагнитные поля и общественное здравоохранение: мобильные телефоны [Электронный ресурс]: Информационный бюллетень ВОЗ, 2011, № 193. – Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/ru/index.html (дата обращения: 05.01.13).

11. Baan R., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Islami F., Galichet L., Straif K. & WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group 2011, Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields, Lancet Oncol, vol. 12, no. 7, pp. 624–626.

12. IARC classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to human. World Health Organization press release № 208. International Agency for Research on Cancer. 2011-05-31. – URL: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2011/pdfs/pr208_E.pdf (accessed: 05 December 2013).

13. Non-ionizing radiation: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2002, V. 80, Part 1. – 445 p.

14. Zollman P. A Caution on Precaution – Radio Base Stations and EMF. ITU Workshop on «Human Exposure to Electromagnetic Fields», Turin, Italy, 2013 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.itu.int/en/ITU-T/climatechange/emf-1305/Pages/programme.aspx?utm_campaign=GSMA%20Environment%20Insider%20-%2022%20May%202013&utm_medium=email&utm_source=Eloqua (accessed: 05 July 2013).

References

1. Beckij O.V., Lebedeva N.N. Millimeter waves and living systems, Science in Russia, 2005, no. 6, pp. 13–19.

2. Grigor'ev O.A. Radiobiological evaluation of the impact of the electromagnetic field of mobile cellular communication on public health and risk management, Moscow, 2012, 46 p.

3. Grigor'ev O.A., Grigor'ev Ju.G. EMF cell phones as a possible carcinogen – to the risk of assessment of exposure. Bulletin of Medical Internet conferences (ISSN 2224-6150), 2012, vol. 2, no. 6, pp. 461–465.

4. Grigor'ev Ju.G. Comparative risk assessment of ionizing and non-ionizing electromagnetic radiation, Radiation Biology. Radioecology, 2012, vol. 52, no. 2, 215 p.

5. Grigor'ev Ju.G., Grigor'ev K.A. Electromagnetic fields of mobile radio base stations and ecology. Estimation of danger of base stations' electromagnetic fields for the public and bioekosistem, Radiation Biology. Radioecology, 2005, vol. 45, no. 6, pp. 726–731.

6. Grigor'ev Ju.G., Grigor'ev O.A. Ivanov A.A., Ljaginskaja A.M., Merkulov A.V., Stepanov V.S., Shagina N.B. Autoimmune processes after prolonged exposure of electromagnetic fields of low intensity (experimental results). Message 1. Mobile communication and changing the electromagnetic environment of the population. The need for further study of existing hygiene standards. Radiation Biology. Radioecology, 2010, vol. 50, no. 1.

7. Ipatov V.P. Mobile communication systems: A manual for universities (V.P.Ipatov, V.K.Orlov, I.M.Samojlov, V.N.Smirnov). Moscow, Hotline – Telecom, 2003, 272 p., ISBN 5-93517-137-6.

8. Regions 2012: The development of mobile communications, TASS-Telecom (2013). Available at: http://www.tasstelecom.ru (accessed: 19 November 2013).

9. Holodov Ju.A. Nonspecific response of the nervous system on non-ionizing radiation. Radiation Biology. Radioecology, 1998, vol. 38. 1, pp. 121–125.

10. Electromagnetic fields and public health: mobile phones. WHO, 2011, no. 193. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/ru/index.html (accessed: 05 January 2013).

11. Baan R., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Islami F., Galichet L., Straif K. & WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group 2011, Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields, Lancet Oncol, vol. 12, no. 7, pp. 624–626.

12. IARC classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to human. World Health Organization press release №208. International Agency for Research on Cancer. 2011-05-31. – URL: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2011/pdfs/pr208_E.pdf (accessed: 05 December 2013).

13. Non-ionizing radiation: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2002, V.80, Part 1. 445 p.

14. Zollman P. A Caution on Precaution – Radio Base Stations and EMF. ITU Workshop on «Human Exposure to Electromagnetic Fields», Turin, Italy, 2013 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.itu.int/en/ITU-T/climatechange/emf-1305/Pages/programme.aspx?utm_campaign=GSMA%20Environment%20Insider%20-%2022%20May%202013&utm_medium=email&utm_source=Eloqua (accessed: 05 July 2013).

Рецензенты:

Редько А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Каде А.Х., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 07.08.2014.

УДК 616.216.1-002:611.018.025:612.42

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЦИТОВ CD4/CD8 СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОДОНТОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА

[1,2]Рева И.В., [1]Рева Г.В., [1,2]Ямамото Т., [1]Толмачёв В.Е., [3]Первов Ю.Ю., [3]Догадина Н.А., [1]Миргазизов А.М., [1]Гилифанов Е.А., [1]Бочаров В.С., [1]Мухлаев С.Ю., [1]Ким А.Р., [1]Грахова Н.В.

[1]Дальневосточный Федеральный Университет, Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;
[2]Международный Медицинский Научно-образовательный Центр, Ниигата, Япония; e-mail: avers2@yandex.ru;
[3]Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток

Установлена зависимость длительности заболевания одонтогенным гайморитом и соотношением количества эффекторных клеток CD4/CD8 в слизистой оболочке гайморовой пазухи человека. При одонтогенном гайморите с длительностью патологического процесса свыше 3-х месяцев в анамнезе больного маркёры CD4/CD8 идентифицируются в соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки, меняя соотношение от 1:1 до 3:3. Сделан вывод о зависимости гипертрофического и воспалительного процесса в слизистой оболочке гайморовой пазухи с изменением количества иммуноцитов CD4/CD8 в эпителиальной пластинке и прилежащей соединительной ткани. Апоптоз кератиноцитов и гибель базального камбиального слоя эпителиоцитов с образованием участков локального повреждения с вовлечением в процесс базальной мембраны, приводят к усилению пролиферативной активности как железистого эпителия, так и кератиноцитов. Выявленная гипертрофия бокаловидных клеток коррелирует с изменением количества иммуноцитов в слизистой оболочке гайморовой пазухи. Установлена роль CD4/CD8 в патогенезе одонтогенного гайморита.

Ключевые слова: иммуноциты, антигенпрезентирующие клетки, CD4, CD8, гайморова пазуха, одонтогенный гайморит, лимфоциты крови, стволовые клетки крови

FEATURE IMMUNOCYTES CD4/CD8 OF MUCOUS MEMBRANE IN PATHOGENESIS ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS.

[1,2]Reva I.V., [1]Reva G.V., [1,2]Yamamoto T., [1]Tolmachev V.E., [3]Pervov YU.YU., [3]Dogadina N.A., [1]Mirgazizov A.M., [1]Gilifanov E.A., [1]Bocharov V.S., [1]Muhlaev S.YU., [1]Kim A.R., [1]Grakchova N.V.

[1]Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;
[2]International Medical Research Center, Niigata, Japan, e-mail: avers2@yandex.ru;
[3]Paciphic state medical university, Vladivostok

The dependence of the duration of the disease odontogenic sinusitis and the ratio of CD4/CD8 antigen-presenting cells in the mucosa of the human maxillary sinus. When odontogenic sinusitis with the duration of the pathological process more than 3 департамента науки и инновационной деятельности ДВФУ months in the history of the patient's CD4/CD8 markers identified in the connective tissue of the lamina propria of the mucosa, changing the ratio from 1:1 to 3:3. Concluded depending hypertrophic and inflammatory process in the mucosa of the maxillary sinus with the change in the amount of immune cells in the epithelial CD4/CD8 plate and the adjacent connective tissue. Keratinocyte apoptosis and loss of basal epithelial layer of cambial to form portions of local damage with involvement in the process of basement membrane lead to increased proliferative activity as glandular epithelium and keratinocytes. Revealed hypertrophy of goblet cells correlates with the change in the amount of immune cells in the mucosa of the maxillary sinus. It was showed the role of CD4/CD8 in the pathogenesis of odontogenic sinusitis.

Keywords: immune cells, antigen presenting cells, CD4, CD8, maxillary sinus, odontogenic sinusitis, blood lymphocytes, blood stem cells

На современном этапе болезни околоносовых пазух являются самой распространенной ЛОР-патологией [7, 10, 13, 19]. Около 40% всех госпитализированных лорбольных составляют пациенты с синуситами. Частой причиной развития верхнечелюстных синуситов являются тесные топографо-анатомические взаимоотношения верхнечелюстной пазухи (ВЧП) с зубами верхней челюсти [1, 2, 4, 16]. По мнению многих авторов, особенности строения стенки верхнечелюстной пазухи повышают степень риска возникновения внутриглазничных и внутричерепных осложнений при воспалительных заболеваниях этой пазухи, что требует участия различных специалистов: офтальмологов, челюстно-лицевых хирургов, стоматологов, отоларингологов и нейрохирургов [18]. Основным методом диагностики заболеваний околоносовых пазух (ОНП) в настоящее время является рентгенологический, который, как и жесткая эндоскопия носовой полости, и возможность компьютерного сканирования (КТ) синусов, тем не менее, не позволяет комплексно оценить состояние всех ОНП, не даёт полного представления о динамике патологического процесса и патогенетических механизмах [8, 14, 15]. Следу-

ет учесть, что ни один из этих диагностических методов не доступен для врача общей практики, которому нередко приходится ставить диагноз и лечить синусит на основании клинических симптомов. Диагностика и лечение болезней придаточных пазух носа (ППН) связаны с неспецифичностью и неинформативностью неинвазивных методов обследования. При этом КТ подвергает пациента значительному облучению. Запущенный синусит приводит к распространению инфекции за пределы пазух, приводя к серьезным осложнениям, чаще у детей [3, 5, 12] . При этом, как следствие, эмпирическая неадекватная антибиотикотерапия не является полностью патогенетически обоснованной: при остром синусите отсутствует единое мнение о выборе антибиотика и продолжительности курса лечения, что также подтверждают данные об особенностях анаэробной инфекции у пациентов с различными формами хронических максиллярных синуситов [11]. Микроорганизмы, присутствующие в околоносовых пазухах, не реагируют на антибактериальные средства. Опасность длительного курса антибиотиков заключается в развитии антибиотикорезистентности, риске остаточной инфекции с высокой вероятностью развития осложнений. Поэтому разработка методов гистологической и иммуногистохимической оценки патологического процесса в слизистой оболочке гайморовой пазухи с использованием маркеров CD4/CD8 является наиболее актуальной на современном этапе.

Цель исследования. Установить особенности взаимодействия CD4:CD8 в структурах слизистой гайморовой пазухи и их роль в патогенезе одонтогенного гайморита.

В задачи исследования мы включили получение характеристики морфологических особенностей альтерации структур слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи в зависимости от сроков заболевания, а также выявление количественной динамики изменений CD4:CD8 в гайморовой пазухе в зависимости от возраста и давности заболевания.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено с учётом положений Хельсинской декларации (2000) и с разрешением этического комитета ФГАОУ ВПО Дальневосточный Федеральный Университет. По клиническим показаниям и с письменного информированного согласия пациентов с учётом зависимости показателей от циркадных ритмов произвели забор биоптатов слизистой гайморовой пазухи у 42 пациентов в возрасте от 45 до 78 лет, которых распределили с учётом возрастных групп, принятых Международным симпозиумом по возрастной периодизации в Москве (1965 г.) и сроков заболевания одонтогенным гайморитом (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с учётом возрастной периодизации и сроков давности одонтогенного гайморита

Количество больных в возрастных группах	Всего больных	Продолжительность заболевания				
		1 мес.	1,5 мес	3 мес.	0,5 года	1 год и более
VI	5	1	1	1	1	1
VII	7	1	1	2	2	1
VIII	5	1	2	1	1	1
IX	3	1	0	0	0	1
X	6	1	1	2	2	0
XI	7	3	1	1	1	1
XII	9	3	3	1	1	1
Итого	42	11	9	8	8	6

Клинический анализ материала показал, что причинами одонтогенного гайморита в большинстве случаев были мероприятия по имплантации зубов (35), ретенционные зубы (2) и инфицирование в результате кариозного поражения зубов (5).

По клиническим показаниям и с согласия пациентов производили забор биоптатов с помощью интраназальной этмоидэктомии, образцы нормальный слизистой оболочки были получены из области задней решетчатой пазухи от трех пациентов, у которых заболевание было ограничено передним решётчатым регионом. Кроме того, ни один из этой группы пациентов не получал интраназальных препаратов, оральных стероидов, а также антибиотиков для лечения в течение предыдущих 6 месяцев. Все они имели отрицательные результаты на аллергические пробы. Полученные биоптаты фиксировали в 10%-м формалине на фосфатном буфере с pH 6,8–7,2 в течение 24-х часов, затем промывали в воде в течение 2-х часов и обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации в течение 1 часа в каждой порции. В спирте 96 °C выдерживали в течение 1, 2, 4-х часов, а затем помещали в абсолютный спирт 5 раз по 30 минут, потом оставляли в последней порции на всю ночь. После этого материал помещали в смесь абсолютного спирта и ксилола в соотношении 1:1 на 30 минут, а затем в сменах ксилола в термостате при 37 °C по 30 минут в каждой. После этого использовали смесь ксилола с парафином (1:1) при 56 °C по 20 минут в 2-х порциях, а затем в двух порциях парафина при 56 °C (по 1 часу в каждой порции), после чего проводили заливку. Парафиновые блоки выдерживали в течение суток в

термостате при 37 °С, после чего производили срезы толщиной 3–5 мкм. Срезы и вся дальнейшая обработка материала (депарафинирование и обезвоживание) выполнялась на автоматизированной аппаратуре лаборатории патоморфологии Международного медицинского научно-образовательного центра (IMERC, Ниигата, Япония). Идентификация иммунокомпетентных клеток проводилась по одинаковой схеме, в связи с одинаковой локализацией антигена в клеточных структурах. Иммуногистохимическими методами на определение CD4/CD8 в биоптатах слизистой гайморовой пазухи, произвели фенотипирование иммуноцитов и проанализировали их количественные соотношения в слизистой оболочке гайморовой пазухи в норме, а также выявили особенности топографии иммуноцитов при одонтогенном гайморите. Демаскировка антигенных детерминант проводилась в стеклянном контейнере, заполненном восстанавливающим раствором, с созданием водяной бани в течение одного часа. Часть препаратов была обработана в течение 30 минут с помощью микроволнового излучения, которое даёт лучший демаскировочный эффект. Для демаскировки антигенов использовали 10 ммоль/л цитратный буфер с pH 6,0 или DAKO TRS (Target retrieval solution, code № S1700). Остывшие препараты промывали в дистиллированной воде. Антитела применяли в разведении 1:50 и 1:100. Анализ материала проведён с помощью микроскопа Olympus – Bx82 и цифровой камеры PDx25.

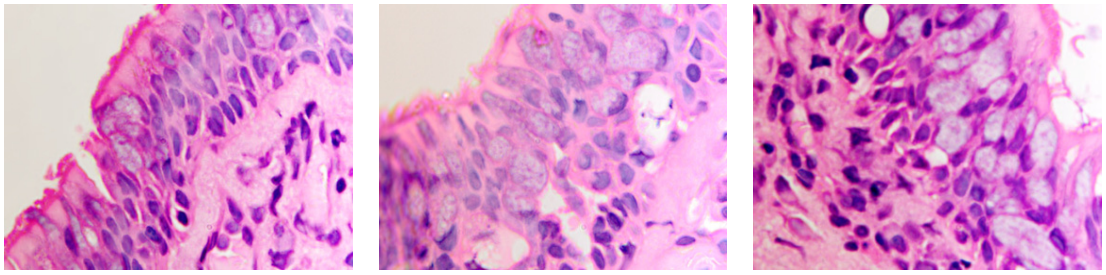
Результаты исследования и их обсуждение

Нами установлено, что в группе обследованных пациентов развитие одонотогенного верхнечелюстного синусита чаще было связано с тем, что нижняя стенка, или дно, верхнечелюстной пазухи находилось вблизи задней части альвеолярного отростка верхней челюсти и обычно соответствовало лункам четырех задних верхних зубов, корни которых в 12 случаях отделялись от пазухи лишь мягкими тканями. Также развитию патологического процесса способствовало низкое расположение дна, а также нахождение корней зубов и их луночек вблизи или даже внутри верхнечелюстной полости. При этом было отмечено, что вдающиеся в пазуху луночки зубов имели отверстия, через которые надкостница корня приходила в соприкосновение со слизистой оболочкой пазух. Это способствовало лёгкому распространению одонтогенной инфекции в соответствующих зубах на слизистую оболочку верхнечелюстной пазухи.

Слизистая оболочка, выстилающая верхнечелюстную пазуху, плотно спаяна с костными стенками. Отличие от слизистой оболочки проксимального отдела дыхательного тракта заключается в том, что она не содержит кавернозной ткани, очень тонкая, включает небольшое количество слизистых желез и обильно кровоснабжена. В норме верхнечелюстная пазуха выстлана слизистой оболочкой, покрытой многорядным призматическим мерцательным эпителием. Нами установлено, что толщина слизистой оболочки в околоносовых пазухах составляет 120–1000 мкм и не видна на рентгенограмме, но при воспалении она может увеличиваться в десятки и сотни раз, давая пристеночное затемнение.

Основными морфофункциональными единицами эпителия в пазухах являются реснитчатые, вставочные и бокаловидные клетки. Известно, что реснитчатые клетки имеют на своей поверхности 50–200 ресничек длиной 5–8, диаметром 0,15–0,3 мкм.

Нами отмечено, что препараты, изготовленные из биоптатов больных с продолжительностью процесса 1–1,5 месяца, в сравнении с нормой характеризовались гипертрофией слизистой оболочки и гиперплазией бокаловидных клеток (рис. 1 а, б, в).



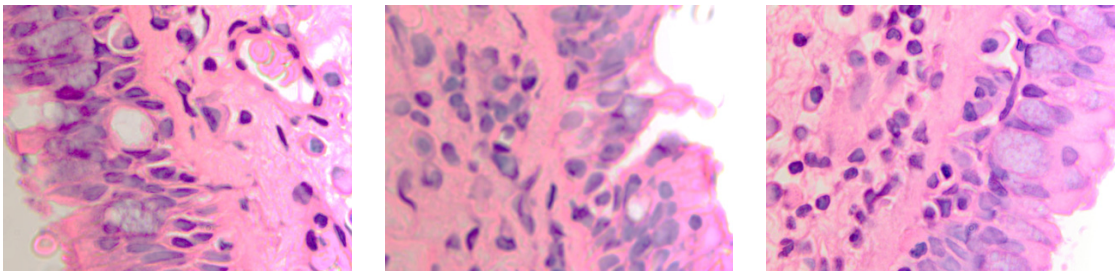
а *б* *в*

Рис. 1 а, б. А – в норме количество бокаловидных клеток 2–3 в поле зрения, идентифицируется слой ресничек. Б – гиперплазия и гипертрофия бокаловидных эпителиоцитов. В – слой ресничек разрушен (указано стрелкой). Микрофото. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.х400

Известно, что ранние дегенеративные изменения реснитчатых эпителиоцитов проявляются уменьшением удельного объема митохондрий, гранулярной эндоплазматической сети, увеличением ядерно-цитоплазматических отношений, что связано с нарушением эвакуации секрета из бокаловидных клеток.

При появлении воспалительного инфильтрата в слое эпителиальной пластинки

слизистой оболочки в сочетании с разрушением базальной мембраны и гибели базальных и бокаловидных клеток в отсутствие дифференцировки и специализации происходит замещение однослойных многорядных эпителиоцитов многослойным эпителием в результате реституции пролиферирующих стволовых клеток (рис. 2 а, б, в).



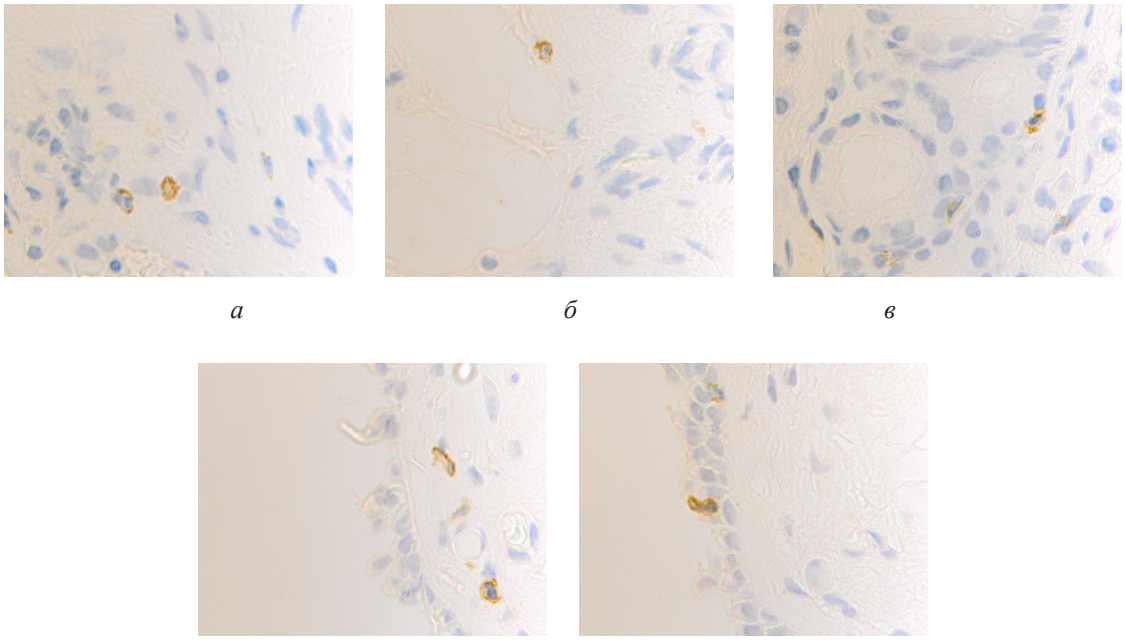
а *б* *в*

Рис. 2 а, б. А – расширение кровеносных сосудов с гипертрофированными эндотелиоцитами и лейкоцитарная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки. Кровеносный сосуд указан белой стрелкой. Б – разрушение эпителиальной пластинки, реснитчатого эпителия, апоптоз бокаловидных клеток. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.х400

Кроме этого, лейкоцитарная инфильтрация, которая при инфицировании наблюдается не только в пределах собственной соединительнотканной пластинки, но и на поверхности слизистой, сопровождается разрушением базальной мембраны (рис. 2 б).

При продолжительности заболевания более 3-х месяцев развивается метаплазия эпителия в однорядный кубический и многослойный плоский ороговевающий или неороговевающий (рис. 2 в).

Нами установлено, что содержание CD4/ CD8 иммуноцитов в слизистой оболочке синусов постепенно увеличивается, но при продолжительности заболевания более 6 месяцев уменьшается содержание CD4 клеток, одновременно возрастает содержание CD8 как в эпителиальной пластинке, так и на поверхности слизистой оболочки (рис. 3; табл. 2).



а *б* *в*

г *д*

Рис. 3. а, б. А, б – CD4 инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки верхнечелюстного синуса. В, г, д – идентификация CD 8 лимфоцитов как в собственной пластинке слизистой оболочки синуса, так и на поверхности эпителия. Наблюдается разрушение эпителиальной пластинки, реснитчатого эпителия, апоптоз бокаловидных клеток. Микрофото. Иммунная гистохимия. Ув.х400

Таблица 2

Показатели иммунного гомеостаза в слизистой оболочке верхнечелюстного синуса в норме и при хронической инфекции

Параметры фенотипирования	CD 4				CD8			
Продолжительность заболевания	контроль	1 мес.	3–6 мес.	1 год	контроль	1 мес.	3–6 мес.	1 год
От 20 до 40 лет	1,69 ± 0,11	3,78 ± 0,11	3,21 ± 0,05	2,60 ± 0,07	1,41 ± 0,18	2,79 ± 0,23	3,45 ± 0,27	3,57 ± 0,12
От 40 до 60 лет	1,55 ± 0,09	2,77 ± 0,09	3,64 ± 0,07	3,24 ± 0,05	1,09 ± 0,24	2,53 ± 0,19	3,37 ± 0,10	3,44 ± 0,13
Старше 60 лет	1,43 ± 0,25	2,44 ± 0,17	3,15 ± 0,11	2,99 ± 0,14	1,06 ± 0,19	2,01 ± 0,18	3,24 ± 0,22	3,35 ± 0,16

Примечание: критерий достоверности при уровне значимости $p < 0,05$.

Выявленное количество CD4/CD8 в слизистой оболочке верхнечелюстного синуса в группе контроля согласуется с данными литературы о показателях CD4/CD8 в периферической крови, количество CD4 превышает содержание CD8 во всех возрастных группах ($p < 0,05$). Динамика изменения количества эффекторных иммуноцитов в слизистой оболочке верхнечелюстного синуса в группе контроля согласуется с данными литературы об уменьшении с возрастом количества CD4/CD8 ежегодно на 0,09 %. Повышение соотношения CD4/CD8 отмечается в острой фазе воспалительного процесса, за счёт повышения количества Т-хелперов и снижения Т-супрессоров. При переходе воспалительного заболевания в хронический процесс отмечается медленное снижение содержания Т-хелперов и повышение количества Т-супрессоров. При стихании воспалительного процесса эти показатели и их соотношения нормализуются.

Гиперсекреция слизи является общей чертой при хронических синуситах, сопровождаясь выраженной гиперплазией бокаловидных клеток, что, по мнению, связано с генами, отвечающими за выработку муцина матричными РНК (мРНК), которые выражены в бокаловидных клетках поверхностных эпителиальных пластов респираторного тракта человека. На сегодняшний день идентифицированы 12 генов человека, отвечающие за выработку муцина (MUC1-4, MUC5AC, MUC5B, MUC6-8, MUC9, MUC11, при этом MUC12, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7 и MUC8 известны как гены, отвечающие за секреторную активность бокаловидных клеток в дистальных дыхательных путях. Увеличение количества лимфоцитов CD4/CD8 и динамика изменения их соотношения в патогенезе синусита свидетельствуют о том, что эффекторные иммуноциты обеспечивают защитные барьерные свойства покровной ткани в условиях гипер-, гипофункции и гибели эпителиальных пластов.

Таким образом, соотношение CD4/CD8 является интегральным показателем состояния иммунных процессов в слизистой оболочке верхнечелюстного синуса. Несмотря на то, что существует мнение о том, что исследование поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови при заболеваниях, не связанных с классифицированными иммунодефицитами или онкогематологией, не является диагностически значимым, однако эти показатели в слизистой оболочке синусов позволяют оценивать распространенность, тяжесть заболевания и патогенетические особенности воспалительного процесса, прогнозировать развитие патологии.

Фенотипирование лимфоцитов у пациентов с воспалительными заболеваниями дает дополнительную информацию о текущем состоянии больного и может использоваться для мониторинга состояния иммунной системы пациента в процессе лечения.

Работа выполнена при поддержке Научного Фонда ДВФУ и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м_а от 6 ноября 2013 г.

Список литературы/References

1. Abi Najm S., Malis D., El Hage M., Rahban S., Carrel J.P., Bernard J.P. Potential adverse events of endosseous dental implants penetrating the maxillary sinus: long-term clinical evaluation.// Laryngoscope. 2013 Dec;123(12):2958-61.

2. Asnani S., Mahindra U., Rudagi B.M., Kini Y., Kharkar V.R. Dentigerous cyst with an impacted third molar obliterating complete maxillary sinus.//Indian J Dent Res. 2012 Nov-Dec;23(6):833-5.

3. Byun J.Y., Lee J.Y. Usefulness of partial uncinectomy in patients with localized maxillary sinus pathology.// Am J Otolaryngol. 2014 May 17. pii: S0196-0709(14)00114-8. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.05.006.

4. Crovetto-Martínez R., Martin-Arregui F.J., Zabala-López-de-Maturana A., Tudela-Cabello K., Crovetto-de la

Torre M.A. Frequency of the odontogenic maxillary sinusitis extended to the anterior ethmoid sinus and response to surgical treatment. //Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014 Mar 8.

5. Ferguson M. Rhinosinusitis in oral medicine and dentistry.//Aust Dent J. 2014 May 23. doi: 10.1111/adj.12193.

6. Davydov D.V., Gvozdovich V.A., Stebunov V.E., Manakina A.Iu. Odontogenic maxillary sinusitis: peculiarities of diagnostics and treatment.//Vestn Otorinolaringol. 2014;(1):4-7.

7. Drago L., Vassena C., Saibene A.M., Del Fabbro M., Felisati G. A case of coinfection in a chronic maxillary sinusitis of odontogenic origin: identification of Dialister pneumosintes.//J Endod. 2013 Aug;39(8):1084-7.

8. Fanucci E., Nezzo M., Neroni L., Montesani L.Jr., Ottria L., Gargari M. Diagnosis and treatment of paranasal sinus fungus ball of odontogenic origin: case report. //Oral Implantol (Rome). 2014 Apr 4;6(3):63-6. eCollection 2013 Mar.

9. Felisati G., Chiapasco M., Lozza P., Saibene A.M., Pipolo C., Zaniboni M., Biglioli F., Borloni R. Sinonasal complications resulting from dental treatment: outcome-oriented proposal of classification and surgical protocol.//Am J Rhinol Allergy. 2013 Jul-Aug;27(4):e101-6.

10. Giovannetti F., Priore P., Raponi I., Valentini V. Endoscopic sinus surgery in sinus-oral pathology.//J Craniofac Surg. 2014 May;25(3):991-4.

11. Guliuk A.G., Varzhapetian S.D., Bokova E.N., Zheltov A.Ia. Frequency of detection of anaerobic microorganisms in the maxillary sinuses of patients with different forms of chronic maxillary sinusitis.//Georgian Med News. 2013 May;(218):15-8.

12. Konstantinidis I, Constantinidis J. Medial maxillectomy in recalcitrant sinusitis: when, why and how?//Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Feb;22(1):68-74.

13. Kunihirmo T., Oba T. Endoscopic sinus surgery for otolaryngological complications associated with dental and oral surgical treatment: a report of three illustrative cases.//Fukuoka Igaku Zasshi. 2013 Jun;104(6):205-13.

14. Pokorny A., Tataryn R. Clinical and radiologic findings in a case series of maxillary sinusitis of dental origin.//Int Forum Allergy Rhinol. 2013 Dec;3(12):973-9.

15. Shahbazian M., Vandewoude C., Wyatt J., Jacobs R. Comparative assessment of periapical radiography and CBCT imaging for radiodiagnostics in the posterior maxilla.// Odontology. 2013 Dec 28.

16. Shanbhag S., Karnik P., Shirke P., Shanbhag V. Association between periapical lesions and maxillary sinus mucosal thickening: a retrospective cone-beam computed tomographic study.//J Endod. 2013 Jul;39(7):853-7.

17. Sysoliatin S.P., Sysoliatin P.G., Palkina M.O., Solop M.V. Sinus lift and dental implantation after endosurgical treatment of odontogenic maxillary sinusitis.//Stomatologiia (Mosk). 2013;92(3):93-6.

18. Vishniakov V.V., Makarova N.V., Pashovkina O.V. Changes in the mucous membrane of the patients with chronic maxillary sinusitis caused by foreign bodies.//Vestn Otorinolaringol. 2014;(1):12-4.

19. Zustin J., Scheuer H.A., Knecht R., Friedrich R.E. Enhanced podoplanin expression in chronic maxillary sinusitis.// In Vivo. 2013 Jul-Aug;27(4):551-4.

Рецензенты:

Храмова И.А., д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог, Приморский Краевой Диагностический Центр, г. Владивосток;

Транковская Л.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гигиены ТГМУ, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 25.08.2014.

УДК 61. 616-71

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СПОСОБОВ И ПРИБОРОВ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Родина О.П., Моисеева И.Я., Геращенко С.И., Геращенко М.С., Водопьянова О.А., Митрошин А.Н.

ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: mpo@list.ru

В обзоре литературы обозначена значимость и распространенность артериальной гипертензии и роль контроля за уровнем артериального давления в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Авторами рассмотрены основные способы измерения артериального давления, приборы, используемые с данной целью, а также преимущества и недостатки наиболее часто применяемых моделей. На основе существующих данных аргументирована необходимость модернизации имеющихся аппаратов. Подчеркнута важность разработки новых сверхточных приборов отечественного производства. Авторы рассмотрели перспективы усовершенствования существующих в настоящее время тонометров. В качестве перспективной разработки рассмотрено использование гидроманжетного тонометра, который позволяет существенно повысить точность измерения артериального давления неинвазивным способом. Преимуществом гидроманжетного тонометра перед тонометром с пневмоманжетой является увеличение уровня пульсовых колебаний и амплитуды осцилляций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, тонометры, гидроманжетный тонометр

PROSPECTS AND CAPABILITIES OF METHODS AND DEVICES FOR ARTERIAL PRESSURE LEVEL MEASURING

Rodina O.P., Moiseeva I.YA., Geraschenko S.I., Geraschenko M.S., Vodopyanova O.A., Mitroshin A.N.

FSGFE «Penza State University», Penza, e-mail: mpo@list.ru

The importance and prevalence of an arterial hypertension and a role of control over level of arterial pressure in preventive maintenance of cardiovascular complications is designated in the literature review. Authors considered the basic ways of arterial pressure measurement, the devices applied with the given purpose, and also advantages and lacks of most often applied models. The necessity of modernisation of available devices is reasoned on the basis of the available data. The importance of developing of new ultraprecise tonometer domestic production devices is underlined. Authors have considered prospects of the improvement of existing tonometers. The hydrocuff tonometer is considered as a promising technology. The hydrocuff tonometer can significantly improve the accuracy noninvasive way to measure blood pressure. Advantage hydrocuff tonometer as compared with tonometer with pneumatic cuff is refinement the level of the signal pulse oscillation and the oscillation amplitude.

