ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 10 2014
Часть 2

Научный журнал

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

Журнал включен
в Перечень ВАК ведущих
рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

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

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 04.07.2014

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

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

Усл. печ. л. 28,63.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2014/9
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2014 **18+**

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

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

Педагогические науки

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

Химические науки

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

Технические науки

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

Геолого-минералогические науки

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

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

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

Физико-математические науки

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

Экономические науки

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

Иностранные члены редакционной коллегии

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

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2014

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 10 2014
Part 2
Scientific journal

The journal is based in 2003

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

EDITORS-IN-CHIEF

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

Senior Director and Publisher
Bizenkova M.N.

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

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

Technical sciences

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

Pedagogical sciences

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

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

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДООПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ В ЗОБНОЭНДЕМИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ – ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ
Айзетуллова Г.Р., Пиксин И.Н., Осипов В.Ф., Барсукова Е.В. 241

ИЗМЕНЕНИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
Алексанова Е.М., Аксененко В.А., Пилавова О.М. 245

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
Бойнова И.В., Спирина М.А., Власова Т.И., Турыгина С.А., Шокин М.Н. 251

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРИЖИЗНЕННЫХ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
Бузина А.М., Фатеев И.Н. 255

ВОЗДЕЙСТВИЕ БОЛЬШИХ И МАЛЫХ ДОЗ АДРЕНАЛИНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Вебер В.Р., Рубанова М.П., Губская П.М., Карев В.Е., Жмайлова С.В., Евсеев М.Е. 258

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ
Власов А.П., Анаскин С.Г., Гуляева Л.Р., Рубцов О.Ю., Полозова Э.И., Кормишкин А.Е. 265

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНТРАКОСИЛИКОЗА У РАБОТНИКОВ УГЛЕДОБЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ КУЗБАССА
Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Панев Н.И., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н. 270

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПОСОБОВ ПОДБОРА ЭТИОТРОПНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В СТАЦИОНАРНОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
Задкина И.Н., Родина О.П., Моисеева И.Я., Водопьянова О.А., Семенова Е.Ф., Колесникова С.Г., Антропова Н.В. 275

ЭНЗИМЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ОСТЕОАРТРОЗА НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Зборовская И.А., Мартемьянов В.Ф., Бедина С.А., Стажаров М.Ю., Мозговая Е.Э., Галаева О.Ю. 279

ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КАК ПРЕДИКТОРЫ ТРАНСФОРМАЦИИ ВЫСОКОГО НОРМАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТОНИЮ
Ковалев Д.В., Курзанов А.Н., Скибицкий В.В., Пономарева А.И. 284

СОСТОЯНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО РЕДОКС-СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПРИ УМЕРЕННОМ УПОТРЕБЛЕНИИ БЕРЕМЕННЫМИ СЛАБЫХ АЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ
Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., Марянян А.Ю., Власов Б.Я. 290

НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПЯТОЧНОЙ КОСТИ
Кононова К.Ю., Глухов Д.В., Бердюгин К.А., Челноков А.Н. 294

ПРИМЕНЕНИЕ ОПЕРАЦИИ НАССА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ
Крупко А.В., Богосьян А.Б. 298

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МТ2-РЕЦЕПТОРОВ МЕЛАТОНИНА И РЕОРГАНИЗАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
Лискова Ю.В. 304

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ, ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТРАНСЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИМПУЛЬСНОЙ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ И ХЛОРИДНЫХ НАТРИЕВЫХ ВАНН
Маркова Е.Н., Николаев Ю.А., Кошелева А.П., Поляков В.Я., Геворгян М.М., Бахтина И.А., Астраханцева Э.Л. 310

ЭНЗИМЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ЭРИТРОЦИТАХ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ОСТЕОАРТРОЗА НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Мартемьянов В.Ф., Бедина С.А., Стажаров М.Ю., Мозговая Е.Э., Зборовская И.А., Галаева О.Ю. 317

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОТКРЫТЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖИВОТА С РАЗЛИЧНЫМИ РАНЕНИЯМИ СЕЛЕЗЕНКИ
Масляков В.В., Куликов С.А., Полковов С.В. 322

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ «МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗЫ – ИНГИБИТОР МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗ» ПРИ ГРИППЕ У ДЕТЕЙ
Мироманова Н.А., Мироманов А.М. 328

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Долгова Н.А., Полякова М.Г., Аникина Е.В. 333

ПРИМЕНЕНИЕ АВТОМАТИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПИЕЛОНЕФРИТА У БЕРЕМЕННЫХ
Петров С.В. 339

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ ЛИПОПРОТЕИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ГИПОТИРЕОИДНЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ
Поляков Л.М., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Русских Г.С., Биушкина Н.Г., Клинникова М.Г., Мжельская М.М., Непомнящих Р.Д., Пичигин В.И., Южик Е.И. 342

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НА ИНТЕРВАЛ QT ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ
Прекина В.И., Самолькина О.Г. 346

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕРОИНЗАВИСИМЫХ ЛИЦ ПРИ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ И В ПОСТАБСТИНЕНТНЫЙ ПЕРИОД
Рабаданова А.И. 351

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОВТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПОЛНОМ ОТСУТСТВИИ ЗУБОВ НА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ
Рединов И.С., Метелица С.И., Страх О.О. 356

ОТНОШЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ К ЛИЦАМ, СОВЕРШИВШИМ СУИЦИДАЛЬНЫЕ ПОПЫТКИ (МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ АСПЕКТ)
Руженкова В.В. 360

ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СОЧЕТАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
Свиридкина Л.П., Гадельшина Н.Г., Шариков Ю.Н. 365

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПОКСИ-ГИПЕРКАПНИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ДЫХАТЕЛЬНОМ ТРЕНАЖЕРЕ «КАРБОНИК» В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ
Текутьева Н.А., Сероштанова Е.В., Михеева Н.М., Выходцева Г.И., Лобанов Ю.Ф. 371

ОЦЕНКА СПОСОБНОСТИ ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ К ОБРАЗОВАНИЮ БИОПЛЕНОК IN VITRO С ПОМОЩЬЮ НОВОГО МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА
Титова С.В., Кушнарева Е.В. 375

СЕРОТОНИН В РАЗВИТИИ И ПОДДЕРЖАНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА У КРЫС
Трубицина И.Е., Абдулатипова З.М., Васнев О.С., Смирнова А.В., Орлова Ю.М. 380

О РОЛИ БИОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАТОСПЕРМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА
Шолохов Л.Ф., Власов Б.Я., Беленькая Л.В. 386

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ А
Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Чудинова Е.Л., Власов Б.Я., Федоров Б.А., Рашидова М.А. 390

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ МЕТОДИКЕ ЛЕЧЕНИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ
Шушарин А.Г., Половинка М.П., Прохоренко В.М. 394

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ
Щербак В.А. 398

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО
Юсупова Л.А., Юнусова Е.И. 402

ПРАКТИКА СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ РУБЛЕНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ
Ягмуров О.Д., Исмаилов М.Т. *406*

Научные обзоры

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ
Глухов А.А., Бражник Е.А. *411*

РЕАКЦИЯ НЕРВНЫХ СТРУКТУР НА ДОЗИРОВАННОЕ РАСТЯЖЕНИЕ ТКАНЕЙ ПРИ УДЛИНЕНИИ КОНЕЧНОСТИ
Кудрявцева И.П., Сафонова Г.Д., Бердюгин К.А. *416*

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ И НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ
Махина Е.В., Пичигина А.К., Колдышева Е.В., Молодых О.П., Лушникова Е.Л. *420*

АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ: ВАРИАНТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ
Шушарин А.Г., Половинка М.П., Прохоренко В.М. *428*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ *436*

CONTENTS

Medical sciences

COMPARATIVE EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE AND SYMPTOMS OF PATIENTS WITH A VARIETY OF BENIGN THYROID CANCER IN THE PREOPERATIVE PERIOD IN SONNENTELESKOP THE REGION OF THE CHUVASH REPUBLIC
Aizetullova G.R., Piksin I.N., Osipov V.F., Barsukova E.V. 241

LOCAL IMMUNITY CHANGES IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS ON THE BACKGROUND OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
Aleksanova E.M., Aksenenko V.A., Pilavova O.M. 245

SOME ASPECTS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS IN TOXIC BRAIN INJURY
Boynova I.V., Spirina M.A., Vlasova T.I., Turygina S.A., Shokin M.N. 251

REGULARITIES OF LIFETIME MORPHOMETRIC DIFFERENCES EXTRAHEPATIC BILE DUCTS USING THE METHOD OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING
Buzina A.M., Fateev I.N. 255

MYOCARDIAL REMODELING OF THE LEFT AND RIGHT VENTRICLE OF WISTAR RATS FOLLOWING CHRONIC EPINEPHRINE ADMINISTRATION IN LARGE AND SMALL DOSES
Veber V.R., Rubanova M.P., Gubskaya P.M., Karev V.E., Zhmaylova S.V., Evseev M.E. 258

PATOGENETIC SUBSTANTIATION OF VARIOUS SCHEMES CORRECTION LIPID METABOLISM IN ACUTE PANCREATITIS
Vlasov A.P., Anaskin S.G., Gulyaeva L.R., Rubtsov O.J., Polozova E.I., Kormishkin A.E. 265

GENETIC RISK FACTORS FOR ANTHRACOSILICOSIS IN THE WORKERS OF THE COAL-MINING ENTERPRISES OF KUZBASS
Gafarov N.I., Zakharenkov V.V., Panev N.I., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N. 270

ASSAY OF EFFICIENCY METHOD FOR ETIOTROPIC ANTIBACTERIAL THERAPY SELECTING IN IN-PATIENT UROLOGIC PRACTICE
Zadkina I.N., Rodina O.P., Moiseeva I.Y., Vodopyanova O.A., Semenova E.F., Kolesnikova S.G., Antropova N.V. 275

ENZYMES OF PURINE METABOLISM IN BLOOD LYMPHOCYTES AT THE WPPT-FERENTIAL RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS AT EARLIER STAGES OF THE DISEASE
Zborovskaya I.A., Martemyanov V.F., Bedina S.A., Stazharov M.Y., Mozgovaya E.E., Galaeva O.Y. 279

ECTOPIC ACTIVITY AND HEART RHYTHM TURBULENCE AS THE PREDICTORS OF TRANSFORMATION OF HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE INTO HYPERTENSION
Kovalev D.V., Kurzanov A.N., Skibitskiy V.V., Ponomareva A.I. 284

STATE OF THE INTEGRAL REDOX STATUS OF THE BODY
IN MODERATION PREGNANCY WEAK FOR ALCOHOLIC BEVERAGES
Kolesnikova L.I., Protopopova N.V., Maryanyan A.Y., Vlasov B.Y. 290

OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF INTRAARTICULAR
CALCANEUS FRACTURES
Kononova K.Y., Glukhov D.V., Berdyugin K.A., Chelnokov A.N. 294

THE USE OF THE NUSS PROCEDURE IN VARIOUS
TYPES OF PECTUS EXCAVATUM
Krupko A.V., Bogosyan A.B. 298

GENDER FEATURES MT2-RECEPTOR MELATONIN EXPRESSION
AND THE REORGANIZATION IN THE MYOCARDIUM LEFT VENTRICULAR
OF RATS WITH EXPERIMENTAL HEART FAILURE
Liskova Y.V. 304

CLINICO-FUNCTIONAL, LIPID PARAMETERS AND QUALITY OF LIFE
RELATIONSHIP IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
APPLYING TRANSCEREBRAL ELECTROTHERAPY
AND SODIUM CHLORIDE BATH
*Markova E.N., Nikolaev Y.A., Kosheleva A.P., Polyakov V.Y., Gevorgyan M.M.,
Bakhtina I.A., Astrakhantseva E.L.* 310

ENZYMES OF PURINE METABOLISM IN ERYTHROCYTES DURING
DIFFERENTIATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS
IN THE EARLY STAGES OF THE DISEASE
*Martemyanov V.F., Bedina S.A., Stazharov M.Y., Mozgovaya E.E.,
Zborovskaya I.A., Galaeva O.Y.* 317

DIRECT RESULTS OF TREATMENT OF OPEN INJURIES
OF THE STOMACH WITH VARIOUS WOUNDS OF THE SPLEEN
Maslyakov V.V., Kulikov S.A., Polkovov S.V. 322

CHANGES IN THE SYSTEM «MATRIX METALLOPROTEASE – INHIBITOR
OF MATRIX METALLOPROTEASE» AT CHILDREN'S INFLUENZA
Miromanova N.A., Miromanov A.M. 328

REGIONAL FEATURES OF RISK FACTORS OCCURRENCE OF CHRONIC
NON-COMMUNICABLE DISEASES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
COMBINED WITH BILIARY TRACT DISEASE
*Nikolaev Y.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Y., Dolgova N.A.,
Polyakova M.G., Anikina E.V.* 333

APPLICATION CIRCUIT SYSTEMS IN DIAGNOSIS
PYELONEPHRITIS IN PREGNANCY
Petrov S.V. 339

LIPID METABOLISM AND PROTEIN COMPOSITION OF LIPOPROTEINS
IN BLOOD PLASMA IN HYPOTHYROID RATS AT EXPERIMENTAL
HYPERCHOLESTEROLEMIA
*Polyakov L.M., Lushnikova E.L., Nepomnyaschikh L.M., Russkikh G.S.,
Biushkina N.G., Klinnikova M.G., Mzhelskaya M.M., Nepomnyaschikh R.D.,
Pichigin V.I., Yuzhik E.I.* 342

ANALYSIS OF EFFECT OF METABOLIC DRUGS ON THE QT INTERVAL IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE
Prekina V.I., Samolkina O.G. 346

THE FUNCTIONAL STATUS OF PERSONS WITH HEROIN WITHDRAWAL SYNDROME AND AT THE POSTABSTINENCE PERIOD
Rabadanova A.I. 351

INCREASING EFFECTIVENESS OF REPEATED TREATMENT OF PATIENTS WITH LOWER COMPLETE TOOTH LOSS
Redinov I.S., Metelitsa S.I., Strakh O.O. 356

PUBLIC ATTITUDE TO SUICIDAL PEOPLE (MEDICAL AND SOCIAL ASPECT)
Ruzhenkova V.V. 360

PARAMETERS OF INTRACARDIAC HEMODYNAMICS IN THE ASSESSMENT OF EFFICIENCY AND SAFETY OF THE SANATORIUM-AND-SPA TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH MULTISYSTEM CARDIOVASCULAR PATHOLOGY
Sviridkina L.P., Gadelshina N.G., Sharikov Y.N. 365

APPLICATION OF HYPOXIC HYPERCAPNIC RESPIRATORY TRAINING ON THE SIMULATOR «CARBONIC» IN THE TREATMENT OF NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION IN CHILDREN
Tekuteva N.A., Seroshtanova E.V., Mikheeva N.M., Vykhodtseva G.I., Lobanov Y.F. 371

EVALUATION OF VIBRIO CHOLERAE ABILITY TO FORM BIOFILMS IN VITRO WITH THE USE OF THE NEW EXPERIMENTAL PROCEDURE
Titova S.V., Kusnaryova E.V. 375

SEROTONIN IN THE DEVELOPMENT AND MAINTENANCE OF INFLAMMATORY REACTIONS IN STOMACH MUCOUS OF RATS
Trubitsina I.E., Abdulatipova Z.M., Vasnev O.S., Smirnova A.V., Orlova Y.M. 380

ABOUT THE ROLE OF BIOELEMENTS IN THE PATHOGENESIS OF PATHOSPERMIA IN DIABETES MELLITUS TYPE 1
Sholokhov L.F., Vlasov B.Y., Belenkaya L.V. 386

ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE PITUITARY-THYROID SYSTEM AT WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ACUTE HEPATITIS A
Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I., Chudinova E.L., Vlasov B.Y., Fedorov B.A., Rashidova M.A. 390

EXPERIENCE OF USING BISPHOSPHONATES IN INTEGRATED METHOD OF ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD TREATMENT
Shusharin A.G., Polovinka M.P., Prokhorenko V.P. 394

SUMMURY CYTOKINE LEVELS IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS
Scherbak V.A. 398

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF MALE PATIENTS VITILIGO
Yusupova L.A., Yunusova E.I. 402

THE PRACTICE OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATION WHICH WERE CAUSED BY CHOPPED INJURIES
Yagmurov O.D., Ismailov M.T. 406

Scientific reviews

MODERN APPROACH TO THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF ERYSIPELAS
Glukhov A.A., Brazhnik E.A. *411*

REACTION OF NEURAL STRUCTURES FOR DOSATED NERVOUS TISSUES SPRAIN DURING LIMB LENGTHENING
Kudryavtseva I.P., Safonova G.D., Berdyugin K.A. *416*

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF ASSESSMENT OF ENDOMETRIAL CELL PROLIFERATIVE ACTIVITY IN HYPERPLASTIC AND NEOPLASTIC PROCESSES
Makhina E.V., Pichigina A.K., Koldysheva E.V., Molodykh O.P., Lushnikova E.L. *420*

ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD: CONSERVATIVE OPTIONS AND OUTCOMES
Shusharin A.G., Polovinka M.P., Prokhorenko V.M. *428*

RULES FOR AUTHORS *436*

УДК 616.441-006.5 – 089

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДООПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ В ЗОБНОЭНДЕМИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ – ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Айзетуллова Г.Р., Пиксин И.Н., Осипов В.Ф., Барсукова Е.В.

БУ «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздравсоцразвития Чувашии, Чебоксары, e-mail: Daniyarchik2010@mail.ru

Изучены результаты лечения 403 больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы (ДЗЩЖ). По характеру заболевания пациенты разделены на три группы: в 1-ую группу включены 265 пациентов с многоузловой (ДМЗ) или узловой формой эутиреоидного зоба (ДУЗ), во 2-ую группу – 71 больной с функциональной автономией узла (ФА) и диффузно-токсическим зобом (ДТЗ), в 3-ю группу – 67 больных с аутоимммунным тиреоидитом (АИТ). Произведена оценка качества жизни пациентов по общему опроснику SF-36.У пациентов с патологией ЩЖ, независимо от конкретной нозологии, происходит снижение физического и психического компонентов качества жизни по опроснику SF-36, что сильнее выражено у пациентов с тиреотоксическими зобами и у больных с АИТ по сравнению с пациентами, имеющими узловые эутиреоидные зоба. Оценка КЖ по опроснику SF-36 имеет гендерные, возрастные, социальные, образовательные различия.

Ключевые слова: щитовидная железа, качество жизни, Чувашская республика

COMPARATIVE EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE AND SYMPTOMS OF PATIENTS WITH A VARIETY OF BENIGN THYROID CANCER IN THE PREOPERATIVE PERIOD IN SONNENTELESKOP THE REGION OF THE CHUVASH REPUBLIC

Aizetullova G.R., Piksin I.N., Osipov V.F., Barsukova E.V.

BU «Republican clinical hospital for war Veterans» of the health Ministry of the Chuvash Republic, Cheboksary, e-mail: Daniyarchik2010@mail.ru

We studied the results of treatment of 403 patients with benign thyroid diseases (JSG). The nature of the disease, the patients were divided into three groups: the 1st group included 265 patients with MultiSite (DMS) or nodular form eutireoidnyigoitre (DUS), in the 2nd group – 71 patients with functional autonomy site (F) and diffuse-toxic goiter (DTG), in the 3rd group of 67 patients with autoimmune thyroiditis (AIT). We studied the quality of life of patients according to the General questionnaire SF-36. Patients with pathology of the thyroid gland, regardless of the specific disease occurs the decrease of physical and mental components of quality of life on questionnaire SF-36, which is more pronounced in patients with thyroid-Zobov and in patients with autoimmune thyroiditis, compared with patients with nodular euthyroid goiter. Assessment of QOL on questionnaire SF-36 has a gender, age, social and educational differences.

Keywords: thyroid gland, quality of life, Chuvash Republic

Статистические исследования последних лет свидетельствуют об увеличении количества больных с патологией щитовидной железы (ЩЖ). Это связано с неблагоприятной экологической обстановкой, снижением специфической резистентности и специфического иммунитета, ростом стрессовых ситуаций, существованием наследственной и регионарной предрасположенности к тиреоидной патологии, связанной с фактором йодной недостаточности [2]. Только за последние пять лет абсолютный прирост числа вновь выявленных заболеваний в экономически развитых странах составил 51 % среди женщин и 16,7 % среди мужчин.

Известно, что основными причинами возникновения заболеваний ЩЖ в зобноэндемическом регионе являются: неадекватное потребление йода (дефицит или избыток), нарушение обмена других эссенциальных или токсических микроэлементов, пищевые струмогены, дефицит белкового питания, медикаментозные струмогенные эффекты, курение, генетические факторы, беременность [1, 3, 4].

Чувашская Республика является эндемическим по зобу регионом РФ. За последние 5 лет в ЧР отмечается рост заболеваемости ДЗЩЖ (табл. 1).

Как видно из табл. 1, выросла распространенность заболеваний многоузловым (эндемическим) зобом, связанных с йодной недостаточностью, субклиническим гипотиреозом вследствие йодной недостаточности, ДТЗ и АИТ.

Таблица 1

Распространенность заболеваний, связанных с микронутриентной недостаточностью всего населения [5]

	Распространенность на 100 тыс. нас				
	2009	2010	2011	2012	2013
Всего	3668,4	3559,8	3627,0	3591,5	3703,2
Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью и другими факторами	2819,9	2692,8	2569,0	2535,7	2588,1
Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью и другими факторами	439,2	467,0	601,3	573,1	561,1
Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности и других факторов	143,5	145,6	160,4	176,8	214,0
Тиреотоксикоз	89,1	92,9	91,2	99,8	96,2
Тиреоидит	176,6	161,5	200,4	206,0	243,8

Цель – изучить качество жизни пациентов с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы (ДЗЩЖ) в дооперационном периоде на территории эндемичного региона Российской Федерации – Чувашской Республики (ЧР) и оценить его особенности в зависимости от медико-социальных факторов.

Материалы и методы исследования

Изучены результаты лечения 403 больных с ДЗЩЖ, находившихся на лечении в хирургическом отделении БУ «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» в период с 2008 по 2013 годы. По характеру заболевания пациенты разделены на три группы: в 1-ю группу включены 265 пациентов с ДМУЗ или ДУЗ, во 2-ю группу – 71 больной с ФА и ДТЗ, в 3-ю группу – 67 больных с АИТ. 1-я группа из 265 пациентов включала в себя 243 женщины и 22 мужчины; 2-я – 71 пациента: 49 женщин и 22 мужчины; 3-я из 67 больных включала 53 женщины и 14 мужчин. В 1-й, 2-й и 3-й группах подавляющее большинство составили лица женского пола (92,1; 70,3 и 80 % соответственно). Возраст больных в 1-й группе колебался от 18 до 76 лет; во 2-й – от 19 до 83 лет; в 3-й – от 33 до 64 лет. Диагноз устанавливали на основании ретроспективного анализа историй болезни, изучения клинической картины заболевания; инструментальных методов обследования (УЗИ ЩЖ, рентгенографии шеи в двух проекциях, рентгеноскопии пищевода, КТ шеи, сцинтиграфии); гормональных анализов; морфологических методов исследования. Во всех 3-х группах исследуемых проводили анализ качества жизни согласно общему опроснику SF-36 на амбулаторно-поликлиническом этапе или первичном поступлении в хирургическое отделение. Опросник SF-36 применяется в популяционных и специальных исследованиях. Состоит из 36 вопросов и включает 8 шкал оценки здоровья: Физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RF), боль (BP), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), общее здоровье (GH) ролевое эмоциональное функционирование (RE), эмоциональное здоровье (MH). Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» (PSC) и «психологический компонент здоровья» (MSC).

Результаты исследования и их обсуждение

Все группы пациентов с доброкачественной патологией ЩЖ, независимо от нозологии, имели показатели КЖ по опроснику SF-36 достоверно хуже, чем в группе свободной выборки пациентов (СВП) среди здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 2

Качество жизни SF-36 у больных с доброкачественной патологией ЩЖ

Показатель, балл	СВП	ДУЗ	ДМУЗ	ДТЗ	ТА	АИТ
	M ± σ (31)	M ± σ (15)	M ± σ (249)	M ± σ (55)	M ± σ (16)	M ± σ (67)
PF	84 ± 10,5	41,6 ± 8,9	41,4 ± 8,3	48,2 ± 9,2	49,3 ± 6,8	47,2 ± 5,4
RF	78,2 ± 12,5	65 ± 15,1	67,9 ± 16,8	72,0 ± 5,4	66,4 ± 8,4	60,0 ± 7,5
BP	83,9 ± 8,3	69,2 ± 2,1	70,6 ± 3,6	40,5 ± 6,7	42,1 ± 4,4	38,4 ± 9,6
GH	68,0 ± 5,5	39,9 ± 8,3	35,9 ± 6,7	35,2 ± 5,2	38,9 ± 4,8	32,1 ± 7,3
VT	77,1 ± 5,7	55,7 ± 5	52,2 ± 4,5	44,6 ± 6,5	48,7 ± 3,7	41,2 ± 4,8
SF	83,9 ± 5,8	51,7 ± 4,4	52,4 ± 6,8	50,6 ± 9,1	48,6 ± 8,7	42,9 ± 6,4
RE	86 ± 16,7	55,6 ± 16,3	40,7 ± 21,7	48,4 ± 3,2	54,2 ± 4,6	42,8 ± 5,5
MH	68,3 ± 4,4	49,1 ± 1,8	48,1 ± 2,0	40,1 ± 4,8	42,8 ± 2,2	38,7 ± 8,4
PSC	78,6 ± 6,2	53,9 ± 7,8	53,9 ± 7,2	49,0 ± 5,4	49,2 ± 6,1	44,4 ± 3,5
MSC	78,8 ± 6,2	53,0 ± 4,2	48,3 ± 5,6	45,9 ± 4,2	48,6 ± 3,2	41,4 ± 4,8

КЖ различаются среди мужчин и женщин. У мужчин выше PF и RE, но все остальные показатели и обе шкалы выше у женщин. Следует заметить, что среди здоровых лиц разницы по КЖ между мужчинами и женщинами нет (табл. 3).

Таблица 3

Качество жизни SF-36 у больных с ДЗЩЖ среди мужчин и женщин

Показатель, балл	Женщины (n = 345)	Мужчины (n = 57)	p <
PF	43,5 ± 8	49,1 ± 4,7	< 0,001
RF	80,4 ± 27,4	68,9 ± 41,8	0,007
BP	55,4 ± 23,1	40 ± 26,4	< 0,001
GH	33 ± 7,8	28,5 ± 5,4	< 0,001
VT	42,9 ± 15,4	31,5 ± 15,3	< 0,001
SF	45 ± 13,8	30,3 ± 7,5	< 0,001
RE	59,3 ± 32,4	75,4 ± 32,4	< 0,001
MH	39,8 ± 13,0	30,3 ± 13,6	< 0,001
PSC	53,1 ± 6,2	46,6 ± 3,7	< 0,001
MSC	46,8 ± 5,9	41,9 ± 1,3	< 0,001

КЖ различаются у пациентов разных возрастных групп (табл. 4). Большинство показателей SF-36 и обе шкалы достоверно ниже у пациентов старше 40 лет.

Таблица 4

Результаты опросника SF-36 в группах по возрасту

Показатель, балл	После 40 лет (n = 310)	До 40 лет (n = 92)	p <
PF	42,8 ± 7,6	49,6 ± 6,3	< 0,001
RF	79,8 ± 29,2	75,5 ± 32,7	0,238
BP	52,9 ± 24,1	54,1 ± 24,6	0,673
GH	30,9 ± 6	37,1 ± 10,4	< 0,001
VT	40,7 ± 15,5	43,2 ± 16,8	0,182
SF	43,3 ± 14,6	41,6 ± 12,3	0,290
RE	59,1 ± 33,6	69,9 ± 28,8	0,006
MH	38,4 ± 13,5	38,9 ± 13,6	0,731
PSC	51,6 ± 6,1	54,1 ± 6,9	< 0,001
MSC	45,4 ± 5,1	48,4 ± 7,2	< 0,001

Среди пациентов с доброкачественной патологией ЩЖ у пациентов с неполным средним образованием выше PF, RF. RE, но обе шкалы здоровья в целом хуже, чем у пациентов со средне-специальным и высшим образованием. Последние между собой были сопоставимы (табл. 5).

Таблица 5

Результаты опросника SF-36 в группах по уровню образования

Показатель, балл	Среднее (n = 44)	Средне-специальное (n = 164)	Высшее (n = 136)	p <		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
PF	49,5 ± 3	45,3 ± 7,9	44,1 ± 7,7	< 0,001	< 0,001	–
RF	94,3 ± 22,1	77,4 ± 31,2	75,7 ± 31,2	< 0,001	< 0,001	–
BP	23,5 ± 13	54,8 ± 24	54,6 ± 23,8	< 0,001	< 0,001	–
GH	25,6 ± 2,2	33,8 ± 8,5	32,3 ± 7,4	< 0,001	< 0,001	–
VT	21,9 ± 7,3	42,7 ± 15,9	41,8 ± 15,4	< 0,001	< 0,001	–
SF	26,4 ± 6,2	42,9 ± 13,2	44 ± 14,4	< 0,001	< 0,001	–
RE	95,5 ± 17	62,6 ± 31,5	61 ± 31,8	< 0,001	< 0,001	–
MH	21,9 ± 7,1	39,2 ± 13,2	39,4 ± 13,3	< 0,001	< 0,001	–
PSC	48,2 ± 2	52,8 ± 6,6	51,7 ± 6,4	< 0,001	< 0,001	–
MSC	41,4 ± 0,9	46,9 ± 6,2	46,5 ± 5,9	< 0,001	< 0,001	–

Работающие и неработающие оказались сопоставимы по КЖ. Единственное различие заключалось в том, что работающие лица имели выше PF (табл. 6).

Таблица 6

Результаты опросника SF-36 в группах по социальному статусу

Показатель, балл	Работающие (n = 293)	Неработающие (n = 102)	p <
PF	45 ± 7,8	42 ± 7,5	< 0,001
RF	77,8 ± 31,3	82,8 ± 25,1	0,143
BP	52,7 ± 24,5	53,3 ± 23,8	0,833
GH	32,5 ± 7,9	31 ± 5,9	0,074
VT	40,9 ± 16	41,1 ± 15,5	0,918
SF	42,3 ± 14	44,2 ± 14,7	0,239
RE	61,5 ± 33,1	61,4 ± 33,1	0,977
MH	38,2 ± 13,6	38,7 ± 13,4	0,731
PSC	52 ± 6,5	52,3 ± 5,9	0,725
MSC	45,7 ± 5,5	46,4 ± 6	0,330

Выводы

Проведенное исследование по КЖ показало его снижение по сравнению с практически здоровыми лицами в группах по всем нозологиям. При патологии ЩЖ показатели КЖ различаются среди мужчин и женщин. У мужчин выше PF и RE, но все остальные показатели и обе шкалы здоровья выше у женщин. КЖ различаются у пациентов разных возрастных групп. Большинство показателей SF-36 и обе шкалы достоверно ниже у пациентов старше 40 лет, в то же время среди здоровых лиц различия между возрастными группами наблюдаются лишь по показателям физического здоровья – PF, RF. Обе шкалы здоровья хуже у пациентов со средним образованием, чем у пациентов со средне-специальным и высшим образованием. Последние между собой были сопоставимы.

Следовательно, на самооценку качества жизни у пациентов с патологией ЩЖ влияет пол (снижение самооценки, депрессия у мужчин), образование (снижение самооценки, депрессия – у людей со средним образованием по сравнению со средне-специальным и высшим), социальный статус (снижение самооценки, депрессия у неработающих лиц). У пациентов с патологией ЩЖ, независимо от конкретной нозологии, происходит снижение физического и психического компонентов качества жизни по опроснику SF-36, что сильнее выражено у пациентов с тиреотоксическими зобами и у больных с АИТ по сравнению с пациентами, имеющими узловые эутиреоидные зоба. Оценка КЖ по опроснику SF-36 имеет гендерные, возрастные, социальные, образовательные различия.

Список литературы

1. Голдырева Т.П. Особенности течения йоддефицитного зоба в экологически неблагополучной местности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 1998. – С. 21.