Keywords: arterial hypertension, arterial pressure, tonometers, hydrocuff tonometer

По данным литературы, около 30–45 % общей популяции страдает артериальной гипертензией (АГ) без каких-либо системных тенденций к изменению уровня артериального давления (АД) за последние десять лет [15]. Повышенное АД является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и мозгового инсульта [10], которые можно использовать в качестве суррогатных показателей распространенности АГ [19]. По статистическим данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) в странах Запада отмечается тенденция к снижению смертности от инсультов, в отличие от стран Восточной Европы, где смертность от инсульта растет [15; 18].

Исследования, выполненные в нескольких странах, неизменно показывают, что заметная часть больных АГ не знают о своем заболевании и уровень осведомленности об АГ и контроле АД растет очень медленно или вовсе не растет [15]. Одна из причин низкого уровня контроля АД – низкая приверженность больных лечению, повышение которой возможно за счет упрощения терапии и самостоятельного измерения АД [15].

Домашнее измерение АД можно производить одномоментно или в виде домашнего мониторирования, так называемая ДМАД. Одномоментное, особенно офисное измерение, не всегда точно отражает величину АД, не дает представления о его суточной динамике, что затрудняет как диагностику АГ, так и оценку эффективности подобранной терапии [9]. Для повышения достоверности результата, расширения спектра исследуемых показателей в практике широко применяются СМАД и ДМАД.

Согласно Рекомендациям по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013 показаниями к ДМАД и СМАД являются: подозрение на гипертонию «белого халата» и ее выявление; маскированная гипертензия; значительные колебания офисного АД в ходе одного или разных посещений врача; вегетативная, ортостатическая, постпрандиальная, лекарственная гипотония; гипотония во время дневного сна; повышение офисного АД или подозрение на преэклампсию у бе-

ременных; выявление истинной и ложной резистентной АГ; выраженные расхождения между офисным и домашним АД; подозрение на ночную АГ или отсутствие ночного снижения АД; оценка вариабельности АД; оценка «диппинга».

По результатам СМАД можно рассчитать ряд дополнительных индексов. К ним относятся: вариабельность АД, утренний пик АД, нагрузка давлением и амбулаторный индекс жесткости артерий. Однако их дополнительное прогностическое значение пока неясно, поэтому к ним нужно относиться, как к экспериментальным, и не применять в клинической практике [15]. По данным литературы, диагностика АГ и контроль уровня АД у беременных с помощью СМАД ассоциируется с меньшим числом осложнений течения беременности, родов и неблагоприятных перинатальных исходов [1].

По способу измерения различают инвазивные и неинвазивные методы регистрации АД. Инвазивное определение применяется в стационарных условиях путем введения в артерию пациента зонда с датчиком давления. Только данный метод дает правдивые результаты у пациентов с низким сердечным выбросом, у находящихся в критическом состоянии, когда любой непрямой метод измерения артериального давления дает ложные результаты с отклонениями до 30-60 мм.рт. ст. Поэтому использование манжетных (компрессионных) способов измерения АД у данных пациентов нежелательно [3].

Инвазивный метод является, с одной стороны, наиболее объективным, с другой, и наиболее сложным с технической точки зрения. Кроме технической сложности измерения у метода есть и некоторые другие недостатки: во-первых, он требует постоянного наблюдения из-за опасности осложнений [9], во-вторых, введение катетера в сосуд меняет картину течения крови, и манометр измеряет давление в потоке, возмущенном введением катетера, т.е. в показания закладывается погрешность, превышающая по некоторым данным 50% [4].

Неинвазивные методы измерения АД получили наибольшее распространение в медицинской практике. В последнее время рынок приборов для измерения различных гемодинамических параметров, в том числе АД, растет. К традиционно применяющимся с этой целью тонометрам (ртурным, аускультативным, осциллометрическим) добавляются устройства, использующие фотоплетизмографический принцип регистрации пульсовой волны [2; 5], а также другие варианты манжет, например гидроманжета [6; 13].

Все тонометры можно разделить на две группы: механические и электронные (цифровые). Механические приборы бывают ртутными и анероидными. В настоящее время во многих странах Европы измерять АД ртутным сфигмоманометром не разрешается [15].

Анероидными (мембранными) тонометрами определение АД производится по методу, предложенному в 1905 г. Н.С. Коротковым. Именно он в настоящее время признан ВОЗ как референтный метод неинвазивного определения АД. Согласно приказу Минздрава РФ (2003), измерение АД с помощью других методов (в первую очередь осциллометрического) и автоматических приборов в 5–15% случаев дает значения АД, устойчиво и существенно отличающиеся от величин по методу Короткова [14].

Важными преимуществами метода является более высокая устойчивость к нарушениям ритма сердца и движениям руки во время измерения. Недостатками – высокая чувствительность к шумам в помещении, помехам, возникающим при трении манжеты об одежду, а также необходимость точного расположения микрофона над артерией. Точность регистрации АД существенно снижается при низкой интенсивности тонов, наличии «аускультативного провала» или «бесконечного тона», снижении слуха у пациентов. Погрешность измерения АД этим методом складывается из погрешности самого метода, манометра и точности определения момента считывания показателей (методическая погрешность), составляя 7–14 мм. рт. ст. [9].

В 80% электронных автоматических и полуавтоматических тонометров применяется осциллометрическая методика. Ее преимуществами перед аускультативной являются большая устойчивость к шумовому воздействию, перемещению манжеты по руке, возможность измерения через тонкую одежду, а также при наличии выраженного «аускультативного провала» и слабых тонах Короткова. В современных приборах имеется возможность регистрации уровня АД в фазе компрессии, когда отсутствуют местные нарушения кровообращения, появляющиеся в период стравливания воздуха. Осциллометрический метод в меньшей степени, чем аускультативный, зависит от эластичности стенки сосудов, что снижает частоту выявления псевдорезистентной гипертонии у больных с выраженным атеросклеротическим поражением артерий [9].

Все вышеперечисленные приборы должны быть валидизированы по стандартным протоколам, а их точность и погрешность измерения следует периодически проверять путем калибровки в технической лаборатории [15]. Что касается погрешности измерения давления для различных моделей измерителей, то она варьирует в диапазоне

от + 1 до + 3–4 мм рт. ст. и обычно приводится в эксплуатационной документации. Однако ее не следует путать с погрешностью измерения АД человека. В данном случае речь идет о том, с какой точностью манометр (мембранный или электрический) определяет давление воздуха внутри манжеты. Помимо этого существует и «методическая погрешность», о которой говорилось ранее.

При разработке автоматизированных приборов оценка «методической погрешности» проводится двумя способами: сравнивается с результатами, полученными инвазивным (прямым) или аускультативным методами. Установлено, что автоматизированные приборы, имеющие удовлетворительную погрешность измерения АД у практически здоровых людей, с большей вероятностью ошибки определяют АД у людей, страдающих нарушениями ритма сердца и другой сердечно-сосудистой паталогией. Поэтому потребителю целесообразно убедиться в достоверности показаний «автомата», перемерив свое давление с помощью метода тонов Короткова или, проще говоря, используя неавтоматизированный тонометр [7].

Для уменьшения погрешности измерения АД у «сердечников» разработаны усовершенствованные автоматические измерители, например, с системой fuzzy logic, преобразующей пульсовую волну, или с одновременным использованием аускультативного и осциллометрического методов, как это сделано в мониторе для СМАД «Кардиотехника-04-АД3», автоматическом приборе для измерения АД у больных с аритмиями Tensoval duo control («PAUL HARTMANN» Германия). Если такой прибор дает результаты по обоим методам, то при различиях в цифрах акустического и осциллометрического метода можно отдать предпочтение методу Короткова (высокая устойчивость к помехам, более высокая точность измерений). В случае глухих тонов, монитор будет с достаточной точностью определять АД осциллометрическим методом [11]. Но оценка «методической погрешности» приведенными выше способами актуальна также и для проверки этой группы аппаратов [7].

Еще одна причина искажения реальных цифр АД – анатомо-физиологические особенности пациента, затрудняющие измерение АД аускультативным или осциллометрическим способом. Например, при атипичном или глубоком расположении кровеносных сосудов, при чрезмерно развитой жировой и мышечной ткани, слабых пульсовых колебаниях показания устройств для измерения АД могут искажаться. Особенности конструкции современных тонометров обуславливают весьма низкий уровень выходного сигнала датчика пульсаций давления (максимальная амплитуда осцилляций 1–3 мм рт. ст). Источником существенной погрешности в определении АД является воздух в манжете тонометров, являющийся сжимаемой средой и плохим проводником осцилляций.

Использование жидкости в качестве проводника и усилителя осцилляций, генерируемых пульсовой волной, встречается в научной литературе уже с 19 века. Немецкий физиолог Иоганн Догиль в 1880 году использовал аппарат заполненный водой, изучая влияние музыки на кровяное давление. Руку подопытного субъекта помещали в стеклянную трубу с теплой водой, герметизированную на предплечье резиновой манжетой, колебания давления воды регистрировались самописцем [12].

Увеличение выходного сигнала датчика пульсаций давления, по которому определяются признаки наступления моментов компенсации артериального давления с помощью гидроманжеты, ведутся и в настоящее время [13]. Преимущество конструкции состоит в том, что для увеличения уровня сигнала пульсовых колебаний (и, как следствие, повышения точности измерения АД) пульсовые колебания артерии воспринимаются датчиком через полость, заполненную жидкостью. Кроме того, конструкция тонометра открывает перспективу простейшей реализации тонометрического метода измерения АД, так как данный способ восприятия пульсовых колебаний полностью снимает проблему точного позиционирования датчика пульсовых колебаний относительно положения артерии [13].

Таким образом, приверженность лечению пациентов увеличивается при применении автоматических приборов, успешно прошедших клиническую проверку точности. Однако, эталоном точности неинвазивного измерения АД, продолжает оставаться аускультативный метод измерения АД, выполняемый обученным специалистом с помощью качественной аттестованной аппаратуры [16].

Таким образом, становится понятным, что общепринятые в последние десятилетия мероприятия, направленные на борьбу с АГ, не могут быть достаточно эффективными если они будут осуществляться с ориентиром на данные существующих автоматических тонометров. Суточное мониторирование АД приносит дополнительную информацию, однако и оно не решает проблему, хотя и повышает качество диагностики. Требуются современные отечественные технологические подходы, позволяющие достоверно и качественно оценивать гемодинамику, с индивидуализацией лечения и профилактики АГ [8]. В качестве данной технологии может быть использована гидроманжетная технология

получения осцилляций, которая позволяет существенно повысить чувствительность их оценки, за счет этого повысить точность измерения артериального давления.

Список литературы

1. Бартош Л.Ф., Рунихина Н.К., Панина Е.С. Динамика диагностической тактики ведения беременных с артериальной гипертензией в реальной клинической практике эксперимента // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки – 2012. – № 4. – С. 65–73.

2. Baskova I.P., Pavlova I.B., Parfenov A.S. Analysis of the Effects of Medicinal Leech on Arterial Function in Elderly Volunteers by Means of Photoplethysmography with Angioscan-01 // Human Physiology, 2014, Vol. 40, no. 2, pp. 214–219.

3. Виноградов В.Л. Лавров В.А. Ожоговый шок: инвазивный мониторинг //Комбустиология. – 2000. – № 3. [Электронный ресурс]. URL: http://combustiolog.ru/journal/ozhogovy-j-shok-invazivny-j-monitoring/ (дата обращения 7.05.2014).

4. Возмущение потока при инвазивном измерении давления крови / Булавин Л.А., Кнышов Г.В., Забашта Ю.Ф., Бацак Б.В., Северилов С.В. // Российский журнал биомеханики. – 2013. – Т. 17, № 3 (61). С. 29–36.

5. Волчихин В.И., Мордашкин В.К., Гусев О.Л., Буянов А.И. Способ измерения артериального давления // Патент России № 2099002 . – 1997. [Электронный ресурс]. URL: http://www.freepatent.ru/patents/2099002 (дата обращения 7.05.2014).

6. Геращенко М.С. Тонометр Геращенко // Патент на полезную модель № 104437. – 2011. [Электронный ресурс]. URL: http://bankpatentov.ru/node/78436 (дата обращения 7.05.2014).

7. Голиков В.А. Анатомия тонометров // Ремедиум. – 1999. – №1. [Электронный ресурс]. URL: http://www.remedium.ru/catalog/detail.php?ID=5265&phrase_id=162216 (дата обращения 7.05.2014).

8. Еселевич С.А. Перспективы повышения качества ранней диагностики артериальной гипертензии// Еселевич С.А., Кулаков А.А., Максимов М.П., А.А. Никитин, В.Е. Рождественский, М.Е. Рождественский // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2012. – № 4 (14). – С. 70–73.

9. Люсов В.А., Волов Н.А., Кокорин В.А. Проблемы и достижения в измерении артериального давления // РМЖ. – 2003. – № 19. [Электронный ресурс]. URL: http://www.rmj.ru/articles_761.htm (дата обращения 7.05.2014).

10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Кардиология. – 2010. – № 3. – С. 5–26.

11. Иванов С.Ю., Лившиц Н.И. Точность измерения артериального давления по тонам Короткова в сравнении с осциллометрическим методом // Вестник аритмологии. – 2005. – № 40. – С. 55–58.

12. Манвелов Л.С. Артериальное давление измеряйте правильно // Наука и жизнь. – 2007. – №10. [Электронный ресурс]. URL: http://www.nkj.ru/archive/articles/11810/ (дата обращения 7.05.2014).

13. Писарев А.П. Моделирование взаимодействия объекта и средства измерения для совершенствования тонометров и термометров: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Пенза: Пензенский гос. ун-т, 2004. – 23 с.

14. Приказ Минздрава РФ № 4 от 24 января 2003 г. «Об организации медицинской помощи больным с артериальной гипертонией в Российской Федерации». Москва, 2003.

15. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – С. 5–92.

16. Рогоза А.Н. К вопросу о точности измерения АД автоматическими приборами // Функциональная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 2–10.

17. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R., Bilo G., de Leeuw P., Imai Y., et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. J Hum Hypertens 2010; 24:779–785.

18. Redon J., Olsen M.H., Cooper R.S., Zurriaga O., Martinez-Beneito M.A., Laurent S., et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. Eur Heart J 2011; 32:1424–1431.

19. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R., Giampaoli S., Hense H.W., Joffres M., et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. JAMA 2003; 289:2363–2369.

References

1. Bartosh L.F., Runihina N.K., Panina E.S. Izvestiya vyisshih uchebnyih zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki, 2012, no. 4, pp. 65–73.

2. Baskova I.P., Pavlova I.B., Parfenov A.S. Human Physiology, 2014, Vol. 40, no. 2, pp. 214–219.

3. Vinogradov V.L., Lavrov V.A. Kombustiologiya, 2000, no. 3, available at: http://combustiolog.ru/journal/ozhogovy-j-shok-invazivny-j-monitoring/ (accessed 7 May 2014).

4. Bulavin L.A., Knyishov G.V., Zabashta Yu.F., Batsak B.V., Severilov S.V., Rossiyskiy zhurnal biomehaniki, 2013, Vol. 17, no. 3 (61). pp. 29–36.

5. Volchihin V.I., Mordashkin V.K., Gusev O.L., Buyanov A.I. Patent Rossii no. 2099002, 1997, available at: www.freepatent.ru/patents/2099002 (accessed 7 May 2014).

6. Geraschenko M.S. Tonometr Geraschenko, Patent na poleznuyu model no. 104437, 2011, available at: bankpatentov.ru/node/78436 (accessed 7 May 2014).

7. Golikov V.A. Remedium, 1999, no. 1. available at: www.remedium.ru/catalog/detail.php?ID=5265&phrase_id=162216 (accessed 7 May 2014).

8. Eselevich S.A., Kulakov A.A., Maksimov M.P., Nikitin A.A., Rozhdestvenskiy V.E., Rozhdestvenskiy M.E. Menedzhment kachestva v sfere zdravoohraneniya i sotsialnogo razvitiya, 2012. no. 4 (14). pp. 70–73.

9. Lyusov V.A., Volov N.A., Kokorin V.A. RMZh, 2003, no. 19. available at: www.rmj.ru/articles_761.htm (accessed 7 May 2014).

10. Diagnostika i lechenie arterialnoy hipertenzii, Kardiologiya, 2010, no. 3, pp. 5–26.

11. Ivanov S.Yu., Livshits N.I. Vestnik aritmologii, 2005, no. 40. pp. 55–58.

12. Manvelov L.S. Nauka i zhizn, 2007, no. 10. available at: www.nkj.ru/archive/articles/11810/ (accessed 7 May 2014).

13. Pisarev A.P. Modelirovanie vzaimodeystviya ob'ekta i sredstva izmereniya dlya sovershenstvovaniya tonometrov i termometrov: avtoref. dis. ... kand. tehn. nauk. Penza: Penzenskiy gos. un-t, 2004. 23 p.

14. Prikaz Minzdrava RF no. 4 24 January 2003 g. «Ob organizatsii meditsinskoy pomoschi bolnyim s arterialnoy gipertoniey v Rossiyskoy Federatsii». Moskva, 2003.

15. Rekomendatsii po lecheniyu arterialnoy hipertonii. ESH/ESC 2013, Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2014, no. 1 (105). pp. 5–92.

16. Rogoza A.N. Funktsionalnaya diagnostika. 2003, no. 1. pp. 2–10.

17. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R., Bilo G., de Leeuw P., Imai Y., et al. J Hum Hypertens 2010; 24:779–785.

18. Redon J., Olsen M.H., Cooper R.S., Zurriaga O., Martinez-Beneito M.A., Laurent S., et al. Eur Heart J 2011; 32:1424–1431.

19. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R., Giampaoli S., Hense H.W., Joffres M., et al. JAMA 2003; 289:2363–2369.

Рецензенты:

Иванов А.И., д.т.н., профессор, начальник лаборатории биометрических и нейросетевых технологий, ОАО «Пензенский научно-исследовательский электротехнический институт», г. Пенза;

Горячев В.Я., д.т.н., доцент, заведующий кафедрой «Автоматизированные электроэнергетические системы», ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза;

Сипров А.В., д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 613.21:616.44

ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ГОРОДА САМАРА

Сазонова О.В., Березин И.И., Бородина Л.М., Якунова Е.М., Галицкая А.В., Горбачёв Д.О.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: niigigen@yandex.ru

Проведена работа, целью которой явилась оценка йодной обеспеченности, выявление и коррекция йоддефицитных состояний школьников г. Самары. Было обследовано 184 учащихся в возрасте от 9 до 11 лет: 87 девочек и 97 мальчиков. При обследовании использовались клинические и биохимические показатели. Степень увеличения щитовидной железы определялась по классификации ВОЗ, а степень йодного дефицита оценивалась по медиане йодурии в разовой утренней порции мочи. В ходе осмотра выявлено увеличение щитовидной железы I степени у 46 человек (25%), увеличение II степени у 10 человек (5,4%). Для девочек медиана йодурии находится на уровне 57,7 ± 10,26 мкг/л, а для мальчиков 64,5 ± 7,58 мкг/л ($p < 0,05$), что говорит об умеренном йододефиците. Определено несоответствие йодной обеспеченности и выраженности зобной эндемии, что говорит о сохраняющейся тенденции к формированию тиреоидной патологии и требует усиления профилактических мероприятий в г. Самара.

Ключевые слова: йоддефицитные заболевания, медиана йодурии, щитовидная железа, школьники

IODINE DEFICIENCY AMONG SCHOOLCHILDREN OF SAMARA CITY

Sazonova O.V., Berezin I.I., Borodina L.M., Jakunova E.M., Galickaja A.V., Gorbachjov D.O.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: niigigen@yandex.ru

The work, whose aim was to evaluate the iodine provision, identification and correction of iodine deficiency states students Samara. Were surveyed 184 students aged 9 to 11 years: 87 girls and 97 boys. The examination used clinical and biochemical parameters. Degree of thyroid enlargement was defined according to WHO classification, and the degree of iodine deficiency was assessed by median urinary iodine in a single morning urine sample. During examination revealed an increase in the degree of thyroid I have 46 people (25%), an increase of II degree in 10 subjects (5,4%). For girls the median urinary iodine is at 57,7 ± 10,26 mg / l, and for boys 64,5 ± 7,58 mg/l ($p < 0,05$), which indicates a moderate iodine deficiency. Defined discrepancy iodine provision and severity of endemic goiter, which means continuing trend towards the formation of thyroid pathology and requires strengthening preventive measures in Samara.

Keywords: iodine deficiency disorders, the urinary iodine median, thyroid, pupils

Йододефициту и риску развития заболеваний, связанных с ним, по оценке ВОЗ подвержено более 2,2 млрд людей по всему земному шару [15]. Самарская область относится к территориям с умеренным природным йодным дефицитом [8, 12]. Известно, что даже умеренная йодная недостаточность может не только иметь свои прямые клинические проявления, но и повлечь за собой нарушения интеллектуального развития [10]. Своевременное выявление йододефицита и адекватная его профилактика позволит предотвратить патологию щитовидной железы и сохранить интеллект подрастающего поколения на должном уровне [1]. Профилактика дефицита йода заложена в мероприятия реализации областной целевой программы «Здоровое питание населения Самарской области» на 2011–2015 годы [7].

Основной целью нашей работы было определение потребности школьников г. Самара в йодной профилактике.

Материалы и методы исследования

Содержание йода в моче является количественным, прямым показателем йодной обеспеченности [11]. Проведено обследование 184 школьников г. Самары в возрасте от 9 до 11 лет: 87 девочек и 97 мальчиков. Учёт детей вёлся в журнале регистрации. На каждого ребёнка была заведена медицинская карта, в которую вносились результаты анализов, консультация эндокринолога и рекомендации. Все родители осмотренных школьников подписали согласие на обработку персональных данных своих детей.

Обследование включало [14]:

1. Осмотр и консультацию эндокринолога (пальпация щитовидной железы);
2. Определение концентрации йода в разовой порции мочи;
3. Оценку степени дефицита йода в школьной популяции.

Согласно классификации ICCIDD (Международный совет по борьбе с йоддефицитом) и ВОЗ степень увеличения щитовидной железы определяется следующим образом [13]:

Степень 0 – щитовидная железа не увеличена и не пальпируется;

Степень 1 – щитовидная железа пальпируется размером с первую фалангу большого пальца;

Степень 2 – щитовидная железа определяется на глаз при запрокидывании головы, пальпируется перешеек и боковые доли железы;

Степень 3 – эутиреоидный зоб.

Определение концентрации йода в моче проводилось в разовой её порции фотометрическим церий-

арсенитовым методом с предварительным влажным озолением образцов мочи. Измерения выполнялись на спектрофотометре. Также использовался кинетический метод, фотометрия реакционной среды в фиксированный интервал времени с ионами мышьяка, церия и йода в кислой среде.

Степень йододефицита оценивали согласно общепринятым критериям. В качестве показателя использовали медиану концентрации йода в моче (табл. 1).

Таблица 1

Критерии оценки потребления йода школьниками

Медиана йодурии, мкг/л	Потребление йода	Эпидемиологическая ситуация в регионе
< 20	Недостаточное	Тяжёлый йодный дефицит
20–49	Недостаточное	Йодный дефицит средней тяжести
50–99	Недостаточное	Йодный дефицит лёгкой степени
100–300	Адекватное	Нормальная йодная обеспеченность
> 300	Более чем адекватное	Повышенный риск развития йодиндуцированного гипотиреоза, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением современных методов вариационной статистики. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), ошибку средней (m). Достоверность различий количественных показателей определяли по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При осмотре щитовидной железы было выявлено увеличение I степени у 46 человек (25%), увеличение II степени у 10 человек (5,4%), что говорит об умеренной степени тяжести йоддефицитных состояний в регионе [9]. Подобные результаты указывают на прогностически благоприятную ситуацию в плане профилактики.

При исследовании йода в моче уровень от 50 до 99 мкг/л определялся у 35 человек (19%), от 20 до 49 мкг/л – у 44 (23,9%), ниже 20 мкг/л – у 56 учащихся (30,4%). У 26 детей (14%) отмечены значения йодурии выше 100 мкг/л (табл. 2).

Сравнительная характеристика результатов йодурии среди гендерной группы представлена в табл. 3.

Таблица 2

Показатель медианы йодурии у обследованных школьников

Показатель / Пол	>100 мкг/л		50–99 мкг/л		20–49 мкг/л		<20 мкг/л		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мальчики	22	11,9	23	12,5	14	7,6	37	20,1	97	52,7
Девочки	17	9,2	12	6,5	30	16,3	19	10,3	87	47,3
Всего	39	21,1	35	19	44	23,9	56	30,4	184	100

Таблица 3

Характеристика результатов йодурии

Пол / Показатель	Мальчики, %	Девочки, %
>100 мкг/л	22,6	19,5
50-99 мкг/л	23,7	13,7
20-49 мкг/л	14,7*	34,5*
< 20 мкг/л	39,3*	32,3*
Всего	100	100

Примечание: $p < 0,05$.

Значения йодурии ниже 20 мкг/л чаще встречаются у лиц мужского пола ($p < 0,05$), в то время как уровень 20–49 мкг/л достоверно больше отмечен у женского пола ($p < 0,05$). Уровень йода в моче выше 100 мкг/л отмечается примерно в равном проценте случаев как среди мальчиков, так и среди девочек ($p > 0,05$). При оценке медианы йодурии по каждому полу получается, что для девочек этот показатель составляет 57,7 ± 10,26 мкг/л, а для мальчиков 64,5 ± 7,58 мкг/л ($p < 0,05$).

При этом только 26 детей (14%), у которых щитовидная железа не была увеличена,

на момент обследования имели нормальные показатели йодурии. В остальных случаях низкие значения йодурии в этой популяции школьников либо сопровождали диффузное увеличение щитовидной железы (ДУЩЖ) согласно обследованию эндокринолога, либо были прогностически единственным критерием, отражающим потенциально недостаточный уровень микроэлемента (табл. 4).

Таблица 4

Увеличение щитовидной железы у школьников с разной степенью йодурии

Показатель / Диагноз	> 100 мкг/л		50–99 мкг/л		20–49 мкг/л		< 20 мкг/л		Всего	
	Асб.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ДУЩЖ	18	9,7	14	7,6	13	7	20	10,8	65	35,3
Норма	26	14,1	22	11,9	24	13	47	25,5	119	64,7
Всего	44	23,9	36	19,5	37	20	67	36,4	184	100

Было отмечено, что девочки больше склонны к йоддефицитным состояниям, чем мальчики (57,7 мкг/л и 64,5 мкг/л соответственно), что требует повышенного внимания в вопросах профилактики заболеваний щитовидной железы именно у лиц женского пола.

Заключение

Таким образом, по результатам проведённой работы нами был сделан вывод о сохранении йодного дефицита в школьных коллективах и о необходимости профилактики йодного дефицита среди детей.

Из данных литературных источников известно, что йодированную соль в питании употребляют приблизительно 30 % населения, а для устранения йоддефицита необходимо, чтобы не менее 90 % семей постоянно использовали для приготовления пищи качественную йодированную соль [2]. Таким образом, мероприятия, направленные на снижение у школьников йодного дефицита, должны выглядеть следующим образом:

1. Необходимо проведение массовой профилактики, охватывающей всё население и обеспечивающей минимально адекватный уровень потребления йода (150–200 мкг йода в сутки). Данный вид профилактики проводится путём реализации населению йодированной соли и использования её в пищевой промышленности [6].

2. Необходимо проведение:

– групповой профилактики, ориентированной на группы риска (беременные, кормящие женщины, младенцы и дети школьного возраста): наряду с употреблением йодированной соли могут быть использованы продукты массового потребления, обогащённые йодом [5], и лекарственные препараты йода – йодид калия («Йодбаланс100», «Йодбаланс200», «Йодомарин100», «Йодомарин200», Берлин-Хеми, Германия);

– индивидуальной профилактики, заключающейся в употреблении продуктов с высоким содержанием йода (морская рыба, другие морепродукты) [4], а также лекарственных препаратов при положительном анамнезе по йоддефицитным заболеваниям и в семьях, проживающих в регионах, эндемичных по йоддефициту.

3. В рацион питания школьников нужно включить продукты, богатые белком, железом, цинком, медью, витаминами А и Е, для лучшего усвоения йода.

4. Предприятиям, которые заняты в производстве школьного питания, рекомендовать использование йодированной соли.

5. Информационно-просветительные кампании в СМИ, целью которых является информирование населения о йоддефицитных заболеваниях и путях их коррекции.

6. В рамках ежегодных профилактических осмотров школьников необходимо включить осмотр эндокринолога с определением уровня йодурии для выявления ранних стадий йоддефицитных состояний и принятия своевременных мер по их предупреждению.

Список литературы

1. Герасимов Г.А., Акопян Т.Е., Басалисян М.С., Овакимян Л.М., Акопян М.Г., Эрисян Н.М. Полное устранение дефицита йода в питании населения Армении путём всеобщего йодирования пищевой поваренной соли // Клин.эксперим. тиреоидол. – 2006. – № 2(3). – С. 51–55.

2. Дефицит микронутриентов и нарушения интеллектуального развития детей в России: проблемы и решения / Экспертное заключение. IV Всероссийский форум «Здоровье нации». 2008, 17–20 сент., Москва. – М., 2008.

3. Дмитриев А.П., Полянский В.В., Баев М.В. Профилактика йододефицитных заболеваний: основные направления и методы мониторинга. Учебно-методическое пособие. – Пенза, 2004.

4. Кекина Е.Г., Голубкина Н.А., Баранов В.И., Хотимченко С.А. Морская рыба как источник диетического йода и селена // Микроэлементы в медицине. – 2008. – № 9(3–4). – С. 67–72.

5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Йод в питании детей // Педиатрия. Приложение Consilium Medicum. – 2013. – № 1. – С. 88–91.

6. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Сокольников А.А. Витаминизация пищевых продуктов массового по-

требления: история и перспективы // Вопр. питания. – 2012. – № 81(5). – С. 66–78.

7. Котельников Г.П., Крюков Н.Н., Гридасов Г.Н., Батурин А.К., Гильмиярова Ф.Н., Бере-ин И.И., Сазонова О.В. Обоснование программы реализации основ государственной политики здорового питания населения Самарской области на период до 2020 г. // Вопр. питания. – 2011. – № 80(2). – С. 52–57.

8. Краснова Т.Б., Розенберг Г.С. Экологический мониторинг йододефицита в Самарской области и результаты йодопрофилактики / Самарская лука: проблемы региональной и глобальной экологии. – Самарская лука. – 2009. – № 18(1). – С. 143–50.

9. Маменко М.Е. Йодный дефицит и йододефицитные заболевания: стоит ли ставить знак равенства? // Детский Лекарь. – 2012. – № 3–4. – С. 5–13.

10. Мартинчик А.Н., Маев А.В., Петухов А.Б. Питание человека (основы нутрициологии) / Учебное пособие. – М., 2002.

11. Методические указания 2.3.7.1064-01 «Контроль программы профилактики йододефицитных заболеваний путём всеобщего йодирования соли». – М., 2001.

12. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2010. – 456 с.

13. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. – Geneva: World Health Organizatio, 2001.

14. De Benoist B., McLean E., Andersson M., Rogers L. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003 // Food Nutr Bull. – 2008. – Vol. 29(3). – P. 195–202.

15. Delange F. Iodine deficiency in Europe anno 2002 // Thyroid Internation. – 2002. – Vol. 5(1). – 20 p.

References

1. Gerasimov G.A., Akopjan T.E., Basalisjan M.S., Ovakimjan L.M., Akopjan M.G., Jerisjan N.M. Polnoe ustranenie deficita joda v pitanii naselenija Armenii putjom vseobshhego jodirovanija pishhevoj povarennoj soli, Klin. jeksperim. tireoidol, 2006, no. 2(3), pp. 51–55.

2. Deficit mikronutrientov i narushenija intellektual'nogo razvitija detej v Rossii: problemy i reshenija. Jekspertnoe zakljuchenie. IV Vserossijskij forum «Zdorov'e nacii». 2008, 17–20 sent., Moskva, M., 2008.

3. Dmitriev A.P., Poljanskij V.V., Baev M.V. Profilaktika jododeficitnyh zabolevanij: osnovnye napravlenija i metody monitoringa. Uchebno-metodicheskoe posobie. Penza, 2004.

4. Kekina E.G., Golubkina N.A., Baranov V.I., Hotimchenko S.A. Morskaja ryba kak istochnik dieticheskogo joda i selena. Mikrojelementy v medicine, 2008, no. 9(3-4), pp. 67–72.

5. Kodencova V.M., Vrzhesinskaja O.A. Jod v pitanii detej. Pediatrija. Prilozhenie Consilium Medicum, 2013, no. 1, pp. 88–91.

6. Kodencova V.M., Vrzhesinskaja O.A., Sokol'nikov A.A. Vitaminizacija pishhevyh produktov massovogo potreblenija: istorija i perspektivy. Vopr. Pitanija, 2012, no. 81(5), pp. 66–78.