2. Пиксин И.Н. Оценка качества жизни и послеоперационной реабилитации больных с заболеваниями щитовидной железы / И.Н. Пиксин А.В. Вилков, Е.И. Шибанова, И.В. Федосейкин // Современные аспекты хирургической эндокринологии: сб. мат. 18 Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Ижевск, 2009. – С. 179–183.

3. Савчик С.А., Жукова Г.Ф., Хотимченко С.А. Йоддефицитные заболевания и их распространенность // Микроэлементы в медицине. – 2004. – С. 1–9.

4. Скальный А.В. Микроэлементозы человека. – М.: Изд. КМК, 1999. – С. 96.

5. Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Чувашской Республики: статистический сборник. МИАТС. – Чебоксары, 2013. – 130 с.

References

1. Goldyreva T.P. Features of the current iodine deficiency goiter in ecologically unfavorable areas: authoref. cand. of medical sciences Samara, 1998. pp. 21.

2. Piksin, I.N. Assessment of quality of life and postoperative rehabilitation of patients with diseases of the thyroid gland / I.N. Piksin V. Vilkov, H. Shibanov, I.V. Federacin // Coll.: Modern aspects of surgical endocrinology. Mat. 18 Russian Symposium on surgical endocrinology. Izhevsk. 2009. pp. 179–183.

3. Savchik S.A., Zhukov GF, Khotimchenko S.A. Iodine deficiency diseases and their prevalence // trace elements in medicine. 2004. pp. 1–9.

4. Rock the AV Microelementoses person. Ed. KMK, 1999. pp. 96.

5. Statistical Bulletin Main indicators of the health of the population and institutions of health of the Chuvash Republic. MEATS. Cheboksary, 2013. 130 p.

Рецензенты:

Волков А.Н., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары;

Катанов Е.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.

Работа поступила в редакцию 29.08.2014.

УДК 618.14.002

ИЗМЕНЕНИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Алексанова Е.М., Аксененко В.А., Пилавова О.М.

ГОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Росздрава, Ставрополь, e-mail: alexanova@mail.ru

Изучены особенности изменений местного иммунитета у больных эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). На уровне перитонеального микроокружения у больных ЭКЯ развивается иммунологическая дисфункция, которая характеризуется увеличением активности макрофагов и снижением активности Т-лимфоцитов и естественных киллеров. Обозначенные изменения усугубляются у больных ЭКЯ в сочетании с НДСТ, на что указывает уменьшение в перитонеальной жидкости количества CD4-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов и CD25-лимфоцитов. У пациенток с эндометриоидными кистами яичников в сочетании с НДСТ отмечается увеличение уровня провоспалительных цитокинов, обладающих проангиогенным действием: IL1β, TNFα, IL6, IL8. Кроме того, при ЭКЯ с сопутствующей НДСТ в нативной ПЖ наблюдается снижение уровня противоопухолевых цитокинов IL2 и IFNγ. Подобные изменения в цитокиновом составе перитонеальной жидкости, наряду со снижением количества иммунокомпетентных клеток, обладающих противоопухолевой цитотоксичностью, определяют увеличение проангиогенной и снижение противоопухолевой активности.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, иммунологическая дисфункция, цитокины

LOCAL IMMUNITY CHANGES IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS ON THE BACKGROUND OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Aleksanova E.M., Aksenenko V.A., Pilavova O.M.

Stavropol State Medical Academy Department of Obstetrics and Gynecology, Stavropol, e-mail: alexanova@mail.ru

Peculiarities of changes in local immunity in patients with endometrioid ovarian cysts on the background of undifferentiated dysplasia of connective tissues. In the peritoneal microenvironment level, in patients with endometrioid ovarian cysts develop immunological dysfunction, which is characterized by increased activity of macrophages and decreased activity of T-lymphocytes and natural killer cells . Certain changes are exacerbated in patients with both endometrioid ovarian cysts and undifferentiated dysplasia of connective tissue, such as a decrease in the number of peritoneal fluid lymphocyte CD4-, CD16-, CD25- lymphocytes and B lymphocytes. In patients with endometrioid ovarian cysts combined with undifferentiated dysplasia of connective tissues, have increased levels of proinflammatory cytokines which promotes a proangiogenic effect: IL1β, TNFα, IL6, IL8. In addition, when endometrioid ovarian cysts are concomitant with undifferentiated dysplasia of connective tissues the level of antitumor cytokine IL2 and IFNγ are decreased. Similar changes in the cytokine composition of the peritoneal fluid, along with reduction of the number of immunocompetent cells with antitumor cytotoxicity determine the increase of proangiogenic and decrease of antitumor activity.

Keywords: endometrioid ovarian cysts, undifferentiated connective tissue dysplasia, immunological dysfunction, cytokines

Важная роль в возникновении и прогрессировании эндометриоза принадлежит иммунной системе [4, 7, 15, 16]. Согласно современным взглядам, противоопухолевый иммунитет представляет собой комплекс иммунных реакций, протекающих при тесном кооперативном взаимодействии между Т- и В-лимфоцитами, естественными киллерами (ЕК) и макрофагами, которое регулируется посредством выработки клетками иммунной системы медиаторов межклеточных взаимодействий – цитокинов [2, 3, 10, 12]. Цитокины образуют сложную и многообразную, но в то же время единую систему, обеспечивающую процессы межклеточной кооперации, роста и дифференцировки лимфоидных клеток, ангиогенеза и нейроиммунноэндокринных взаимодействий [2, 3, 10, 11].

Особый интерес представляет изучение особенностей иммунитета в местах локализации эндометриоидных очагов – в яичниках и перитонеальной жидкости [1, 14, 18, 19].

В то же время при возникновении и прогрессировании эндометриоза в ПЖ больных увеличивается количество макрофагов и снижается количество CD3, CD4 (Т-хелперов), CD16 (естественных киллеров) и CD25 (активированных Т-лимфоцитов) клеток. Увеличение активности перитонеальных иммунокомпетентных клеток сопровождается продукцией

ими факторов, обладающих не только цитотоксическим действием на клетки опухоли, но и активизирующих процессы ангиогенеза, а также стимулирующих адгезию клеток эндометрия к мезотелию брюшины.

Подобные нарушения иммунитета имеются при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), вследствие чего при сочетании данных патологий возможно прогрессирование процесса. В настоящее время имеется множество работ, свидетельствующих о роли НДСТ в развитии гинекологических заболеваний [5, 6, 8, 17]. Однако в доступной литературе нами не найдена информация об особенностях изменений иммунитета при сочетании ЭКЯ и НДСТ.

Цель исследования – выявить особенности изменений местного иммунитета у больных эндометриоидными кистами яичников на фоне НДСТ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 100 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, которые были разделены на несколько групп:

I основную группу составили 35 больных ЭКЯ, у которых было выявлено более 6-ти внешних фенотипических признаков НДСТ;

II группу сравнения составили 35 больных ЭКЯ с количеством признаков НДСТ 6 и менее.

В контрольную группу вошли 30 женщин репродуктивного возраста без НДСТ и сопутствующей гинекологической патологии, с двухфазным менструальным циклом, поступивших для выполнения хирургической стерилизации.

Всем пациенткам для исследования внешнего фенотипа применяли модифицированную фенотипическую карту, включающую 63 показателя [13]. Всем пациенткам проведено клинико-лабораторное и инструментальное исследование, лечебно-диагностическая лапароскопия. Диагноз ЭКЯ подтвержден гистологически.

Объем иммунологического исследования включал изучение относительного и абсолютного количества основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток в ПЖ (лимфоциты, нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 – лимфоциты), а также изучение уровня IL1b, IL2, IL4, IL6, IL8, TNFa, IFNg в нативной перитонеальной жидкости (ПЖ) пациенток исследуемых групп.

Определение состава субпопуляций МНК в ПЖ выполняли методом проточной цитометрии. На первом этапе проводили обработку клеток. Для этого к восьми образцам ПЖ объемом по 100 мкл каждый добавляли растворы антител, конъюгированных с флуоресциинизотиоционатом (FITC) и фикоэритрином (PE) («Caltag Laboratories», США) на проточном цитометре Bio Rad («Brute-HS», США).

Концентрацию IL1b, IL2, IL4, IL6, IL8, TNFa, IFNg в ПЖ определяли методом твердофазового иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном фотометре «Labsystems iEMS Reader MF» (Финляндия) с использованием наборов «ВекторБест» (Россия) согласно прилагаемым к наборам методикам.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на компьютере PENTIUM IV с использованием программы «Statistica 6.0» [9]. В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных нами выполнялся расчет элементарных статистик (средние значения (M), ошибки средних (m), расчет долей (%), стандартной ошибки доли (N)); сравнение качественных параметров в исследуемых группах с помощью непараметрических методов χ^2, критерия Фишера с поправкой Йейтса; сравнение количественных показателей с помощью непараметрического критерия Манна – Утни. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе данных было установлено, что в ПЖ больных основной группы, по сравнению с пациентками без НДСТ и здоровыми женщинами, наблюдалось достоверно большее относительное (62,35 ± 1,59, 56,58 ± 1,43 и 37,82 ± 2,25 % соответственно) и абсолютное ($1,62 \pm 0,13 \cdot 10^9$/л, $1,54 \pm 1,43 \cdot 10^9$/л и $0,61 \pm 0,10 \cdot 10^9$/л соответственно) количество макрофагов, в то время как процентное содержание лимфоцитов (20,95 ± 1,39, 24,62 ± 1,10 и 43,40 ± 1,92 % соответственно) снижалось. Необходимо отметить, что снижение относительного числа лимфоцитов в ПЖ больных ЭКЯ как основной группы, так и группы сравнения не сопровождалось уменьшением их абсолютного количества, что связано с увеличением общей «клеточности» ПЖ при данном заболевании (табл. 1).

При изучении субпопуляционного состава МНК ПЖ было установлено достоверное снижение абсолютного количества CD4-лимфоцитов ($0,22 \pm 0,02 \cdot 10^9$/л, $0,28 \pm 0,02 \cdot 10^9$/л и $0,37 \pm 0,02 \cdot 10^9$/л соответственно), а также процентного (12,41 ± 0,95, 15,69 ± 0,91 и 24,00 ± 2,00 %, соответственно) и абсолютного ($0,06 \pm 0,01 \cdot 10^9$/л, $0,09 \pm 0,01 \cdot 10^9$/л и $0,17 \pm 0,01 \cdot 10^9$/л соответственно) количества CD16 и процентного (17,92 ± 1,34, 22,55 ± 1,43 и 32,10 ± 3,70 % соответственно) и абсолютного ($0,10 \pm 0,01 \cdot 10^9$/л, $0,15 \pm 0,01 \cdot 10^9$/л и $0,22 \pm 0,03 \cdot 10^9$/л соответственно) количества CD25-лимфоцитов в ПЖ больных ЭКЯ с НДСТ, чем у пациенток группы сравнения и здоровых женщин (табл. 2).

Относительное и абсолютное количество CD8- и CD19-лимфоцитов в ПЖ больных ЭКЯ не претерпевало существенных изменений вне зависимости от наличия НДСТ (табл. 2).

В ПЖ больных ЭКЯ с НДСТ по сравнению с больными группы сравнения и здоровыми женщинами, увеличивается уровень IL1β (519,40 ± 16,96 пкг/мл,

475,20 ± 13,30 пкг/мл и 131,60 ± 7,18 пкг/мл соответственно), TNFα (58,29 ± 4,38 пкг/мл, 46,44 ± 3,61 пкг/мл и 8,09 ± 1,32 пкг/мл соответственно), IL6 (98,09 ± 6,07 пкг/мл, 80,33 ± 6,06 пкг/мл и 44,52 ± 2,75 пкг/мл соответственно) и IL8 (274,30 ± 11,82 пкг/мл, 227,20 ± 19,88 пкг/мл и 23,30 ± 2,70 пкг/мл соответственно), снижается уровень IL2 (18,57 ± 1,16 пкг/мл, 22,28 ± 1,26 пкг/мл и 29,70 ± 1,60 пкг/мл соответственно) и IFNγ (50,18 ± 4,43 пкг/мл, 68,60 ± 5,41 пкг/мл и 121,30 ± 10,80 пкг/мл, соответственно), а уровень IL4 не изменяется (табл. 3).

Таблица 1

Популяционный состав иммунокомпетентных клеток ПЖ больных ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n = 30)	Больные ЭКЯ	
		Есть НДСТ (n = 35)	Нет НДСТ (n = 35)
Номер группы	1	2	3
M ± m*			
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	1,60 ± 0,12	2,55 ± 0,15	2,60 ± 0,16
Достоверность отличий**	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,820	
Нейтрофилы, %	14,60 ± 0,75	13,24 ± 0,36	13,42 ± 0,26
Достоверность отличий	P1-2 = 0,107 P1-3 = 0,142	P2-3 = 0,686	
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л	0,23 ± 0,01	0,29 ± 0,03	0,30 ± 0,04
Достоверность отличий	P1-2 = 0,062 P1-3 = 0,094	P2-3 = 0,842	
Макрофаги, %	37,82 ± 2,25	62,35 ± 1,59	56,58 ± 1,43
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,009	
Макрофаги, $\cdot 10^9$/л	0,61 ± 0,10	1,62 ± 0,13	1,54 ± 0,11
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,001	
Лимфоциты, %	43,40 ± 1,92	20,95 ± 1,39	24,62 ± 1,10
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,042	
Лимфоциты, $\cdot 10^9$/л	0,69 ± 0,12	0,54 ± 0,04	0,63 ± 0,05
Достоверность отличий	P1-2 = 0,240 P1-3 = 0,646	P2-3 = 0,164	

Примечания:
* M – среднее значение; m – среднее отклонение;
** – различия между группами достоверны при $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни.

Таблица 2

Субпопуляционный состав МНК ПЖ больных ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n = 30)	Больные ЭКЯ	
		Есть НДСТ (n = 35)	Нет НДСТ (n = 35)
1	2	3	4
Номер группы	1	2	3
M ± m*			
CD3, %	72,50 ± 5,50	57,03 ± 1,38	57,16 ± 1,43
Достоверность отличий **	P1-2 = 0,008 P1-3 = 0,009	P2-3 = 0,948	
CD3, $\cdot 10^9$/л	0,50 ± 0,07	0,31 ± 0,02	0,35 ± 0,02
Достоверность отличий	P1-2 = 0,011 P1-3 = 0,043	P2-3 = 0,162	

Окончание табл. 2

1	2	3	4
CD4, %	53,00 ± 1,00	41,34 ± 1,00	42,12 ± 1,11
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,603	
CD4, $\cdot 10^9$/л	0,37 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,28 ± 0,02
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,038	
CD8, %	25,50 ± 1,50	26,84 ± 1,19	27,79 ± 1,19
Достоверность отличий	P1-2 = 0,486 P1-3 = 0,236	P2-3 = 0,574	
CD8, $\cdot 10^9$/л	0,18 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,18 ± 0,01
Достоверность отличий	P1-2 = 0,078 P1-3 = 1,000	P2-3 = 0,078	
CD16, %	24,00 ± 2,00	12,41 ± 0,95	15,69 ± 0,91
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,015	
CD16, $\cdot 10^9$/л	0,17 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,09 ± 0,01
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,038	
CD19, %	23,00 ± 2,00	21,09 ± 0,86	20,25 ± 0,78
Достоверность отличий	P1-2 = 0,383 P1-3 = 0,205	P2-3 = 0,472	
CD19, $\cdot 10^9$/л	0,16 ± 0,04	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,01
Достоверность отличий	P1-2 = 0,335 P1-3 = 0,469	P2-3 = 0,482	
CD25, %	32,10 ± 3,70	17,92 ± 1,34	22,55 ± 1,43
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,019	P2-3 = 0,021	
CD25, $\cdot 10^9$/л	0,22 ± 0,03	0,10 ± 0,01	0,15 ± 0,01
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,030	P2-3 = 0,001	

Примечания:
* M – среднее значение, m – среднее отклонение;
** – различия между группами достоверны при $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни.