7. Kotel'nikov G.P., Krjukov N.N., Gridasov G.N., Baturin A.K., Gil'mijarova F.N., Berezin I.I., Sazonova O.V. Obosnovanie programmy realizacii osnov gosudarstvennoj politiki zdorovogo pitanija naselenija Samarskoj oblasti na period do 2020 g. Vopr. Pitanija, 2011, no. 80(2), pp. 52–57.

8. Krasnova T.B., Rozenberg G.S. Jekologicheskij monitoring jododeficita v Samarskoj oblasti i rezul'taty jodoprofilaktiki / Samarskaja luka: problemy regional'noj i global'noj jekologii. Samarskaja luka, 2009, no. 18(1), pp. 143–50.

9. Mamenko M.E. Jodnyj deficit i jododeficitnye zabolevanija: stoil li stavit' znak ravenstva? // Detskij Lekar', 2012, no. 3-4, pp. 5–13.

10. Martinchik A.N., Maev A.V., Petuhov A.B. Pitanie cheloveka (osnovy nutriciologii). Uchebnoe posobie, M., 2002.

11. Metodicheskie ukazanija 2.3.7.1064-01 «Kontrol' programmy profilaktiki jododeficitnyh zabolevanij putjom vseobshhego jodirovanija soli», M., 2001.

12. O sanitarno-jepidemiologicheskoj obstanovke v Rossijskoj Federacii v 2009 godu: Gosudarstvennyj doklad Federal'nogo centra gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora, M., 2010, 456 p.

13. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for pro-gramme managers. Geneva: World Health Organizatio, 2001.

14. De Benoist B., McLean E., Andersson M., Rogers L. Iodine deficiency in 2007: global pro-gress since 2003. Food Nutr Bull, 2008, no. 29(3), pp. 195–202.

15. Delange F. Iodine deficiency in Europe anno 2002. Thyroid Internation, 2002, no. 5(1), 20 p.

Рецензенты:

Гинзбург М.М., д.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара;

Спиридонов А.М., д.м.н., профессор, главный врач ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области», г. Самара.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 614.7:551.574.4(470.43)

МОНИТОРИНГ КАЧЕСТВА СНЕГОВОГО ПОКРОВА, КАК СОСТАВЛЯЮЩЕЙ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ Г. САМАРЫ

[1]Сазонова О.В., [1]Сухачева И.Ф., [1]Дроздова Н.И., [1]Исакова О.Н., [2]Сухачев П.А., [1]Вистяк Л.Н.

[1]ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России «Самарский государственный медицинский университет», НИИ гигиены и экологии человека, Самара, e-mail:info@samsmu.ru;
[2]ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России «Самарский государственный медицинский университет», Кафедра общей и клинической патологии, Самара, e-mail:info@samsmu.ru

В течение двух лет (2012–2013 гг.) оценивалось качество снегового покрова по административным районам г. Самары. Город испытывает значительную антропогенную нагрузку, ведущая роль которой принадлежит выхлопам автотранспорта. Был применен широкий спектр показателей: санитарно-химических, бактериологических, токсикологических, патоморфологических. Состояние снегового покрова территории г. Самара неудовлетворительное: высокая цветность, большое содержание взвешенных и трудноокисляемых органических веществ, нефтепродуктов. Эколого-гигиеническое значение наличия в г. Самара устойчивого снегового покрова в течение длительного времени с высоким уровнем антропогенного загрязнения состоит в том, что он может служить источником вторичного или дополнительного загрязнения почвы и подземных вод. В связи с быстрым развитием автотранспорта возрастает вероятность увеличения степени загрязнения снегового покрова. Высокий уровень загрязненности снегового покрова к марту диктует необходимость постоянного вывода незагрязненного снега с территории г. Самара.

Ключевые слова: среда обитания, качество снегового покрова, взвешенные вещества, нефтепродукты, токсичность снега, микробная обсемененность.

MONITORING THE QUALITY OF THE SNOW COVER, AS PART OF THE HABITAT OF THE POPULATION OF SAMARA

[1]Sazonova O.V., [1]Suhacheva I.F., [1]Drozdova N.I., [1]Isakova O.N., [2]Suhachev P.A., [1]Vistjak L.N.

[1]GBO VPO Samara state medical University of the Ministry of health of Russia of Samara state medical University, research Institute of hygiene and human ecology, Samara, e-mail:info@samsmu.ru;
[2]GBO VPO Samara state medical University of the Ministry of health of Russia Samara state medical University, Department of General and clinical pathology, Samara, e-mail:info@samsmu.ru

For two years (2012–2013) assessed the quality of the snow cover on the administrative districts, Samara. The town experienced significant anthropogenic load, the leading role belongs to the emissions from vehicles. Was applied to a wide range of indicators: sanitary-chemical, biological, Toxicological, pathomorphological. The condition of the snow cover of the territory, the Samara in terms of pollution unsatisfactory: high-color, high content of suspended and prone organic substances, oil products. Ecological-hygienic presence, Samara large amount of snow with a high level of anthropogenic pollution is that it can serve as a source of secondary or additional pollution of soil and groundwater. Based on the growth in the number of vehicles it is possible to expect increase of the degree of pollution of the snow cover. The high level of pollution of the snow cover in March dictates the continuous output uncontaminated snow from the territory, Samara.

Keywords: environment, the quality of the snow cover, suspended substances, petroleum products, toxicity snow, microbial semination

Система государственного экологического мониторинга Российской Федерации направлена на изучение изменения состояния окружающей среды – среды обитания населения. На территории г. Самара расположены крупные промышленные предприятия, которые являются источником многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха, но в 21 веке количество выбросов в атмосферу города значительно уменьшилось. Однако степень антропогенного воздействия на окружающую среду осталась высокой вследствие загрязнения от выхлопов газа автомобильного транспорта. Количество автотранспорта увеличилось на 18% в 2012 году по сравнению с 2007 годом. Вклад автомобилей в валовые выбросы в приземный слой атмосферы г. Самара в последние 5 лет составляет 75–80% [1].

В работе представлен анализ загрязнения снегового покрова в г. Самара в 2012–2013 годах. Актуальность изучения снега в санитарно-гигиеническом отношении обусловлена тем, что снеговой покров на территории г. Самара сохраняется не менее 5 месяцев. Снег является косвенным, но в то же время достаточно надежным индикатором загрязнения атмосферного воздуха [2]. Данные о содержании антропогенных химических ингредиентов в снеге являются практически единственным материалом для оценки реального загрязнения воздуш-

ной среды в зимний период на территориях мегаполисов, для выявления ареала распространения загрязнителей.

Материалы и методы исследования

Пробоотбор снега проводили в девяти районах города Самары по двум точкам: на расстоянии 5 м и 30 м от дороги. Студеный овраг выбрали районом сравнения («контрольная» зона), поскольку это район малоэтажной застройки с расположенной насосно-фильтровальной станцией на берегу водохранилища, не имеющий источников промышленного загрязнения. Пробы снега отбирали во второй половине марта в период максимального накопления в нем химических загрязнителей из атмосферного воздуха. Снег отбирался специальным пробоотборником для получения керна практически на всю толщину сугроба [3]. В лаборатории снег растапливали в талую воду. Санитарно-гигиеническую оценку снегового покрова проводили в соответствии с СанПиН 2.1.5.980-00 «Гигиенически требования к охране поверхностных вод». Учитывали, что снег – иное агрегатное состояние воды, при уборке снега последний часто вывозится на лед водоема, что недопустимо в соответствии с п.4.1.3 настоящих санитарных правил, талые воды весной стекают в водные объекты. Качество снегового покрова оценивалось по широкому спектру критериев (органолептические показатели, показатели кислородной и азотной групп, взвешенные вещества, нефтепродукты с детектированием в ультрафиолетовом и инфракрасном спектрах, ряд металлов). Был проведен санитарно-бактериологический анализ снега: общее микробное число, сапрофитные микроорганизмы. Дана токсиколого-гигиеническая оценка.

Результаты исследования и их обсуждение

У трасс величина pH снегового покрова по среднегодовым значениям составляет – 8,08 в 2012 и 8,02 в 2013 годах, а в удалении от них 7,48 и 7,57 соответственно. Отмечается загрязнение снега и в контрольной зоне: pH – 7,89 в 2012 и 7,3 в 2013 годах. По данным литературы, незагрязненные атмосферные осадки имеют слабокислую реакцию, pH 5,5–5,6 [2]. Выбросы промышленных предприятий и автотранспорта чаще всего способствуют щелочной реакции среды [4]. Показательна динамика запаха. В 2012 году он соответствовал гигиеническому критерию (1 балл), а в 2013 году в большинстве районов интенсивность запаха в снеге превышала норматив, составляя 2,5 балла и приобретала оттенок нефти. Цветность снега в исследуемых годах превышает норматив по всем административным районам с тенденцией к увеличению в 2013 году, в том числе и в «контрольной» зоне (рис. 1). Цветность снега (талой воды) не «истинная», а «кажущаяся», вызванная присутствием в воде растворенных взвешенных веществ.

Таким образом, динамика pH, цветности и запаха в снеге за двухлетний промежуток времени свидетельствуют об увеличении антропогенной нагрузки на среду обитания населения г. Самары.

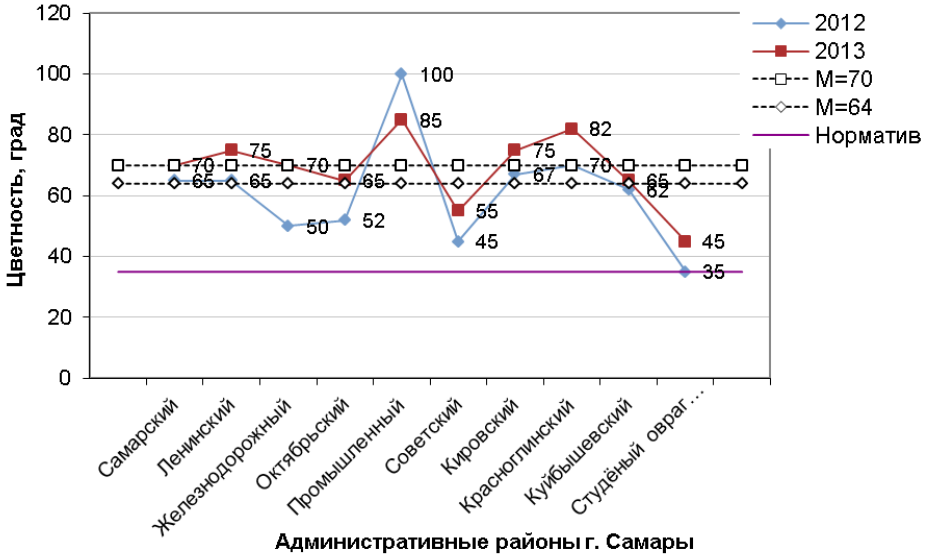


Рис. 1. Динамика цветности снега на территории административных районов г. Самары

Гигиенический интерес представляет содержание взвешенных веществ в снеговом покрове на территории г. Самары (рис. 2), основным источником которых является автотранспорт [5].

За двухлетний период проявилась четкая тенденция к возрастанию количества взвешенных веществ в снеге: среднегодовая величина показателя в 2012 году составляла 47,8 мг/л, в 2013 –

уже 55,2 мг/л. При этом количество взвешенных веществ активно возрастает и вблизи автомобильных дорог – 76,5 и 84,6 мг/л, и на явном удалении от них – 16,4 и 25,8 мг/л, что связано с парковкой автотранспорта.

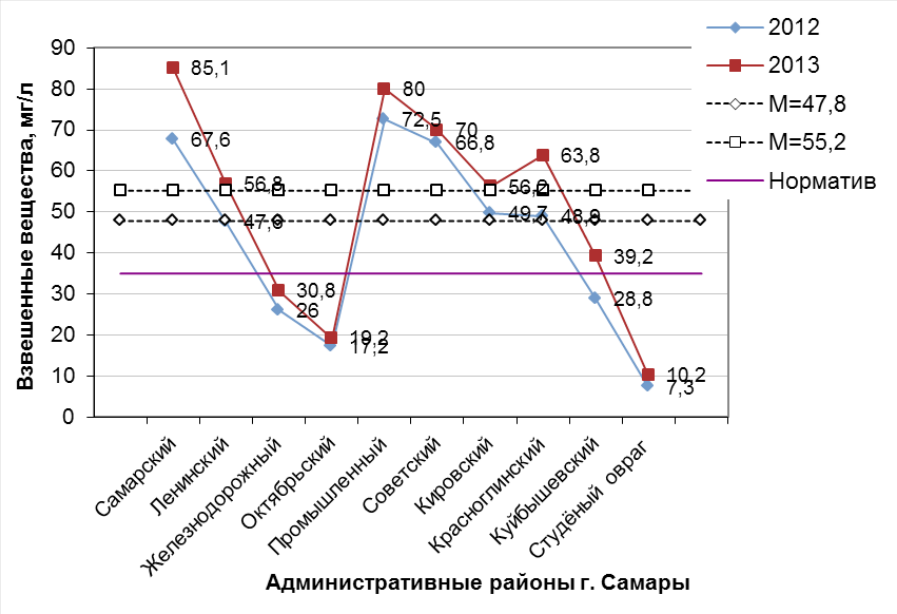


Рис. 2. Динамика взвешенных веществ в снеге на территории административных районов г. Самары

Важным критерием антропогенности считается показатель ХПК – химическая потребность воды в кислороде, свидетельствующая о наличии трудноокисляемого органического вещества в воде водоема [6, 7].

Картина пространственного распределения величин ХПК за 2 года исследований (рис. 3) наглядно свидетельствует, во-первых, о значительной контаминации снега территории г. Самары трудноокисляемой органикой и, во-вторых, об увеличении содержания трудноокисляемого органического вещества в снеге на втором году исследования практически на всей территории города.

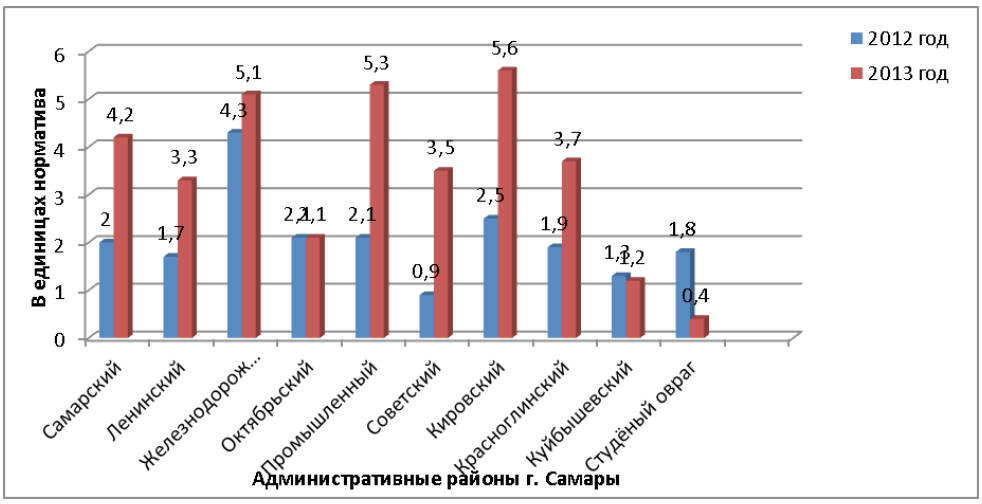


Рис. 3. Динамика ХПК в снеге на территории административных районов г. Самары

Наличие трудноокисляемого органического вещества в снеге обусловлено исключительно выхлопами автотранспорта, тем более направленность химической потребности в кислороде совпадает с динамикой и взвешенных веществ, и цветности. А динамика величины ХПК в снеге Студеного оврага имеет обратную тенденцию.

В снеге всех административных районов присутствуют все разновидности азотсодержащих веществ: азот аммонийный, азот нитритов, азот нитратов. Нитриты и нитраты присутствуют в снеговом покрове в пределах гигиенических нормативов. По-иному обстоит дело с аммонийным азотом (рис. 4).

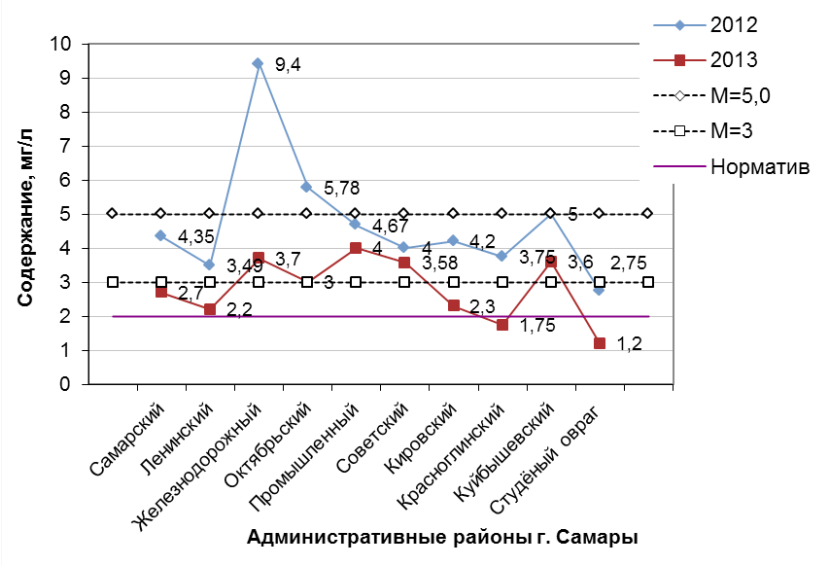


Рис. 4. Динамика аммонийного азота в снеге на территории административных районов г. Самары

Азот аммонийный содержится в снеге в превышающих ПДК концентрациях в оба периода наблюдений. Большие величины аммонийного азота по сравнению с другими формами свидетельствуют о свежем загрязнении и об угнетении процесса минерализации при низкой температуре. Можно предполагать, что источником поступления аммонийного азота в снеговой покров являются и человек, и животные. Для аммонийного азота характерна динамика снижения содержания от 2012 к 2013 году. Возможно, это связано с повышением культуры общества в целом.

Эколого-гигиенический интерес представляет загрязнённость снега углеводородами, учитывая их значительное содержание в воздухе [1].

В табл. 1 обобщены результаты исследования по загрязнённости снегового покрова на территории г. Самары нефтепродуктами (ПДК – 0,1 мг/л). Известно, что более 75 % общего состава нефти составляют различные углеводороды. Оценивалось содержание углеводородов, определяемых путём инфракрасной (С1-С10) и ультрафиолетовой (> С10) спектрофотометрии. Первые – более лёгкие, вторые (ароматические) более тяжелые и более стойкие в окружающей среде.

Таблица 1

Загрязнённость снегового покрова территории г. Самара углеводородами (мг/л)

№ п/п	Место отбора проб снега	2012 год				2013 год			
		ИК спектр[1]		УФ спектр[2]		ИК спектр		УФ спектр	
		5м	30м	5м	30м	5м	30м	5м	30м
1	Промышленные районы*	2,2	1,74	1,18	2,36	1,09	2,80	0,96	4,77
2	Октябрьский район	0,99	0,66	0,29	0,55	1,33	1,62	0,95	1,45
3	Центральные районы**	0,55	1,21	0,17	1,24	1,64	4,70	0,79	5,36
4	Красноглинский район	0,58	3,30	0,26	2,87	1,35	1,91	1,73	1,56
5	Куйбышевский район	2,18	1,89	0,22	1,83	0,73	2,23	0,46	2,30
6	Студёный овраг, устье («контрольная» зона)	1,3		0,67		0,52		0,26	

Примечания:
[1]Детектирование в инфракрасной области спектра
[2]Детектирование в ультрафиолетовой области спектра
*Безымянская промзона: Кировский, Советский, Промышленный районы
**Самарский, Ленинский, Железнодорожный районы.

Как следует из таблицы, снеговой покров в г. Самары по всей территории города и в 2012 и в 2013 гг. интенсивно загрязнён углеводородами разных групп и в среднем по району отбора образцов, и независимо от условий отбора. При этом загрязнённость снегового покрова нефтепродуктами от 2012 к 2013 году возросла. Исходя из средних значений, количество углеводородов, измеренных в инфракрасной (ИК) области спектра, возросло в 1,3 раза, ароматических – в 1,8 раза. Благоприятным является факт снижения содержания углеводородов в снеге в Студёном овраге («контрольная» зона). Тем не менее оно по-прежнему превышает ПДК. В первую очередь это касается лёгких фракций (С1-С10). Это естественно, так как основным их источником в этом районе является автотранспорт.

В снеге территории г. Самары распространены все определяемые металлы: Fe, Al, Cd, Pb, Cu, Zn, Hg). При этом железо в снеговом покрове всех районов города присутствовало в концентрациях выше ПДК (0,3 мг/л) за весь период наблюдений с динамикой снижения к 2013 г. по среднегодовым концентрациям: 1,91 и 0,91 мг/л. Аналогична динамика металла и в снеге контрольного участка: 1,3 мг/л (4 ПДК) и 0,16 мг/л (0,5 ПДК). Но в то же время содержание кадмия в снеге в среднем увеличилось в 10 раз с 0,0002 мг/л (0,2 ПДК) в 2012 г. до 0,002 мг/л (2 ПДК) в 2013 г. Данная тенденция повторяется и в районе сравнения: 0,2 ПДК (0,0002 мг/л) и 1,5 ПДК (0,0015 мг/л). Остальные металлы присутствовали в снеге в пределах гигиенических нормативов без видимых закономерностей.

Гигиенически значимым является факт высокой микробной обсемененности снегового покрова и теплокровной (ОМЧ) и сапрофитной микрофлорой (табл. 2).

Таблица 2

Микробная обсемененность снегового покрова г. Самара (среднегодовые данные)

Годы наблюдений	ОМЧ* КОЕ/мл		Сапрофиты КОЕ/мл		Студеный овраг	
	М	колебания	М	колебания	ОМЧ КОЕ/мл	Сапрофиты КОЕ/мл
2012	170	50-1040	3800	180-6285	20	300
2013	290	90-1150	4020	1140-6080	110	1770

Примечание: ОМЧ – общее микробное число

Обращает на себя внимание увеличение микробной обсемененности снега в течение двухлетнего периода и в целом по территории административных районов г. Самары и в Студеном овраге, в частности. Развитие микроорганизмов в снеге обусловлено и высоким содержанием взвешенных веществ и наличием большого количества органического вещества.

Многолетнюю динамику загрязнения снегового покрова характеризует табл. 3.

Отмечены тенденции увеличения интенсивности pH, запаха и цветности, содержания взвешенных и органических веществ, аммонийного азота и нефтепродуктов. Появились условия к вегетированию сапрофитных микроорганизмов и теплокровной микрофлоры, формирующей общее микробное число.

Таблица 3

Характеристика загрязненности снега в многолетней динамике

Показатели \ Год	1995	2013
Запах, баллы	1	2,5
pH	6,4	7,69
Взвешенные вещества, мг/л	0,9	39,2
ХПК, мг/л	6,2	36,8
Азот аммонийный, мг/л	0,86	3,6
Нефтепродукты, мг/л	0,05	1,48
ОМЧ, КОЕ/мл	не обнар.	50
Сапрофиты, КОЕ/мл	не обнар.	80

Для обоснования возможного риска здоровью населения проведен токсикологический эксперимент по оценке токсичности снега на организм лабораторных животных. Эксперимент завершен патоморфологическими исследованиями внутренних органов.

Эксперимент классический токсикологический для выявления кожно-резорбтивного действия с использованием половозрелых белых крыс-самок, снега из всех районов г. Самары и из Студеного оврага. Контролем служила кипяченая водопроводная вода. Гибели животных в опыте не наблюдалось. У экспериментальных животных выявлено достоверное снижение массы легких, а также массы обеих почек по сравнению с животными контрольной группы и животными с использованием снега из Студеного оврага. В органах опытных лабораторных животных изменения констатировались и носили стереотипный характер. В интерстициальной ткани миокарда отмечался незначительный отек, в селезенке и хвостах слабо выраженная гиперемия. В пульпе селезенок обнаруживались отложения пигмента гемосидерина и незначительное полнокровие.

Слабо выраженные отклонения от гистологической нормы констатировали в печени и почках экспериментальных животных. Эти изменения сводились к незначительно выраженной гидропической дистрофии гепацитов и эпителия почечных канальцев.

Следовательно, предварительные токсиколого-гигиенические исследования свидетельствуют о токсичности снега. Наименее токсичен снег из Студеного оврага.

Выводы

1. Состояние снегового покрова территории г. Самары неудовлетворительное. Отмечаются сдвиг pH среды в щелочную сторону, высокая цветность, большое содержание взвешенных и трудноокисляемых органических веществ. Приоритетными загрязнителями являются нефтепродукты, аммонийный азот, из металлов – железо и кадмий. Дополнительными неблагоприятными эколого-гигиеническими факторами являются токсичность снега и его высокая микробная обсемененность.

2. В многолетнем плане загрязнение снегового покрова территории г. Самара многократно возросло. Основным источником загрязнения снега являются выхлопы автотранспорта, которым принадлежит ведущая роль в общем объеме выбросов в приземный слой атмосферы города.

3. Учитывая постоянный рост численности автотранспортных средств в г. Самара, сопровождающийся ростом объемов выхлопных газов, в ближайшей перспективе следует ожидать увеличения загрязненности снегового покрова на территории города с возрастанием его токсичности.

4. Эколого-гигиеническое значение высокого уровня загрязнения снега состоит в том, что он может служить источником вторичного или дополнительного загрязнения почвы и подземных вод.

5. Учитывая высокую степень загрязнения снега г. Самары, его нельзя вывозить на лед близлежащих водоемов. На наш взгляд, снег из города надо вывозить чаще, не превращая его в накопитель вредных веществ.

Список литературы

1. Сазонова О.В. Роль автотранспорта в загрязнении среды обитания и влиянии на здоровье населения Самарской области / О.В. Сазонова, И.Ф. Сухачева, Н.И. Дроздова, Е.М. Якунова, А.В. Галицкая // Известия Самарского научного центра РАН.- Самара, 2013. – Т.15, № 3(6). – С. 1944–1948.

2. Василенко В.Н. Мониторинг загрязнения снежного покрова / В.Н. Василенко, И.М. Назаров, Ш.Д. Фридман. – Л., 1985.

3. Методические рекомендации по геохимической оценке загрязнения территории городов химическими элементами. – М., 1982.

4. Даукаев Р.А. Мониторинг загрязнения снежного покрова Уфы / Р.А. Даукаев, Р.А. Сулейманов // Гигиена и санитария. – 2008. – №5. – С. 26–28.

5. Морозов В.В. Мониторинг атмосферного воздуха с учетом планирования и организации промышленных комплексов города Самары / В.В. Морозов, В.В. Саксонова // Известия Самарского научного центра РАН. – Самара, 2012. – Т. № 5(3). – С. 624–627.

6. Гигиеническое изучение условий водопользования и здоровья населения в районах волжских водохранилищ в связи с народохозяйственным развитием: отчет о НИР / Куйбышевский НИИ гигиены; Научный руководитель Сухачева И.Ф.; исполнители Белотелов С.П., Рахаева И.В., Бардинова И.В. и др. – Куйбышев, 1988. – 1985 с. – Инв№ 02890017520.

References

1. Sazonova O.V. Rol' avtotransporta v zagrjaznenii sredy obitanija i vlijanii na zdorov'e naselenija Samarskoj oblasti / O.V. Sazonova, I.F. Suhacheva, N.I. Drozdova, E.M. Jakunova, A.V. Galickaja // Izvestija Samarskogo nauchnogo centra RAN.- Samara, 2013. Vol. 15, no. 3(6). pp. 1944–1948.

2. Vasilenko V.N. Monitoring zagrjaznenija snezhnogo pokrova / V.N. Vasilenko, I.M. Nazarov, Sh.D. Fridman. L., 1985.

3. Metodicheskie rekomendacii po geohimicheskoj ocenke zagrjaznenija territorii gorodov himicheskimi jelementami. M., 1982.

4. Daukaev R.A. Monitoring zagrjaznenija snezhnogo pokrova Ufy/ R.A. Daukaev, R.A. Sulejmanov // Gigiena i sanitarija. 2008. no.5. pp. 26–28.

5. Morozov V.V. Monitoring atmosfernogo vozduha s uchetom planirovanija i organizacii promyshlennyh kompleksov goroda Samary / V.V. Morozov, V.V. Saksonova // Izvestija Samarskogo nauchnogo centra RAN. Samara, 2012. Vol, no. 5(3). pp. 624–627.

6. Gigienicheskoe izuchenie uslovij vodopol'zovanija i zdorov'ja naselenija v rajonah volzhskih vodohranilishh v svjazi s narodohozjajstvennym razvitiem: otchet o NIR / Kujbyshevskij NII gigieny; Nauchnyj rukovoditel' Suhacheva I.F.; ispolniteli Belotelov S.P., Rahaeva I.V., Bardinova I.V. i dr. – Kujbyshev, 1988. 1985 p. Inv no. 02890017520.

Рецензенты:

Давыдкин И.Л., д.м.н., профессор, проректор по научной и инновационной работе, г. Самара;

Березин И.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 616-089.819.843-77:615.461

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОСПИННИНГА ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СОСУДИСТОГО ГРАФТА МАЛОГО ДИАМЕТРА ИЗ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА

Севостьянова В.В., Головкин А.С., Филипьев Д.Е., Глушкова Т.В., Борисов В.В., Бураго А.Ю., Барбараш Л.С.

ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, Кемерово, e-mail: sevostyanova.victoria@gmail.com

На сегодняшний день тканеинженерные сосудистые графты малого диаметра являются перспективной альтернативой аутотрансплантатам для проведения шунтирующих операций. В данной работе представлены результаты исследования по определению параметров электроспиннинга для изготовления биодеградируемого сосудистого графта из поликапролактона. Проведена оценка физико-механических свойств, морфологии и диаметра волокон PCL-графтов, изготовленных при различных параметрах электроспиннинга. Кроме того, изучено влияние напряжения и концентрации полимера в растворе на структуру, прочность и эластичность полимерных матриксов. PCL-графт с внутренним диаметром 2 мм с оптимальными свойствами имплантировали в брюшную аорту крысы сроком на 10 месяцев. Мониторинг проходимости графтов осуществляли с помощью ультразвукового исследования с допплерометрией каждые 2 месяца. Исследование эксплантированных кондуитов свидетельствовало о сохранении проходимости и клеточной инфильтрации стенок с образованием внеклеточного матрикса. Однако было отмечено образование анастомотического тромба в просвете исследуемого графта, что приводит к необходимости его дальнейшей антитромботической модификации.

Ключевые слова: тканевая инженерия, сосудистый графт, электроспиннинг, поликапролактон

OPTIMAL PARAMETERS OF ELECTROSPINNING FOR SMALL-DIAMETER POLYCAPROLACTONE VASCULAR GRAFT FABRICATION

Sevostyanova V.V., Golovkin A.S., Philipev D.E., Glushkova T.V., Borisov V.V., Burago A.YU., Barbarash L.S.

FSBI «Research institute for complex issues of cardiovascular diseases» SB RAMS, Kemerovo, e-mail: sevostyanova.victoria@gmail.com

Currently tissue engineered small-diameter vascular grafts represent a promising alternative of autografts for bypass surgery. In this study, we investigate mechanical properties, morphology and fiber diameter of polycaprolactone vascular grafts obtained by electrospinning in various parameters. Additionally the influence of applied voltage and polymer concentration in solution on the structure, strength and elasticity of PCL scaffolds have been studied. Optimized PCL graft with inner diameter 2 mm was implanted in the rat abdominal aorta for 10 months. Graft patency was monitored by duplex Doppler ultrasound studies every 2 months Results of explanted grafts evaluation showed patency, cell ingrowth and deposition of extracellular matrix. However, anastomotic thrombus in investigated graft was observed. Therefore, further antithrombotic modification of grafts is needed.

Keywords: tissue engineering, vascular graft, electrospinning, polycaprolactone

В настоящее время для хирургического лечения заболеваний, связанных с окклюзией кровеносных сосудов, большой интерес представляют тканеинженерные сосудистые графты [6]. Одним из перспективных подходов тканевой инженерии к созданию кровеносного сосуда является его выращивание на биодеградируемом полимерном графте in vivo [9]. Существуют различные методы изготовления полимерных сосудистых графтов. Однако выбор того или иного метода в значительной степени оказывает влияние на прочность и структуру конечного продукта. С одной стороны, идеальный искусственный графт должен обладать механическими свойствами, соответствующими нативным артериям. С другой стороны, он также должен имитировать морфологию внеклеточного матрикса, что может быть обеспечено высокопористой поверхностью из микро- и нановолокон [11].

Одним из методов, привлекающих внимание в решении данной проблемы, является электроспиннинг растворов и расплавов полимеров. Метод электроспиннига позволяет изготавливать трехмерные высокопористые полимерные матриксы, состоящие из микро- и нановолокон [12]. Для электроспиннига могут быть использованы природные деградируемые материалы, такие как коллаген, гиалуроновая кислота или фибриноген [2, 1, 7]. К сожалению, эти полимеры обладают низкой прочностью и чаще используются в качестве покрытий для синтетических сосудистых протезов. Синтетические же деградируемые полимеры, такие как большинство алифатических полиэстеров, сополимер молочной и гликолиевой кислот, а также производные карбонатов,

хотя и используются в качестве биоматериалов и систем доставки лекарственных препаратов, но достаточно быстро теряют механическую прочность в результате ускоренной биодеградации in vivo [13]. В отличие от упомянутых синтетических полимеров, поликапролактон (poly(ε-caprolactone) (PCL)) известен хорошими механическими свойствами, и механизм его деградации in vivo обусловлен медленным гидролитическим процессом, что делает этот материал наиболее приемлемым для изготовления сосудистых графтов [3].

Известно, что физико-механические свойства и поверхность материала, изготовленного методом электроспиннинга, напрямую зависят от множества параметров, связанных со свойствами полимера, растворителя, условий среды и самого процесса. Но особое влияние на морфологию и прочность оказывает изменение таких параметров как напряжение и концентрация полимера в растворе [8].

В связи с чем целью данной работы стало определение оптимальных параметров электроспиннинга для изготовления сосудистого графта, а также его испытания in vivo с помощью имплантации в брюшную аорту крыс.

Материалы и методы исследования

Для изготовления сосудистых графтов использовали синтетический биодеградируемый полимер поликапролактон с молекулярной массой 80 000 (Sigma-Aldrich Co. LLC, США).

Изготовление сосудистых PCL-графтов. Сосудистые PCL графты диаметрами 2 мм и толщиной 100-120 мкм изготавливали методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC CO, Япония). В работе изучали несколько режимов работы элетроспиннинга: концентрации растворов полимера в хлороформе – 10%, 12%, 14% и 16%, напряжение на конце иглы 15 кВ и 25 кВ. Скорость подачи полимерного раствора составляла 1 мл/ч, расстояние до коллектора – 15 см, в качестве коллектора использовали вращающийся штифт диаметром 2 мм. Далее проводили сравнение изготовленных сосудистых графтов по показателям физико-механических свойств и морфологии.

Физико-механические свойства сосудистых графтов. Физико-механические испытания PCL-графтов проводили с использованием универсальной испытательной машины «Zwick/roell» – 2.5H (Германия) в соответствии с ГОСТ 270-75. Для точности измерений к образцам применяли предварительную нагрузку – 0,01 Н. Прочность оценивали по максимальному напряжению при растяжении, упруго-деформативные свойства – по относительному удлинению до нарушения целостности образца и модулю упругости (Емод). Для оценки физико-механических свойств сосудистых графтов было исследовано в группе протезов из чистого PCL 80 образцов, по 10 в каждой серии.

Морфология сосудистых графтов. Для изучения диаметра волокон и поверхности на образцы PCL-графтов наносили золотое токопроводящее покрытие толщиной в 30 нм и далее изучали на сканирующем электронном микроскопе S3400N (Hitachi, Япония).

Имплантация сосудистых графтов из PCL в аорту крыс. Графты диаметром 2 мм имплантировали в брюшную часть аорты крыс. Самцов крыс линии Wistar массой 400–450г (n = 5) вводили в наркоз 3% изофлураном, далее операцию проводили при ингаляционном наркозе 1,5% изофлурана. Аорту выделяли и пережимали ниже почечной артерии и выше уровня бифуркации. Проксимальный и дистальный анастомозы выполняли по типу «конец в конец» с использованием шовного материала 9-0. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде на рационе питания. Проходимости графтов оценивали с помощью ультразвукового исследования с допплерометрией через 1, 3, 5, 7 и 10 месяцев после имплантации. Через 10 месяцев животных выводили из эксперимента, графт выделяли вместе с прилежащими участками аорты. PCL-графт и зоны анастомозов оценивали методом световой микроскопии с окраской препаратов гематоксилином-эозином и по Ван-Гизон.

Статистические методы. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, а также непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и 25-ый и 75-ый процентилей ($25\% < M < 75\%$).

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку сосудистые графты устанавливаются в кровеносное русло, то важное значение имеют их физико-механические свойства. Проведенные испытания показали, что наибольшую прочность ($p < 0,05$) имели PCL графты из 14% раствора – 2,64 Н/мм^2 при 15 кВ и 3,09Н/мм^2 при 25 кВ, а также образцы из 16% раствора полимера – 2,34 н/мм^2 при напряжении 15 кВ и 3,41 Н/мм2 при 25 кВ (таблица). Наименьшую прочность продемонстрировали образцы из 10% PCL при 15 кВ – 0,34 Н/мм^2. При этом не наблюдалось достоверных отличий между графтами, изготовленными при 15 кВ и 25 кВ ($p > 0,05$).

Оценка упруго-деформативных свойств PCL графтов показала изменение эластичности материала с возрастанием концентрации полимера. Относительное удлинение при максимальном напряжении для графтов, изготовленных в режиме 15 кВ, возрастало от 108,97% для концентрации 10% до 669,17% и 564,72% для 14% и 16% растворов соответственно. Похожие различия наблюдались также между графтами, изготовленными при подаваемом напряжении

в 25 кВ. При этом не отмечали достоверных различий (p > 0,05) в относительном удлинении между графтами одной концентрации PCL, но изготовленными при разных значениях напряжения.

Также важной характеристикой для материала, имплантируемого в организм, является его упругость, то есть способность возвращать прежнюю форму после деформации. Упругость материала характеризуется модулем Юнга. Результаты проведенного исследования не показали отличий по упругости материала между всеми группами сосудистых графтов из PCL (p > 0,05). Для образцов из высоких концентраций PCL 14 и 16 % (15 кВ) среднее значение модуля Юнга в пределах физиологического давления составило 1,92 и 2,0 Н/мм^2 соответственно, а для образцов, изготовленных при 25 кВ, – 1,65 и 2,01 Н/мм^2.

Физико-механические свойства сосудистых графтов из PCL

Концентрация полимера	Напряжение, кВ	Прочность, МПа (25 % < M < 75 %)	Относительное удлинение, % (25 % < M < 75 %)	Емод, Н/мм^2 (25 % < M < 75 %)
PCL 10 %	15	0,30 < 0,34 < 0,40	108,97 < 108,97 < 120,35	0,74 < 0,74 < 1,05
	25	1,49 < 1,57 < 1,75	168,84 < 249,89 < 262,86	1,74 < 2,07 < 2,42
PCL 12 %	15	2,15 < 2,35 < 2,44	315,42 < 478,48 < 739,36	1,42 < 1,81 < 2,33
	25	1,81 < 1,96 < 2,48	261,64 < 304,96 < 345,28	0,94 < 1,13 < 1,92
PCL 14 %	15	2,40 < 2,64* < 2,81	589,16 < 669,17* < 849,14	1,41 < 1,92 < 2,13
	25	2,75 < 3,09** < 3,49	588,27 < 609,2** < 632,19	1,56 < 1,65 < 1,95
PCL 16 %	15	2,27 < 2,34* < 2,88	488,63 < 564,72* < 632,65	1,90 < 2,00 < 2,84
	25	3,23 < 3,41** < 3,42	604,59 < 617,12** < 638,14	1,93 < 2,01 < 2,51

Примечания:
* – p < 0,05 по сравнению с PCL 10 % при 15 кВ
** – p < 0,05 по сравнению с PCL 10 % и 12 % при 25 кВ.

Следует отметить, что средние показатели физико-механических свойств для биологических сосудистых протезов, изготовленных из грудной артерии крупного рогатого скота, составляют: прочность – 1,26 МПа, относительное удлинение – 95,9 %, модуль Юнга – 0,28 Н/мм^2. Следовательно, сосудистые графты из PCL превосходят по прочности и эластичности сосудистым протезам, используемым для замещения пораженных артерий.

Полученные данные демонстрировали значительное влияние концентрации полимера в растворе на физико-механические свойства графтов. В то же время, напряжение, подаваемое на полимер при проведении электроспиннинга, не оказывало существенного влияния на прочность и эластичность протезов. Хорошие прочностные и упруго-деформативные свойства имели сосудистые графты из 14 и 16 % PCL.

Изучение PCL-графтов с помощью сканирующей электронной микроскопии показало изменение поверхности материала с увеличением концентрации полимера. Средний диаметр волокон при напряжении 15 кВ составил 446 нм, 1,78 мкм, 2,01 мкм, 2,74 мкм и при 25 кВ – 84 нм, 1,12 мкм, 2,62 мкм, 2,68 мкм для концентраций 10, 12, 14 и 16 % соответственно (Рис 1). Полученные результаты свидетельствовали об увеличении диаметра волокна с возрастанием концентрации раствора PCL.

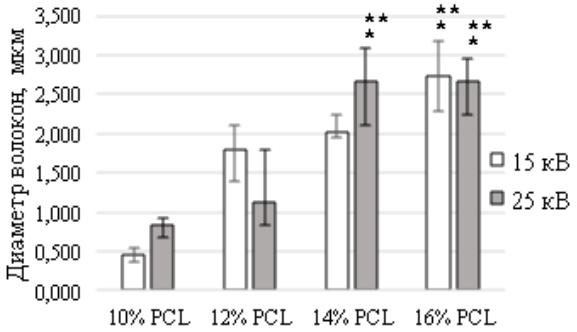


Рис. 1. Зависимость диаметра волокна от концентрации PCL при напряжении электроспиннинга 15 и 25 кВ
** – p<0,05 относительно 10 и 12% PCL при 15 и 25 кВ*
*** – p<0,05 относительно 14% PCL при 15 кВ*

Кроме того, волокна из 10% раствора PCL имели большое количество утолщений, так называемых «бусин» как на образцах, изготовленных при напряжении 15 кВ, так и 25 кВ. В свою очередь в графтах из 12% полимера дефекты были менее выражены. А на образцах из 14% и 16% PCL утолщений и других ярко выраженных нарушений структуры волокон не наблюдалось. Полученные результаты согласуются с данными исследований процесса электроспиннинга, представленных в ряде работ. Концентрация оказывает влияние на вязкость и поверхностное натяжение раствора, поэтому при недостаточной концентрации полимера во время электроспиннинга формируются капли, которые при высыхании полимерной нити образуют утолщения на волокне [10]. Следовательно в данном исследовании оптимальную морфологию имели сосудистые графты из 14 и 16% PCL. При этом волокна с меньшим диаметром имели образцы, изготовленные при 15 кВ.

Размер волокна от десятков нанометров до нескольких микрометров имеет важное значение в создании тканеинженерных конструкций, так как волокна графта должны имитировать фибриллярные белки, входящие в состав внеклеточного матрикса, например коллаген. Волокна с меньшим диаметром образуют большую поверхность взаимодействия, что способствует лучшему прикреплению клеток, а также обеспечивает транспорт питательных веществ и удаление продуктов метаболизма. В то же время, волокна, имеющие наноразмеры, образуют очень мелкие поры и тем самым могут препятствовать инфильтрации материала клетками [10]. Вероятно, наиболее предпочтительными для клеток будут графты, состоящие из микроволокон. Но при этом их диаметр не должен превышать 2 мкм, так как клеткам необходимо иметь возможность ориентироваться вокруг волокон и прикрепляться к ним, а размер большинства клеток лежит в диапазоне 2–120 мкм [8, 4].

На основании результатов физико-механических испытаний и сканирующей электронной микроскопии можно заключить, что сосудистый PCL графт, изготовленный из 14% раствора полимера при 15 кВ, обладает высокой прочностью и эластичностью, и оптимальным диаметром волокна по сравнению с графтами, имеющими подобные физико-механические свойства, но сделанными в других режимах электроспиннинга. Данный сосудистый графт был выбран для проведения дальнейших исследований.

Сосудистые графты с внутренним диаметром 2 мм имплантировали в брюшную часть аорты крыс для оценки возможности их практического использования, функциональности, а также биосовместимости. Оптимизированные PCL графты продемонстрировали удобство в имплантации и прочное удерживание шовного материала. Результаты ультразвукового мониторинга через 1, 3, 5, 7 и 10 месяцев после имплантации демонстрировали проходимость всех протезов. При этом зоны проксимального и дистального анастомозов визуализировались лишь в срок до 2 месяцев после операции. В дальнейшем перепад диаметров протеза и нативной аорты нивелировался. За период наблюдения не было выявлено стенотических и аневризматических изменений, как самого графта, так и зон анастомозов.

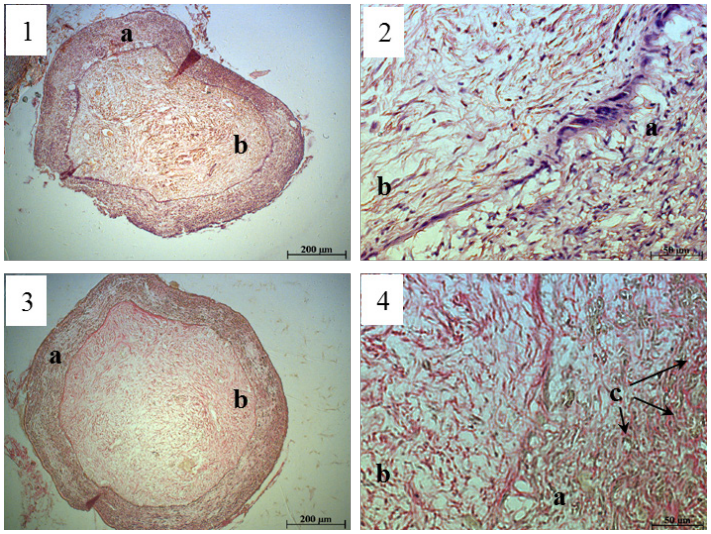


Рис. 2. PCL-графт, 10 месяцев после имплантации в брюшную аорту крысы. 1,2 – окараска гематоксилин и эозин. 3, 4 – окраска по Ван-Гизон. a – стенка графта, b – тромб в зоне анастомоза, c – волокна коллагена

При макроскопическом исследовании эксплантированных графтов не было обнаружено кровотечений и видимых повреждений стенки. Это позволяет предположить, что графт из PCL не подвергается деформациям, обусловленным деградацией полимера, и способен функционировать в гемодинамических условиях in vivo достаточно длительное время. Гистологический анализ образцов показал наличие тромба в зоне анастомоза с его последующей организацией во всех случаях (рис. 2). Вероятной причиной тромбообразования может быть несоответствие диаметров графта и аорты, так как диаметр аорты крысы не достигает 2 мм, что приводит к нарушению гемодинамики в зоне анастомоза и образованию турбулентных потоков крови [5].

Стенка графта во всех случаях была полностью инфильтрирована макрофагами и миофибробластами. При этом участков острого воспаления не наблюдалось. Клеточная инфильтрация сопровождалась деградацией полимера и накоплением межклеточного вещества, о чем свидетельствуют волокна коллагена и эластина, расположенные по всей толщине и длине графта. Наличие структурных компонентов на PCL-графте, характерных для кровеносного сосуда, свидетельствует о формировании новой сосудистой стенки.

Заключение

Проведенные в данной работе исследования по оптимизации параметров электроспиннинга для создания сосудистого графта из PCL показали, что лучшими свойствами обладает протез, изготовленный из 14 % полимера при 15 кВ.

Результаты эксперимента in vivo демонстрировали заселение стенок PCL-графта, изготовленного методом электроспиннинга, клетками с образованием новой ткани. Способность графта функционировать достаточно длительный период – до 10 месяцев, делает его перспективной основой для выращивания кровеносных сосудов. Тем не менее, учитывая возможное образование тромбов в зонах анастомоза, необходима антитромботическая модификация протеза, а также подбор оптимальной экспериментальной модели с использованием животных с более крупными кровеносными сосудами, чтобы исключить перепад диаметра в зоне анастомоза.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-25-00050) в ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

Список литературы/References

1. Arrigoni C. The effect of sodium ascorbate on the mechanical properties of hyaluronan-based vascular constructs // Biomaterials. – 2006. № 27. – P. 623–630.

2. Boland E.D. Electrospinning collagen and elastin: Preliminary vascular tissue engineering // Frontiers in bioscience. – 2004. № 9. – P.1422–1432.

3. Bolgen N. In vitro and in vivo degradation of non-woven materials made of poly(e-caprolactone) nanofibers prepared by electrospinning under different conditions // Journal of biomaterials science. Polymer edition. – 2005. № 16. – P. 1537–1555.

4. Freitas Jr. R. Nanomedicine, volume I: basic capabilities. – Georgetown: Landes Bioscience, 1999 – 509 p.

5. Kapadia M.R., Popowich D.A., Kibbe M.R. Modified prosthetic vascular conduits // Circulation. – 2008. – № 117. – P. 1873–1882.

6. Kurobe H. Concise review: tissue-engineered vascular grafts for cardiac surgery: past, present, and future // Stem cells translational medicine. – 2012. Vol. 1, № 7. – P. 566–571.

7. Miller D.C. Endothelial and vascular smooth muscle cell function on poly(lactic-coglycolic acid) with nano-structured surface features // Biomaterials. – 2004. № 25. – P. 53–61.

8. Pham Q.P., Sharma U., Mikos A.G. Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications: a review // Tissue engineering. – 2006. Vol. 12, № 5. – P. 1197–211.

9. Schantz J.T., Chim H., Whiteman M. Cell guidance in tissue engineering: SDF-1 mediates site-directed homing of mesenchymal stem cells within three-dimensional polycaprolactone scaffolds // Tissue engineering. – 2007. Vol. 13, № 11. – P. 2615–2624.

10. Sill T.J., von Recum H.A. Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering // Biomaterials. – 2008. № 29. – P. 1989–2006.

11. Stevens M.M., George J.H. Exploring and engineering the cell surface interface // Science. – 2005. № 310. – P. 1135–1138.

12. Teo W., Inai R., Ramakrishna S. Technological advances in electrospinning of nanofibers // Science and technology of advanced materials. – 2011. № 12. – P. 1–19.

13. Zhang J. Engineering of vascular grafts with genetically modified bone marrow mesenchymal stem cells on poly (propylene carbonate) graft // Artificial organs. – 2006. № 30. – P. 898–905.

Рецензенты:

Григорьев Е.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, г. Кемерово;

Иванов С.В., д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 25.08.2014.

УДК 616-092.9

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ И ПЕРИТОНИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]Урядов С.Е., [1]Степанян А.Т., [2]Стекольников Н.Ю., [2]Однокозова Ю.С.

[1]НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ» Саратовский филиал», Саратов;
[2]ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения России», Саратов, e-mail: nimph2008@yandex.ru

Проблема своевременной диагностики послеоперационных осложнений остается одной из актуальных в экстренной хирургии. Для решений этой задачи активно идет поиск оптимальных алгоритмов диагностических мероприятий или лабораторных маркеров. В последние годы в качестве ведущего патогенетического механизма, обуславливающего возникновениие абдоминального сепсиса, отводится синдрому кишечной недостаточности и последствиям эндотоксиновой агрессии. В работе представлены экспериментальные данные о динамике содержания уровня ЛПС в зависимости от типа послеоперационного осложнения и течения послеоперационного периода. Показано, что распространенный перитонит с самого начала характеризуется высоким уровнем ЛПС, в то время как при длительном послеоперационном парезе 3 стадия синдрома кишечной недостаточности развивается к исходу третьих суток. Кроме того, резкое увеличение уровня ЛПС может служить диагностическим моментом в развитии послеоперационного перитонита. Выводы. Определение уровня динамики ЛПС в послеоперационном периоде может служить эффективным методом ранней диагностики послеоперационного перитонита.

Ключевые слова: синдром кишечной недостаточности, эндотоксин, послеоперационные осложнения

COMPARATIVE ASPECTS OF PATHOGENESIS OF INTESTINAL INSUFFICIENCY SYNDROME IN ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION AND PERITONITIS IN EXPERIMENT

[1]Uryadov S.E., [1]Stepanyan A.T., [2]Stekolnikov N.YU., [2]Odnokozova YU.S.

[1]Samara Medical Institute «REAVIZ» Saratov branch, Saratov;
[2]Saratov State Medical University V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: nimph2008@yandex.ru

The problem of timely diagnosis of postoperative complications is one of the important in urgent surgery. To solve this problem is to actively search for optimal algorithms diagnostic procedures or laboratory markers. In recent years, as the leading pathogenetic mechanism, causing occurrence of abdominal sepsis syndrome assigned intestinal failure and the consequences of endotoxin aggression. The paper presents experimental given the dynamics of the content level of LPS depending on the type of postoperative complications and postoperative course. Shown that peritonitis from the outset characterized by high levels of LPS, whereas with prolonged postoperative paresis 3 stage intestinal insufficiency syndrome developed by the end of the third day. In addition, the sharp increase in the LPS may serve as a diagnostic factor in the development of postoperative peritonitis. Conclusions. Determining the level of the dynamics of LPS in the postoperative period can be an effective method of early diagnosis of postoperative peritonitis.

Keywords: intestinal insufficiency syndrome, endotoxin, postoperative complications

Осложненное течение послеоперационного периода в лечении ургентной абдоминальной патологии продолжает оставаться одной из нерешенных проблем экстренной хирургии [7, 9, 11, 13, 14]. Своевременная диагностика послеоперационного перитонита, ранней спаечной непроходимости чрезвычайно затрудняется ввиду наличия исходного пареза кишечника, а также тяжести состояния больного в послеоперационном периоде. Принятие решения о релапаротомии является для хирурга всегда тяжелым. С одной стороны, при отсутствии положительной динамики в состоянии больного продолжение консервативных мероприятий может привести к запаздыванию операции, естественным образом сказывающегося на исходе заболевания [3]. С другой стороны, «напрасная» релапаротомия на фоне затянувшегося пареза также негативно отразится на состоянии больного. Разработка оптимальной тактики ранней диагностики послеоперационных осложнений является актуальной задачей в работе многих клиник [4, 5, 10, 12]. В настоящее время большинство исследователей придерживаются комплексного подхода в решении данной задачи, при этом на первый план выходит активное применение инструментальных методов в диагностике осложнений хирургических вмешательств в первую очередь ультразвуковому исследованию, а также диагностической лапароскопии. Последняя, по мнению ряда исследователей, помимо максимальной диагностической ценности может носить и лечебный характер [1]. Однако существует группа больных, в первую очередь, пострадавших с сочетанной травмой, пожилых больных с тяжёлой сопутствующей патологией, у которых

применение инвазивных вмешательств становится проблематичным ввиду ограниченной транспортабельности в раннем послеоперационном периоде, а также осложнениями, возникающими при проведении повторной искусственной вентиляции легких. Поэтому идет активный поиск лабораторных маркеров, позволяющих проводить раннюю диагностику осложненного течения послеоперационного периода, выявлять больных, требующих активной диагностической работы. Среди таких показателей активно изучается эффективность как тривиальных, так и новых маркеров [3, 8]. При этом необходимо отметить, что тяжесть состояния больного перитонитом и кишечной непроходимостью в первую очередь определяется проявлениями синдрома кишечной недостаточности (СКН). Именно развитие СКН может явиться пусковым моментом возникновения тяжелого абдоминального сепсиса, а ключевым моментом, запускающим системный воспалительный ответ, является эндотоксиновая агрессия [2]. Успешно выполненная операция в максимально короткие сроки ведет к снижению критического уровня эндотоксемии [6]. Закономерным вопросом является изучение динамики уровня эндотоксина при неблагоприятном течении послеоперационного периода.

Целью исследования явилась экспериментальная оценка динамики уровня бактериальных липополисахаридов (LPS) как ведущего фактора в запуске каскада системного воспаления при абдоминальном сепсисе в зависимости от типа неблагоприятного течения послеоперационного периода.

Материалы и методы исследования

Для изучения динамики содержания LPS нами произведено экспериментальное моделирование неблагоприятного течения послеоперационного периода у лабораторных животных – белых крысах массой 200–250 г. Сформированы группы экспериментальных животных: три основные группы и группа контроля. 1-ю группу составили 20 животных, у которых моделировали развитие продолженного послеоперационного перитонита. В ходе лапаротомии наносили рану с повреждением всех слоев стенки толстой кишки в противобрыжеечном крае длиной 0,4–0,6 см.

Крысам второй группы (20 животных) осуществляли локальную мобилизацию участка подвздошной кишки до визуальных проявлений ишемии. Таким образом, воспроизводили развитие перфоративного перитонита, по аналогии с ранней несостоятельностью кишечных швов или прогрессирующим нарушением мезентериального кровообращения при устранении странгуляции.

Животным 3-й группы (20 крыс) осуществляли сшивание противобрыжеечного края сигмовидной кишки с формированием «шпоры». Таким образом, моделировалась низкая толстокишечная непроходимость как сравнительная экспериментальная модель длительного послеоперационного пареза.

Животным 4-й – контрольной группы (30 крыс) – наносили травму, аналогичную травме первой группе, при этом рана (1–1,5 см) тут же ушивалась узловыми швами. В данной группе существовала возможность как благоприятного, так и неблагоприятного исходов.

Животное помещалось в индивидуальную клетку с обеспечением достаточного количества питьевой воды и корма.

Определение уровня липополисахаридов проводили с помощью LAL-теста (хромогенный тест) набора реактивов (HIT302) Hycult Biotech, Голландия. Уровень LPS оценивали ежедневно в течение 3 суток путем взятия крови из подкожных вен иглой 23 G, на 3 сутки кровь забирали под наркозом из аорты при релапаротомии с последующим выведением животных из эксперимента путем декапитации. Эксперимент проводили в соответствии с международными принципами Хельсинкской декларации 2000 года о гуманном отношении к животным и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977).

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика уровня LPS в первой группе животных представлена в таблице.

Из данных таблицы отчетливо видно, что распространенный перитонит (1-я группа) характеризуется крайне быстрым повышением уровня эндотоксина с развитием абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности, что ведет к гибели 12% животных к началу вторых суток заболевания и 40% к исходу вторых суток. При этом уровень эндотоксина прогрессивно увеличивается с увеличением летальности. При вскрытии и релапаротомии у всех особей группы отмечали картину разлитого калового перитонита как на вторые так и на третьи сутки заболевания.

Во второй группе животных, где происходило прогрессивное нарушение кровоснабжения участка кишки с дальнейшим некрозом и перфорацией к исходу первых суток отмечается нарастание уровня эндотоксина, при этом на вторые сутки отмечается практически двукратное увеличение содержания эндотоксина по отношению к предыдущим данным. К исходу 3 суток отмечали гибель 32% животных, а уровень LPS не отличается от показателей 1 группы. При этом при вскрытии и релапаротомии отмечали некроз мобилизованного участка с перфорацией и разлитым каловым перитонитом у 100% животных.

В 3-й исследуемой группе, мы также видим нарастание уровня LPS с течением времени, однако значения показателя достоверно ниже группы животных с перитонитом. При этом при релапаротомии на 3 сутки явлений гнойного перитонита не отмечено, имели место тотальная дилатация кишечника и серозный перитонеальный выпот, т.е. развитие СКН 2–3 стадии.

Динамика уровня эндотоксина в группах животных

Группа животных, численность, n		Срок заболевания – сутки, % – выживаемости, концентрация эндотоксина Ед/мл,		
		1	2	3
1-я группа – распространенный перитонит, (n = 20)		100 1,7 ± 0,64*	88 1,8 ± 0,44*	60 2,2 ± 0,54*
2-я группа – продолженный некроз кишки, (n = 20)		100 0,74 ± 0,08	100 1,68 ± 0,43**	68 2,2 ± 0,44*
3-я группа –моделирование длительного тотального пареза		100 0,5 ± 0,21	100 0,8 ± 0,17	100 1,25 ± 0,34**
4-я группа	осложненное течение (n = 9)	100 0,68 ± 0,16	100 0,9 ± 0,39	84 1,7 ± 0,4
	неосложненное течение (n = 21)	100 0,78 ± 0,04	100 0,68 ± 0,12	0,47 ± 0,18**
нормальные значения		0,21 ± 0,073		

Примечания:
* – (p < 0,05) различия достоверно выше соответствующих показателей 3-й группы
** – (p < 0,05) различия достоверны с показателями предыдущих суток.

Представляют интерес результаты исследования в 4 группе, в которой по окончании эксперимента выделены две категории животных в зависимости от течения послеоперационного периода. Так в 9 случаях при релапаратомии нами выявлено наличие какого-либо осложнения. В 4 случаях выявлена локальная несостоятельность одного из узловых швов кишки с формированием абсцесса, в 5 случае имел место распространенный перитонит на фоне несостоятельности швов, при этом концентрация LPS к исходу третьих суток отмечена на уровне 1 группы. У 21 животного швы состоятельны, лабораторно отмечается снижение уровня эндотоксина.

Полученные результаты выглядят, с одной стороны, вполне закономерно, естественно, что при распространенном перитоните уровень интоксикации и скорость её нарастания будут выше, чем при постепенном развитии кишечной непроходимости. Эксперимент нативен, в клинике подобные больные получают антибактериальную терапию, дезинтоксикационную терапию и экстракорпоральные методы детоксикации, тем самым создавая диагностические проблемы в случаях неблагоприятного течения послеоперационного периода. С другой стороны, ряд полученных результатов представляет определенный интерес. Во-первых, четко определить момент наступления перфорации кишки во второй группе и несостоятельности в 4 группе животных с учетом выбранной модели не представляется возможным, однако практически двукратное нарастание уровня эндотоксина за сутки косвенно указывает на момент перфорации. Во-вторых, это достоверные различия уровня LPS в группе распространенного перитонита и непроходимости. Данный факт, с учетом исходных здоровых животных, говорит о достаточно мощном антиэндотоксиновом барьере в организме – кишечная стенка, лимфатические узлы, наконец, РЭС печени. Лишь прогрессирующее усугубление СКН ведет к прорыву барьера, в то время как при распространенном перитоните практически сразу отмечается критический уровень эндотоксина. Быстрое многократное увеличение содержания LPS в послеоперационном периоде по отношению к предыдущим суткам может явится одним из критериев наступления «катастрофы» в животе и будет требовать активных лечебно-диагностических мероприятий у такого больного. Кроме того, экспериментально показано «рубежное» значение продолжительности пареза кишечника более 3 суток, по истечении которых развивается СКН, по тяжести сопоставимый с проявлениями распространенного перитонита. В данном случае уровень эндотоксина может служить одним из основных показателей эффективности лечения, и даже при отсутствии перитонита и механической непроходимости проведение релапаротомии и декомпрессии кишечника можно считать патогенетически обоснованным мероприятием. Этот же факт можно рассматривать в другом патогенетическом аспекте. Более широкое применение энтеросорбции с возможным расширением показаний к дренированию тонкой кишки, в том числе с применением эндоскопических методик, может явиться эффективным мероприятием в профилактике тяжелого СКН в послеоперационном периоде, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Таким образом, введение оценки динамики уровня эндотоксина в комплексном

обследовании больных в раннем послеоперационном периоде может стать не только эффективным методом контроля эффективности лечения, но и иметь значение в своевременной диагностике послеоперационных осложнений.

Список литературы

1. Бояринцев Н.И., Николаев Е.В., Ташкинов Н.В. и др. // Повторные операции в экстренной и плановой абдоминальной хирургии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – №1. – С. 18–21.

2. Ерюхин И.А. Хирургические инфекции: руководство / И.А. Ерюхин; под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. – СПб: Питер, 2003. – 864 с.

3. Ефименко Н.А. Послеоперационный перитонит: диагностика и лечение // Автореф. дис. докт.мед.наук. – Москва, 1995. – 24 с.

4. Жариков А.Н., Лубянский В.Г., Кобзев И.В., Кандаев А.В. Компьютерная экспертная система определения прогноза течения послеоперационного перитонита и выбора метода хирургического лечения // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №3 – С. 49–54.

5. Мехтиев Н.М., Тимербулатов М.В., Мананов Р.А. Лечебная тактика при послеоперационном перитоните // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т.8, № 6 – С. 86–88.

6. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. – 2005. – №4. – С. 12–18.

7. Томнюк Н.Д., Рябков И.А., Давыдова Е.Н. Структура послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии и ранние повторные операции // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 2 – С. 32–34.

8. Топчиев М.А., Паршин Д.С. Диагностический биомаркер послеоперационного перитонита // Вестник ТГУ. – 2013. – Т.18, №1. – С. 294–295.

9. Фаллер А.П., Шуркалин Б.К., Горский В.А. и др. Интраабдоминальные инфекционные осложнения в неотложной хирургии // Инфекции в хирургии. – 2009. – Т.7, № 2– С. 36–40.

10. Шаповальянц С.Г., Линденберг А.А., Таймаскина М.Т., Житарева И.В., Акименко А.М. Алгоритм ранней диагностики послеоперационного перитонита у больных с неотложными заболеваниями органов брюшной полости // Вестник последипломного медицинского образования. – 2006. – №2 – С. 59–64.

11. Bauer A.J., Boeckxstaens G.E. Mechanisms of postoperative ileus // Neurogastroenterol Motil 2004; 16: 54-60.

12. Hutchins R.R., Gunning M.P., Lucas D.N., Allen-Mersh T.G., Soni N.C. Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery // World J Surg. 2004 Feb; 28 (2):137-41. 8.

13. Senagore A.J. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus // Clin Exp Gastroenterol. 2010; 3: 87–89.

14. Teloken P.E., Spilsbury K., Levitt M. et al. Outcomes in patients undergoing urgent colorectal surgery // ANZ J Surg. 2014 Apr 3. doi: 10.1111/ans.12580.

References

1. Bojarincev N.I. Nikolaev E.V., Tashkinov N.V. i dr. // Povtornye operacii v jekstrennoj i planovoj abdominal'noj hirurgii // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2005. no. 1. pp.18–21.

2. Erjuhin I.A. Hirurgicheskie infekcii: rukovodstvo / I.A. Erjuhin; pod red. I.A. Erjuhina, B.R. Gel'fanda, S. A. Shljapnikova. – SPb: Piter, 2003. 864 p.