Таблица 3

Уровень цитокинов в ПЖ больных ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

Показатель	Здоровые женщины (***n*** = 30)	Больные ЭКЯ	
		Есть НДСТ (***n*** = 35)	Нет НДСТ (***n*** = 35)
1	2	3	4
Номер группы	1	2	3
M ± m*			
IL1β, пкг/мл	131,60 ± 7,18	519,40 ± 16,96	475,20 ± 13,30
Достоверность отличий**	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,043	
TNFα, пкг/мл	8,09 ± 1,32	58,29 ± 4,38	46,44 ± 3,61
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,041	
IFNγ, пкг/мл	121,30 ± 10,80	50,18 ± 4,43	68,60 ± 5,41
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,010	
IL2, пкг/мл	29,70 ± 1,60	18,57 ± 1,16	22,28 ± 1,26
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,034	

Окончание табл. 3

1	2	3	4
IL4, пкг/мл	60,10 ± 5,10	55,94 ± 3,79	65,90 ± 4,15
Достоверность отличий	P1-2 = 0,515 P1-3 = 0,381	P2-3 = 0,081	
IL6, пкг/мл	44,52 ± 2,75	98,09 ± 6,07	80,33 ± 6,06
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,042	
IL8, пкг/мл	23,30 ± 2,70	274,30 ± 11,82	227,20 ± 19,88
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,046	

Примечания:
* M – среднее значение, m – среднее отклонение;
** – различия между группами достоверны при $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни.

Заключение

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что на уровне перитонеального микроокружения у больных ЭКЯ развивается иммунологическая дисфункция, которая характеризуется увеличением активности макрофагов и снижением активности Т-лимфоцитов и ЕК. Обозначенные изменения усугубляются у больных ЭКЯ в сочетании с НДСТ, на что указывает уменьшение в ПЖ количества CD4-лимфоцитов в 1,3 раза по сравнению с пациентками без НДСТ и в 1,7 раза по сравнению со здоровыми женщинами, CD16-лимфоцитов – в 1,5 и в 2,8 раза соответственно, и CD25-лимфоцитов – в 1,5 и в 2,2 раза соответственно, а также увеличение количества макрофагов в 2,7 раза по сравнению со здоровыми женщинами.

Изменение состава МНК ПЖ больных ЭКЯ при НДСТ, по сравнению с больными ЭКЯ без НДСТ и здоровыми женщинами, закономерно сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов, обладающих проангиогенным действием: содержание IL1β увеличивается в 1,1 и 3,9 раза соответственно, TNFα – в 1,3 и 7,25 раз соответственно, IL6 – в 1,2 и 2,2 раз соответственно, IL8 – в 1,2 и 11,7 раз соответственно. Кроме того, при ЭКЯ в сочетании с НДСТ в нативной ПЖ наблюдается снижение уровня противоопухолевых цитокинов IL2 в 1,2 раза и IFNγ в 1,36 раз по сравнению с пациентками без НДСТ. Подобные изменения в цитокиновом составе ПЖ, наряду со снижением количества иммунокомпетентных клеток, обладающих противоопухолевой цитотоксичностью, определяют увеличение проангиогенной и снижение противоопухолевой активности, что может являться одной из предпосылок для увеличения частоты рецидивов ЭКЯ при наличии у пациенток сопутствующей НДСТ. Полученные данные требуют дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М., 2006. – 416 с.

2. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. – Киев, 1998. – 317с.

3. Долгих В.Т. Основы иммунологии. – М., 2003. – 227 с.

4. Исследование цитокинового профиля и ангиогенного потенциала перитонеальной жидкости больных с наружным генитальным эндометриозом / Д.И. Соколов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, № 11. – С. 552–555.

5. Клеменов А.В. Дисплазия соединительной ткани и беременность (обзор) / А.В. Клеменов, О.Н. Ткачева, А.Л. Верткин // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 11. – С. 80–83.

6. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. – М., 2005. – 136 с.

7. Особенности продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Г.Т. Сухих [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 6 – С. 646–649.

8. Разнообразие клинических симптомов дисплазии соединительной ткани / В.И. Маколкин [и др.] // Тер. архив. – 2004 – Т. 76, № 11. – С. 77–80.

9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., 2002. – 312 с.

10. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М., 2000. – 592 с.

11. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных функций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т 1, № 1. – С. 9–17.

12. Смирнов В.С. Иммунодефицитные состояния / В.С. Смирнов, И.С. Фрейдлин. – СПб., 2000. – 568 с.

13. Ягода А. В. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких // Клин. мед. – 2004. – Т. 82, № 7. – С. 30–33.

14. Blood leukocyte subsets are modulated in patients with endometriosis / D. Gagne [et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 80, N 1. – P. 43–53.

15. Harada T. Role of cytokines in endometriosis / T. Harada, T. Iwabe, N. Terakawa // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76, № 1. – P. 1–10.

16. Iwabe T. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility / T. Iwabe, N. Tekarawa // Gynecol. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 53, N 1. – P. 19–25.

17. Pyeritz R.E. Small molecule for a large disease // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 26. – P. 2829–2831.

18. Peritoneal and peripheral B-1-cell populations in patients with endometriosis / F. Chishima [et al.] // J. Obstet. Gynecol. Res. – 2000. – Vol. 26, № 2. – P. 141–149.

19. The involvement of T-lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis / K. Szyllo [et al.] // Mediators Inflamm. – 2003. – Vol. 12, № 3. – P. 131–138.

References

1. Adamian L. Endometriosis: A Guide for Physicians / L.V. Adamian, V.I. Kulakov, E.N. Andreev. M., 2006. 416.

2. Vozianov A.F. Cytokines. Biological and antitumor properties / A.F. Vozianov, A.K. Butenko, K.P. Zack. Kiev, 1998. 317.

3. Dolgih V.T. Fundamentals of Immunology. M., 2003. 227.

4. The study of cytokines and angiogenic potential of peritoneal fluid in patients with external genital endometriosis / D.I. Sokolov [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2005 Volume 140, no. 11. pp. 552–555.

5. Clemen A.V. Connective tissue dysplasia and pregnancy (Review) / A.V. Clemen, O.N. Tkachev, A.L. Vertkin // Therapeutic Archives. 2004. 11. T. pp. 80–83.

6. Clemen A.V. Undifferentiated connective tissue dysplasia. M., 2005. 136.

7. Features of cytokine production by immunocompetent cells of peritoneal fluid in women with external genital endometriosis / G.T. Dry [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2004 Volume 137, no. 6 pp. 646–649.

8. A variety of clinical symptoms of connective tissue dysplasia / V.I. Makolkin [et al.] // Ter. archive. 2004 T. 76, no. 11. 77–80.

9. Rebrov O. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. M., 2002. 312.

10. Roit A. Immunology / A. Roit, J. Brostoff, D. Mail. M., 2000. 592.

11. Simbirtsev A.S. Cytokines a new system of regulation of immune function // Cytokines and Inflammation. 2002. Vol. 1, no. 1. pp. 9–17.

12. Smirnov V.S. Immunodeficiency / V.S. Smirnov, I.S. Freidlin. St. Petersburg., 2000. 568.

13. Iagoda A.V. Evaluation of External phenotypic traits to identify minor heart anomalies / A.V. Berry, N.N. Gladkih // Wedge. honey. 2004 Vol. 82, no. 7. pp. 30–33.

14. Blood leukocyte subsets are modulated in patients with endometriosis / D. Gagne [et al.] // Fertil. Steril. 2003. Vol. 80, no. 1. pp. 43–53.

15. Harada T. Role of cytokines in endometriosis / T. Harada, T. Iwabe, N. Terakawa // Fertil. Steril. 2001. Vol. 76, no. 1. pp. 1–10.

16. Iwabe T. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility / T. Iwabe, N. Tekarawa // Gynecol. Obstet. Invest. 2002. Vol. 53, no. 1. pp. 19–25.

17. Pyeritz R.E. Small molecule for a large disease // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, no. 26. pp. 2829–2831.

18. Peritoneal and peripheral B-1-cell populations in patients with endometriosis / F. Chishima [et al.] // J. Obstet. Gynecol. Res. 2000. Vol. 26, no. 2. pp. 141–149.

19. The involvement of T-lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis / K. Szyllo [et al.] // Mediators Inflamm. 2003. Vol. 12, no. 3. pp. 131-138.

Рецензенты:

Рыжков В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПДО, Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь;

Чарышкин А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 04.09.2014.

УДК 616.831:612.017

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

[1]Бойнова И.В., [1]Спирина М.А., [1]Власова Т.И., [2]Турыгина С.А., [1]Шокин М.Н.

[1]ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru;
[2]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Синдром эндогенной интоксикации является важным звеном патогенеза различных заболеваний. Эндотоксикоз активирует процессы перекисного окисления липидов и является определяющим фактором в развитии полиорганной и полисистемной недостаточности. Эндотоксемия при остром экспериментальном перитоните вызвала активацию фосфолипазы A_2 и ингибировала активность антиоксидантных ферментов в ткани мозга. Отмечены значительные модификации липидного метаболизма в церебральной ткани, свидетельствующие о повреждении клеточных мембран. Исследовано воздействие нового препарата с антиоксидантным типом действия – этоксидола – на изменения липидного гомеостаза в тканевых структурах головного мозга при эндотоксикозе перитонеального генеза. Результаты исследования показали высокую эффективность применения апробируемого препарата в составе комплексной терапии синдрома эндогенной интоксикации. Этоксидол уменьшал выраженность перитонеального эндотоксикоза, снижал активность фосфолипазы A_2, стабилизировал мембраны нейроцитов.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, головной мозг, перитонит, липиды, этоксидол

SOME ASPECTS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS IN TOXIC BRAIN INJURY

[1]Boynova I.V., [1]Spirina M.A., [1]Vlasova T.I., [2]Turygina S.A., [1]Shokin M.N.

[1]Ogarev Mordovia State University Saransk, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Endogenous intoxication syndrome is an important pathogenetic component for the development of various diseases. Endotoxemia activates lipid peroxidation and is a determinant factor of progression of multiple organ failure. Acute experimental peritonitis led to increased concentrations of the toxic metabolites in blood plasma. We found activation of phospholipase A2 and inhibition the activity of antioxidant enzymes in the brain tissue in experimental peritonitis. Endogenous intoxication caused significant changes of neurons membrane lipid composition and increased the concentration of products of peroxidation in brain tissue. These findings indicate endotoxin-induced destruction of cell membranes. The study tested effects of new antioxidant drug – ethoxidol – on lipid homeostasis in the brain tissue in endogenous intoxication syndrome. The results of the study showed high efficiency of piloted drug in the complex therapy of endogenous intoxication. Ethoxidol reduced the severity of peritoneal endotoxemia, inhibited the activity of phospholipase A2 and increased the potential of antioxidant enzymes in the brain tissue. Ethoxidol was effective in reducing the intensity of lipoperoxidation and stabilizing membranes of nerve cells, which confirm its cerebroprotective action.

Keywords: endogenous intoxication, brain, peritonitis, lipids, ethoksidol

Значимость эндотоксикоза в патогенезе широкого профиля заболеваний не вызывает сомнений у клиницистов [3, 4]. Выраженность эндогенной интоксикации влияет на тяжесть заболевания и играет важную прогностическую роль [5]. Неизбежно сопровождающая эндотоксемию гипоксия системного и локального характера приводит к нарушению функции органоидов клеток, органов и целостного организма [1, 2].

Отличительной особенностью головного мозга является низкая устойчивость нейронов к гипоксии, высокая интенсивность метаболических процессов, высокая концентрация липидов, подвергающихся окислению, недостаточная компетентность системы собственной антиоксидантной защиты органа [6].

Рациональным представляется применение в составе комплексной терапии препаратов с антиоксидантным типом действия для эффективной защиты головного мозга от повреждения эндотоксинами.

Цель работы – изучить фармакологические эффекты производного 3-оксипиридина – этоксидола – на липидный метаболизм в церебральной ткани при синдроме эндогенной интоксикации, вызванном острым перитонитом.

Материалы и методы исследования

Проведены экспериментальные исследования на взрослых беспородных собаках ($n = 46$). С целью воспроизведения выраженной эндогенной интоксикации была использована модель экспериментального перитонита по способу А.П. Власова (1991). Под тиопентал-натриевым наркозом в брюшную полость животных вводили шприцем 20 % каловую взвесь (0,5 мл на 1 кг массы тела). Через сутки после санации брюшной полости применялась стандартная инфузионная и антибактериальная терапия

(внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела; внутривенно 1 раз в сутки 5 % раствор глюкозы и 0,89 % раствор хлорида натрия из расчета 50 мл/кг). Эксперименты проводились **согласно требованиям к работе с экспериментальными животными** («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.), Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики»), одобрены локальным этическим комитетом.

Животных рандомизировали на две равные группы. На 1-е, 3-и, 5-е сутки фиксировали выраженность эндогенной интоксикации, показатели липопероксидации и липидного метаболизма в церебральной ткани. В состав комплексной терапии в опытной группе животных также были включены внутривенные инъекции 5 % раствора этоксидола из расчета 10 мг на 1 кг массы тела.

Результаты исследования и их обсуждение

Моделирование острого экспериментального перитонита приводило к значительному увеличению титра эндогенных токсических субстанций в плазме крови. Содержание гидрофильного компонента эндотоксикоза – молекул средней массы (l = 254 и l = 280 нм) было выше физиологических значений на 77,04–136,54 и 54,66–137,05 % соответственно ($p < 0,05$). Зафиксировано статистически значимое снижение как общей (на 18,96–30,73 %), так и эффективной концентрации альбумина (на 34,11–52,60 %) ($p < 0,05$). Закономерно снижался резерв связывания альбумина – на 21,21–50,00 % ($p < 0,05$) относительно исходных данных. Индекс токсичности плазмы крови в контрольной группе достоверно увеличивался в 1,58–3,36 раза по сравнению с нормой ($p < 0,05$) (рис. 1).

В ходе исследования отмечалось значительное повышение концентрации продуктов липопероксидации. Так, зафиксирован статистически значимый рост на 28,14–188,33 % титра спонтанного, на 21,35–72,99 % – титра малонового диальдегида ($p < 0,05$). Ферментативная активность фосфолипазы A_2 была достоверно выше исходных значений на 92,31–117,95 % ($p < 0,05$). Энзимный потенциал супероксиддисмутазы уменьшался на 31,90–59,05 % ($p < 0,05$) относительно физиологических значений исследуемого показателя, что свидетельствовало о снижении потенциала собственной антиоксидантной системы защиты.

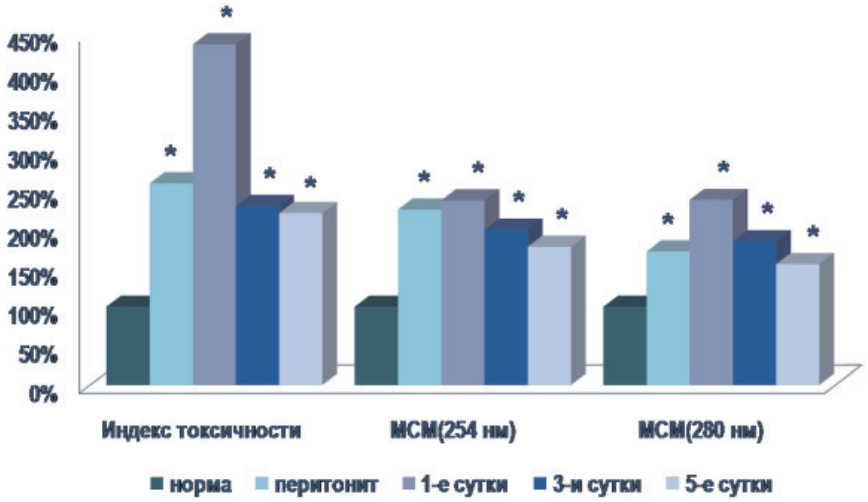


*Рис. 1. Содержание токсических продуктов в плазме крови при остром экспериментальном перитоните. Примечание. * – достоверность отличия по отношению к исходу при $p < 0,05$*

Синдром эндогенной интоксикации существенно изменял состав липидов биомембран в ткани головного мозга. Оценка полученных в ходе исследования результатов позволяет сделать следующие выводы: на фоне эндотоксемии достоверно повышался удельный вес лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот, уменьшалась концентрация суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина и холестерола.

Возрастающая при мембранодеструкции концентрация обладающих высокой биологической активностью лизофосфолипидов и неэтерифицированных жирных кислот потенцирует дальнейшее разрушение биомембран и замыкает «порочный круг» [2]. Данный механизм является значимым в патогенезе повреждения головного мозга при эндогенной интоксикации перитонеального генеза.