3. Efimenko N.A. Posleoperacionnyj peritonit: diagnostika i lechenie // Avtoref. dis. dokt.med.nauk. Moskva, 1995. 24 p.

4. Zharikov A.N., Lubjanskij V.G., Kobzev I.V., Kandaev A.V. Komp'juternaja jekspertnaja sistema opredelenija prognoza techenija posleoperacionnogo peritonita i vybora metoda hirurgicheskogo lechenija // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. – 2014. no. 3 pp. 49–54.

5. Mehtiev N.M., Timerbulatov M.V., Mananov R.A. Lechebnaja taktika pri posleoperacionnom peritonite // Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2013. T.8, no. 6. pp. 86–88.

6. Savel'ev V.S., Petuhov V.A., Karalkin A.V. i dr. Sindrom kishechnoj nedostatochnosti v urgentnoj abdominal'noj hirurgii: novye metodicheskie podhody k lecheniju // Trudnyj pacient. 2005. no. 4. pp. 12–18.

7. Tomnjuk N.D., Rjabkov I.A., Davydova E.N. Struktura posleoperacionnyh oslozhnenij v abdominal'noj hirurgii i rannie povtornye operacii // Uspehi sovremennogo estestvoznanija. 2008. no. 2. pp. 32–34.

8. Topchiev M.A., Parshin D.S. Diagnosticheskij biomarker posleoperacionnogo peritonita // Vestnik TGU. 2013. T.18. no. 1. pp. 294-295.

9. Faller A.P., Shurkalin B.K., Gorskij V.A. i dr. Intraabdominal'nye infekcionnye oslozhnenija v neotlozhnoj hirurgii // Infekcii v hirurgii. 2009. T.7. no. 2. pp. 36–40.

10. Shapoval'janc S.G., Lindenberg A.A., Tajmaskina M.T., Zhitareva I.V., Akimenko A.M. Algoritm rannej diagnostiki posleoperacionnogo peritonita u bol'nyh s neotlozhnymi zabolevanijami organov brjushnoj polosti // Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovanija. 2006. no. 2. pp. 59–64.

11. Bauer A.J., Boeckxstaens G.E. Mechanisms of postoperative ileus // Neurogastroenterol Motil 2004; 16: 54-60.

12. Hutchins R.R., Gunning M.P., Lucas D..N, Allen-Mersh T.G., Soni N.C. Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery // World J Surg. 2004 Feb; 28 (2):137-41. 8.

13. Senagore A.J. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus // Clin Exp Gastroenterol. 2010; 3: 87–89.

14. Teloken P.E., Spilsbury K., Levitt M. et al. Outcomes in patients undergoing urgent colorectal surgery // ANZ J Surg. 2014 Apr 3. doi: 10.1111/ans.12580

Рецензенты:

Фёдоров В.Э., д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Громов М.С., д.м.н., профессор, генеральный директор ООО «Частная клиника № 1», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК [612.143:612.166]:615.825

КРОВОСНАБЖЕНИЕ МОЗГА В БАССЕЙНЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ У НОРМО- И ГИПОТЕНЗИВНЫХ ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

Юшманова Л.С., Совершаева С.Л.

ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения России», Архангельск, e-mail:yushm-lyudmila@yandex.ru

Изучали состояние мозгового кровообращения по данным реоэнцефалографии у нормо- и гипотензивных лиц юношеского возраста. Обследовано 60 человек в возрасте 18–21 года, студентов медицинского вуза г. Архангельска. Целью работы было установление особенностей мозговой гемодинамики в бассейне сонных артерий в зависимости от уровня системного артериального давления (АД). Для достижения цели использовали косвенный осциллометрический метод измерения АД с помощью автоматического аппарата OMRON (Japan), а также реоэнцефалографию (функциональный диагностический комплекс «Валента»). Величину АД оценивали в соответствии с требованиями и критериями Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013) и XXI Европейского кардиологического конгресса (Барселона, 1999). Состояние гемодинамики бассейна сонных артерий оценивали по показателям реограммы. Исследование проводили в группах практически здоровых девушек в условиях основного обмена. Получены результаты, свидетельствующие о наличии различий по параметрам пульсового кровенаполнения, тонуса и эластичности сосудов, венозного оттока, а также периферического сосудистого сопротивления в группах сравнения. Полученные данные могут быть полезны при анализе мозговой гемодинамики и понимании механизмов поддержания адекватного кровоснабжения мозга у лиц с физиологической артериальной гипотензией.

Ключевые слова: артериальная гипотензия, реоэнцефалография, мозговое кровообращение, бассейн сонных артерий, тонус вен, артерий, эластичность артерий, сопротивление кровотоку, венозный отток, гипотония венозной сети

CEREBRAL BLOOD FLOW FROM A. CAROTIS INTERNA IN NORMO- AND HYPOTENSIVE HEALTHY YOUNG INDIVIDUALS

Sovershaeva S.L., Yushmanova L.S.

Northen State Medical University Troitsky Ministry of Public Health, Arkhangelsk, e-mail: yushm-lyudmila@yandex.ru

We studied cerebral blood circulation (by rheoencephalography) in healthy normotensive and hypotensive young people. Sixty persons aged 18–21 years were examined. The main objective was to study cerebral blood flow in relation to systemic arterial blood pressure. For this purpose we used oscillometric method of blood pressure measurement and rheoencephalography of cerebral blood flow evaluation (diagnostic station «Valenta»). Blood pressure was evaluated in concordance to ESH/ESC (2013). Hypotension was diagnosed according to ESC congress (Guidelines, 1999). The hemodynamic in cerebral circulation (a. carotis communis) was evaluated by rheoencephalography. Volunteers were at a resting metabolic rate during examination. Normotensive and hypotensive groups exhibited clear differences in pulse bloodstream, tone and elasticity of blood vessels, venous outflow, vascular resistance. These data may be useful in better understanding of mechanisms of cerebral circulation in individuals with systemic hypotension.

Keywords: arterial hypotension, rheoencephalography, cerebral circulation, carotis communis, venous and arterial tone, arterial elasticity, vascular resistance, venous outflow, venous hypotension

Регуляция мозгового кровотока включает широкий спектр механизмов, направленных на поддержание оптимальной оксигенации и питания мозга [12], и характеризуется выраженной автономностью от системных регуляторных факторов [11]. С другой стороны, у лиц с пониженным давлением в большом круге кровообращения, по мнению ряда исследователей, имеет место снижение работоспособности и качества жизни как результат недостаточного кровоснабжения мозга [4, 7]. В рекомендациях ESH/ESC 2013 года [8] указывается на роль пониженного давления в развитии ишемических поражений сердца и мозга [2, 3, 6]. В ряде случаев лица с артериальной гипотензией, установленной в юношеском возрасте, в зрелом возрасте приобретают гипертензию, начальные этапы развития которой долгое время остаются незамеченными в связи с пограничными значениями АД [5]. Несмотря на установленное значение гипотензии в развитии и манифестировании сердечно-сосудистых заболеваний, большинство работ посвящены ортостатической артериальной гипотензии лиц пожилого и старческого возраста [10, 12], а также симптоматическим гипотензиям [9, 10, 11, 12], в то время как изучению различных аспектов артериальной гипотензии у практически здоровых молодых лиц уделяется недостаточно внимания.

Цель работы

Проанализировать в группах практических здоровых лиц юношеского возраста с нормо- и гипотензией особенности кровотока в бассейнах сонных артерий,

ответственных за кровоснабжение передних отделов мозга.

Материалы и методы исследования

Обследовано 60 практически здоровых девушек в возрасте 18–21 года. Критерии включения в группы: юношеский возраст (18–21 год), отсутствие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, прием наркотиков) и хронических заболеваний со стороны нервной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, а также острой патологии в последние 2 месяца. В целях минимизации различий в гормональном статусе и, как следствие, реактивности сердечно-сосудистой системы и организма в целом на действие факторов окружающей среды, отбор проводили в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла. Известно, что в эту фазу реактивность ЧСС и АД в ответ на стрессоры менее выражена в сравнении с лютеальной, что свидетельствует о более высокой стрессоустойчивости [9].

Все измерения осуществлялись в условиях основного обмена (в состоянии физического и эмоционального покоя, при температуре комфорта окружающей среды, через 2 часа после приема пищи, в отсутствие приема стимулирующих или седативных препаратов).

Из числа обследованных были сформированы 2 группы сравнения: 1 группа (30 человек) – с артериальной гипотензией, 2 группа (30 человек) – с нормальными значениями АД.

Измерение давления проводили осциллометрическим методом с помощью автоматического тонометра фирмы OMRON с соблюдением протокола ESH/ESC [8]. Границы нормального артериального давления базировались на рекомендациях ESH/ESC (2013), а наличие гипотензии (АД ≤ 100/60 мм рт.ст.) устанавливали в соответствии с рекомендациями XXI Европейского кардиологического конгресса в Барселоне в 1999 г.

Оценка мозговой гемодинамики основывалась на данных реоэнцефалографии, записанной на автоматическом анализаторе «Валента». Учитывались следующие параметры: состояние артериального русла (пульсовое кровенаполнение, сосудистый тонус артериол и прекапилляров, сосудистое сопротивление, эластичность сосудов, наличие сосудистого спазма, асимметрия показателей), а также венозного кровотока (состояние венозного оттока, наличие гипотонии в венозной сети). Изучали бассейн внутренних сонных артерий, кровоснабжающих передние отделы мозга, ответственные за поведенческие и эмоциональные реакции организма в условиях воздействия факторов окружающей среды.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Фишера (φ*эмп) для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего эффекта. Достоверность различий расценивали как находящиеся в зоне незначимости при P > 0,05 (φ*эмп < 1,64), в зоне неопределенности при 0.05 > P > 0,01 (1,64 < φ*эмп < 2,31), в зоне значимости при P < 0,01 (φ*эмп > 2.31).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлены различия в группах сравнения по показателям пульсового кровенаполнения, тонуса артериол и прекапилляров, спазма сосудов, венозного оттока периферического сопротивления и эластичности сосудов (таблица).

Параметры мозгового кровообращения по данным реоэнцефалографии

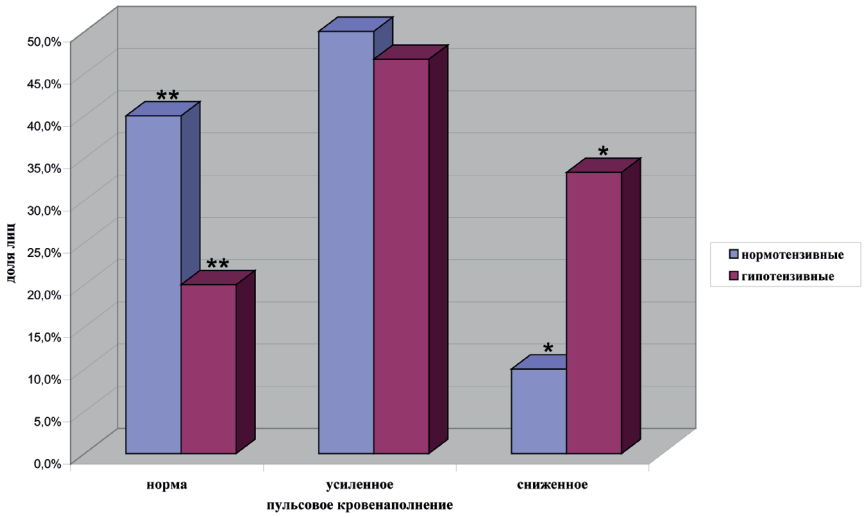
Показатели		P
Пульсовое кровенаполнение	норма	*φ эмп. = 1,712
	снижено	**φ эмп. = 2,363
Тонус артериол и прекапилляров	норма	*φ эмп. = 1,824
	увеличен	*φ эмп. = 1,820
Признаки спазма сосудов	нет	*φ эмп. = 1,971
	есть слева	** φ эмп. = 3,350
Венозный отток	сохранен	*φ эмп. = 1,847
	затруднен	*φ эмп. = 1,844
Периферическое сосудистое сопротивление	норма	** φ эмп. = 2,490
	увеличено	** φ эмп. = 2,494
Снижение эластичности сосудов	есть	*φ эмп. = 1,712
	есть слева	*φ эмп. = 1,712

Примечания:
* зона неопределенности – *0.05 > P > 0.01 (1.64 < φ*эмп < 2.31)
** зона значимости – **P < 0.01 (φ*эмп > 2.31).

Как видно на рисунке, различия в распределении лиц с нормальным и измененным пульсовым кровенаполнением в группах сравнения находились на уровне неопределенности (0,05 > P > 0,01, φ*эмп = 1,712). У гипотензивных субъектов (группа 1) установлено значимое снижение пульсового кровенаполнения в исследуемых бассейнах внутренних сонных артерий (P < 0,01, φ*эмп = 2,363). В обеих группах отсутствовала асимметрия в кровенаполнении.

При анализе состояния сосудистого тонуса артерий установлено, что в группах сравнения имелась тенденция к большему количеству лиц с повышенным тонусом у гипотензивных субъектов (0,05 > P > 0,01,

φ*эмп = 1,820). По реографическим признакам спазма сосудов в бассейне левой внутренней сонной артерии доля таких лиц в группе 1 была значимо больше и составила 33,3 % в сравнении с 3,3 % в группе 2 (P < 0,01, φ*эмп = 3,350), в то время как в бассейне правой сонной артерии различия были незначимы.



Пульсовое кровенаполнение в бассейне сонных артерий в группах сравнения (– P < 0,01; ** – 0,05 > P > 0,01)*

Хотя в целом различия в состоянии эластичности исследуемых сосудов у нормо- и гипотензивных лиц находились в зоне неопределенности, в группе 1 наблюдалась тенденция к более низким значениям исследуемого параметра (0,05 > P > 0,01, φ*эмп = 1,712). Анализ симметрии эластичности сосудов бассейнов правой и левой внутренней сонных артерий показал, что доля гипотензивных девушек со сниженной эластичностью сосудов в левых отделах мозга была выше, что соответствует в зоне неопределенности (0,05 > P > 0,01, φ*эмп = 1,712).

По параметру сосудистого сопротивления кровотоку лица с повышенным сопротивлением значимо преобладали среди гипотензивных обследованных. Эти показатели коррелируют с показателями более высокого тонуса сосудов в исследуемой области, составляющего одну из главных предпосылок роста сосудистой резистентности. Об этом же свидетельствует и тенденция к затрудненному венозному оттоку у представителей группы 1 (0,05 > P > 0,01, φ*эмп = 1,844).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии достоверных различий по ряду показателей мозговой гемодинамики в бассейне сонных артерий в группах сравнения. Установлено, что у лиц с артериальной гипотензией в целом ниже состояние пульсового кровенаполнения, выше тонус сосудов и периферическое сосудистое сопротивление, а также имеются признаки спазма сосудов, затруднения венозного оттока, тенденция к снижению эластичности сосудов. На наш взгляд, эти данные представляют интерес в связи с ролью кровотока в обеспечении мозговых функций: наряду с известным вкладом факторов, способствующих ишемии мозга и развитии инсультов у лиц зрелого возраста [2, 3], отдельные авторы указывают на корреляцию повышенного тонуса мозговых сосудов у детей и подростков с развитием синдрома минимальной мозговой дисфункции [1].

Список литературы

1. Животова В.А. Сравнительный анализ реоэнцефалографических показателей детей в норме и при минимальных мозговых дисфункциях: дис. канд. биол. наук. – Ростов-на-Дону, 2011. – 162 с.

2. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика повторного ишемического инсульта // Consilium Medscum Ukraina. – 2008. – № 2, Т. 2. – С. 30–32.

3. Литовченко Т.А., Зинченко Е.К. Артериальная гипотония — начальный этап формирования хронической недостаточности мозгового кровообращения (особенности лечения) // Международный неврологический интернет-журнал. – 2011. № 6 (44). Url: http://www.mif-ua.com/archive/article/22793.

4. Самохвалов В.Г., Исаева И.Н., Булынина О.Д. Особенности адаптационных и восстановительных процессов у лиц молодого возраста с артериальной гипотензией // Экспериментальная клиническая медицина. – 2010. – № 4 (49). – С. 103–106.

5. Совершаева С.Л., Аристова В.В., Убирия М.Н. Системная и легочная гемодинамика в норме и при патологии

системы дыхания у северян. – Изд-во АГМА. – Архангельск. – 1999. – 90 с.

6. Тюрина Т.В. Артериальная гипотензия как фактор риска смертности // Системные гипертензии . – 2008. – № 3. – С. 14–18.

7. Юшманова Л.С., Соловьева Н.А., Совершаева С.Л. Качество жизни в зависимости от величины артериального давления и индекса массы тела у лиц юношеского возраста // Фундаментальные исследования интернет-журнал. – 2012. № 9 часть 2. URL: http: // www. fr. rae.ru.

8. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. – 2013. 31 (7). – P. 1281–1357.

9. Enrique Guijarro, Juan J. Pérez, Enrique Berjano. Sensitivity of rheoencephalographic measurements to spatial brain // Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference (New York City, USA, Aug 30-Sept 3). – 2006/ P.6088-6091.

10. M. Kathleen B. Lustyk, Haley A.C. Douglas, Elizabeth A. Shilling, Nancy F. Woods. Hemodynamic and psychological responses to laboratory stressors in women: Assessing the roles of menstrual cycle phase, premenstrual symptomatology, and sleep characteristics. //International Journal of Psychophysiology Volume 86, Issue 3, December 2012, P. 283–290.

11. Kate N. Thomas, James D. Cotter. Initial orthostatic hypotension is unrelated to orthostatic tolerance in healthy young subjects / Sean D. Galvin, Mishael J.A. Williams, Chris K. Willie and Philip N. Ainslie // J. Appl Physiology. – 2009. 107. – P. 506-517.

12. Philip N. Ainslie, Kurt J. Smith. Integrated human physiology: breathing, blood pressure and blood flow to the brain // J. Physiology. – 2011. 589.12. – P. 2917.

13. Sathyapalan T, Aye M.M., Atkin S.L. Postural hypotension// BMJ. – 2011. 342. – P. 3128.

References

1. Zhivotova V.A. Sravnitel'nyj analiz reojencefalograficheskih pokazatelej detej v norme i pri minimal'nyh mozgovyh disfunkcijah: dis.kand.biol.nauk. Rostov-na-Donu, 2011. 162 p.

2. Kadykov A.S., Shahparonova N.V. Profilaktika povtornogo ishemicheskogo insul'ta. Consilium Medscum Ukraina. 2008. no. 2, T.2. p. 30–32.

3. Litovchenko T.A., Zinchenko E.K. Arterial'naja gipotonija - nachal'nyj jetap formirovanija hronicheskoj nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashhenija (osobennosti lechenija). Mezhdunarodnyj nevrologicheskij internet-zhurnal. 2011.№6(44). Url: http://www.mif-ua.com/archive/article/22793 (data obrashhenija 03.04.2014).

4. Samohvalov V.G., Isaeva I.N., Bulynina O.D. Osobennosti adaptacionnyh i vosstanovitel'nyh processov u lic molodogo vozrasta s arterial'noj gipotenziej. Jeksperimental'naja klinicheskaja medicina. 2010. no. 4 (49). pp.103 –106.

5. Sovershaeva S.L., Aristova V.V., Ubirija M.N. Sistemnaja i legochnaja gemodinamika v norme i pri patologii sistemy dyhanija u severjan. Izd-vo AGMA. Arhangel'sk. 1999. 90 p.

6. Tjurina T.V. Arterial'naja gipotenzija kak faktor riska smertnosti. Sistemnye gipertenzii . 2008. no. 3. pp. 14-18.

7. Yushmanova L.S., Solov'eva N.A., Sovershaeva S.L. Kachestvo zhizni v zavisimosti ot velichiny arterial'nogo davlenija i indeksa massy tela u lic junosheskogo vozrasta. Fundamental'nye issledovanija internet-zhurnal. 2012. no. 9 chast' 2. URL: http: // www. fr. rae.ru.

8. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). Journal of Hypertension. – 2013. 31 (7). pp. 1281–1357.

9. Enrique Guijarro, Juan J. Pérez, Member IEEE, Enrique Berjano and Pedro Ortiz. Sensitivity of rheoencephalographic measurements to spatial brain // Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference (New York City, USA, Aug 30-Sept 3) – 2006. pp .6088-6091.

10. M. Kathleen B. Lustyk, Haley A.C. Douglas, Elizabeth A. Shilling, Nancy F. Woods. Hemodynamic and psychological responses to laboratory stressors in women: Assessing the roles of menstrual cycle phase, premenstrual symptomatology, and sleep characteristics. International Journal of Psychophysiology Volume 86, Issue 3, December 2012, pp. 283–290.

11. Kate N. Thomas, James D. Cotter. Initial orthostatic hypotension is unrelated to orthostatic tolerance in healthy young subjects. Sean D. Galvin, Mishael J.A. Williams, Chris K. Willie and Philip N. Ainslie. J. Appl Physiology. 2009. 107. pp. 506–517.

12. Philip N. Ainslie, Kurt J. Smith. Integrated human physiology: breathing, blood pressure and blood flow to the brain // J. Physiology. 2011. 589.12. 2917 p.

13. Sathyapalan T, Aye M.M., Atkin S.L. Postural hypotension// BMJ. 2011. 342. 3128 p.

Рецензенты:

Соловьева Н.В., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Министерство здравоохранения России», г. Архангельск;

Игнатьева С.Н., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии СГМУ, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Министерство здравоохранения России», г. Архангельск.

Работа поступила в редакцию 20.08.2014.

УДК 616.711:616.833.24-008.6

АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВЕРТЕБРОГЕННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ

[1]Бердюгин К.А., [2]Сафонова Г.Д., [1]Кудрявцева И.П.

[1]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина Минздрава России», Екатеринбург, e-mail: berolga73@rambler.ru;

[2]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Минздрава России», Екатеринбург

Статья посвящена анализу современной литературы, посвященной изучению проблемы формирования остеохондроза позвоночника. Приведены общие статистические данные, позволяющие оценить данное заболевание как наиболее значимое среди другой патологии опорно-двигательной системы. Особое внимание в работе уделяется вопросам воспалительных реакций, роли ишемического фактора в поддержании стойких радикулопатий и значению вегетативного компонента в патогенезе неврологических осложнений. Известно, что даже при наличии широкого спектра средств медикаментозной и физиотерапии, сохранительного режима и ортезирования, применения климатических факторов, остеохондроз является заболеванием с высоким риском рецидива или неудовлетворительного результата лечения. Путь к решению проблемы лечения остеохондроза лежит в дифференцированном подходе к выбору тактики с учетом патогенетических аспектов, данных комплексного обследования пациента и оценки патологических изменений с выделением ведущей причины болевого синдрома или неврологического дефицита.

Ключевые слова: остеохондроз, люмбалгия, неврологические проявления

ASPECTS OF VERTEBROGENIC PAIN SYNDROME IN OSTEOCHONDROSIS

[1]Berdyugin K.A., [2]Safonova G.D., [1]Kudryavtseva I.P.

[1]Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Yekaterinburg, e-mail: berolga73@rambler.ru;

[2]Ural Research Institute of Dermatology, Venerology and Immunopathology, Yekaterinburg

The paper is concerned with analyzes of recent literature on the problems of osteochondrosis genesis. The common statistical data allowing evaluating the disease as the most significant among other pathologies of the locomotor system are presented. Special attention is paid to the inflammatory reactions, ischemic factor in maintaining persistent radiculopathy and significance autonomic component in the pathogenesis of neurological complications. It is known that even in the presence of a wide range of medical and physiotherapy facilities, preservative treatment and orthotics, as well as the use of climatic factors, osteochondrosis is a disease with a high risk of recurrence or poor treatment outcome. The way to solve the problem of osteochondrosis treatment is in the differentiated approach to the tactics choice which bases on pathogenetic aspects, comprehensive survey of patient data and evaluation of pathological changes emphasizing the leading causes of pain or neurological deficit.

Keywords: osteochondrosis, lumbalgia, neurological manifestations

Боль в пояснице (люмбалгия) и боль в пояснице с иррадиацией в одну или обе ноги (люмбоишалгия) являются второй по частоте причиной обращения больных к врачу после острых респираторных заболеваний [37]. По результатам изучения эпидемиологии болевых синдромов у взрослого населения России распространенность хронической боли в спине составляет 42,4% – 56,7% [17, 28], а ежегодная заболеваемость – 5%. Боли в спине чаще беспокоят людей наиболее активной социальной группы в возрасте 30–50 лет [2].

В подавляющем большинстве случаев боль возникает в результате вертебральных мышечно-связочных повреждений и дегенеративного процесса в межпозвонковых дисках и суставах, а также при грыжах дисков или поясничном люмбальном стенозе (ЛС) [1]. Неврологические проявления остеохондроза позвоночника, по данным разных авторов, составляют от 40 до 80% всех заболеваний периферической нервной системы и являются причиной 70% случаев временной нетрудоспособности [12].

Одной из наиболее значимых проблем остеохондроза являются стенозы позвоночного канала (СПК), которые становятся одной из частых причин вертеброгенного болевого синдрома, вызывающего временную, а в некоторых случаях и стойкую, утрату трудоспособности [15, 16]. Стеноз диагностируют, по данным различных авторов, у 5–65,2% больных с длительно существующими дегенеративными процессами в поясничном отделе позвоночника [4]. Среди больных, оперированных по поводу пояснично-крестцового радикулита, т. н. «узкий позвоночный канал» отмечен в 0,55–8,3% случаев [8, 19], а его сочетание с грыжами дисков отмечено у 5,7–35% пациентов [21, 33]. Частота положительных исходов после хирургического вмешательства по поводу стенозов поясничного отдела позвоночного канала находится в широких

пределах и составляет, по данным разных авторов, 64–85 % [27, 30, 31]. В ряде случаев после общепринятых декомпрессивных ламинэктомий может развиваться синдром «неудачно оперированного позвоночника» [29, 32, 34, 35]. Разнообразие патогенетических и анатомических типов позвоночного стеноза диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению этой патологии. Такой подход должен основываться, кроме всего прочего, на принципах клинико-морфологического соответствия и минимальной хирургической достаточности [6].

Результаты исследования и их обсуждение

С современных позиций остеохондроз следует рассматривать как дегенеративно-дистрофическое поражение пульпозных ядер межпозвонковых дисков, сопровождающееся их деформацией, уменьшением высоты, расслоением, утратой амортизационных функций и постепенным разрушением. Как следствие остеохондроза позвоночника у больных могут развиваться различные неврологические нарушения, т.е. клинические синдромы, патологически обусловленные рефлекторными, компрессионными, миоадаптивными факторами и проявляющиеся нарушениями чувствительности, движений, а также вегетативно-трофическими, сосудистыми нарушениями, болевым синдромом [20].

Несмотря на обилие литературы по данному вопросу, отмечается, что недостаточно изучены механизмы патогенеза остеохондроза, особенно вопросы иммунологии, воспалительных реакций, роли ишемического фактора в поддержании стойких радикулопатий и значения вегетативного компонента в патогенезе неврологических осложнений. Путь к решению проблемы лечения остеохондроза лежит в дифференцированном подходе к выбору тактики с учетом патогенетических аспектов, данных комплексного обследования пациента и оценки патологических изменений с выделением ведущей причины болевого синдрома или неврологического дефицита [23].

Рефлекторные болевые синдромы возникают в результате раздражения окончаний возвратных спинальных нервов при поражениях позвоночника и межпозвонковых дисков. Патологические импульсы, поступающие по заднему корешку в задний рог спинного мозга, переключаются на передние рога и вызывают рефлекторные напряжения иннервируемых мышц, обусловливая вегетативные, рефлекторные мышечно-тонические синдромы, а также нейродистрофические нарушения в маловаскуляризованных тканях (сухожилия и связки в местах их прикрепления к костным выступам). Синдром люмбоишиалгии, или ишиорадикулита обусловлен тем, что из позвоночных двигательных сегментов (ПДС) на поясничном уровне наиболее уязвимы нижние, на которые приходится особенно большая нагрузка, и потому в патологический процесс чаще других вовлекаются корешки и спинальные нервы L2–S1. При пояснично-крестцовом радикулите, ишиорадикулите патологические влияния на нервные корешки и спинномозговые нервы могут обусловить не только их раздражение, но и нарушение проводимости нервных импульсов по составляющим их нервным волокнам. Это проявляется снижением силы мышц, иннервируемых пораженным спинальным нервом, подавлением сухожильных (миотатических) рефлексов в связи с нарушением их рефлекторной дуги. Наряду с двигательными расстройствами, в соответствующих дерматомах возможны парестезии, гипалгезия, иногда с элементами гиперпатии, анестезия, а иногда и нарушения трофики денервированных тканей [12].

Длительная болевая стимуляция, сопровождающая вертеброгенные хронические боли, приводит к поломке естественных антиноцицептивных систем организма [3, 36]. Серотонин играет ключевую роль в процессах регуляции болевой чувствительности в центральной нервной системе. Снижение его содержания приводит к ослаблению анальгетического эффекта, понижению болевых порогов, большей частоте развития болевых синдромов. Серотонинергическая модуляция охватывает нисходящие ингибирующие и активирующие проводящие пути, влияя как на ноцицептивную, так и на антиноцицептивную системы [9, 10].

Трофическая функция нервной системы осуществляется сочетанным взаимосвязанным воздействием афферентных и эфферентных звеньев системы. Генез нейродистрофии обусловлен реакцией всех компонентов иннервации, при этом, как правило, имеет место суммарное влияние ряда факторов. Особенно широкая их совокупность характерна для афферентной денервации на фоне вторичного изменения интенсивности и неадекватности импульсации и продукции нейросекреторных веществ соматическими и вегетативными проводниками. При эфферентной денервации особенно значим фактор выпадения медиаторной функции нервных проводников с последующим включением реакции и афферентных приборов. Условно рецепторный аппарат следует рассматривать как «начало», ибо система регуляции метаболических процессов является замкнутой. При возникновении трофических нарушений, связанных только с изменением содер-

жания медиаторов в составе вегетативных волокон и окружающих их тканях, процесс тем не менее постоянно осложняется возникающей реакцией многочисленных терминалей свободных рецепторных окончаний [11].

Нейродистрофические синдромы (НДС) – клиническое выражение нейротрофических расстройств, т.е. нейрогенных патологических изменений клеток и тканей вследствие нарушений доставки, утилизации питательных веществ и удаления продуктов обмена. Для развития НДС необходимо формирование патологической системы, охватывающей периферические ткани, а также сегментарный и надсегментарный отделы нервной системы с обязательным участием вегетативных структур. Основой формирования НДС служит дисфункция тонких, в т.ч. периваскулярных нервных волокон. Существенными патологическими эффектами вовлечения симпатической иннервации в формирование НДС могут служить вегето-сосудистые проявления, симпатическая поддержка боли, двигательных расстройств (прежде всего рефлекторных парезов мышц), хронической дистрофии тканей, нейрогенного воспаления [7].

Установлено, что ишемические и денервационные изменения гистохимического профиля скелетных мышц характеризуются общностью изменений, различаясь степенью выраженности исследуемых признаков. В условиях ишемии изменения затрагивают в основном сосудистую сеть мышцы: уменьшается диаметр сосудов и активность щелочной фосфатазы (ЩФ) эндотелиоцитов. Одновременно снижается и активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), уменьшается доля мышечных волокон с высокой активностью СДГ. Уменьшается содержание нейромышечных синапсов (НМС) со сложной конструкцией – холинэстеразопозитивной зоны (ХЭ). После денервации мышц изменения в основном затрагивали НМС: снижалась активность ХЭ, уменьшалась доля НМС со сложной конструкцией ферментоактивной зоны. Активность СДГ после денервации уменьшалась в меньшей степени, чем при ишемии. Изменения сосудов, в основном, проявлялись увеличением их диаметра, а также некоторым снижением активности ЩФ эндотелия [5].

К настоящему времени из всех структур нейромышечного синапса (НМС) нервный компонент является наиболее изученным. Изучение окончания нервного волокна лежит в обоснованности связи конструкции НМС скелетной мышцы с эволюционным развитием активной части аппарата движения, с морфофункциональными свойствами мышечного волокна и дефенитивным типом энергетического обеспечения его сокращения [14]. Менее изученной остается специализированная область мышечного волокна, где определяются рецепторы ацетилхолина и активность различных ферментов – истинной и ложной ацетилхолинэстераз, неспецифических ацетилэстераз, локализация которых на постсинаптической мембране, синаптических складках и в синаптической щели обеспечивает гидролиз квантов ацетилхолина с последующей деполяризацией постсинаптической мембраны и поддержанием метаболизма саркоплазмы [25].

Использование метода выявления ацетилхолинэстеразы (АХЭ), позволило описать особенности ферментоактивных зон (ФАЗ) НМС в скелетных мышцах, закономерности преобразования АХЭ-позитивной зоны НМС в условиях нормы и функционального эксперимента, в условиях дефицита симпатической иннервации, хирургической денервации органов и регенерации нерва [13, 18, 22, 24].

Полученные данные этих многочисленных исследований позволили сделать вывод, что тип мышечных волокон, определяемый по метаболическому профилю, не является единственным фактором, обусловливающим особенности иннервационного аппарата мышц [26], происхождения мышцы, принадлежности ее к конкретной области, а также особенностей ее функции. Это позволило предположить, что каждая мышца в дефинитивном состоянии имеет свою характеристику НМС, перейти от частных характеристик иннервационного аппарата конкретной мышцы к обобщающим закономерностям взаимоотношений в системе «двигательное окончание – мышечное волокно». Автор считает, что не существует в организме мышцы медленной окислительной, быстрой гликолитичесой и т.д. – есть конкретная мышца определенного источника развития, располагающаяся в определенной области, имеющая определенную функцию, связь с определенной группой мотонейронов и имеющая свою гистоэнзимо-биохимическую характеристику волокон, совокупность которых неоднородна по диаметру, выраженности АТФазной активности, по активности ферментов сукцинатоксидазной системы, по ферментам анаэробного окисления, содержанию липидов и т.д. Совокупность этих факторов предположительно определяет формирование характеристик иннервационного аппарата каждой мышцы [25].

Заключение

Таким образом, обзор доступной нам литературы позволяет заключить, что изучение проблем формирования остеохондроза является отнюдь не завершенной

проблемой, и именно поэтому в его лечении имеется ряд трудностей. Путь к решению вопроса лежит в дифференцированном подходе к выбору тактики с учетом патогенетических аспектов, данных комплексного обследования пациента и оценки патологических изменений с выделением ведущей причины болевого синдрома или неврологического дефицита. Одной из актуальных задач при этом является исследование преобразований, развивающихся в паравертебральных мышцах на границе «нерв–мышечное волокно», дегенеративных и репаративных процессов, эквивалентов компенсации и декомпенсации.

Список литературы

1. Богданов Ш.Э., Иваничев Г.А. Поясничный люмбальный стеноз: патогенез, клиника, МРТ–характеристика, диагностика и лечение // Казанский мед.журн. – 2009. – Т. 90, №4. – С.585–589.

2. Болевые синдромы в неврологической практике / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, А.Б. Данилов и др. – М.: МЕДпресс–информ, 2001. – 368 с.

3. Борисова Л.И. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов // Пермский медицинский журнал.– 2011. – №6. – С. 5–10.

4. Зозуля Ю.А., Педаченко Е.Г., Слынько Е.И. Хирургические вмешательства при стенозе поясничного отдела позвоночника. Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично–крестцовых болевых синдромов. – К.: УИПК «ЕксОб», 2006. – С.213–236.

5. Журавлев А.Д., Першаков Д.Р. Гистохимические изменения скелетных мышц после ишемии и денервации. Материалы докладов XI конгресса ассоциации морфологов // Морфология. – 2012. – Т.141, № 3. – С.59.

6. Крутько А.В. Декомпрессивная ламинопластика в лечении дегенеративного стеноза позвоночного канала: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. – 23 с.

7. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. – М. Медицина, 1997. – 352 с.

8. Кузнецов В.Ф. Стеноз позвоночного канала // Мед. новости. – 1997. – № 5. – С.22–29.

9. Кукушкин М.Л, Хитров Н.К. Общая патология боли. – М.: Медицина, 2004. – 144 с.

10. Кукушкин М.Л. Невропатическая боль у пациентов с хроническими болями в спине // Боль. – 2008. – № 3. – С. 46–51.

11. Волкова О.В. Нейродистрофический процесс (морфологические аспекты). – М.: «Медицина», 1978. – 256 с.

12. Никифоров А.С., Авакян Г.Н., Мендель О.И. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. Медпрактика. – М., 2011. – 256 с.

13. Николаев Г.Н. Патоморфология и энзимопатология нервно-мышечных синапсов: автореф. дис. … д–ра мед. наук. – М., 1978. – 22 с.

14. Огнетов С.Ю. Возрастная морфология нейромышечных синапсов скелетных мышц, производных висцеральных дуг и вентральных миотомов: автореф. дис…. канд. мед. наук. – Ярославль, 2000. – 22 с.

15. Омельченко А.В. Стенозы поясничного отдела позвоночного канала: типы клинического течения, результаты хирургического лечения: автореф. дис. … канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 24 с.

16. Орлов Ю.А., Косинов А.Е., Ткач А.И. Болевой синдром при стенозе поясничного отдела позвоночного канала // Вопр. нейрохирургии. – М., 1987. – № 2. – С.60–63.

17. Педаченко Е.Г., Кущаев С.В. Эндоскопическая спинальная нейрохирургия. – Киев: А.Л.Д., РИМАНИ, 2000. – 216 с.

18. Сабельников Н.Е. Возрастные изменения нейромышечных синапсов мышц предплечья в условиях дефицита симпатической иннервации: автореф. дис…. канд. мед. наук. – Ярославль, 2000. – 24 с.

19. Смирнов А.Ю. Клиника, диагностика и хирургическое лечение стеноза позвоночного канала на поясничном уровне: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2001. – 21 с.

20. Смычёк В.Б. Основы реабилитации (курс лекций). – Минск., 2000. – 132 с.

21. Топтыгин С.В., Аносов Н.А. Спиральная компьютерная томография в диагностике дегенеративно-дистрофических поражений поясничного отдела позвоночника, проявляющихся хронической болью // Нейрохирургия. – 2002. – № 2. – С. 23–29.

22. Филимонов В.И. Закономерности постнатальной дифференцировки ХЭ-позитивной зоны нейромышечного синапса и ее преобразования после хирургической денервации и шва нерва: автореф. дис…. д–ра мед. наук. – Ярославль, 1992. – 34 с.

23. Швец В.В. Поясничный остеохондроз. Некоторые аспекты патогенеза, хирургическое лечение: автореф. дис. …д-ра мед. наук. – М., 2008. – 39 с.

24. Шилкин В.В. Энзимохимические типы нейромышечного синапса в скелетных мышцах различных животных // Нейромышечный синапс: органная характеристика, возрастные преобразования. – Ижевск: Изд-во Удмурдск. гос. ун–та, 2002. – С. 29–50.

25. Шилкин В.М., Чучков Н.Е., Сабельников В.В. Гистоэнзимохимическая характеристика нейромышечного синапса скелетных мышц // Морфология. – 2004. – Т. 125, №3. – С. 19–23.

26. Шилкин В.В., Филимонов В.И. Зависят ли размеры и форма нейромышечного синапса от диаметра мышечного волокна // Рос. морфологические ведомости. – 1996. – № 2 (5). – С. 135–139.

27. Штульман Д.Р. Перемежающаяся хромота при врожденном стенозе позвоночного канала / Д.Р. Штульман, Е.В. Макарова, Г.И. Фрих–Хар [и др.] // Сов. медицина. – 1974. – № 8. – С.10–13.

28. Шор Ю.М. Болевой синдром у пациента с компрессионной радикулопатией // Невропатическая боль: клинические наблюдения. – М.: Издательство РАМН, 2009. – С. 252–260.

29. Deen H.G. Analysis of early failures after decompressive laminectomy for spinal stenosis / H.G. Deen, R.S. Zimmerman, M.K. Lyons [et al.] // Mayo. Clin. Proc. – 1995. – Vol. 70, № 1. – P. 33–36.

30. Fast A., Robin G.A., Floman Y. Surgical treatment of lumbar spinal stenosis in the elderly // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1985. –Vol. 66. – P. 149–151.

31. Ganz J.C. Lumbar spinal stenosis: postoperative results in terms of preoperative posture–related pain // J. Neurosurg. – 1990. – Vol. 72. – P. 71–74.

32. Hall S. Lumbar spinal stenosis: clinical features, diagnostic procedures, and results of surgical treatment in 68 patients / S. Hall, J.D. Bartleson, B.M. Onofrio [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1985. – Vol. 103, № 2. – P. 271–275.

33. Lange M. Surgical treatment and results in patients suffering from lumbar spinal stenoses / M. Lange, Ch. Hamburger, E.Waidhauser [et al.] // Neurosurg. Review. – 1993. – Vol.16, № 1. – P. 27–33.

34. Lewis P.J. Long–term prospective study of lumbosacral discectomy / P.J. Lewis, B.F.A. Weir, R.W. Broad [et al.] // J. Neurosurg. – 1987. – Vol. 67, № 1. – P. 49–53.

35. Macher C.O., Henderson F.S. Lateral exit–zone stenosis and lumbar radiculopathy // J. Neurosurg. – Spine 1. – 1999. – Vol. 90, № 1. – P. 52–58.

36. Steward O. Functional neuroscience. – NY etc.: Springer, cop., 2000. – P. 54–91.

37. Weinstein P.R. Diagnosis and Management of lumbar spine stenosis // Clin. Neurosurg. – 1983. – Vol. 30. – P. 677–697.

References

1. Bogdanov S.E., Ivanichev G.A. Poyasnichnii lumbalnii stenos: patogenes, klinika, MRT–charakteristika, diagnostika I lechenie // Kazanskii med. jurnal. 2009. T.90, no. 4. pp. 585–589.

2. Bolevie sindromi v nevrologicheskoi praktike / A.M. Vein, T.G. Voznesenskaya, A.B. Danilov i dr. – M.: MEDpress–inform, 2001. 368 p.

3. Borisova L.I. Mesto serotoninergicheskoi sistemy v patogenese chronicheskich bolevich sindromov // Permskii medicinskii gurnal.2011. no. 6. pp. 5–10.

4. Zozula J.A., Pedachenko E.G., Slinko E.I. Chirurgicheskoe vmeshatelstvo pri stenose poyasnicshnogo otdela posvonochnika. Chirurgicheskoe lechenie neirokompressionnich poyasnicshno–krestcovich bolevich sindromov. – K.: УIPK «EksOb», 2006. pp. 213–236.

5. Juravlev A.D., Pershakov D.R. Gistochimicheskie ismenenia skeletnich misch posle ishemii I denervacii. Materialy dokladov XI kongressa associacii morfologov // Morfologia. – 2012. T.141, no. 3. 59 p.

6. Crutko A.V. Decompressivnaia laminoplastika v lechenii degenerativnogo stenosa posvonochnogo kanala: avtoref. dis. kand. med. nauk. Novosibirsk, 2006. 23 p.

7. Krizizanovskii G.N. Obschaia patofiziologia nervnoi sistemi: Rukovodstvo. M. Medicina, 1997. 352 p.

8. Kuznechov V.F. Stenos posvonochnogo kanala // Med. novosti. 1997. no. 5. pp. 22–29.

9. Kukuskin M.L., Chitrov N.K. Obschaya patologia boli. – M.: Medicina, 2004. 144 p.

10. Kukuskin M.L. Nevrologicheskaya bol u pacientov s chronicheskimi boliami v spine // Bol. 2008. no. 3. pp. 46–51.

11. Volkova O.V. Neirodistroficheskii process (мorfologicheskie aspekty). – M.: «Medicina», 1978. 256 p.

12. Nikiforov A.S., Avakian G.N., Mendel O.I. Nevrologicheskie oslognenia osteochondroza pozvonochnika. Medpraktika. – M., 2011. 256 p.

13. Nikolaev G.N. Patomorfologia I enzimopatologia nervno–mishechnich sinapsov: avtoref. dis. dr–a. med. nauk. – M., 1978. 2 p.

14. Ognetov S.U. Vosrastnaya morfologia neiromishechnich sinapsov skkeletnich muchc, proizvodnich visceralnich dug I ventralnich miotomov: avtoref. dis. kand. med. nauk. – Jaroslavl, 2000. – 22 p.

15. Omelchenko A.V. Stenosi poyasnicshnogo otdela posvonochnogo kanala: etapy clinicheskogo techenia, rezultaty chirurgicheskogo lechenia: avtoref. dis. kand. med. nauk. – SPb., 2003. – 24 p.

16. Orlov J.A., Kosinov A.E., Tkach A.I. Bolevoi sindrom pri stenoze poyasnicshnogo otdela posvonochnogo kanala // Vopr. neirochirurgii. – M., 1987. – no. 2. – pp. 60–63.

17. Pedachenko E.G., Kushaev S.V. Endoskopicheskaya spinalnaya neirochirurgia. – Kiev: A.L.D., RIMANI, 2000. – 216 p.

18. Sabelnikov N.E. Vosrastnie izmenenia neiromishechnich sinapsov muchc predplecia v usloviach deficit simpaticeskoi innervacii: avtoref. dis. kand. med. nauk. – Jaroslavl, 2000. – 24 p.

19. Smirnov A.J. Klinika, diagnostika I clinicheskoe lechenie stenoze posvonochnogo kanala na poyasnicshnom urovne: avtoref. dis. kand. med. nauk. M., 2001. 21 p.

20. Smichek V.B. Osnovy reabilitalogii (kurs lekcii). – Minsk., 2000. 132 p.

21. Toptyugin S.V., Anosov N.A. Spiralnaya computernaya tomografia v diagnostike degenerativno–distrophiceskich poragenii poyasnicshnogo otdela posvonochnika, proyavliaushiesia chronicheskoi boliu // Neirochirurgia. 2002. no. 2. pp. 23–29.

22. Filimov V.I. Zakonomernosti postnatalnoi differencirovki XE–positivnoi zoni neiromishechnogo sinapsa I ee preobrazovania posle clinicheskoi denervacii I shva nerva: dis. d–ra med. nauk. – Jaroslavl, 1992. 34 p.

23. Shvec V.V. Poyasnicshnyi osteochondros. Nekotorye aspecty patogenesa, chirurgiceskoe lechenie: dis. d–ra med. nauk.– M., 2008. 39 p.

24. Shilkin V.V. Enzimohimicheskie typi neiromishechnogo sinapsa v skeletnich mischach razlichich givotnich // Neiromishechnii sinaps: organnaya characteristika, vozrastnye preobrasovania. – Igevsk: Izd–vo Udmurtsk. gos. un–ta, 2002. pp. 29–50.

25. Shilkin V.M., Chuckov N.E., Sabelnikov V.V. Gistoenzimohimicheskaya charakteristika neiromishechnogo sinapsa skeletnich misc // Morfologia. 2004. T.125, no. 3. pp. 19–23.

26. Shilkin V.V., Filimov V.I. Zavisiat li razmeri I forma neiromishechnogo sinapsa ot diametra mishechnogo volokna // Ros. Morfologiceskie vedomosti. 1996. no. 2 (5). pp. 135–139.

27. Stylman D.R. Peremegaushayuasia chromota pri vrogdrnnom stenose posvonochnogo kanala / D.R. Stylman, E.V. Makarova, G.I.Frih–Xar [I dr.] // Sov. medicina. 1974. no. 8. pp. 10–13.

28. Shor J.M. Bolevoi syndrome u pacienta s kompressionnoi radiculopatiei // Nevropaticeskaya bol: kliniceskie nabludenia. – M.: Izdatelstvo RAMN, 2009. pp. 252–260.

29. Deen H.G. Analysis of early failures after decompressive laminectomy for spinal stenosis / H.G. Deen, R.S. Zimmerman, M.K. Lyons [et al.] // Mayo. Clin. Proc. 1995. Vol.70, no. 1. P.33–36.

30. Fast A., Robin G.A., Floman Y. Surgical treatment of lumbar spinal stenosis in the elderly // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1985. Vol.66. pp. 149–151.

31. Ganz J.C. Lumbar spinal stenosis: postoperative results in terms of preoperative posture–related pain // J. Neurosurg. – 1990. Vol.72. pp. 71–74.

32. Hall S. Lumbar spinal stenosis: clinical features, diagnostic procedures, and results of surgical treatment in 68 patients / S. Hall, J.D. Bartleson, B.M. Onofrio [et al.] // Ann. Intern. Med. 1985. Vol.103, no. 2. pp. 271–275.

33. Lange M. Surgical treatment and results in patients suffering from lumbar spinal stenoses / M. Lange, Ch. Hamburger, E.Waidhauser [et al.] // Neurosurg. Review. – 1993. Vol.16, no. 1. pp. 27–33.

34. Lewis P.J. Long–term prospective study of lumbosacral discectomy / P.J. Lewis, B.F.A. Weir, R.W. Broad [et al.] // J. Neurosurg. 1987. Vol.67, no. 1. pp. 49–53.

35. Macher C.O., Henderson F.S. Lateral exit–zone stenosis and lumbar radiculopathy // J. Neurosurg. Spine 1. 1999. Vol. 90, no. 1. pp. 52–58.

36. Steward O. Functional neuroscience. – NY etc.: Springer, cop., 2000. pp. 54–91.

37. Weinstein P.R. Diagnosis and Management of lumbar spine stenosis // Clin. Neurosurg. 1983. Vol. 30. pp. 677–697.

Рецензенты:

Герасимов А.А., д.м.н., профессор, заведующий 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.

Работа поступила в редакцию 07.08.2014.

УДК 616.33-077.17-072.1-089

ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

[1]Машкин А.М., [2]Шаназаров Н.А., [3]Сагандыков Ж.К.

[1]ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Тюмень, e-mail: amm.med@mail.ru;

[2]АО «Республиканский научный Центр неотложной медицинской помощи», Астана, e-mail: nasrulla@inbox.ru;

[3]АО «Республиканский диагностический центр», Астана, e-mail: zhanalik-1968@mail.ru

Проведен анализ современных методов лучевой диагностики, применяемых для выявления рака желудка и метастазов. В последние годы наблюдается инновационное развитие всех технологий лучевой диагностики. Если раньше действовал принцип последовательного перехода от простого метода исследования к сложному, то в последние годы выбирают наиболее результативный, в том числе дорогостоящий метод, или сочетание методов для получения максимально быстрого и эффективного результата. Наиболее информативными, эффективными и современными методами диагностики органов пищеварения во всем мире в настоящее время считаются компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и сочетание методов. Вместе с тем, наиболее актуальными в борьбе с раком желудка являются скрининговые программы по выявлению заболеваний на ранней стадии до развития классической картины болезни в связи с тем, что сегодня ни один из практических методов клинического и инструментального обследования однозначно определить раннее раковое поражение желудка не может.

Ключевые слова: рак желудка, методы лучевой диагностики, скрининг

MODERN POSSIBILITIES OF RADIATION DIAGNOSTICS OF GASTRIC CANCER

[1]Mashkin A.M., [2]Shanazarov N.A., [3]Sagandykov J.K.

[1]«Tumen state medical academy» Russan Ministry of health, Tumen, e-mail: amm.med@mail.ru;

[2]JSC «Republican Research Center for Emergency Care» Republic of Kazakhstan, Astana, e-mail: nasrulla@inbox.ru;

[3]JSC «Republican diagnostic center», Astana, e-mail: zhanalik-1968@mail.ru

The analysis of modern methods of beam diagnostics used to detect gastric cancer and metastases. Recent years have seen the development of innovative technologies of beam diagnostics, if earlier acted principle consistent transition from simple to complex research method, in recent years, choosing the most effective, including costly method or combination of methods to achieve the best and fastest results. Most informative, efficient and with temporary methods of diagnosis of the digestive system in the world are now considered computer then tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) and a combination of methods. However, the most relevant in the fight against stomach cancer screening programs is to detect diseases at an early stage before the development of the classical picture of the disease due to the fact that today none of the practices of clinical and instrumental examination uniquely identify early cancerous lesions of the stomach can not.

Keywords: gastric cancer, radiological techniques, screening

Сегодня общепризнано, что только массовая профилактика и ранняя диагностика рака желудка (РЖ) может разрешить проблему успешной борьбы с этим заболеванием [19], но в настоящее время нет эффективного и экономически корректного метода диагностики, который мог бы быть использован для массовых обследований на предмет выявления предрака и рака желудка [15, 14]. Наилучших успехов в выявлении РЖ на ранних стадиях достигла Япония благодаря массовому скринингу населения и принятым национальным программам по борьбе с раком [48]: до 60% случаев диагностируется на стадиях раннего рака, высока выявляемость и пограничных изменений [22, 44, 39], тогда как в Европе, США и других странах выявляемость РЖ на ранних стадиях составляет не более 20% [48]. Однако во всем мире, кроме Японии и Кореи, не существует реально работающих программ скрининга по РЖ [31, 42, 33, 41].

В России при высоком уровне заболеваемости РЖ только в 5–10% рак выявляется на ранних стадиях [3, 22, 4], что обусловлено, среди прочих факторов, и отставанием в современной диагностике предраковых заболеваний органов пищеварения [2, 29], 80% больных обращаются за медицинской помощью уже при III-IV стадии опухолевого процесса, тогда как известно, что стойкое излечение возможно только на начальных стадиях процесса, когда практически отсутствуют клинические проявления заболевания [1].

Обычно в странах с высокой заболеваемостью раком желудка, таких как Корея и Япония, практикуется скрининг всего населения, включающий методы рентген-флюорографии или эндоскопии [33]. Наиболее старая модель скрининга (рентген-флюорография) уже десятилетиями

успешно работает в Японии и доказала свою эффективность [31].

В настоящее время ни один из практических методов клинического и инструментального обследований сам по себе не позволяет однозначно решить вопросы раннего выявления рака, поэтому важно использование различных комбинаций методов [5, 11]. В последние годы наблюдается инновационное развитие всех технологий лучевой диагностики, если раньше действовал принцип последовательного перехода от простого метода исследования к сложному, то в последние годы выбирают наиболее результативный, в том числе дорогостоящий метод, или сочетание методов для получения максимально быстрого и эффективного результата [12].

Относительно простым и недорогим методом исследования желудка является рентгеноскопия. Чувствительность определения раннего РЖ составляет 60–75%, специфичность достигает 95%. При рентгеноскопии желудка с двойным контрастированием чувствительность выявления малигнизации повышается до 90–95% [49]. Особое место в диагностике рака желудка занимает прогрессивно развивающееся ультразвуковое исследование, которое благодаря своей экономичности, безвредности, возможности одновременного исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства стало одним из методов первичного обследования больных [16, 10].

Рутинное абдоминальное ультразвуковое исследование используется в основном для выявления отдаленных метастазов из-за недостаточной точности и достоверности определения глубины инвазии и размера первичной опухоли [24, 43, 44]. Точность определения глубины инвазии при раннем РЖ не превышает 66% [35]. Чувствительность и специфичность обнаружения метастатического поражения лимфоузлов составляет 12–80% и 56–100% соответственно [38]. Однако диагностические возможности метода расширились с появлением трехмерной эхографии (3D-режим) [13, 18], результаты комплексной эхографии желудка в целом становятся более значимыми, чем данные, полученные при фиброгастроскопии и компьютерной томографии [20].

Известно, что рутинным рентгенологическим методом ранний РЖ «пропускается» почти в 25% случаев [22, 9]. Поэтому дополнительным методом диагностики предшествующих поражений слизистой оболочки желудка после предварительно проведенных рентгенологического и эндоскопического методов может быть рентгеновская компьютерная томография (КТ) [9, 4, 21]. Чувствительность и специфичность КТ в выявлении раннего РЖ составляет соответственно 36–69% и 83–92%, точность – 20–56%. Поражение лимфоузлов точно диагностируется в 48–70% случаев, глубина инвазии – в 43–66% [28, 37, 46]. Современные спиральные многосрезовые компьютерные томографы (MDCT) позволяют выполнять трехмерную пространственную реконструкцию изображения и осуществлять виртуальную гастроскопию (virtualgastroscopy), чувствительность которой при выявлении раннего РЖ достигает 78–84% [37], точность определения глубины инвазии опухоли в стенку желудка составляет 89%, наличия метастатического поражения лимфоузлов – 78% [28, 46].

Магнитно-резонансная томография (МРТ), также как и КТ, в основном используется для определения отдаленных метастазов и стадирования рака желудка на поздних стадиях. Чувствительность и специфичность выявления метастазов в лимфоузлы составляет 54–85% и 50–100% соответственно [38]. Точность в определении глубины инвазии опухоли не превышает 82%. Кроме того, практически отсутствует информация о МРТ полых органов пищеварения, не изучены достоинства метода в диагностике рака желудка, особенно его ранних стадий [10]. Предварительные результаты использования МРТ в диагностике рака желудка у пациентов с эндоскопически установленным диагнозом показали наибольшую значимость метода в уточнении локализации процесса по отделам желудка, толщины и изменения МР-сигнала от инфильтрированной желудочной стенки [5, 23].

Позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ) основана на регистрации распределения в организме радиофармпрепаратов (РФП), меченных позитрон-излучающими радионуклидами. Наиболее распространенным РФП является 18F-2-дезокси-2-флюоро-D-глюкоза (ФДГ) [26]. Для повышения чувствительности метода ведутся разработки по созданию РФП с высокой тканеспецифичностью и туморотропностью. В настоящее время с помощью ПЭТ может быть выявлено лишь около 26% больных с ранним РЖ [40]. В большей степени ПЭТ помогает определить агрессивность течения рака желудка, наличие отдаленных метастазов и ответ на проводимую противоопухолевую терапию. Сегодня наиболее диагностически значима ПЭТ для выявления опухолей лимфатической природы и лимфодиссеминированных процессов [17].

В ряде случаев при РЖ прибегают к диагностической лапароскопии. Этим методом

можно оценить вероятность удаления опухоли и ее распространенность по брюшной полости, а также сделать биопсию или взять жидкость для исследования [17]. Кроме того, диагностическая лапароскопия с биопсией позволяют правильно установить и подтвердить гистологически диагноз у 96% больных с диссеминацией рака по брюшной полости и тем самым избежать пробной лапаротомии у 36% больных. У 72% пациентов с установленным диагнозом РЖ лапароскопия помогает правильно оценить состояние регионарных лимфатических узлов [4,21]. Лапароскопия является надежным методом определения резектабельности опухоли с диагностической точностью до 89% [45, 30]. Сочетание КТ и лапароскопии позволяет обнаружить подавляющее большинство опухолей еще до хирургического вмешательства, при этом лапароскопия должна оставаться неотъемлемой частью диагностики для всех пациентов с раком желудка [25, 27].

Таким образом, в настоящее время рентгенологический метод с помощью контрастного исследования желудочно-кишечного тракта не потерял своей актуальности. Как правило, рентгенологическое исследование сочетается с эндоскопией желудка, ультразвуковым исследованием органов брюшной полости, применением методов виртуальной и конвенциональной эндоскопии [32, 34]. Эта сочетанная методика дает возможность выявлять наряду с эндофитными опухолями образования, имеющие интрамуральный и/или экзофитный характер распространенности [17]. Однако наиболее информативными, эффективными и современными методами диагностики органов пищеварения во всем мире в настоящее время считаются компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и сочетание методов [47, 36].

Вместе с тем, наиболее актуальными в борьбе с раком желудка являются скрининговые программы по выявлению заболеваний на ранней стадии до развития классической картины болезни [6]. На сегодняшний день ни один из практических методов клинического и инструментального обследования однозначно определить раннее раковое поражение желудка не может. Поэтому для получения эффективного конечного результата необходима программа организации диагностических исследований с применением наиболее результативных технологий (или их различных сочетаний) с включением лабораторных неинвазивных тестов по ранней диагностике рака желудка [25, 26], а также современных методов своевременной адекватной и всеобъемлющей инструментальной диагностики онкологических процессов, таких как современные цифровые видеоэндоскопические комплексы с применением методов «электронной хромоскопии», флюоресценции, эндоУЗИ, конфокальной и конвенциональной эндоскопии [8].

Список литературы

1. Августинович А.В. Особенности лимфогенного метастазирования и выбор оптимального объёма лимфодиссекции при раке желудка: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Томск, 2009. – 23 с.

2. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов, Т.И. Ушакова // Consilium medicum. – Серия «Современная онкология». – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 141–152.

3. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Изд-во «Триад-Х», 1988. – 496с.

4. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Болезни органов пищеварения: рук-во по гастроэнтерологии для врачей. – СПб.: ДЕАН, 2006. – 656 с.

5. Воропаева Л.А., Диомидова В.Н. Оптимизация протокола магнитно-резонансной томографии в диагностике рака желудка // Казанский мед. журн. – 2010. – Т. 91, № 3. – С. 359–362.

6. Воропаева Л.А. Значение использования онкомаркеров в активном выявлении изъязвленного рака желудка // Вестн. Чувашского университета. – 2010. – № 3. – С. 88–92.

7. Воропаева Л.А. Диагностическая значимость онкомаркеров в активном выявлении изъязвленного рака желудка // Медицинский Альманах. – 2011. – Т. 2, № 15. – С. 48–50.

8. Гастроэнтерология в Израиле. [Электронный ресурс]. www.israelmedic4u.ru.

9. Горшков А.Н. Возможности трансабдоминального ультразвукового исследования и рентгеновской компьютерной томографии в комплексной диагностике раннего рака желудка // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 217–222.

10. Давыдов М.И. Стратегия современной онкохирургии // Мед. визуал. Спец. вып. – М., 2009. – С. 3–7.

11. Диомидова В.Н. Комплексное ультразвуковое исследование с применением трехмерной визуализации в диагностике и оценке распространенности рака желудка (клиническое наблюдение) / В.Н. Диомидова, Л.А. Воропаева, О.В. Валеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 4. – С. 69–74.

12. Долгушин Б.И., Тюрин И.Е. Современное состояние и перспективы развития лучевой диагностики в онкологии // Мед. визуал. Спец. вып. – 2009. – С. 7–10.

13. Медведев М.В. Перспективы развития трехмерной эхографии в России // Sono Ace International. – 2008. – Вып. 18. – С. 4–6.

14. Передерий В.Г. Скрининг, ранняя диагностика и стратегии предупреждения рака желудка / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, А.Ю. Иоффе и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 60–61.

15. Пиманов С.И. Скрининговая ультразвуковая диагностика рака желудка и ободочной кишки / С.И. Пиманов, Е.В. Вергасова, В.А. Костюченко и др. // Сб. материалов V съезда специалистов лучевой диагностики Республики Беларусь «Лучевая диагностика: настоящее и будущее». Под ред. А.Н. Михайлова. – Минск: Изд-во РУМЦ ФВН, 2005. – С. 106–109.

16. Портной Л.М. Новые взгляды на лучевую диагностику рака желудка (медико-семиотические и организационные аспекты) / Л.М. Портной, О.В. Вятчанин, Г.А. Сташук. – М.: Видар, 2004. – 278 с.

17. Ройтберг Г.Е. Современные методы инструментальной диагностики рака желудка / Г.Е. Ройтберг, В.Д. Креймер, С.А. Тарабарин // Вестн. Нац. медико-хир. Центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 119–122.

18. Рязанцев А.А. Применение трехмерной ультразвуковой визуализации в выявлении опухолей дистальных от-

делов желчевыводящих протоков и большого дуоденального сосочка // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – № 5. – С. 23–34.

19. Сельчук В.Ю., Никулин М.П. Рак желудка // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 26. – С. 16–18; 1141–1148.

20. Хи Н.Х. Трехмерное ультразвуковое изображение абдоминальных структур // Sono Ace Ultrasound. – 2002. – Vol. 10. – P. 12–15.

21. Чернеховская Н.Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки / В кн.: Н.Е. Чернеховская, В.Г. Андреев, Д.П. Черепянцев и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 200 с.

22. Черноусов А.Ф. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка. – М: ИздАТ, 2002. – 253 с.

23. Шахов Б.Е. Диагностическая ценность магнитно-резонансной томографии при изъязвлениях желудка / Б.Е. Шахов, Л.А. Воропаева, В.Н. Диомидова // Медицинский Альманах. – 2010. – Т. 3, № 12. – С. 137–141.

24. Bentrem D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer / D. Bentrem, H. Gerdes, L. Tang et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14. – P. 1853–1859.

25. Blackshaw G. Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer / G. Blackshaw, J. Barry, P. Edwards et al. // Gastric Cancer. – 2003. – Vol. 6. – P. 225–229.

26. Blake M.A. Practical Issues in Abdominal PET/CT / M.A. Blake, J. Slattery, D.V. Sahani et al. // Appl. Radiol. – 2005. – Vol. 34, № 11. – P. 8–18.

27. Burbidge S. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer / S. Burbidge, K. Mahady, K. Naik // Clinical Radiology. – 2013. – Vol. 68. – P. 251–255.

28. Chen C.Y. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT – correlation with surgical and histopathologic results / C.Y. Chen, J.S. Hsu, D.C. Wu et al. // Radiology. – 2007. – Vol. 242, № 2. – 472–482.

29. Cheung T.K., Wong B.C. Treatment of Helicobacter pylori and prevention of gastric cancer // J. Dig. Dis. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 8–13.

30. de Graaf G.W. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers / G.W. de Graaf, A.A. Ayantunde, S.L. Parsons et al. // Eur. J. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 33. – P. 988–992.

31. Fukao A. The evolution of screening for gastric cancer in Miyagi prefecture , Japan: A population-based case-control study / A. Fukao, Y. Tsubono, I. Tsuhi et al. // Int. J. Cancer. – 1995. – Vol. 60. – P. 45–48.

32. Furukawa K. Diagnosis of the invasion depth of gastric cancer using MDCT with virtual gastroscopy: comparison with staging with endoscopic ultrasound / K. Furukawa, R. Miyahara, A. Itoh et al. // Am. J. Roentgenol. – 2011. – Vol. 197, № 4. – P. 867–875.

33. Hamashima C. The Japanese guidelines for gastric cancer screening / C. Hamashima, D. Shibuya, H. Yamazaki et al. // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 38. – P. 259–267.

34. Ince A.T. Conventional video-gastroscopes for the recognition of early gastric cancers / A.T. Ince, E. Senateş, O. Bahadir et al. // Hepatogastroenterol. – 2011. – Vol. 58, № 107–108. – P. 1081–1085.