В ходе наблюдения за животными в послеоперационном периоде отмечено существенное уменьшение выраженности перитонеального эндотоксикоза под влиянием этоксидола. В группе животных, получавших апробируемый препарат, отмечено снижение концентрации как гидрофильного, так и гидрофобного компонентов эндотоксикоза по сравнению с контрольной группой – на 14,54–31,49% ($p < 0,05$) и 11,26–36,99% ($p < 0,05$) соответственно. Отмечено снижение индекса токсичности плазмы крови на 25,40–47,93% ($p < 0,05$) в опытной группе животных. Следует отметить, что данная тенденция регистрировалась уже с первых суток послеоперационного периода.

Проводимое исследование выявило уменьшение концентрации ТБК-активных продуктов липопероксидации в церебральной ткани собак опытной группы. Уровень спонтанного малонового диальдегида относительно контрольных цифр достоверно снижался на 15,77% ($p < 0,05$) уже на третьи сутки после санации брюшной полости, на пятые сутки – на 45,81% ($p < 0,05$). Титр индуцированного малонового диальдегида также уменьшался с третьих суток послеоперационного периода, будучи на заключительном этапе эксперимента на 17,94% ($p < 0,05$) ниже показателей контрольной группы животных.

Этоксидол положительно зарекомендовал себя при проведении комплексной терапии в раннем послеоперационном периоде. В группе животных, получавших изучаемый препарат, уже на третьи сутки после санации брюшной полости отмечено статистически значимое уменьшение фосфолипазной активности в ткани головного мозга – на 14,12% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными данными, в финале эксперимента – на 19,74% ($p < 0,05$). Вместе с тем отмечено повышение реакционной способности фермента супероксиддисмутазы в аналогичные сроки – на 24,57 и 23,50% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в группе животных, получавших стандартную терапию.

Этоксидол в составе комплексной терапии уже с третьих суток проводимого лечения статистически значимо снижал концентрацию моно- и диацилглицеролов на 36,93 и 32,03–42,30% соответственно ($p < 0,05$). Уровень холестерола был также ниже контрольных цифр на 25,99%, свободных жирных кислот – на 16,20–21,11% ($p < 0,05$) (рис. 2).

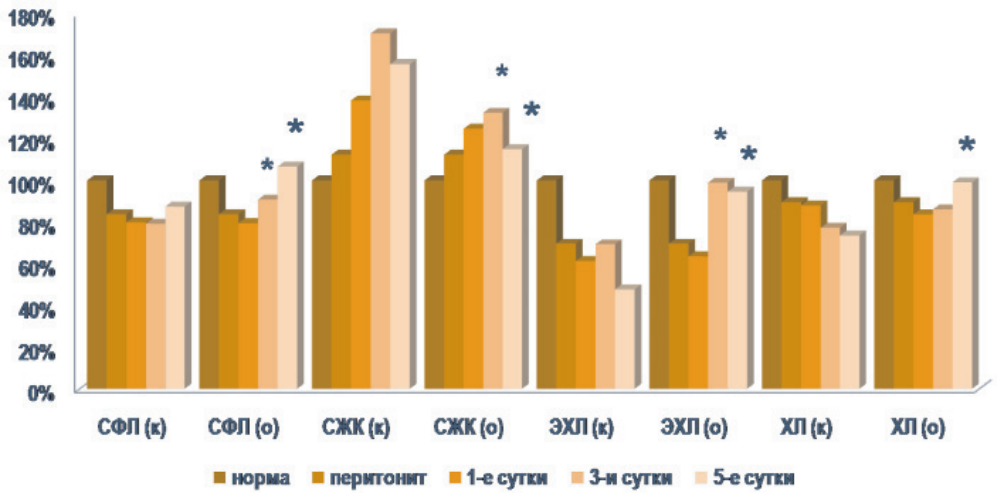


*Рис. 2. Содержание токсических продуктов в плазме крови при остром экспериментальном перитоните. Примечание. * – достоверность отличия по отношению к контролю при $p < 0,05$; к – данные контрольной группы исследований, о – данные опытной группы исследований*

Зарегистрировано достоверное увеличение доли суммарных фосфолипидов и триацилглицеролов в нейроцитах соответственно на 14,10–16,27, 44,52–82,10 и 39,18–74,67% ($p < 0,05$) относительно с группы контроля. Содержание лизофосфолипидов и фосфатидилинозита было ниже идентичных показателей в группе животных, получавших стандартную терапию, на 20,80–28,85 и 19,73–26,29% соответственно ($p < 0,05$). Титр фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина был выше контрольных цифр на 22,94–24,32% и 115,87% ($p < 0,05$) соответственно.

Выводы

Антиоксидантный эффект этоксидола позволяет эффективно снижать в церебральной ткани избыточную концентрацию продуктов липопероксидации, вызванную перитонеальным эндотоксикозом. В указанных условиях препарат обладает способностью уменьшать фосфолипазную активность в головном мозге.

В ходе эксперимента отмечен значительный потенциал препарата для стабилизации биомембран нейроцитов, нормализации липидного метаболизма в ткани головного мозга.

Вышеизложенное позволяет заключить, что этоксидол может быть рекомендован для защиты головного мозга от эндотоксического повреждения при остром перитоните.

Список литературы

1. Багненко С.Ф., Мирзабаев А.Т., Батоцыренов Б.В., Горбачев Н.Б., Мирошниченко В.Н., Батоцыренова Х.В., Великий К.Ф. Фармакологическая коррекция свободнорадикальных нарушений и эндотоксикоза у больных с распространенным перитонитом в послеопе-рационном периоде // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т. 170, № 5. – С. 14–18.

2. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии: монография. – М.: Наука, 2009. – 224 с.

3. Дудукалов С.Г., Баблюк Г.П., Дорофеев Е.Е. Опыт применения дискретного и мембранного плазмафереза при синдроме эндогенной интоксикации у новорожденных // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 69–71.

4. Кузнецов П.Л., Борзунов В.М., Веревщиков В.К., Бессонова Е.Н., Русляков Д.В. Синдром эндогенной интоксикации при течении HCV-инфекции с внепеченочными проявлениями // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12 (часть 2). – С. 289–293.

5. Незнамов О.Д. Особенности нутритивной поддержки при тяжелых поражениях поджелудочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2009. – 23 с.

6. Serra J.A., Domínguez R.O., Marschoff E.R., Guareschi E.M., Famulari A.L., Boveris A. Systemic oxidative stress associated with the neurological diseases of aging // Neurochemical Research. – 2009. – December, Vol. 34, Iss. 12. – P. 2122–2132.

References

1. Bagnenko S.F., Mirzabaev A.T., Batotsyrenov B.V., Gorbachev N.B., Miroshnichenko V.N., Batotsyrenova Kh.V., Velikiy K.F. *Pharmacological correction of free radical disturbances and endotoxicosis in patients with diffuse peritonitis at the postoperative period.* Vestn. Khir. Im. I. I. Grek., 2011, Vol. 170, no. 5, pp. 14–16.

2. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Krylov V.G. *Sistemnyi lipidnyi distress-sindrom v khirurgii. Monografiya.* [Systemic lipid distress syndrome in surgery. Monograph.] – M.: Nauka, 2009. – 224 p.

3. Dudukalov S.G., Babluk G.P., Dorofeev E.E. *The experience of usage membrane and discrete plasmapheresis for syndrome of endogenous intoxication in newborns*. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal, 2008, no. 2, pp. 69–71.

4. Kuznetsov P.L., Borzunov V.M., Verevschikov V.K., Bessonova E.N., Ruslyakov D.V. *The syndrome of endogenous intoxication in the flow of chronic hepatitis C with extrahepatic manifestations*. Fundamental research, 2012, no. 2, part 2, pp. 289–293.

5. Neznamov O.D. *Osobennosti nutritivnoi podderzhki pri tyazhelykh porazheniyakh podzheludochnoi zhelezy* [Features nutritional support in severe lesions of the pancreas]: Avtoref. diss. kand. med. nauk, Voronezh, 2009, 23 p.

6. Serra J.A., Domínguez R.O., Marschoff E.R., Guareschi E.M., Famulari A.L., Boveris A. *Systemic oxidative stress associated with the neurological diseases of aging. Neurochemical Research*, 2009, December, Vol. 34, Iss. 12, pp. 2122–2132.

Рецензенты:

Пятаев Н.А., д.м.н., заведующий кафедрой, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицины катастроф Медицинского института, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск;

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии Медицинского института, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 29.08.2014.

УДК 611.441+616.073

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРИЖИЗНЕННЫХ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Бузина А.М., Фатеев И.Н.

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, Оренбург, e-mail: orgma@esoo.ru

В представленной работе выполнены описание и количественный анализ магнитно-резонансных томограмм внепеченочных желчных путей в норме, полученных при магнитно-резонансной томографии у 329 человек (163 женщины и 166 мужчин) в возрасте от 28 до 75 лет, проживающих в г. Оренбурге. Полученная в результате проведенного исследования количественная характеристика внепеченочных желчных путей по данным магнитно-резонансной томографии позволяет выявить некоторые закономерности прижизненной анатомии и топографии в возрастном аспекте и в зависимости от пола. Полученные данные имеют прикладное значение для клинической диагностики и хирургии. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что инструментальный диагностический метод магнитно-резонансной томографии является также высокоэффективным методом прижизненного анатомического исследования внепеченочных желчных путей.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, внепеченочные желчные пути

REGULARITIES OF LIFETIME MORPHOMETRIC DIFFERENCES EXTRAHEPATIC BILE DUCTS USING THE METHOD OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Buzina A.M., Fateev I.N.

Orenburg State Medical Academy, Orenburg, e-mail: orgma@esoo.ru

In the presented work performed description and quantitative analysis of magnetic resonance tomograms of extrahepatic bile ducts is normal, obtained by magnetic resonance imaging in 329 persons (163 women and 166 men) aged from 28 to 75 years living in, Orenburg. Obtained in the result of the study co-quantitative characteristic of extrahepatic bile duct according to magnetic resonance imaging reveals some regularities lifetime anatomy and topography age aspect, and depending on gender. The data obtained are of practical importance for clinical diagnosis and surgery. The results of the studies testify to the fact that the instrumental diagnostic method magnitno resonance imaging is also a highly effective method of a lifetime anatomical studies extrahepatic bile duct.

Keywords: magnetic resonance imaging, extrahepatic biliary tract

Современная медицинская наука характеризуется стремительным развитием и внедрением в клиническую практику новых высокоинформативных технологических методов диагностики и новых диагностических аппаратов, особенностью которых является возможность их применения для изучения нормальной анатомии и вариантов строения различных органов человека. Одновременно претерпевают изменения уже сложившиеся представления о количественных параметрах внутренних органов по данным прижизненных методов визуализации.

Использование прижизненных методов исследования, в том числе магнитно-резонансной томографии, является одним из перспективных направлений в морфологии [3, 5]. В связи с этим ученые-анатомы стали активно использовать новые медицинские технологии: ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и другие методы лучевой диагностики, что позволило прижизненно изучать органы и системы человека. В настоящее время получила развитие прижизненная анатомия различных органов и областей, в частности печени и прилежащих к ней структур.

В литературе широко обсуждается проблема индивидуального подхода к определению нормативных показателей и биометрических характеристик внутренних органов [1, 2]. Проблема актуальна не только с точки зрения фундаментальной науки, но и имеет важное практическое значение, так как широко распространены заболевания, одним из основных проявлений которых являются изменения количественных параметров всего органа или некоторых его отделов.

С помощью магнитно-резонансной томографии возможно определение прижизненной топографии печени, её линейных размеров и объёма. Известно, что линейные размеры и объем некоторых органов

человека подвержены индивидуальным колебаниям и находятся в тесной зависимости от таких факторов, как возраст и пол [1, 4]. Возрастная динамика изменений линейных размеров внепеченочных желчных путей является предметом специально выполняемых морфометрических исследований. Однако существующие по этому вопросу представления носят разноречивый характер.

Цель исследования – выявление закономерностей морфометрических параметров внепеченочных желчных путей в норме в зависимости от возраста и пола по данным магнитно-резонансной томографии.

Материал и методы исследования

Выполнены описание и количественный анализ магнитно-резонансных томограмм внепеченочных желчных путей в норме, полученных при магнитно-резонансной томографии у 329 человек (163 женщины и 166 мужчин) в возрасте от 28 до 75 лет, проживающих в г. Оренбурге. Всем обследуемым была проведена магнитно-резонансная биометрия внепеченочных желчных путей с использованием специальной аппаратуры. Критерием отбора исследуемых было отсутствие в анамнезе заболеваний печени и внепеченочных желчных путей и отсутствие по данным магнитно-резонансной томографии структурных изменений. Исследованы линейные параметры внепеченочных желчных путей. Все количественные данные подвергнуты вариационно-статистической обработке.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования определены некоторые закономерности изменения морфометрических параметров желчного пузыря в возрастном аспекте. Установлено, что у представителей первого периода зрелого возраста (21–35 лет у мужчин и 20–35 лет у женщин) средние значения продольного размера желчного пузыря составили 63,42 ± 0,51 мм, поперечный размер желчного пузыря – 19,22 ± 0,23 мм, вертикальный размер желчного пузыря составил в среднем 20,77 ± 0,15 мм.

В следующих возрастных группах имеет место уменьшение размеров желчного пузыря, прогрессирующее с возрастом. Так, у представителей второго периода зрелого возраста средние значения продольного размера желчного пузыря составили 61,71 ± 0,24 мм, поперечный размер желчного пузыря – 18,13 ± 0,23 мм ($P < 0,05$), вертикальный размер желчного пузыря составил в среднем 19,36 ± 0,27 мм ($P < 0,05$).

Наименьшие средние значения количественных параметров желчного пузыря наблюдались в возрастной группе пожилого возраста (61–75 лет у мужчин и 56–75 лет у женщин) и составили: продольный размер – 58,39 ± 0,31 мм ($P < 0,05$), поперечный размер желчного пузыря – 16,92 ± 0,73 мм ($P < 0,05$), вертикальный размер желчного пузыря – 17,27 ± 0,75 мм ($P < 0,05$).

Анализ цифрового материала, характеризующего линейные размеры желчного пузыря у обследуемого контингента также показал, что все исследуемые показатели у мужчин достоверно ($P < 0,05$) выше, чем у женщин.

У мужчин первого периода зрелого возраста средние значения продольного размера желчного пузыря составили 66,15 ± 0,82 мм, поперечный размер желчного пузыря – 20,66 ± 0,36 мм, вертикальный размер желчного пузыря составил в среднем 21,60 ± 0,33 мм. У мужчин – представителей второго периода зрелого возраста средние значения продольного размера желчного пузыря составили 63,26 ± 0,43 мм, поперечный размер желчного пузыря – 19,33 ± 0,43 мм, вертикальный размер желчного пузыря составил в среднем 20,44 ± 0,25 мм.

В возрастной группе пожилого возраста среднее значение продольного размера желчного пузыря было равно 62,91 ± 0,33 мм, ($P < 0,05$), поперечный размер желчного пузыря составлял 17,82 ± 0,43 мм ($P < 0,05$), вертикальный размер желчного пузыря – 19,37 ± 0,88 мм ($P < 0,05$).

У женщин первого периода зрелого возраста средние значения продольного размера желчного пузыря составили 60,86 ± 0,66 мм, поперечный размер желчного пузыря – 18,97 ± 0,30 мм, вертикальный размер желчного пузыря составил в среднем 20,26 ± 0,24 мм. У женщин второго периода зрелого возраста среднее значение продольного размера желчного пузыря составило 58,87 ± 0,21 мм, поперечный размер желчного пузыря составил у женщин в среднем 17,77 ± 0,87 мм, вертикальный размер желчного пузыря составил в среднем 19,66 ± 0,85 мм.

В возрастной группе пожилого возраста среднее значение продольного размера желчного пузыря было равно 55,29 ± 0,37 мм, ($P < 0,05$), поперечный размер желчного пузыря составлял 15,02 ± 0,93 мм ($P < 0,05$), вертикальный размер – 17,07 ± 0,05 мм ($P < 0,05$).

При обследовании людей с патологией внепеченочных желчных путей (калькулезный холецистит) установлено, что средние значения линейных размеров желчного пузыря были больше по сравнению с параметрами в норме. Так, средние значения продольного размера желчного пузыря составили 69,56 ± 2,59 мм ($P < 0,05$), поперечный размер желчного пузыря – 27,93 ± 1,93 мм ($P < 0,05$), вертикальный размер желчного пузыря составил в среднем 25,97 ± 2,46 мм ($P < 0,05$).

В то же время не было получено статистически значимых данных, отражающих закономерности количественных параметров желчного пузыря в зависимости от таких критериев, как возраст и пол, при калькулезном холецистите. Это можно объяснить различиями в клинике данного заболевания, степенью выраженности патологического процесса, а также размерами и количеством камней, локализованных в желчном пузыре.

В результате проведенного исследования установлены особенности морфометрических параметров общего желчного протока в возрастном аспекте. Установлено, что у представителей первого периода зрелого возраста средние значения длины общего желчного протока составили 42,25 ± 0,93 мм. В следующих возрастных группах имеет место увеличение длины общего желчного протока, прогрессирующее с возрастом. Так, у представителей второго периода зрелого возраста средние значения длины протока составили 44,73 ± 0,82 мм ($P < 0,05$). Наибольшее среднее значение длины общего желчного протока наблюдалось в возрастной группе пожилого возраста и составило 48,98 ± 2,36 мм ($P < 0,05$).

Относительно количественных параметров общего печеночного протока наблюдалась аналогичная динамика изменений среднего значения длины в зависимости от возраста. Так, у представителей первого периода зрелого возраста средние значения длины общего печеночного протока составили 21,14 ± 0,71 мм. В следующих возрастных группах имеет место увеличение длины общего желчного протока, прогрессирующее с возрастом: у представителей второго периода зрелого возраста средние значения длины протока составили 23,66 ± 0,94 мм ($P < 0,05$), а в возрастной группе пожилого возраста – 26,49 ± 1,15 мм ($P < 0,05$).

По отношению к морфометрическим параметрам правого и левого печеночных протоков и пузырного протока достоверных изменений линейных размеров в возрастном аспекте не выявлено. В то же время анализ цифрового материала у обследуемого контингента показал, что длина желчных путей достоверно ($P < 0,05$) выше у мужчин, чем у женщин.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что инструментальный диагностический метод магнитно-резонансной томографии является также высокоэффективным методом прижизненного анатомического исследования внепеченочных желчных путей.

Полученная в результате проведенного исследования количественная характеристика внепеченочных желчных путей по данным магнитно-резонансной томографии позволяет выявить некоторые закономерности прижизненной анатомии и топографии в возрастном аспекте и в зависимости от пола. Полученные данные имеют прикладное значение для клинической диагностики и хирургии.

Так, исходя из данных литературы и результатов собственных наблюдений по результатам магнитно-резонансной томографии, можно предложить такое понятие, как «региональная норма», то есть количественные параметры органа, в данном случае желчного пузыря и желчных протоков, характерные для Оренбургского региона и учитывающие возрастной и половой факторы.

Список литературы

1. Васильев А.Ю. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний желчевыводящих путей / А.Ю. Васильев, В.А. Ратников. – М.: Медицина, 2006. – 134 с.

2. Зубарев А.В. Методы медицинской визуализации – УЗИ, КТ, МРТ в диагностике опухолей и кист печени. – М.: Видар, 1995. – 109 с.

3. Каган И.И. Современные аспекты клинической анатомии. – Оренбург, 2012. – 108 с.

4. Портной Л.М. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография и проблема диагностики патологии гепатопанкреатодуоденальной области / Л.М. Портной, Л.Б. Денисова, Е.В. Уткина и др. // Вести, рентгенологии и радиологии. – 2001. – № 4. – С. 14–24.

5. Сапин М.Р. Сегодня и завтра морфологической науки // Морфология. – 2000. – № 3. – Т. 115. – С. 6–8.

References

1. Vasil'ev A.Ju. Magnitno-rezonansnaja tomografija v diagnostike zabolevanij zhelche-vyvodjashhih putej / A.Ju. Vasil'ev, V.A. Ratnikov. M.: Medicina, 2006. 134 p.

2. Zubarev A.V. Metody medicinskoj vizualizacii UZI, KT, MRT v diagnostike opuholej i kist pecheni. M.: Vidar, 1995. 109 p.

3. Kagan I.I. Sovremennye aspekty klinicheskoj anatomii. Orenburg, 2012. 108 p.

4. Portnoj L.M. Magnitno-rezonansnaja holangiopankreatografija i problema diagnostiki patologii gepatopankreatoduodenal'noj oblasti / L.M. Portnoj, L.B. Denisova, E.V. Utkina i dr. // Vesti, rentgenologii i radiologii. 2001. no. 4. pp. 14–24.

5. Sapin M.R. Segodnja i zavtra morfologicheskoj nauki // Morfologija. 2000. no. 3. T. 115. pp. 6–8.

Рецензенты:

Железнов Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург;

Шехтман А.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии, ГБУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 04.09.2014.

УДК 616.124

ВОЗДЕЙСТВИЕ БОЛЬШИХ И МАЛЫХ ДОЗ АДРЕНАЛИНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]Вебер В.Р., [1]Рубанова М.П., [1]Губская П.М., [2]Карев В.Е., [1]Жмайлова С.В., [1]Евсеев М.Е.

[1]Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, e-mail: gogathejedi@gmail.com;
[2]Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

В данном исследовании изучено влияние больших и малых доз адреналина на ремоделирование левого и правого желудочков сердца крыс линии Вистар при моделировании различных вариантов хронического стресса. В эксперименте крысам линии Вистар интраперитонеально вводились большие и малые дозы адреналина в течение двух недель. Морфологические изменения в миокарде правого и левого желудочков анализировались через 2 недели от начала введения препарата и через 1 месяц после прекращения его введения. Было показано, что выраженные морфологические изменения (фиброз и отек внеклеточного матрикса) возникают при введении как малых, так и больших доз и не только развиваются в обоих желудочках уже через 2 недели, но и сохраняются через месяц. Более выраженные изменения наблюдаются в правом желудочке, где носят дозозависимый характер. В левом желудочке зависимости изменений от дозы адреналина выявлено не было.

Ключевые слова: ремоделирование миокарда, левый желудочек, правый желудочек, адреналин, кардиомиоциты, коллаген, внеклеточные пространства

MYOCARDIAL REMODELING OF THE LEFT AND RIGHT VENTRICLE OF WISTAR RATS FOLLOWING CHRONIC EPINEPHRINE ADMINISTRATION IN LARGE AND SMALL DOSES

[1]Veber V.R., [1]Rubanova M.P., [1]Gubskaya P.M., [2]Karev V.E., [1]Zhmaylova S.V., [1]Evseev M.E.

[1]Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Novgorod, e-mail: gogathejedi@gmail.com;
[2]Russian Research Institute of Childhood Infections, Saint-Petersburg, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

This study investigated the effect of large and small doses of epinephrine on the remodeling of the left and right ventricles of Wistar rats in different models of chronic stress. In the experiment, Wistar rats were injected intraperitoneally with large and small doses of epinephrine for two weeks. Morphological changes in the myocardium of the right and left ventricles were analyzed after 2 weeks from the start of epinephrine administration, and at 1 month after last administration. It has been shown that severe morphological changes (fibrosis and edema of the extracellular matrix) occur when epinephrine is administered in both small and large doses, and noted changes not only develop in both ventricles in 2 weeks, but persist in a month after. More pronounced changes were observed in the right ventricle, which are dose dependent. In the left ventricle no changes depending on the dose of adrenaline were noted.

Keywords: myocardium remodeling, left ventricle, right ventricle, adrenalin, epinephrine, cardiac myocytes, collagen, extracellular space

Вопросам ремоделирования сердца при артериальной гипертензии (АГ) и возможности их обратного развития в последние годы уделяется большое внимание [2, 3, 7, 9]. Сегодня показана роль стресса в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [4, 5, 6, 8]. В ряде экспериментальных работ показано, что катехоламины могут вызывать развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) даже в дозах, не повышающих уровень артериального давления [10, 11].

Представляется интересным исследование особенностей ремоделирования сердца при хроническом стрессе, вызванном малыми и большими дозами катехоламинов.

Цель исследования: провести сравнительный анализ ремоделирования миокарда левого и правого желудочков сердца крыс линии Вистар под воздействием больших и малых доз адреналина

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на 30 крысах-самцах линии Вистар. Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Вистар (питомник лабораторных животных «Рапполово»), сопоставимых по возрасту и массе (200 ± 20 г). Животные содержались в помещении с температурой воздуха 22 °C с 12-часовым циклом свет/темнота. Животные имели свободный доступ к воде и пище.

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609/EEC). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с принципами биоэтики, изложенны-

ми в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Крысы были разделены на 3 серии:

I серия (малые дозы адреналина) – 10 крыс-самцов линии Вистар, которым на протяжении 2 недель 3 раза в день интраперитонеально вводились малые дозы адреналина из расчета 25 мкг/кг.

II серия (большие дозы адреналина) – 10 крыс-самцов линии Вистар, которым на протяжении 2 недель 3 раза в день интраперитонеально вводились большие дозы адреналина из расчета 50 мкг/кг (максимальная доза, не вызывающая некроз миокарда).

В I и II сериях эксперимента после прекращения введения препарата пятерым крысам производилась декапитация под эфирным наркозом и забор материала. Забор материала у оставшихся пяти крыс в каждой серии производился через 1 месяц после прекращения введения препарата, в течение которого крысы содержались без медикаментозных и стрессовых воздействий.

Контрольная серия – крысы, сопоставимые по возрасту и массе, которые содержались без медикаментозных и стрессовых воздействий.

Препараты вводились в дозах, не вызывающих некроз миокарда.

Через 2 недели введения препарата и после 1 месяца содержания крыс без медикаментозных и стрессовых воздействий под эфирным наркозом производилась декапитация и забор материала на исследование. Морфометрия парафиновых срезов, окрашенных по Ван-Гизону, проводилась с помощью сетки Г.Г. Автандилова [1] в 45 полях зрения в левом желудочке (ЛЖ) и в правом желудочке (ПЖ). В каждой серии эксперимента производился подсчет в объемных процентах (об.%) плотности кардиомиоцитов (КМЦ), коллагена и объема внеклеточного пространства (ВКП).

При статистической обработке полученных данных из методов непараметрической статистики нами использовался метод сравнения данных по медиане (M ± Sd) – критерий Фридмана с коэффициентом конкордации Кэндалла. Для визуализации полученных результатов исследования нами широко использовался графико-аналитический метод. Весь статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 99 (c) 1997 by StatSoft, Inc.

Результаты исследования и их обсуждение

Под влиянием малых доз адреналина в ЛЖ отмечено:

– уменьшение плотности КМЦ (рис. 1, а) с M = 77,87 ± 5,42 об.% в контрольной серии до M = 68,34 ± 10,85 об.% (χ^2 = 13,714; p = 0,00021);

– увеличение плотности коллагена (рис. 1, б) с M = 7,89 ± 4,02 об.% в контроле до M = 17,68 ± 9,01 об.% (χ^2 = 24,381; p = 0,00001);

– достоверное увеличение объема ВКП (рис. 1, в) с M = 6,83 ± 1,99 об.% до M = 10,76 ± 8,19 об.% соответственно (χ^2 = 4,667; p = 0,03076).

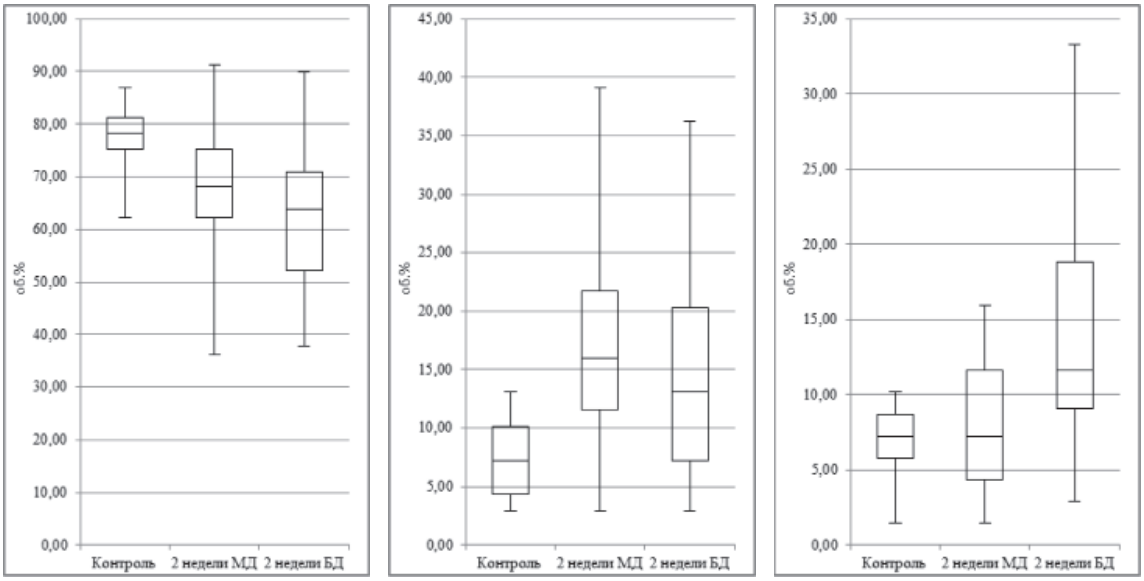
Таким образом, под влиянием малых доз адреналина значительно меняются структурные элементы внеклеточного матрикса, особенно ВКП.

Под влиянием больших доз адреналина в миокарде ЛЖ также отмечалось:

– значительное уменьшение плотности КМЦ (рис. 1, а) с 77,87 ± 5,41 об.% в контрольной серии до 62,38 ± 11,81 об.% (χ^2 = 33,800; *p* = 0,00001);

– увеличение плотности коллагена (рис. 1, б) с 7,89 ± 4,02 об.% в контроле до 14,94 ± 9,28 об.% (χ^2 = 8,804; p = 0,003);

– увеличение объема ВКП (рис. 1, в) с 6,83 ± 1,99 об.% до 16,62 ± 9,99 об.%; (χ^2 = 29,878; p = 0,00001).



а б в

Рис. 1. Изменение плотности кардиомиоцитов (а), коллагена (б) внеклеточных пространств (в) в об.% в миокарде левого желудочка через 2 недели введения малых (МД) и больших (БД) доз адреналина

То есть изменение структурных элементов миокарда ЛЖ под влиянием больших доз адреналина имело ту же направленность, что и после двухнедельного введения малых доз адреналина.

При сравнении влияния на структурные элементы миокарда ЛЖ больших и малых доз адреналина выявлена тенденция к более значительному снижению плотности КМЦ на больших дозах адреналина (M = 62,37 ± 11,81 об.%) по сравнению с малыми дозами адреналина (M = 68,34 ± 10,85 об.%), χ2 = 3,428; p = 0,064). Увеличение плотности коллагена было примерно одинаковым на малых и больших дозах адреналина. Объем ВКП был значительно больше на больших дозах адреналина (M = 16,62 ± 9,99 об.%) по сравнению с малыми дозами (M = 10,76 ± 8,19 об.%), χ2 = 11,756; p = 0,00061.

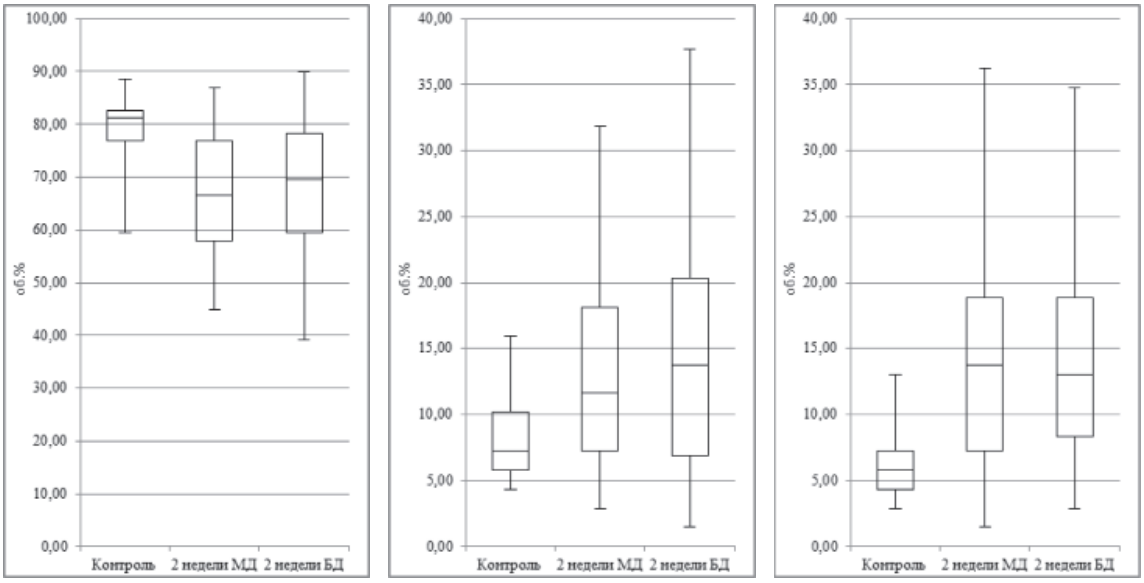
При сравнении влияния малых и больших доз адреналина на структурное ремоделирование миокарда левого желудочка особого внимания заслуживает достоверно более значительное повышение объема ВКП после введения больших доз адреналина, что, вероятно, связано с токсическим влиянием больших доз адреналина на миокард и более выраженным отеком внеклеточных пространств миокарда ЛЖ.