35. Ishigami S. Preoperative assessment of the depth of early gastric cancer invasion by transabdominal ultrasound sonography (TUS): a comparison with endoscopic ultrasound sonography (EUS) / S. Ishigami, H. Yoshinaka, F. Sakamoto et al. // Hepatogastro¬enterol. – 2004. – Vol. 51, № 58. – P. 1202–1205.

36. Kawaguchi T. Clinical evaluation of JCGC and TNM staging on multidetector-row computed tomography in preoperative nodal staging of gastric cancer / T. Kawaguchi, D. Ichikawa, S. Komatsu et al. // Hepatogastroenterol. – 2011. – Vol. 58, № 107-108. – P. 838–841.

37. Kim J.H. Diagnostic performance of virtual gastroscopy using MDCT in early gastric cancer compared with 2D axial CT: focusing on interobserver variation / J.H. Kim, H.W. Eun, J.H. Choi et al. // Am. J. Roentgenol. – 2007. – Vol. 189, № 2. – P 299–305.

38. Kwee R.M., Kwee T.C. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer // Gastric Cancer. – 2009. – Vol. 12. – P. 6–22.

39. Lynch H. Gastric cancer. New genetic developments / H. Lynch, W. Grady, G. Suriano et al. // J. Surg. Oncol. – 2005. – Vol. 3. – P. 116–133.

40. Mukai K. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer / K. Mukai, Y. Ishida, K. Okajima et al. // Gastric Cancer. – 2006. – Vol. 9, № 3. – P. 192–196.

41. National cancer control programs in Korea // J. Korean Med. Sci. – 2007. – Vol. 22 (suppl). – P. 3–4.

42. Nishi M. Chronological changes of characteristics of early gastric cancer and therapy: experience in the Cancer Institute Hospital of Tokyo, 1950-1994 / M. Nishi, S. Ishihara, T. Nakajima et al. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 1995. – Vol. 121. – P. 535–541.

43. Park S.R. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer / S.R. Park, J.S. Lee, C.G. Kim et al. // Cancer. – 2008. – Vol. 112. – P. 2368–2376.

44. Puli S.R. Endoscopic ultrasound: it's accuracy in evaluating mediastinal lymphadenopathy? A meta-analysis and systematic review / S.R. Puli, Batapati Krishna J. Reddy, M.L. Bechtold et al. // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. – P. 3028–3037.

45. Roviello F. Perforated gastric carcinoma: a report of 10 cases and review of the literature / F. Roviello, S. Rossi, D. Marrelli et al. // World J. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 4. – P. 19.

46. Shimizu K. Diagnosis of gastric cancer with MDCT using the water-filling method and multiplanar reconstruction: CT-histologic correlation / K. Shimizu, K. Ito, N. Matsunaga et al. // Am. J. Roentgenol. – 2005. – Vol. 185, № 5. – P. 1152–1158.

47. Sim S.H. The role of PET/CT in detection of gastric cancer recurrence / S.H. Sim, Yu.J. Kim, D-Y. Oh et al. // BMC Cancer. – 2009. – Vol. 9. – P. 73. doi:10.1186/1471-2407-9–73.

48. Takuji G. Incidence in lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a largenumber of cases at two large centers / G.Takuji, A. Yanagisawa, M. Sasako et al. // Gastric Cancer. – 2000. – Vol. 3. – P. 219–225.

49. Tashiro A. Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan / A. Tashiro, M. Sano, K. Kinameri et al. // World. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 30. – P. 4873–4874.

References

1. Avgustinovich A.V. Osobennosti limfogennogo metastazirovanija i vybor optimal'nogo ob#joma limfodissekcii pri rake zheludka: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Tomsk, 2009, 23p.

2. Aksel' E.M., Davydov M.I., Ushakova T.I. *Zlokachestvennye novoobrazovanija zheludochno-kishechnogo trakta: osnovnye statisticheskie pokazateli i tendencii. – Consiliummedicum, Serija «Sovremennaja onkologija»,* 2001, no. 3(4), p. 141-152.

3. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. *Morfologicheskaja diagnostika boleznej zheludka i kishechnika* [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moscow: Publishing House of the «Triad X», 1988, 496 p.

4. Valenkevich L.N., Jahontova O.I. *Bolezni organov pishhevarenija: ruk-vo po gastrojenterologii dlja vrachej* [Digestive diseases: Hands-on gastroenterology physicians]. St. Petersburg: DEAN, 2006, 656 p.

5. Voropaeva L.A., Diomidova V.N. *Optimizacija protokola magnitno-rezonansnoj tomografii v diagnostike raka zheludka - Kazanskij med. Zhurn*, 2010, no.91(3), p. 359-362.

6. Voropaeva L.A. *Znachenie ispol'zovanija onkomarkerov v aktivnom vyjavlenii iz#jazvlennogo raka zheludka – Vestn. Chuvashskogo universiteta,* 2010, no. 3, pp. 88–92.

7. Voropaeva L.A. *Diagnosticheskaja znachimost' onkomarkerov v aktivnom vyjavlenii iz#jazvlennogo raka zheludka – Medicinskij Al'manah*, 2011, no. 2(15), pp. 48–50.

8. *Gastrojenterologija v Izraile.* Available at: http://www.israelmedic4u.ru.

9. Gorshkov A.N. *Vozmozhnosti transabdominal'nogo ul'trazvukovogo issledovanija i rentgenovskoj komp'juternoj tomografii v kompleksnoj diagnostike rannego rakaz heludka – Voprosy onkologii*, 2003, no. 49(2), pp. 217–222.

10. Davydov M.I. *Strategija sovremennoj onkohirurgii – Med.vizual.Spec.vyp*, M., 2009, pp. 3–7.

11. Diomidova V.N., Voropaeva L.A., Valeeva O.V. *Kompleksnoe ul'trazvukovoe issledovanie s primeneniem trehmernoj vizualizacii v diagnostike i ocenke rasprostanennosti raka zheludka (klinicheskoe nabljudenie) – Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika,* 2010, no. 4, pp. 69–74.

12. Dolgushin B.I., Tjurin I.E. *Sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitija luchevoj diagnostiki v onkologii – Med.vizual. Spec.vyp,* 2009, pp. 7–10.

13. Medvedev M.V. *Perspektivy razvitija trehmernojje hografii v Rossii – Sono Ace International*, 2008, Vyp. 18, pp. 4–6.

14. Perederij V.G., Tkach S.M., Ioffe A.Ju. i dr. *Ckrining, rannjaja diagnostika i strategii preduprezhdenija raka zheludka – Ros.zhurn.gastrojenterol., gepatol.ikoloproktol,* 2007, no. 20(1), pp. 60–61.

15. Pimanov C.I., Vergasova E.V., Kostjuchenko V.A. *Sb. materialov V s#ezdaspecialistov luchevoj diagnostiki Respubliki Belarus' «Luchevaja diagnostika: nastojashhee i budushhee» Skriningovaja ul'trazvukovaja diagnostika raka zheludka i obodochnoj kishki* (Screening ultrasound diagnosis of gastric cancer and colon). Minsk: Izd-vo RUMC FVN, 2005, pp. 106–109.

16. Portnoj L.M., Vjatchanin O.V., Stashuk G.A. *Novye vzgljady na luchevuju diagnostiku raka zheludka (mediko-semioticheskie i organizacionnye aspekty)* [New looks for radiation diagnosis of gastric cancer (medical-semiotic and organizational aspects)]. M., Vidar, 2004, 278 p.

17. Rojtberg G.E., Krejmer V.D., Tarabarin S.A. *Sovremennye metody instrumental'noj diagnostiki raka zheludka – Vestn.Nac. mediko-hir.Centraim.N.I.Pirogova*, 2012, no. 7(3), pp. 119–122.

18. Rjazancev A.A. *Primenenie trehmernoj ul'trazvukovoj vizualizacii v vyjavlenii opuholej distal'nyh otdelov zhelchevyvodjashhih protokov i bol'shogo duodenal'nogo sosochka – Ul'trazvu kovajaifunkcional'najadiagnostika*, 2008, no. 5, pp. 23–34.

19. Sel'chuk V.Ju., Nikulin M.P. *Rakz heludka – Rus.med. zhurn*, 2003, no. 11(26), pp. 16–18; 1141–1148.

20. Hi N.H. *Trehmernoe ul'trazvukovoe izobrazhenie abdominal'nyh struktur – SonoAceUltrasound*, 2002, no. 10, pp. 12–15.

21. Chernehovskaja N.E., Andreev V.G., Cherepjancev D.P. *Jendoskopicheskaja diagnostika zabolevanij pishhevoda, zheludka i tonkoj kishki* [Endoscopic diagnosis of diseases of the esophagus, stomach and small intestine]. M.: MEDpress-inform, 2008. 200 p.

22. Chernousov A.F. *Rannij rak i predopuholevye zabolevanija zheludka* [Early cancer and premalignant disease of the stomach]. M: IzdAT, 2002. 253 p.

23. Shahov B.E., Voropaeva L.A., Diomidova V.N. *Diagnosticheskaja cennost' magnitno-nojtomografiipriiz#jazvlenijah zheludka – MedicinskijAl'manah*, 2010, no. 3(12), pp. 137–141.

24. Bentrem D., Gerdes H., Tang L. *Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer – Ann.Surg.Oncol.*, 2007, no. 14, pp. 1853–1859.

25. Blackshaw G., Barry J., Edwards P. *Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer – GastricCancer*, 2003, no. 6, pp. 225–229.

26. Blake M.A., Slattery J., Sahani D.V. *Practical Issuesin Abdominal PET/CT – Appl.Radiol.*, 2005, no. 34(11), pp. 8–18.

27. Burbidge S., Mahady K., Naik K. *The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer – Clinical-Radiology*, 2013, no. 68, pp. 251–255.

28. Chen C.Y., Hsu J.S., Wu D.C. *Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT – correlation with surgical and histopathologic results – Radiology*, 2007, no. 242(2), pp. 472–482.

29. Cheung T.K., Wong B.C. *Treatment of Helicobacter pylori and prevention of gastric cancer – J.Dig.Dis*., 2008, no. 9(1), pp. 8–13.

30. de Graaf G.W., Ayantunde A.A., Parsons S.L. *The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers – Eur.J.Surg.Oncol.*, 2007, no. 33, pp. 988–992.

31. Fukao A., Tsubono Y., Tsuhi I. *The evolution of screening for gastric cancer in Miyagi prefecture, Japan: A population-based case-control study – Int.J.Cancer*, 1995, no. 60, pp. 45–48.

32. Furukawa K., Miyahara R., Itoh A. *Diagnosis of the invasion depth of gastric cancer using MDCT with virtual gastroscopy: comparison with staging with endoscopic ultrasound – Am.J.Roentgenol.*, 2011, no. 197(4). pp. 867–875.

33. Hamashima C., Shibuya D., Yamazaki H. *The Japanese guidelines for gastric cancer screening – Jpn.J.Clin.Oncol.*, 2008, no. 38, pp. 259–267.

34. Ince A.T., Senateş E., Bahadir O. *Conventional videogastroscopes for the recognition of early gastric cancers – Hepatogastroenterol.*, 2011, no. 58(107–108), pp. 1081–1085.

35. Ishigami S., Yoshinaka H., Sakamoto F. *Preoperative assessment of the depth of early gastric cancer invasion by transabdominal ultrasound sonography (TUS): a comparison with endoscopic ultrasound sonography (EUS) – Hepatogastroenterol.*, 2004, no. 51(58), pp. 1202–1205.

36. Kawaguchi T., Ichikawa D., Komatsu S. *Clinical evaluation of JCGC and TNM staging on multidetector-row computed tomography in preoperative nodal staging of gastric cancer – Hepatogastroenterol.*, 2011, no. 58(107-108), pp. 838–841.

37. Kim J.H., Eun H.W., Choi J.H. *Diagnostic performance of virtual gastroscopy using MDCT in early gastric cancer compared with 2D axial CT: focusing on interobserver variation – Am.J.Roentgenol.*, 2007, no. 189(2), p. 299-305.

38. Kwee R.M., Kwee T.C. *Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer – Gastric Cancer*, 2009, no. 12, pp. 6–22.

39. Lynch H., Grady W., Suriano G. *Gastric cancer. New genetic developments – J.Surg.Oncol.*, 2005, no. 3, pp. 116–133.

40. Mukai K., Ishida Y., Okajima K. *Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer – Gastric Cancer*, 2006, no. 9(3), pp. 192–196.

41. *National cancer control programs in Korea – J.Korean Med.Sci.*, 2007, no. 22(suppl), pp. 3–4.

42. Nishi M., Ishihara S., Nakajima T. *Chronological changes of characteristics of early gastric cancer and therapy: experience in the Cancer Institute Hospital of Tokyo,1950-1994 – J. Cancer Res.Clin.Oncol.*, 1995, no. 121, pp. 535–541.

43. Park S.R., Lee J.S., Kim C.G. *Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer – Cancer*, 2008, no. 112, pp. 2368–2376.

44. Puli S.R., Reddy B.K.J., Bechtold M.L. *Endoscopic ultrasound: it's accuracy in evaluating mediastinal lymphadenopathy? Ameta-analysis and systematic review – World J. Gastroenterol.*, 2008, no. 14, pp. 3028–3037.

45. Roviello F., Rossi S., Marrelli D. *Perforated gastric carcinoma: a report of 10 cases and review of the literature – World J.Surg.Oncol.*, 2006, no. 4, 19 p.

46. Shimizu K., Ito K., Matsunaga N. *Diagnosis of gastric cancer with MDCT using the water-filling method and multiplanar reconstruction: CT-histologic correlation – Am.J.Roentgenol.*, 2005, no. 185(5), pp. 1152–1158.

47. Sim S.H., Kim Yu.J., Oh D-Y. *The role of PET/CT in detection of gastric cancer recurrence – BMC Cancer*, 2009, no. 9, p. 73. doi:10.1186/1471-2407-9-73.

48. Takuji G., Yanagisawa A., Sasako M. *Incidence in lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation witha largenumber of cases at two large centers – Gastric Cancer*, 2000, no. 3, pp. 219–225.

49. Tashiro A., Sano M., Kinameri K. *Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan – World. J. Gastroenterol.*, 2006, no. 12(30), pp. 4873–4874.

Рецензенты:

Бородин Н.А., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Тюмень;

Оспанов О.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндохирургии АО «Медицинский университет города Астана», РК, г. Астана.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 616.366-089.87-06:616.361-072.1-089.193.4

ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЯТРОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ И СТРИКТУР ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Токаренко Е.В.

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства Здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, e-mail: e_tokarenko84@mail.ru

Частота повреждений желчных протоков при открытой холецистэктомии, по мнению многих авторов, занимающихся этой проблемой, остается стабильной и составляет высокий процент случаев и не имеет тенденции к снижению. Своевременность диагностики травмы при ятрогенных повреждениях магистральных желчных протоков, играет большое значение в благоприятном исходе этого сложного по своей структуре осложнения. Для первичной диагностики ятрогенной травмы желчевыводящих путей, в первую очередь, отдают предпочтение неинвазивным лучевым методам исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография и др.). Подходы в хирургическом лечении ятрогенной травмы желчных протоков остаются предметом многочисленных дискуссий. Результат лечения зависит от ранней диагностики и выбранной хирургической тактики. Развитие малоинвазивных эндоскопических методов, чрескожных эндобилиарных методов интервенционной радиологии, а также накопление более векового опыта «открытой» гепатобилиарной хирургии служат основанием для изменения тактики хирургического лечения данной проблемы.

Ключевые слова: желчные протоки, рубцовые стриктуры, ятрогенные повреждения

PROBLEM SURGICAL TREATMENT AND IATROGENIC STRICTURES OF EXTRAHEPATIC BILE DUCTS

Tokarenko E.V.

State Budget Institution of Health «Regional Clinical Hospital № 2» of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, e-mail: e_tokarenko84@mail.ru

The frequency of bile duct injury during open cholecystectomy, according to many authors dealing with this issue, it remains stable at a high percentage of cases and has no tendency to decrease. Timely diagnosis of injury, when the main iatrogenic lesions of the bile ducts, plays great importance in the successful outcome of this complex in its structure complications. For primary diagnosis of iatrogenic biliary tract injury in the first place, prefer non-invasive radiological methods (ultrasound, computer tomography and magnetic resonance imaging, etc.). Approaches in the surgical treatment of iatrogenic bile duct injury remains the subject of much debate. Result of treatment depends on early diagnosis and surgical tactics chosen. Development of minimally invasive endoscopic techniques, percutaneous interventional radiology endobiliary methods, as well as the accumulation of more than a century of experience «open» hepatobiliary surgery serve as a basis for changing surgical treatment of this problem.

Keywords: bile ducts, scar stricture, iatrogenic damage

Частота повреждений желчных протоков (ЖП) при открытой холецистэктомии (ОХЭ), по мнению многих авторов, занимающихся этой проблемой, остается стабильной и составляет 0,1–0,8 % случаев [7, 13, 24].

По данным Европейской, Американской и Всемирной Ассоциации эндохирургии такое грозное осложнение, как ятрогенная травма внепеченочных желчных протоков (ВЖП) при выполнении лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) встречается в 5–10 раз чаще, чем при ОХЭ и протекает тяжелее, так как хирург иссекает фрагмент протока, что приводит к формированию обширных стриктур. Кроме этого, прямое воздействие электротравмы на ткани холедоха, является следствием деваскуляризации и образования протяженной стриктуры [17].

По данным других авторов, широкое распространение ЛХЭ способствовало увеличению ятрогенных повреждений в 2–4 раза и составляет 0,2–3 % [5, 22].

По данным Э.И. Гальперина и соавт. (2009), частота повреждения ЖП в разных странах мира остается высокой и не имеет тенденции к снижению (таблица).

Многие авторы в своих работах отмечают, что ятрогенная травма магистральных ЖП встречается гораздо реже и составляет около 0,15–6,0 %, при выполнении операций на желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК), особенно при низко расположенных дуоденальных и пенетрирующих язвах [6, 12, 15].

Также повреждение ЖП встречается при абдоминальной травме и на ее долю приходится около 1–2 % [6, 8].

Последние годы на хирургических съездах, научных конференциях значительное внимание уделяется причинам повреждения ЖП. По мнению одних авторов, причина повреждений ЖП зависит от уровня профессиональной подготовки хирурга, от его физического, психического и нравственного состояния на момент

операции, а также в ориентации анатомо-топографических особенностей гепатобилиарной зоны, наличии степени выраженности деструктивного процесса в желчном пузыре, инфильтрации гепатодуоденальной связки [16, 18].

Частота повреждений желчных протоков

Страна	Число операций	Число повреждений ЖП	Частота повреждений, %
США	114005	561	0,49
Венгрия	28892	208	0,71
Италия	26440	148	0,55
Швеция	11649	22	0,18
Бельгия	10174	32	0,31
Великобритания	9959	65	0,66
Нидерланды	9232	48	0,51

В то же время другие авторы считают, что ни длительность заболевания, ни характер операции, ни диаметр протока и даже профессиональный стаж хирурга не влияет на возможность повреждения протоков [3, 5].

М.А. Коссович и соавт. (2009) считают, что причинами развития ятрогенной травмы при выполнении ЛХЭ в большинстве наблюдений являются не аномалии ЖП гепатобилиарной зоны, а их топографоанатомические изменения, вызванные патологическим процессом.

И.Ф. Федоров и соавт. (2003) выделяют три группы факторов риска травм ЖП при выполнении ЛХЭ:

1) опасные анатомические варианты строения желчевыводящих путей (ЖВП) (наличие дополнительных протоков, аномальное слияние долевых протоков и короткий пузырный проток и др.);

2) опасные патологические изменения (синдром Миризи, деструктивные формы желчного пузыря, инфильтрация гепатодуоденальной связки и др.);

3) опасные хирургические вмешательства (недостаточная экспозиция, неадекватная тракция при мобилизации шейки желчного пузыря, повреждения электрокоагуляцией и др.).

К факторам риска интраоперационного повреждения магистральных ЖП относят пожилой возраст, при котором риск повреждений возрастает в 2,5 раза, женский пол увеличивает риск ятрогенной травмы на 26% и поздняя госпитализация пациентов [21].

Посттравматические рубцовые стриктуры желчных протоков являются, как правило, следствием травмы желчного «дерева» во время выполнения абдоминальных оперативных вмешательств, преимущественно гепатобилиарной зоны [10, 19].

По данным зарубежных авторов, частота формирования стриктур после повреждения магистральных ЖП составляет 10–19% [25].

Э.И. Гальперин и соавт. (2009) на основании анализа 224 пациентов, установил 3 главные причины, предрасполагающие к развитию стриктур ВЖП:

1) высокий уровень повреждения ЖП во время ХЭ;

2) неоднократные операции (восстановительно-реконструктивные) на ЖП при относительно низком повреждении общего желчного протока (ОЖП);

3) длительная инфекция (холангит, наружный желчный свищ).

Послеоперационная летальность при доброкачественных стриктурах холедоха составляет 8%, а отдаленная – 13% [4, 17].

Пациенты, подвергшиеся ятрогенной травме желчных протоков, по мнению многих авторов, становятся «желчными калеками», так как нуждаются в неоднократных хирургических вмешательствах, в результате которых повышается риск вторичных билиарных циррозов, портальной гипертензии, печеночной недостаточности с прогностическим исходом в сепсис и дальнейшим летальным концом [4].

Вопросы хирургической тактики при ятрогенных повреждениях желчных протоков

Подходы в хирургическом лечении ятрогенной травмы ЖП остаются предметом многочисленных дискуссий. Результат лечения зависит от ранней диагностики и выбранной хирургической тактики. Развитие малоинвазивных эндоскопических методов, чрескожных эндобилиарных методов интервенционной радиологии, а также накопление более векового опыта «открытой» гепатобилиарной хирургии служат основанием для изменения тактики хирургического лечения данной проблемы.

«Открытая» хирургия в лечении ятрогенной травмы и стриктур ЖП

Хирургические вмешательства на ЖП, при «свежей» ятрогенной травме и выяв-

ленной травме в позднем послеоперационном периоде (рубцовая стриктура), делятся на восстановительные и реконструктивные.

В последние годы клиницистами широко используются малоинвазивные эндоскопические технологии – эндоскопические ретроградные транспапиллярные вмешательства на ЖП при их ятрогенной травме. При «свежей» ятрогенной травме применяется преимущественно у пациентов с повреждением нерасширенных ЖП, при краевом ранении протока, нарушении целостности протока менее чем на половину диаметра, потому что «открытая» хирургическая тактика крайне травматична и сложна. При отсутствии полного пересечения и разобщения ЖП и отсутствии перитонита показано РХПГ с дальнейшим эндоскопическим билиодуоденальным протезированием с целью закрытия участка повреждения и профилактики развития рубцовой стриктуры. Первоначально устанавливается протез минимального диаметра (7F). Через 2–3 месяца проводят редренирвание с увеличением диаметра стента. Повторная смена дренажа через 4–5 месяцев до полного закрытия дефекта [4, 17, 20].

Также эндоскопические транспапиллярные методы широко используются в лечении стриктур желчных протоков, как следствие ятрогенной травмы.

Таким образом, транспапиллярные эндобилиарные вмешательства являются альтернативным вариантом «открытого» хирургического метода лечения пациентов с ятрогенной травмой и стриктурами желчных протоков.

Малоинвазивные чрескожные рентгенэндобилиарные методы лечения ятрогенной травмы и стриктур желчных протоков

Развитие малоинвазивных методов интервенционной радиологии служат основанием для изменения тактики хирургического лечения данной проблемы. Диагностическая процедура в виде чрескожной чреспеченочной холангиографии, которая может перейти в лечебную – дренирование желчных протоков антеградным способом, а также антеградные чресфистулярные вмешательства на ЖП и большом дуоденальном сосочке, лазерная литотрипсия под визуальным контролем, баллонная дилатация, антеградная папиллотомия [14].

При «свежей» ятрогенной травме активно применяются чрескожные чреспеченочные вмешательства на расширенных ЖП (ЧЧХГ) как с диагностической целью, чтобы определить повреждения протока, так и с лечебной целью – декомпрессия ЖП, при наличии синдрома механической желтухи. Декомпрессия ЖП может явиться окончательным способом лечения или предоперационной подготовкой для пациентов перед восстановительно-реконструктивными операциями. При этом снижают показатели эндотоксикоза на фоне механической желтухи, холангита, печеночно-почечной недостаточности [4].

В настоящее время дренирование желчных протоков под УЗИ контролем считается наиболее надежным и безопасным, так как создает лучшие условия выбора направления иглы к протоку, позволяет снизить травматические повреждения соседних органов [2].

Впервые N. Nakayama (1978) предложил метод введения эндопротеза для лечения неоперабельных больных со злокачественными новообразованиями с синдромом механической желтухи. В настоящее время используется и при рубцовых стриктурах внепеченочных желчных протоков.

При малоинвазивных чрескожных вмешательствах процент осложнений, который достигает 20–25 %, зависит от опыта хирурга, правильной трактовки рентгенограммы, выбора способа дренирования и инструментария, а также у пациентов с синдромом механической желтухи. Вначале предпочтительно выполнить наружное дренирование, после ликвидации желтухи – стентирование [1].

Сообщений о чресфистульной антеградной папиллосфинктеротомии и рентгенэндобилиарной дилатации в медицинской литературе немного. Данные малоинвазивные вмешательства выполняют через наружный дренаж общего желчного протока, применяя папиллотом или баллонный дилататор [11].

Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод, что чрескожные эндобилиарные методы широко используются в настоящее время и расцениваются, как необходимый этап в предоперационной подготовке в «открытой» хирургии, а в отдельных случаях могут служить альтернативным вариантом лечения пациентов с ятрогенной травмой и рубцовыми стриктурами ВЖП.

Нерешенные задачи и проблемы, пути и направления их решения

Таким образом, учитывая данные литературного обзора, на современном этапе, авторами предложены различные варианты хирургической тактики в лечении пациентов с ятрогенной травмой ЖП.

Учитывая активное развитие малоинвазивных хирургических методик, при «свежей» ятрогенной травме, при отсутствии полного пересечения общего желчного протока, активно обсуждается эндоскопическая методика лечения данной

проблемы – траспапиллярные эндобилиарные вмешательства, например - ретроградное стентирование.

При «свежей» ятрогенной травме желчных протоков операцией выбора является холедохо- и гепатикоеюностомия на выключенной по Ру петле тощей кишки.

Осложненные формы «свежей» ятрогенной травмы магистральных желчных протоков (синдром механической желтухи, холангит, перитонит, абсцессы печени), как правило, требуют двухэтапного подхода в лечении:

– малоинвазивные чрескожные эндобилиарные дренирующие операции;

– после ликвидации желтухи – реконструктивная операция.

Восстановительные операции при «свежей» ятрогенной травме имеют высокий риск развития послеоперационной рубцовой стриктуры, поэтому в настоящее время, спрос этого оперативного вмешательства значительно снизился.

При выявлении «поздней» ятрогенной травмы – наличие высоких, протяженных рубцовой стриктуры желчных путей, а также осложненных форм синдромом желтухи, методом выбора считается создание билиодигестивного анастомоза, в особых случаях с применением дренирующих операций в качестве предоперационной подготовки.

На современном этапе хирургического лечения ятрогенных стриктур ВЖП конкурирующим методом «открытой» хирургии, являются:

– малоинвазивные эндоскопические вмешательства: эндобилиарное стентирование, бужирование, баллонная дилатация;

– малоинвазивные чрескожные рентгенэндобилиарные методы коррекции рубцовых стриктур.

Выводы

Таким образом, ни один из вышеперечисленных методов лечения данной проблемы не является «золотым стандартом». Поэтому вопрос хирургической тактики при ятрогенной травме желчевыводящих путей остается до настоящего времени открытым. Хочется отметить, что одним из критериев эффективности лечения, получившим в последние годы широкое распространение, является качество жизни пациента. Последнее определяет способность человека функционировать в обществе согласно своему положению, а также удовлетворение своему психическому и физическому состоянию, что сложно выделить у пациентов с этой тяжелой, на наш взгляд, хирургической патологией. Поэтому данная проблема является актуальной и требует дальнейшей научной разработки, изучения и совершенствования хирургической тактики.

Список литературы

1. Борисов А.Е. Руководство по хирургии печени и желчных путей / А.Е. Борисов. – СПб., 2003. – Т. 2. – 560 с.

2. Гаврилин А.В. Чрескожные лечебно-диагностические вмешательства под контролем УЗИ при хирургических заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2000.

3. Гадиев С.И. Хирургическое лечение ятрогенных повреждений и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков / С. И. Гадиев, Э. М. Курбанова // Хирургия. – 2011. – № 7. – С. 83–86.

4. Гальперин Э.И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С. Ветшев. – М., 2009. – 568 с.

5. Гальперин Э.И.. Что должен делать хирург при повреждении желчных протоков. // 50 лекций по хирургии. – 2003. – С. 228–234.

6. Гальперин Э.И. Причины развития, диагностика и хирургическое лечение стриктур долевых и сегментарных протоков / Э. И. Гальперин, Т. Г. Дюжева, А. Ю. Чевокин [и др.] // Хирургия. – 2005. – № 8. – С. 64–70.

7. Емельянов С.И. Хирургическое лечение интраоперационных повреждений внепеченочных желчных протоков / С. И. Емельянов, Д. Н. Панченков, Л. А. Мамалыгина // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10. № 3. – С. 55–61.

8. Ермолов А.С. Двухэтапное лечение больных с посттравматическими стриктурами желчных протоков / А.С. Ермолов, Н.А. Дасаев // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 112–113.

9. Коссович М.А., Мещеряков В.Л., Кузовахо В.В. Оптимизация техники выполнения лапароскопических вмешательств на внепеченочных желчных путях / М.А. Коссович, В.Л. Мещеряков, В.В. Кузовахо // Актуальные вопросы эндоскопической хирургии. – М. – 2009. – С. 18.

10. Малярчук В.И., Климов А.Е. Результаты хирургического лечения доброкачественных стриктур гепатикохоледоха / В. И. Малярчук, А. Е. Климов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Т.8. №2. – С. 102.

11. Мумладзе Р.Б. Фистулофиброхолангиоскопия и эндоскопическая папиллосфинктеротомия в лечении резидуального холедохолитиаза и стеноза терменального отдела холедоха / Р.Б. Мумладзе, Ю.Ш. Розиков., В.И. Якушин [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2002. – № 1. – С. 22–23.

12. Назыров Ф.Г. Операции при повреждениях и стриктурах желчных протоков / Ф. Г. Назыров, А. М. Хаджибаев, Б.К. Алтырев [и др.] // Хирургия. – 2006. – № 4. – С. 46–51.

13. Ничитайло М.Е. Повреждение желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии / М.Е. Ничитайло, А.В. Скумс, И.П. Галочка // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 30–35.

14. Охотников О.И. Рентген-хирургическое лечение синдрома Миризи у больных с высокой степенью операционно-анастезиологического риска / О.И. Охотников, С.Н. Григорьев, М.В. Яковлева // Анналы хир. гепатол. – 2009. – Т.14. – №3. – С. 22–29.

15. Панченков Д.Н. Ятрогенные повреждения внепеченочных желчных путей: диагностика и хирургическая тактика на современном этапе / Д.Н. Панченков, Л.А. Мамалыгина // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 156–163.

16. Струсский Л П. Усовершенствованные технологии стентирования при ятрогенных повреждениях желчных протоков / Л.П. Струсский, В.Я. Девятов, Б.А. Угаров // Анналы хирург, гепатологии. – 2007. – № 3. – С. 112–113.

17. Федоров И.В. Повреждения желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии / И.В. Федоров, Л.Е. Славин, А.Н. Чугунов. – М., 2003. – 79 с.

18. Хотиняну В.Ф. Ятрогенные повреждения внепеченочных желчных протоков, опыт хирургического лечения / В.Ф.Хотиняну, А.Г. Фердохлеб, А.П. Котонец [и др] // Вісник морськоі медицини – 2001 – Т. 2, № 4. – С. 25–28.

19. Хрусталева М.В. Оперативная эндоскопия заболеваний внепеченочных желчных протоков: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2004. – 48 с.

20. Шаповальянц С.Г. Эндоскопическое лечение послеоперационных рубцовых стриктур желчевыводящих путей / С.Г. Шаповальянц, С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров [и др.]// Анналы хирург. гепатологии. – 2011. –Т. 16, №2. – С. 10–17.

21. Connor S. Bile duct injury in the era of laparoscopic cholecystectomy / S. Connor, O.J. Garden // Brit. J. of Surgery. 2006. V. 93. P. 158–168.

22. Johnson S.R. Long-term results of surgical repair of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy / S.R Johnson, A. Koehle, L.K. Pennington [et al.] // Surgery – 2000 – №4, Vol.128. – P. 668–677.

23. Nakayma T. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract. Technique and results in 104 cases / T. Nakayma, A. Ikeda, K. Okuda // Gastroenterology. – 1978. – Vol. 74, № 3. – P. 554–559.

24. Nuzzo G. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of an Italian national survey on 56 591 cholecystectomies / G. Nuzzo, F. Giuliante, I. Giovanni [et al.] // Arch. Surg. – 2005. – Vol. 140, № 10. – P. 986¬992.

25. Schmidt S.C. Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy / S. C. Schmidt, J. M. Langrehr, R.E. Hintze // Br J.Surg. – 2005. – no l. – P. 76–82.