После двухнедельного введения малых доз адреналина в ПЖ отмечено:

– уменьшение плотности КМЦ (рис. 2, а) с 79,78 ± 5,92 об.% в контрольной серии до 66,63 ± 11,91 об.% (χ^2 = 13,091; p = 0,0003);

– увеличение плотности коллагена на 63,57% (рис. 2, б) с M = 8,20 ± 3,08 об.% в контроле до M = 13,97 ± 8,78 об.% (χ^2 = 11,000; p = 0,00091);

– увеличение объема ВКП в 2,4 раза (рис. 2, в) с M = 6,06 ± 2,26 об.% в контроле до M = 14,29 ± 8,53 об.% (χ^2 = 17,819; p = 0,00002).



а б в

Рис. 2. Изменение плотности кардиомиоцитов (а), коллагена (б) внеклеточных пространств (в) в об.% в миокарде правого желудочка через 2 недели введения малых (МД) и больших (БД) доз адреналина

Под влиянием больших доз адреналина в ПЖ также отмечалось:

– снижение плотности КМЦ (рис. 2, а) с М = 80,27 ± 5,24 об.% в контрольной серии до М = 66,71 ± 15,65 об% через 2 недели введения больших доз адреналина (χ^2 = 9,000; р = 0,0027);

– увеличение плотности коллагена на 62,5% (рис. 2, б) с М = 8,33 ± 2,96 об% в контрольной серии до M = 14,37 ± 9,25 об.% (χ^2 = 4,000; p = 0,046);

– увеличение объема ВКП более чем в 2 раза (рис. 2, в) с 5,52 ± 1,76 об.% в контроле до 13,41 ± 7,69 об.% под влиянием двухнедельного введения адреналина (χ^2 = 11,111; р = 0,00086).

При сравнении влияния больших и малых доз адреналина на миокард ПЖ выявлено, что уменьшение плотности кардиомиоцитов и увеличение плотности коллагена с объемом ВКП в миокарде ПЖ происходило в одинаковой степени независимо от

дозы вводимого в хроническом эксперименте адреналина.

Таким образом, как малые, так и большие дозы адреналина вызывали ремоделирование всех структурных элементов миокарда ЛЖ и ПЖ, но отличие состояло в том, что в ЛЖ отек интерстициальной ткани, проявляющийся увеличением объема ВКП, был более значительным при введении больших доз адреналина, а в ПЖ выраженность структурных изменений миокарда не зависела от дозы адреналина и была на малых дозах столь же значительной, как и на больших дозах, что может свидетельствовать о большей чувствительности правого желудочка к действию катехоламинов при моделировании хронического адренергического стресса.

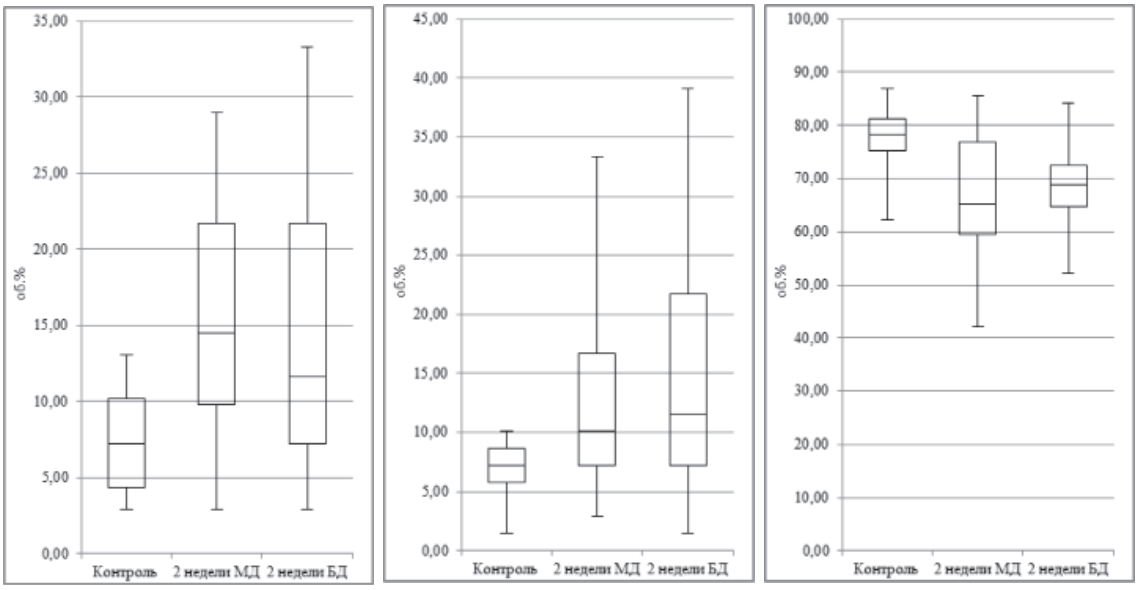
При сравнении влияния малых доз адреналина на миокард ЛЖ и ПЖ не выявлено достоверных различий по плотности КМЦ, но в то же время отмечалась значительно большая плотность коллагена в ЛЖ ($M = 17{,}68 \pm 9{,}01$ об.%), по сравнению с ПЖ ($M = 13{,}97 \pm 8{,}78$ об.%; $\chi^2 = 5{,}488$; $p = 0{,}019$). Объем же ВКП, напротив, был достоверно выше в ПЖ ($M = 14{,}29 \pm 8{,}53$ об.%), нежели в ЛЖ ($M = 10{,}76 \pm 8{,}19$ об.%; $\chi^2 = 5{,}233$; $p = 0{,}022$).

То есть под влиянием малых доз адреналина в ПЖ в большей степени увеличивается объем ВКП, а в ЛЖ – плотность коллагена.

Сравнительный анализ изменений плотности КМЦ, коллагена, объема ВКП через 2 недели введения больших доз адреналина достоверных различий между ЛЖ и ПЖ не выявил.

Через 1 месяц после прекращения введения крысам адреналина стоило бы ожидать регресс структурного ремоделирования миокарда. Однако результаты исследования показали, что в ЛЖ через месяц после прекращения введения адреналина плотность КМЦ (рис. 3, а) оставалась значительно меньше значений контрольной серии, причем достоверных различий на малых и больших дозах адреналина не было выявлено (плотность КМЦ через 1 месяц после введения малых доз адреналина составила $M = 66{,}67 \pm 10{,}64$ об.%, а после введения больших доз $M = 68{,}84 \pm 8{,}55$ об.% ($p > 0{,}05$). Плотность коллагена (рис. 3, б) и объем ВКП (рис. 3, в) через месяц введения как малых, так и больших доз адреналина в ЛЖ оставались значительно выше значений контрольной серии. Дозозависимого влияния адреналина на все структурные элементы миокарда ЛЖ через месяц введения адреналина не выявлено.

Таким образом, через 1 месяц «отдыха» после введения адреналина структурные изменения в миокарде ЛЖ сохранялись, причем они были практически одинаковы как на малых, так и на больших дозах адреналина. То есть, как это не покажется парадоксальным, но отдаленные последствия ремоделирования миокарда одинаковы на малых и больших дозах, и можно предположить, что под влиянием двухнедельного введения адреналина запускаются механизмы ремоделирования всех структурных элементов миокарда, которые продолжаются, несмотря на прекращение введения препарата и носят дозонезависимый характер.



а б в

Рис. 3. Изменение плотности кардиомиоцитов (а), коллагена (б) внеклеточных пространств (в) в об.% в миокарде левого желудочка через 1 месяц после введения малых (МД) и больших (БД) доз адреналина

В ПЖ через месяц после прекращения введения больших доз адреналина плотность КМЦ (рис. 4, а) была значительно меньше, чем через месяц после введения малых доз (М = 62,28 ± 12,15 об.% и М = 75,56 ± 11,55 об.% соответственно, χ^2 = 9,000; p = 0,002). Плотность коллагена (рис. 4, б) через месяц после прекращения хронического эксперимента на больших дозах адреналина была достоверно больше (М = 18,66 ± 8,17 об.%), чем на малых дозах (М = 10,89 ± 8,73 об.%), χ^2 = 11,111; p = 0,0009. Объем ВКП (рис. 4, в) через месяц после введения больших доз адреналина был в 7 раз больше (М = 13,85 ± 7,5 об.%), нежели после введения малых доз адреналина (М = 2,05 ± 1,31 об.%; χ^2 = 32,111; p = 0,0001).

Таким образом, выявлены значительные структурные изменения в миокарде ПЖ через месяц после введения адреналина, свидетельствующие об отсутствии регресса ремоделирования миокарда ПЖ, развившегося под влиянием хронического адренергического стресса.

Сравнительный анализ отдаленных структурных изменений в миокарде ЛЖ и ПЖ через месяц после прекращения введения малых доз адреналина показал, что плотность КМЦ в ЛЖ оставалась значительно ниже (М = 66,67 ± 10,64 об.%), нежели в ПЖ (М = 75,56 ± 11,55 об.%), χ^2 = 13,444; p = 0,00025. Плотность коллагена в ЛЖ и в ПЖ достоверно не различалась. Объем ВКП в ЛЖ был значительно выше (М = 14,25 ± 9,97 об.%), чем в ПЖ (М = 2,05 ± 1,31 об.%; χ^2 = 36,000; p = 0,0001).

Отдаленные последствия введения больших доз адреналина касались достоверно меньшей плотности КМЦ в ПЖ (М = 62,28 ± 12,15 об.%) по сравнению с ЛЖ (М = 68,84 ± 8,55 об.%), χ^2 = 4,235; p = 0,04 и значительно большей плотности коллагена в ПЖ – М = 20,41 ± 9,79 об.%), нежели в ЛЖ – М = 14,13 ± 8,59 об.% (χ^2 = 6,429; p = 0,01). По объему ВКП и плотности сосудов между ЛЖ и ПЖ достоверных различий не было выявлено.

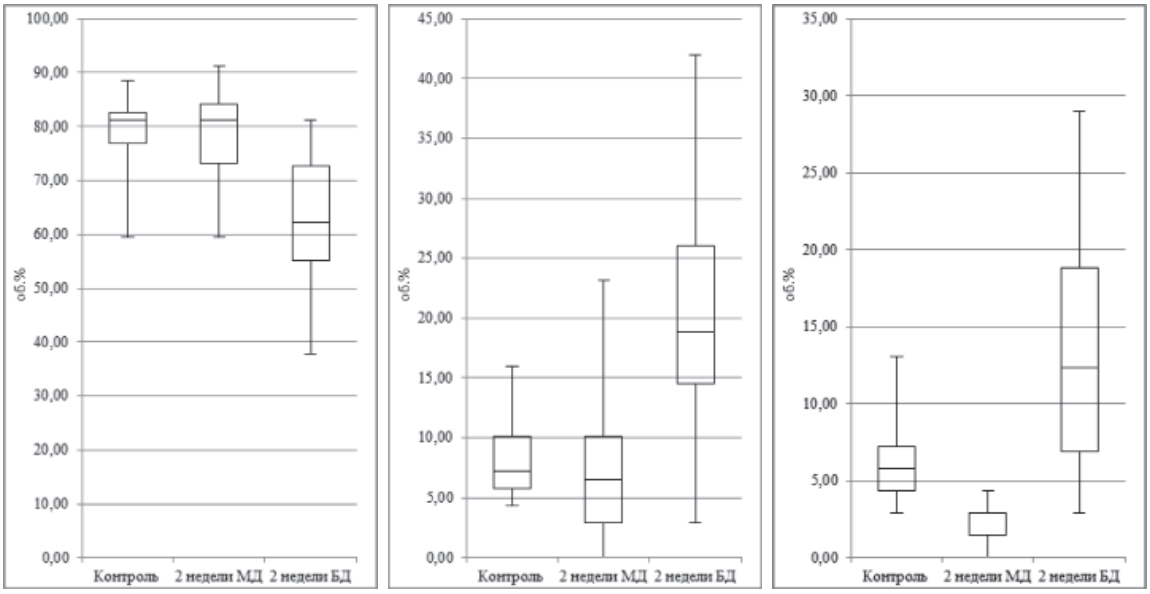


Рис. 4. Изменение плотности кардиомиоцитов (а), коллагена (б) внеклеточных пространств (в) в об.% в миокарде правого желудочка через 1 месяц после введения малых доз (МД) и больших доз (БД) адреналина

Несмотря на 1 месяц «отдыха», регресса структурных изменений, возникших в миокарде ЛЖ под влиянием малых доз адреналина, не произошло. Плотность КМЦ, коллагена, ВКП и сосудов в миокарде ЛЖ через месяц остается на том же уровне, что и сразу после двух недель введения малых доз адреналина.

В ПЖ, в отличие от ЛЖ, через месяц «отдыха» по сравнению со структурными изменениями, вызванными двухнедельным введением малых доз адреналина в ПЖ, повысилась плотность КМЦ с М = 68,34 ± 10,85 об.% через 2 недели до М = 75,56 ± 11,55 об.% через 1 месяц (χ^2 = 15,364; p = 0,00009), снизилась плотность коллагена с М = 13,92 ± 9,52 об.% до М = 10,89 ± 8,73 об.% соответственно (χ^2 = 7,364; p = 0,007), значительно уменьшался объем ВКП с 14,30 ± 9,14 до 2,05 ± 1,31 об.% (χ^2 = 66,364; p = 0,00001.

Таким образом, через 1 месяц после прекращения хронического эксперимента в ЛЖ регресса структурных изменений в миокарде, вызванных введением малых доз адреналина, не отмечалось. В ПЖ через месяц после прекращения введения малых доз адреналина плотность КМЦ и плотность коллагена восстановились до значений контрольной серии. Обращает на себя внимание значительное уменьшение объема ВКП через месяц «отдыха» по сравнению со значениями этого показателя через 2 недели введения малых доз адреналина и по сравнению со значениями контрольной серии. Столь выраженные изменения внеклеточных пространств, видимо, будут способствовать развитию нарушений микроциркуляции в миокарде ПЖ.

При сравнении отдаленных последствий ремоделирования миокарда и структурных изменений, вызванных двухнедельным введением больших доз адреналина в миокарде ЛЖ, значение медианы показателя плотности КМЦ увеличилось с M = 62,37 ± 11,81 об.% через 2 недели до M = 68,84 ± 8,55 об.% через месяц «отдыха» (χ^2 = 7,529; p = 0,006). Плотность коллагена, объем ВКП оставались такими же, как через 2 недели введения больших доз адреналина.

Таким образом, в ЛЖ через 1 месяц после прекращения введения больших доз адреналина увеличилась плотность КМЦ, при этом не достигая значений контрольной серии, сохранялись высокие значения медианы показателя плотности коллагена и объема ВКП и значительно уменьшилась плотность сосудов.