References

1. Borisov A.E. Rukovodstvo po hirurgii pecheni i zhelchnyh putej / A.E. Borisov. SPb., 2003. T. 2. 560 p.

2. Gavrilin A.V. Chreskozhnye lechebno-diagnosticheskie vmeshatel'stva pod kontrolem UZI pri hirurgicheskih zabolevanijah organov gepatopankreatoduodenal'noj zony: Avtoref. dis. … d-ra med. nauk. – M., 2000.

3. Gadiev S.I. Hirurgicheskoe lechenie jatrogennyh povrezhdenij i rubcovyh striktur vnepechenochnyh zhelchnyh protokov / S.I. Gadiev, Je. M. Kurbanova // Hirurgija. 2011. no. 7. pp. 83–86.

4. Gal'perin Je.I. Rukovodstvo po hirurgii zhelchnyh putej / Je.I. Gal'perin, P.S. Vetshev. M., 2009. 568 p.

5. Gal'perin Je.I.. Chto dolzhen delat' hirurg pri povrezhdenii zhelchnyh protokov. // 50 lekcij po hirurgii. 2003. pp. 228–234.

6. Gal'perin Je.I. Prichiny razvitija, diagnostika i hirurgicheskoe lechenie striktur dolevyh i segmentarnyh protokov / Je.I. Gal'perin, T.G. Djuzheva, A.Ju. Chevokin [i dr.] // Hirurgija. 2005. no. 8. pp. 64–70.

7. Emel'janov S.I. Hirurgicheskoe lechenie intraoperacionnyh povrezhdenij vnepechenochnyh zhelchnyh protokov / S.I. Emel'janov, D.N. Panchenkov, L.A. Mamalygina // Annaly hirurgicheskoj gepatologii. 2005. T. 10, no. 3. pp. 55–61.

8. Ermolov A.C. Dvuhjetapnoe lechenie bol'nyh s posttravmaticheskimi strikturami zhelchnyh protokov / A.S. Ermolov, N.A. Dasaev // Annaly hirurgicheskoj gepatologii. 2000. T. 5, no. 2. pp. 112–113.

9. Kossovich M.A., Meshherjakov V.L., Kuzovaho V.V. Optimizacija tehniki vypolnenija laparoskopicheskih vmeshatel'stv na vnepechenochnyh zhelchnyh putjah / M.A. Kossovich, V.L. Meshherjakov, V.V. Kuzovaho // Aktual'nye voprosy jendoskopicheskoj hirurgii. M. 2009. 18 p.

10. Maljarchuk V.I., Klimov A.E. Rezul'taty hirurgicheskogo lechenija dobrokachestvennyh striktur gepatikoholedoha / V. I. Maljarchuk, A. E. Klimov [i dr.] // Annaly hirurgicheskoj gepatologii. 2003. T.8. no. 2. 102 p.

11. Mumladze R.B. Fistulofibroholangioskopija i jendoskopicheskaja papillosfinkterotomija v lechenii rezidual'nogo holedoholitiaza i stenoza termenal'nogo otdela holedoha / R.B. Mumladze, Ju.Sh. Rozikov., V.I. Jakushin [i dr.] // Vjatskij medicinskij vestnik. 2002. no. 1. pp. 22–23.

12. Nazyrov F.G. Operacii pri povrezhdenijah i strikturah zhelchnyh protokov / F.G. Nazyrov, A.M. Hadzhibaev, B.K. Altyrev [i dr.] // Hirurgija. 2006. no. 4. pp. 46–51.

13. Nichitajlo M.E. Povrezhdenie zhelchnyh protokov pri laparoskopicheskoj holecistjektomii / M.E. Nichitajlo, A.B. Skums, I.P. Galochka // Annaly hirurgicheskoj gepatologii. 2005. T. 10, no. 2. pp. 30–35.

14. Ohotnikov O.I. Rentgen hirurgicheskoe lechenie sindroma Mirizi u bol'nyh s vysokoj stepen'ju operacionno-anasteziologicheskogo riska / O.I. Ohotnikov, S.N. Grigor'ev, M.V. Jakovleva // Annaly hir. gepatol. 2009. T.14. no. 3. pp. 22–29.

15. Panchenkov D.N. Jatrogennye povrezhdenija vnepechenochnyh zhelchnyh putej: diagnostika i hirurgicheskaja taktika na sovremennom jetape / D.N. Panchenkov, L.A. Mamalygina // Annaly hirurgicheskoj gepatologii. 2004. T. 9, no. 1. pp. 156–163.

16. Strusskij L.P. Usovershenstvovannye tehnologii stentirovanija pri jatrogennyh povrezhdenijah zhelchnyh protokov / L.P. Strusskij, V.Ja. Devjatov, B.A. Ugarov // Annaly hirurg, gepatologii. 2007. no. 3. pp. 112–113.

17. Fedorov I.V. Povrezhdenija zhelchnyh protokov pri laparoskopicheskoj holecistjektomii / I.V. Fedorov, L.E. Slavin, A.N. Chugunov. M., 2003. 79 p.

18. Hotinjanu V.F. Jatrogennye povrezhdenija vnepechenochnyh zhelchnyh protokov, opyt hirurgicheskogo lechenija / V.F.Hotinjanu, A.G. Ferdohleb, A.P. Kotonec [i dr] // Visnik mors'koi medicini. 2001. T. 2, no. 4. pp. 25–28.

19. Hrustaleva M.V. Operativnaja jendoskopija zabolevanij vnepechenochnyh zhelchnyh protokov: Atoref. dis. … d-ra med. nauk. M., 2004. 48 p.

20. Shapoval'janc S.G. Jendoskopicheskoe lechenie posleoperacionnyh rubcovyh striktur zhelchevyvodjashhih putej / S.G. Shapoval'janc, S.A. Budzinskij, E.D. Fedorov [i dr.]// Annaly hirurg. gepatologii. 2011. T. 16, no. 2. pp. 10–17.

21. Connor S. Bile duct injury in the era of laparoscopic cholecystectomy / S. Connor, O. J. Garden // Brit. J. of Surgery. 2006. V. 93. pp. 158–168.

22. Johnson S.R. Long-term results of surgical repair of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy / S.R Johnson, A. Koehle, L.K. Pennington [et al.] // Surgery – 2000. no. 4, Vol.128. pp. 668-677.

23. Nakayma T. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract. Technique and results in 104 cases / T. Nakayma, A. Ikeda, K. Okuda // Gastroenterology. 1978. Vol. 74, no. 3. pp. 554–559.

24. Nuzzo G. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of an Italian national survey on 56 591 cholecystectomies / G. Nuzzo, F. Giuliante, I. Giovanni [et al.] // Arch. Surg. 2005. Vol. 140, no. 10. pp. 986–992.

25. Schmidt S.C. Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy / S.C. Schmidt, J.M. Langrehr, R.E. Hintze // Br J.Surg. 2005. no l. pp. 76–82.

Рецензенты:

Коровин А.Я., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Карипиди Г.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

УДК 616.34-005.1

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КРОВОТОЧАЩЕЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ ОЖОГОВ

Чичков О.В., Скрябин О.Н., Горшенин Т.Л., Сомов М.В., Русакевич К.И.

[1]СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, e-mail: Mail@miac.zdrav.spb.ru

В статье критически проанализированы сведения многих авторов по вопросам обследования и лечения больных кровоточащей гастродуоденальной язвой, подвергшихся ожоговой травме. Особое внимание уделено оценке наиболее эффективных методов диагностики осложненного течения ЯБ на фоне ожоговой болезни. Отдельно проанализированы варианты тактики лечения пациентов при сочетании ЯБ и ОБ. Единого мнения исследователей об особенностях диагностики и лечения больных кровоточащей хронической гастродуоденальной язвой (ХГДЯ) у пострадавших от ожогов нет. При кровотечении из ХГДЯ состояние тяжелообожженных нередко оказывается критическим вследствие взаимноотягощающего течения язвенной болезни (ЯБ) и ожоговой болезни (ОБ), а результаты оказания медицинской помощи этим больным из-за высокой частоты случаев летальных исходов часто могут оцениваться только как неудовлетворительные. Поэтому поиск путей улучшения результатов лечения и обследования этого контингента пострадавших оправдывает себя особенно в плане активного использования технологий внутрипросветной и внутриполостной эндовидеохирургии, что позволяет минимизировать тяжесть операционной травмы при сочетании ЯБ и ОБ.

Ключевые слова: язвенная болезнь, ожоговая болезнь, эндовидеохирургия, комбустиология

BURN PATIENTS FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT IN CASES OF CHRONIC GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING

Chichkov O.V., Skrjabin O.N., Gorshenin T.L., Somov M.V., Rusakevich K.I.

[1]Medical Information and Analytical Center, Saint-Petersburg, e-mail: Mail@miac.zdrav.spb.ru

In the article critically analyzed data of many authors on the clinical features, diagnosis and treatment of patients in cases of bleeding gastroduodenal ulcer undergoing burn injury. Particular attention is paid to the assessment of the most effective methods for diagnosis of complicated ulcer on the background of burn disease. Separately analyzed tactical variants of treatment in cases of combination of gastroduodenal ulcer and burn injury. Consensus of researchers about the features of diagnosis and treatment of patients with chronic gastroduodenal ulcer bleeding (CGDU) in burn victims not. Bleeding from CGDU in burn patients is often critical due to current peptic ulcer complication. The results of medical care for these patients can often only be assessed as unsatisfactory because of the high incidence of deaths. Therefore, finding ways to improve the treatment and examination of this population is justified especially in terms of the active use of intraluminal endovideosurgery, to minimize the surgical trauma in these patients.

Keywords: chronic peptic ulcer, burns, endovideosurgery, combustiology

Хроническая гастродуоденальная язва (ХГДЯ) – часто встречающаяся патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Тенденция увеличения частоты случаев осложненного течения ХГДЯ сохраняется и в разных регионах России варьирует от 3 до 21% [2, 4, 7, 13, 14].

На течение язвенной болезни (ЯБ) влияет множество факторов (пол, возраст, география проживания, бытовые особенности жизни, вредные привычки, воздействие механических, химических, физических факторов внешней среды и др., в частности и термической травмы) [3, 5, 6, 10, 15].

Данные об особенностях течения патологического процесса при хронической ЯБ у людей, подвергшихся ожогам, немногочисленны и нередко противоречивы. Некоторые исследователи полагают, что общесоматическая патология, сочетанная с термическими поражениями, проявляется, как правило, обострениями заболеваний внутренних органов [1, 9, 12]. В научных работах об эрозивно-язвенных (ЭЯП) верхних отделов ЖКТ у обожженных, исследователи обычно не выделяют отдельно характер поражений слизистой оболочки (острый или хронический) [1, 3, 11].

Верификация ХГДЯ у пациентов на фоне ожоговой болезни означает потенциальную угрозу возникновения осложнений ЯБ, которые могут обусловливать случаи летальных исходов. Считается, что люди, подвергшиеся ожоговой травме, у которых в анамнезе верифицирована ЯБ, составляют особую группу пациентов с высокой степенью риска развития смертельных осложнений язвы (кровотечение из нее, перфорация язвенного дефекта). Вероятность развития подобных осложнений ЯБ у обожженных во много раз превышает таковую у здоровых людей, подвергшихся сугубо ожогам [2, 6, 14].

Однозначного мнения исследователей о структуре осложнений ХГДЯ у обожжен-

ных нет. Как правило, авторы считают, что при таких компликациях ХГДЯ у людей, пострадавших от ожогов, как пилородуоденальный стеноз и пенетрация язвы в располагающиеся рядом органы, как правило, не происходит внезапно. Случаи кровотечения и прерфорации ХГДЯ у людей, повергшихся ожогам, констатируются в 40–42% наблюдений [1, 11, 14, 16].

Подтверждение развития осложнений ЯБ у обожженных непросто, т.к. специфических проявлений этих компликаций нет. В связи с этим своевременная диагностика осложнений ХГДЯ успешна, как правило, лишь при целенаправленной оценке нюансов клинических признаков заболевания. Симптомы обострений и осложнений ХГДЯ при ожогах отличаются рядом характерных черт: во-первых, минимальностью проявлений, безболевым течением, во-вторых, высокой вероятностью осложнения язвы кровотечением [3, 10, 15].

Чаще всего манифестация кровотечения из ХГДЯ у обожженных происходит на 7–10 день после получения ожогового повреждения. Известные начальные признаки кровотечения из ХГДЯ (беспокойство, шум в ушах, недомогание, головокружение, апатия, чувство нехватки воздуха, появление боли в надчревной области и за грудиной) у пострадавших от ожогов часто проявляются атипично в силу проведения этим пациентам комплексной инфузионно-трансфузионной терапии [2, 10, 13, 15]. Одним из патогномоничных признаков кровотечения из язвы является примесь крови в отделяемом через назогастральный зонд у пострадавших. В отличие от больных сугубо ЯБ, осложненной кровотечением, у которых тяжесть состояния определяется в основном величиной кровопотери, у пациентов с ХГДЯ, подвергшихся ожогам на фоне шока и полиорганной недостаточности констатируется более выраженное нарушение общего состояния [5, 8, 11].

Самым информативным методом диагностики кровотечения из язвы является внутрипросветная эндоскопия. С ее использованием у 98,7% больных удается верифицировать локализацию дефекта слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, оценить его характер (острый или хронический), спрогнозировать вероятность наличия жизнеугрожающего осложнения ЯБ [4, 13].

Оказание медицинской помощи больным кровоточащей ХГДЯ на фоне ОБ сопряжено с решением триединой задачи: достижение устойчивого гемостаза, выполнение мероприятий по профилактике рецидива кровотечения, устранение последствий острой кровопотери [5, 12, 19].

По современным воззрениям методом выбора лечения больных ХГДЯ, подвергшихся ожоговой травме, считается консервативный, так как выполнение хирургического вмешательства на органах брюшной полости в данном случае несомненно ухудшает и без того тяжелое состояние обожженных, повышая вероятность случая летального исхода в послеоперационном периоде [3, 7, 15].

В качестве препаратов выбора для целенаправленного поддержания внутрижелудочного pH при лечении больных ХГДЯ, осложненной кровотечением, в настоящее время широко применяют ингибиторы протонной помпы. С помощью внутривенных инфузий этих препаратов удается достоверно снизить риск возникновения кровотечения из ХГДЯ у обожженных [8, 13, 21]. Доказан также гастропротективный эффект энтерального питания, а также интрагастрального введения глюкозы, оксигенированных эмульсий и растворов пациентам с сочетанием ЯБ и ОБ [3, 7, 17]. Лечение больных с признаками кровотечения в просвет ЖКТ немыслимо без системной гемостатической терапии. Особо рекомендуется осуществление местного воздействия на источник кровотечения [2, 5, 7, 9, 18]. При этом контролем за степенью тяжести кровотечения и эффективности гемостаза должны быть гемодинамические показатели, уровень гемоглобина в периферической крови, а также характер и количество отделяемого по назогастральному зонду. В этом отношении особую роль играет проведение эндоскопии в динамике [9, 20, 22].

В настоящее время консервативное лечение больных кровотечением из ХГДЯ на фоне ожоговой травмы обязательно проводится с попытками достижения гемостаза эндоскопическим методом. Эндоскопический гемостаз осуществляется путем электрокоагуляции, диатермической, лазерной фотокоагуляции кровоточащих эрозий и язв, инъекционной терапии с помощью различных веществ (спирт, адреналин, капрофер, склерозирующие агенты) [2, 5 6, 18, 19].

В целом, методом выбора остановки кровотечения из ХГДЯ у пострадавших, подвергшихся ожоговой травме, являются эндоскопические технологии. Достижение эндоскопического гемостаза при соответствующей квалификации врача-эндоскописта оказывается возможным в 90% наблюдений [12, 16, 19]. У пациентов с кровоточащей ХГДЯ, пострадавших от ожогов, кровотечение из язвы также удается остановить, применяя эндовидеохирургические

технологии в сочетании с комплексом мероприятий медикаментозной противоязвенной терапии. Число рецидивов гастродуоденальных кровотечений (ГДК) после первичного эндоскопического гемостаза колеблется от 14,1 % при степени I a-b до 27,1 % при степени II a-b по классификации Forrest [2, 3, 6, 7, 9, 14, 17, 19].

Примерно в четверти случаев при рецидиве кровотечения из ХГДЯ больным проводятся повторные попытки достижения эндоскопического гемостаза. Однако при повторных кровотечениях усилия по эндоскопической остановке профузного язвенного ГДК нередко бывают неэффективными и ведут к неоправданной задержке хирургического вмешательства. Большое значение имеет прогнозирование рецидива ГДК после эндоскопического гемостаза. При высокой вероятности рецидива ГДК стратегией выбора в настоящее время считается активная хирургическая тактика [4, 6, 7, 10, 21, 22].

При профузных и рецидивных кровотечениях у больных ХГДЯ, пострадавших от ожогов, когда консервативным лечением в комплексе с эндоскопическими и эндоваскулярными способами не удается осуществить гемостаз, безальтернативным оказывается выполнение так называемого «жизнеспасающего» хирургического вмешательства по экстренным показаниям [3, 8, 9, 15, 17]. Несмотря на большие возможности эндовидеохирургических технологий, хирургические вмешательства традиционным (лапаротомным) доступом при кровотечениях из ХГДЯ у пострадавших от ожогов выполняются до настоящего времени, что существенно повышает риск летального исхода этих пациентов. Показатель послеоперационной летальности при выполнении хирургических вмешательств по поводу кровотечения из ХГДЯ, направленных на достижение гемостаза, пациентам в случаях сочетания ЯБ и ОБ, достигает 88 % [2, 3, 5, 6, 8, 9, 12, 14, 17].

Таким образом, по данным многих исследователей, единого мнения об особенностях обследования и лечения больных кровоточащей ХГДЯ, пострадавших от ожогов, нет. Нередко при констатации кровотечения из ХГДЯ состояние тяжелообожженного ухудшается вследствие взаимноотягощающего течения ЯБ и ОБ, а результаты оказания медицинской помощи этим больным часто оказываются неудовлетворительными по причине высокой частоты случаев летальных исходов. Поэтому поиск путей улучшения лечения и обследования этого контингента пострадавших является актуальной задачей медицинской науки и практики прежде всего в плане оптимизации своевременного и адекватного использования современных возможностей внутрипросветной и внутриполостной эндовидеохирургии, что позволяет минимизировать операционную травму.

Список литературы

1. Алексеев А.А. и соавт. Патогенез типовых реакций организма на травму: учебное пособие/ А.А. Алексеев, И.Б. Белянина, Н.В. Островский, Н.М. Шулаева/ Саратов: Изд-во Сарат. ГМУ. 2011. – 224 с.

2. Багненко С.Ф., Синенченко Г.И., Вербицкий В.Г. и др. Применение протоколов организации лечебно-диагностической помощи при язвенных гастродуоденальных кровотечениях в клинической практике / С.Ф. Багненко, Г.И. Синенченко, В.Г. Вербицкий и др. // Вестн. хирургии. – 2007. – Т. 166, №4. – С. 71–75.

3. Винокуров М.М., Капитонова М.А. Тактика лечения больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением / М.М. Винокуров, М.А. Капитонова // Хирургия. – 2008 – №2 – С. 33–36.

4. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии: (патогенез, диагностика, лечение). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.

5. Капустин Б.Б., Моргунов С.С. Хирургическая тактика при гастродуоденальных язвенных кровотечениях / Б.Б. Капустин, С.С. Моргунов // Успехи соврем. естествознания. – 2009. – №7. – С. 63–64.

6. Лебедев Н.В., Климов А.Е. Прогноз рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов // Хирургия. – 2009. – № 2. – С. 33–37.

7. Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: диагностика и лечение / И.В. Маев, Т.С. Оганесян, Ю.А. Кучерявый // Consilium-medicum. – 2010. – Т. 12, № 8. – С. 9–11.

8. Никода В.В., Хартукова Н.Е. Применение ингибиторов протонной помпы в интенсивной терапии и реанимации / В.В. Никода, Н.Е. Хартукова // Фарматека. – 2008. – № 6. – 9 с.

9. Тверитнева Л.Ф., Пахомова Г.В., Белозеров Г.Б. Вопросы гемостаза у больных с гастродуоденальными кровотечениями различной этиологии / Л.Ф. Тверитнева, Г.В. Пахомова, Г.Б. Белозеров // Вестн. хир. гастроэнтерологии. – 2008. – № 4. – С. 67–71.

10. Юдин С.В. Оценка эффективности наиболее распространенных методов эндоскопического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / С.В. Юдин // Тихоокеан. мед. журн. – 2010. – №1. – С. 95–97.

11. Balaban D., Strâmbu V., Florea B. et al. Predictors for In-hospital Mortality and Need for Clinical Intervention in Upper GI Bleeding: A 5-year Observational Study / D. Balaban, V. Strâmbu, B. Florea, A. Cazan, M. Brătucu, M. Jinga // Chirurgia (Bucur). – 2014. – Vol. 109, №1. – P. 48–54.

12. Cerezo F.J., Tatros G.M., Mombiela F.V. et al. Emergency care of patients with upper gastrointestinal bleeding in regional hospitals in Catalonia / F.J. Cerezo, G.M. Tatros, F.V. Mombiela et al. // Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 34, № 9. – P. 605–610.

13. Chiu P.W., Sung J.J. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / P.W. Chiu, J.J. Sung // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 26, №5 – P. 425–428.

14. Hearnshaw S.A., Logan R.F., Lowe D. et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK / S.A. Hearnshaw, R.F. Logan, D. Lowe et al. // Gut. – 2011. – Vol. 60, №10. – P. 1327–1335.

15. Lee Y.Y., Noridah N. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: is it all about comorbidities? / Y.Y. Lee, N. Noridah // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 145, №6. – P. 1495–1496.

16. Wang Y.U., Tang H.T., Xia Z.F. et al. Factors affecting survival in adult patients with massive burns / Y.U. Wang, H.T. Tang, Z.F. Xia et al. // Burns. – 2010. – Vol. 36, №1. – P. 57–64.

17. Wong R.C. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: probing beneath the surface / R.C. Wong // Gastroe nterology. – 2009. – Vol. 137, № 6. – P. 1897–1902.

18. Yau A.H. et al. Safety and efficacy of Hemospray® in upper gastrointestinal bleeding / A.H. Yau, G. Ou, C. Galorport, J. Amar, B. Bressler, F. Donnellan, H.H. Ko, E. Lam, R.A. Enns // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 28, №2. – P. 72–76.

19. Yenikomshian H., Reiss M., Nabavian R., Garner W.L. Gastric feedings effectively prophylax against upper gastrointestinal hemorrhage in burn patients / H. Yenikomshian, M. Reiss, R. Nabavian, W.L. Garner // J. Burn Care Res. – 2011. – Vol. 32, №2. – P. 263–268.

20. Yuan Y., Wang C., Hunt R.H. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper – GI bleeding: A meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials / Y. Yuan, C. Wang, R.H. Hunt // Gastrointest. Endosc. – 2008. – Vol. 68, № 2. – P. 339–351.

21. Zangana A.M. Bleeding duodenal ulcer in patients admitted to Erbil city hospital, Iraq: 1996-2004 / A.M. Zangana // East Mediterr. Health J. – 2007. – Vol. 13, №4. – P. 787–793.

22. Zippi M., Febbraro I., De Felici I. et al. Diagnosis and treatment of bleeding peptic ulcer: our experience / Zippi M., I. Febbraro, I. De Felici et al. // Clin. Ter. – 2008. – Vol. 159, № 4. – P. 249–255.

References

1. Alekseev A.A. i soavt. Patogenez tipovyh reakciy organizma na travmu: uchebnoe posobie/ A.A. Alekseev, I.B. Belyanina, N.V. Ostrovskiy, N.M. Shulaeva/ Saratov: Izd-vo Sarat. GMU. 2011. 224 p.

2. Bagnenko S.F., Sinenchenko G.I., Verbickiy V.G. i dr. Primenenie protokolov organizacii lechebno-diagnosticheskoy pomoschi pri yazvennyh gastroduodenalnyh krovotecheniyah v klinicheskoy praktike / S.F. Bagnenko, G.I. Sinenchenko, V.G. Verbickiy i dr. // Vestn. hirurgii. 2007. T.166, no. 4. pp. 71–75.

3. Vinokurov M.M., Kapitonova M.A. Taktika lecheniya bolnyh s yazvennym gastroduodenalnym krovotecheniem / M.M. Vinokurov, M.A. Kapitonova // Hirurgiya. 2008. no. 2. pp. 33–36.

4. Gostischev V.K., Evseev M.A. Gastroduodenalnye krovotecheniya yazvennoy etiologii: (patogenez, diagnostika, lechenie). – M.: GEOTAR-Media, 2008. 384 p.

5. Kapustin B.B., Morgunov S.S. Hirurgicheskaya taktika pri gastroduodenalnyh yazvennyh krovotecheniyah / B.B. Kapustin, S.S. Morgunov // Uspehi sovrem. estestvoznaniya. – 2009. no. 7. pp. 63–64.

6. Lebedev N.V., Klimov A.E. Prognoz recidiva krovotecheniya iz gastroduodenalnyh yazv / N.V. Lebedev, A.E. Klimov // Hirurgiya. 2009. no. 2. pp. 33–37.

7. Maev I.V., Oganesyan T.S., Kucheryavyy U.A. Yazvennaya bolezn dvenadcatiperstnoy kishki: diagnostika i lechenie / I.V. Maev, T.S. Oganesyan, U.A. Kucheryavyy // Consilium-medicum. 2010. T. 12, no. 8. pp. 9–11.

8. Nikoda V.V., Hartukova H.E. Primenenie ingibitorov protonnoy pompy v intensivnoy terapii i reanimacii / V.V. Nikoda, H.E. Hartukova // Farmateka. – 2008, no. 6. 9 p.

9. Tveritneva L.F., Pahomova G.V., Belozerov G.B. Voprosy gemostaza u bolnyh s gastroduodenalnymi krovotecheniyami razlichnoy etiologii / L.F. Tveritneva, G.V. Pahomova, G.B. Belozerov // Vestn. hir. gastroenterologii. 2008. no. 4. pp. 67–71.

10. Udin S.V. Ocenka effektivnosti naibolee rasprostranennyh metodov endoskopicheskogo lecheniya yazvennoy bolezni dvenadcatiperstnoy kishki / S.V. Udin // Tihookean. med. zhurn. 2010. no. 1. pp. 95–97.

11. Balaban D., Strâmbu V., Florea B. et al. Predictors for In-hospital Mortality and Need for Clinical Intervention in Upper GI Bleeding: A 5-year Observational Study / D. Balaban, V. Strâmbu, B. Florea, A. Cazan, M. Brătucu, M. Jinga // Chirurgia (Bucur). 2014. Vol. 109, no. 1. pp. 48–54.

12. Cerezo F.J., Tatros G.M., Mombiela F.V. et al. Emergency care of patients with upper gastrointestinal bleeding in regional hospitals in Catalonia / F.J. Cerezo, G.M. Tatros, F.V. Mombiela et al. // Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 34, no. 9. pp. 605–610.

13. Chiu P.W., Sung J.J. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / P.W. Chiu, J.J. Sung // Curr. Opin. Gastroenterol. 2010. Vol. 26, no. 5. pp. 425–428.

14. Hearnshaw S.A., Logan R.F., Lowe D. et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK / S.A. Hearnshaw, R.F. Logan, D. Lowe et al. // Gut. 2011. Vol. 60, no. 10. pp. 1327–1335.

15. Lee Y.Y., Noridah N. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: is it all about comorbidities? / Y.Y. Lee, N. Noridah // Gastroenterology. 2013. Vol. 145, no. 6. pp. 1495–1496.

16. Wang Y.U., Tang H.T., Xia Z.F. et al. Factors affecting survival in adult patients with massive burns / Y.U. Wang, H.T. Tang, Z.F. Xia et al. // Burns. 2010. Vol. 36, no. 1. pp. 57–64.

17. Wong R.C. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: probing beneath the surface / R.C. Wong // Gastroenterology. 2009. Vol. 137, no. 6. pp. 1897–1902.

18. Yau A.H. et al. Safety and efficacy of Hemospray® in upper gastrointestinal bleeding / A.H. Yau, G. Ou, C. Galorport, J. Amar, B. Bressler, F. Donnellan, H.H. Ko, E. Lam, R.A. Enns // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 28, no. 2. pp. 72–76.

19. Yenikomshian H., Reiss M., Nabavian R., Garner W.L. Gastric feedings effectively prophylax against upper gastrointestinal hemorrhage in burn patients / H. Yenikomshian, M. Reiss, R. Nabavian, W.L. Garner // J. Burn Care Res. 2011. Vol. 32, no. 2. pp. 263–268.

20. Yuan Y., Wang C., Hunt R.H. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper – GI bleeding: A meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials / Y. Yuan, C. Wang, R.H. Hunt // Gastrointest. Endosc. 2008. Vol. 68, no. 2. pp. 339–351.

21. Zangana A.M. Bleeding duodenal ulcer in patients admitted to Erbil city hospital, Iraq: 1996-2004 / A.M. Zangana // East Mediterr. Health J. 2007. Vol. 13, no. 4. pp. 787–793.

22. Zippi M., Febbraro I., De Felici I. et al. Diagnosis and treatment of bleeding peptic ulcer: our experience / Zippi M., I. Febbraro, I. De Felici et al. // Clin. Ter. 2008. Vol. 159, no. 4. pp. 249–255.

Рецензенты:

Акимов В.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии им. Н.Д. Монастырского ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

Мовчан К.Н., д.м.н., профессор, заведующий организационно-методическим отделом мониторинга качества медицинской деятельности, СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.

(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
2. Биологические науки
3. Ветеринарные науки
4. Географические науки
5. Геолого-минералогические науки
6. Искусствоведение
7. Исторические науки
8. Культурология
9. Медицинские науки
10. Педагогические науки
11. Политические науки
12. Психологические науки
13. Сельскохозяйственные науки
14. Социологические науки
15. Технические науки
16. Фармацевтические науки
17. Физико-математические науки
18. Филологические науки
19. Философские науки
20. Химические науки
21. Экономические науки
22. Юридические науки

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:

– заглавия научных статей должны быть информативными (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);

– в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;

– в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводимый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «Правила транслитерации»)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	**З**	Z	**П**	P	**Ч**	CH
Б	B	**И**	I	**Р**	R	**Ш**	SH
В	V	**й**	Y	**С**	S	**Щ**	SCH
Г	G	**К**	K	**Т**	T	**Ъ, Ь**	опускается
Д	D	**Л**	L	**У**	U	**Ы**	Y
Е	E	**М**	M	**Ф**	F	**Э**	E
Ё	E	**Н**	N	**Х**	KH	**Ю**	YU
Ж	ZH	**О**	O	**Ц**	TS	**Я**	YA

На сайте http://www.translit.ru/ можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

3. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

4. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

5. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание места работы всех авторов. (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- **Через «личный портфель» автора**
- **По электронной почте edition@rae.ru**

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора» публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одномоментно направляется полный пакет документов:

- *материалы статьи;*
- *сведения об авторах;*
- *копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);*
- *сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.*

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо **обязательно** (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

• копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;

• копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправоверного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мыслей или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

[1]Шварц Ю.Г., [1]Артанова Е.Л., [1]Салеева Е.В., [1]Соколов И.М.

[1]ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

[1]Shvarts Y.G., [1]Artanova E.L., [1]Saleeva E.V., [1]Sokolov I.M.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]…

Список литературы

1….

References

1…

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на русском языке)

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Сарат. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.UJ. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. –18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит, наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

http://www.oim.ru/reader.asp7nomers 366 (дата обращения: 17.04.07).

http://www.nlr.ru/index.html (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121 .html (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на латинице:

На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения − хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы − (не) информативны, избыточны.

Рисунки − приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключение составляют не переводимые на английский язык наименований фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук…», «Федеральное государственное унитарное предприятие…», «ФГОУ ВПО…», «Национальный исследовательский…» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название.** В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:
Taganrogskij Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal’nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по

объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

– информативными (не содержать общих слов);
– оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
– содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
– структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
– «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
– компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНИТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ)

(подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это –краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

– предмет, тему, цель работы;
– метод или методологию проведения работы;
– результаты работы;
– область применения результатов;
– выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD

(http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example»,» the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

П р и м е р ы , как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (**http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&**). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESSID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) –организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry,* 2008, no. 11, pp. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

http://www.easybib.com/

http://www.bibme.org/

http://www.sourceaid.com/

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011).

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация –перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;

2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний –авторов и источник.

3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.

4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.

5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

Оплата издательских расходов составляет:

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 Сбербанка 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. Николоямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:
1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по **e-mail: edition@rae.ru.**

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

Для физических лиц – 1150 рублей
Для юридических лиц – 1850 рублей
Для иностранных ученых – 1850 рублей

ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	Сч. №	40702810956000004029
Банк получателя	БИК	046311649
Отделение № 8622 Сбербанка России, г. Саратов	к/с	30101810500000000649

НАЗНАЧЕНИЕ ПЛАТЕЖА: «ИЗДАТЕЛЬСКИЕ УСЛУГИ. БЕЗ НДС. ФИО»

Особое внимание обратите на точность почтового адреса с индексом, по которому вы хотите получать издания. На все вопросы, связанные с подпиской, Вам ответят по телефону: 8 (8452)-47-76-77.

По запросу (факс 8 (8452)-47-76-77, E-mail: stukova@rae.ru) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.