В ПЖ через месяц после окончания больших доз адреналина, по сравнению с изменениями в миокарде в контрольной точке 2 недели, плотность КМЦ по-прежнему оставалась на низком уровне, а плотность коллагена продолжала значительно нарастать (M = 20,41 ± 9,79 об.%), как относительно контрольной серии (M = 8,33 ± 2,96 об.%; χ^2 = 25,000, p = 0,006), так и значений плотности коллагена через 2 недели введения больших доз адреналина (M = 14,37 ± 9,25 об.%; χ^2 = 8,000, p = 0,005). То есть процесс фиброгенеза в ПЖ продолжается и через месяц после прекращения введения адреналина. Объем ВКП через 1 месяц (M = 13,85 ± 7,50 об.%) оставался на уровне значений медианы объема ВКП через 2 недели введения больших доз адреналина (M = 13,41 ± 7,69; p > 0,05) и был значительно выше значений контрольной серии (M = 5,51 ± 1,76 об.%; χ^2 = 13,444; p = 0,0003).

Таким образом, отдаленные последствия ремоделирования ПЖ под влиянием больших доз адреналина были гораздо тяжелее, чем в ЛЖ, поскольку отмечался значительный рост плотности коллагена, что, по сути, определяет ведущий патологический процесс в ПЖ, а самое главное, что в отличие от ЛЖ процессы фиброгенеза в ПЖ продолжают прогрессировать.

Выводы

1. Как малые, так и большие дозы адреналина вызывали ремоделирование всех структурных элементов миокарда ЛЖ и ПЖ, но отличие состояло в том, что на малых дозах адреналина объем ВКП больше увеличивался в ПЖ, а плотность коллагена – в ЛЖ, кроме того, в ЛЖ отек интерстициальной ткани, проявляющийся увеличением объема ВКП, был более значительным при введении больших доз адреналина, а в ПЖ выраженность структурных изменений миокарда не зависела от дозы адреналина и была на малых дозах столь же значительной, как и на больших дозах, что может свидетельствовать о большей чувствительности правого желудочка к действию катехоламинов при моделировании хронического адренергического стресса.

2. Через 1 месяц «отдыха» после введения адреналина структурные изменения в миокарде как ЛЖ, так и ПЖ сохранялись, причем в ЛЖ они были практически одинаковы как на малых, так и на больших дозах адреналина, а в ПЖ наиболее выраженные изменения отмечались через месяц после прекращения введения больших доз адреналина. Можно предположить, что под влиянием двухнедельного введения адреналина в миокарде обоих желудочков запускаются механизмы ремоделирования всех структурных элементов миокарда, которых продолжаются, несмотря на прекращение введения препарата, и в ЛЖ носят дозонезависимый характер.

3. Сравнительный анализ структурных отдаленных изменений в миокарде ЛЖ и ПЖ через месяц после прекращения хронического эксперимента показал, что изменения плотности КМЦ и объема ВКП на малых дозах адреналина были более выражены в ЛЖ, нежели в ПЖ, а после двухнедельного воздействия больших доз адреналина изменения плотности кардиомиоцитов и коллагена преобладали в ПЖ по сравнению с ЛЖ.

4. Через 1 месяц после прекращения введения малых доз адреналина регресса структурных изменений в миокарде ЛЖ не отмечалось. В ПЖ через месяц после прекращения введения малых доз адреналина

обращало на себя внимание значительное уменьшение объема ВКП как по сравнению со значениями этого показателя через 2 недели введения малых доз адреналина, так и по сравнению со значениями контрольной серии. Столь выраженные изменения внеклеточных пространств, видимо, будут способствовать развитию нарушений микроциркуляции в миокарде ПЖ.

5. Через 1 месяц после прекращения введения больших доз адреналина в ЛЖ увеличилась плотность КМЦ, при этом не достигая значений контрольной серии, сохранялись высокие значения показателя медианы плотности коллагена и объема ВКП. Отдаленные последствия ремоделирования ПЖ под влиянием больших доз адреналина были гораздо тяжелее, чем в ЛЖ, поскольку отмечался значительный рост плотности коллагена, что свидетельствует о прогрессировании процессов фиброгенеза в миокарде ПЖ.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – С. 204–205.

2. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Иванова С.В. и др. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при артериальной гипертензии – причина или следствие хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность – 2005. – Т.6. № 3. – С. 117–119.

3. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Копина М.Н. Диастолическая функция левого и правого желудочка у больных артериальной гипертонией и возможности ее коррекции // Сердечная недостаточность – 2005. – № 3(31). – С. 107–109.

4. Никитина Ю., Копылов Ф. Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца // Врач. – 2008. – № 4. – С. 2–5.

5. Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска // Рациональная фармакотерапия в кардиологи. – 2007. – № 3. – С. 60–67.

6. Погосова Г.В. Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка // Кардиология. – 2007. – № 2. – С. 65–72.

7. Чазова И.Е., Дмитриева В., Толпыгина С., Ратова Л. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертонии и их прогностическое значение. // Тер. арх. – 2002. – № 9. – С. 50–56.

8. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: результаты многоцентрового исследования // Кардиология. – 2007. – № 3. – С. 28–37.

9. Шляхто Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни – патогенетические факторы и прогностическое значение // Кардиология СНГ. – 2003. – Т. 1. – № 1. – С. 13–18.

10. Laks M.N., Morady F. Norepinephrine the myocardial hypertrophy hormone // Amer. Heart J. – 1976. – Vol. 91. – P. 674–675.

11. Simpson P. Norepinephrin – stimulated hypertrophy of cultured rate myocardial cells is an alpha-1 adrenergic response // J clin invest. – 1983. – Vol. 72. – P. 732–738.

References

1. Avtandilov G.G. Medicinskaja morfometrija. Rukovodstvo M.: Medicina, 1990. pp. 204–205.

2. Vasjuk Ju.A., Hadzegova A.B., Ivanova S.V. i dr. Strukturno-funkcional'nye izmenenija pravogo zheludochka pri arterial'noj gipertenzii prichina ili sledstvie hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti // Serdechnaja nedostatochnost' 2005. T.6. no. 3. pp. 117–119.

3. Veber V.R., Rubanova M.P., Zhmajlova S.V., Kopina M.N. Diastolicheskaja funkcija levogo i pravogo zheludochka u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i vozmozhnosti ee korrekcii // Serdechnaja nedostatochnost' 2005. no. 3(31). pp. 107–109.

4. Nikitina Ju., Kopylov F. Psihosomaticheskie aspekty ishemicheskoj bolezni serdca // Vrach. 2008. no. 4. pp. 2–5.

5. Oganov R.G., Pogosova G.V. Stress: chto my znaem segodnja ob jetom faktore riska // Racional'naja farmakoterapija v kardiologi. 2007. no. 3. pp. 60–67.

6. Pogosova G.V. Priznanie znachimosti psihojemocional'nogo stressa v kachestve serdechno-sosudistogo faktora riska pervogo porjadka // Kardiologija. 2007. no. 2. pp. 65–72.

7. Chazova I.E., Dmitrieva V., Tolpygina S., Ratova L. Strukturno-funkcional'nye izmenenija miokarda pri arterial'noj gipertonii i ih prognosticheskoe znachenie. // Ter. arh. 2002. 9. pp. 50–56.

8. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V. i dr. Kliniko jepidemiologicheskaja programma izuchenija depressii v kardiologicheskoj praktike: u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezn'ju serdca: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija // Kardiologija. 2007. no. 3. pp. 28–37.

9. Shljahto E.V. Remodelirovanie serdca pri gipertonicheskoj bolezni — patogeneticheskie faktory i prognosticheskoe znachenie // Kardiologija SNG. 2003. T. 1. no. 1. pp. 13–18. Laks M.N., Morady F. Norepinephrine the myocardial hypertrophy hormone // Amer. Heart J. 1976. Vol. 91. pp. 674–675.

10. Laks M.N., Morady F. Norepinephrine the myocardial hypertrophy hormone // Amer. Heart J. 1976. Vol. 91. pp. 674–675.

11. Simpson P. Norepinephrin stimulated hypertrophy of cultured rate myocardial cells is an alpha-1 adrenergic response // J clin invest. 1983. Vol. 72. pp. 732–738.

Рецензенты:

Рыбакова М.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург;

Прошина Л.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой морфологии человека ИМО, НовГУ им. Ярослава Мудрого, г. Великий Новгород.

Работа поступила в редакцию 04.09.2014.

УДК 616.37-002:577.125

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Власов А.П., Анаскин С.Г., Гуляева Л.Р., Рубцов О.Ю., Полозова Э.И., Кормишкин А.Е.

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

В работе представлены результаты экспериментального исследования влияния эмоксипина, верапамила и реамберина на изменения качественного и количественного состава липидов тканевых структур поджелудочной железы, интенсивность процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантный потенциал, активность фосфолипазы A_2, явления гипоксии при остром панкреатите. Показано, что под действием этих препаратов в тканевых структурах воспаленной поджелудочной железы происходит снижение интенсивности свободно-радикальных процессов липопереокисления, активности фосфолипаз, гипоксических явлений. Повышается уровень антиоксидантной защиты ткани органа. В первые трое суток наблюдения выявлена четкая тенденция к нормализации трансформированного липидного состава тканевых структур поджелудочной железы. Сравнительный анализ исследуемых препаратов показал, что эмоксипин обнаружил способность увеличивать стабильность мембран панкреатоцитов к патологическому воздействию молекулярных продуктов перекисного окисления липидов, верапамил – к купированию активированных фосфолипаз. Реамберин значительно уменьшает гипоксические процессы в тканевых структурах поджелудочной железы. Положительное влияние на фосфолипидный состав тканевых структур органа первых двух препаратов было сравнительно выше.

Ключевые слова: панкреатит, липиды, эмоксипин, верапамил, реамберин

PATOGENETIC SUBSTANTIATION OF VARIOUS SCHEMES CORRECTION LIPID METABOLISM IN ACUTE PANCREATITIS

Vlasov A.P., Anaskin S.G., Gulyaeva L.R., Rubtsov O.Y., Polozova E.I., Kormishkin A.E.

Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

The paper presents the results of an experimental study of the effect emoxipine, verapamil and reamberin on changes in the qualitative and quantitative composition of the lipid tissue structures of the pancreas, the intensity of lipid peroxidation , antioxidant capacity, the activity of phospholipase A2, hypoxia in acute pancreatitis. It is shown that under the action of these drugs in the tissue structures of the inflamed pancreas is a decrease of the intensity of free-radical processes of lipid peroxidation, phospholipase activity, hypoxic events. The level of antioxidant defense organ tissue. In the first three days of observation, a clear tendency towards normalization of the lipid composition of the transformed tissue structures of the pancreas. Comparative analysis of the studied drugs showed that emoksipin discovered the ability to increase the stability of membranes pankreatotsitov to the pathological effects of molecular products of lipid peroxidation, verapamil – to the relief of activated phospholipases. Reamberin significantly reduces the processes in hypoxic tissue structures pancreas. Positive effect on the phospholipid composition of body tissue structures of the first two drugs was relatively higher.

Keywords: pancreatitis, lipids, emoksipin, verapamil, reamberin

Проблема острого панкреатита остается одной из актуальных в современной медицине. В настоящее время по частоте встречаемости острый панкреатит занимает лидирующее место среди острых заболеваний органов брюшной полости [2]. При этом у 15–20% больных воспалительные изменения поджелудочной железы носят тяжелый деструктивный характер [1]. Актуальность данной проблемы обусловлена значительной продолжительностью лечения, высоким уровнем послеоперационной летальности при деструктивных формах панкреатита [3, 4].

Значительные трудности в выборе оптимальной лечебной тактики создает многообразие тактических подходов в лечении острого панкреатита. В последние годы большинство хирургов сходятся во мнении, что большинству пациентов с острым воспалением поджелудочной железы показано проведение консервативной терапии [5]. Поэтому в настоящее время оптимизация существующих схем терапевтического воздействия при остром панкреатите представляет важную задачу.

Цель работы – изучить влияние эмоксипина, реамберина и верапамила на функционально-метаболическое состояние тканевых структур поджелудочной железы и мембранодестабилизирующий процесс панкреатоцитов в условиях острого воспаления.

Материалы и методы исследования

Основой работы явились экспериментальные исследования на 40 взрослых беспородных собаках

обоего пола массой от 7,3 до 12,8 кг, разделенных на следующие группы: первая (n = 8) – контрольная; вторая (n = 8) – опытная (с эмоксипином), третья (n = 8) – опытная (с реамберином), четвертая (n = 8) – опытная (с верапамилом). Для получения данных, принятых за норму, произведены исследования у 8 здоровых животных.

Острый панкреатит моделировали по способу В.М. Буянова с соавт. (1989). Взрослым беспородным собакам выполняли срединную лапаротомию, проводили пункцию желчного пузыря с забором желчи и последующим лигированием места пункции. Далее желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,5 мл в 8 точках. Таким образом воспроизводили деструктивную форму острого панкреатита. В опытных группах на модели острого панкреатита оценивали ряд фармакодинамических эффектов эмоксипина (ежедневные внутривенные введения 1 % раствора (10 мг/кг)) реамберина (ежедневные внутривенные введения в дозе 15 мл/кг), верапамила (ежедневные внутривенные введения 0,25 % раствора препарата (0,2 мкг/кг)).

В контрольные сроки исследования (1-е и 3-и сутки) животным производили релапаротомию, оценивали состояние поджелудочной железы, определяли характер ее повреждений, а также производили биопсию ее тканей, забор венозной крови.

Опыты проводились под внутривенным наркозом с использованием тиопентал-натрия из расчета 0,04 мг/кг массы тела животного. После проведения исследований животных выводили из эксперимента введением летальной дозы тиопентал-натрия. Исследования выполнены в соответствии с нравственными требованиями к работе с экспериментальными животными, одобрены локальным этическим комитетом.

Липиды из ткани поджелудочной железы экстрагировали хлороформметаноловой смесью (Хиггинс Дж.А., 1990). Липиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии (Хиггинс Дж.А., 1990; Vaskovsky V.E. et al., 1975). Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Sowtware).

Показатели интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновые конъюгаты (ДК) определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм (Ганстон Ф.Д., 1986); уровень малонового диальдегида – спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) (Sigma), активность супероксиддисмутазы (СОД) – в реакции с нитросиним тетразолием (Гуревич В.С. и др., 1990). Активность фосфолипазы A_2 исследовали в среде, содержащей 10 ммоль трис-HCL-буфер (pH 8,0), 150 ммоль тритон X-100, 10 ммоль $CaCl_2$ и 1,2 ммоль субстрата, в качестве которого использовали фосфатидилхолины яичного желтка (Трофимов В.А., 1999).

Измерение содержания пировиноградной кислоты (ПВК) производили при проведении реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (Кушманова О.Д., Ивченко Г.М., 1983). Содержание молочной кислоты (МК) определяли по реакции с параоксидифенилом (Меньшиков В.В., 1987).

Статистическую обработку полученных данных производили общепринятыми методами статистики с определением достоверности различий между данными в опытной и контрольной группах на основе расчета критерия Стьюдента. Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза p = 95 % и более.

Результаты исследования и их обсуждение

Опыты показали, что выбранная модель панкреатита оказалась вполне адекватной для решения цели и задач исследования. Во всех случаях у животных возникал острый билиарный панкреатит деструктивной формы, что подтверждалось макро- и микроскопически.

Полученные в контрольной группе опытных животных данные свидетельствуют о том, что при остром экспериментальном панкреатите имеет место формирование нарушений липидного метаболизма, проявляющееся увеличением в тканях поджелудочной железы уровня ДК и ТБК-активных продуктов, а также фосфолипазной активности. При этом антиоксидантный потенциал исследуемых тканей значительно снижался, что выражалось падением активности СОД по сравнению с исходом на 44,4–63,8 % ($p < 0,05$) в 1–3 сутки исследования.

Качественные и количественные изменения состава липидов тканей поджелудочной железы характеризовались снижением уровня суммарных фосфолипидов, холестерола при увеличении количества моноацилглицеролов (МАГ), диацилглицеролов (ДАГ) и свободных жирных кислот (СЖК). Содержание триацилглицеролов (ТАГ) изменялось неоднозначно: в первые сутки имел место рост показателя, к третьим суткам – достоверное его снижение. Количество эфиров холестерола изменялось противоположным образом (табл. 1).

Состав фосфолипидов при моделировании острого панкреатита отличался более высокими показателями лизофосфолипидов (ЛФЛ), сфингомиелина (СМ), фосфатидилхолина (ФХ) и меньшими значениями фосфатидилсерина (ФС), фосфа-тидилинозита (ФИ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА) в сравнении с нормой (табл. 2).

Дестабилизация липидного состава поджелудочной железы сочеталась с развитием гипоксических явлений в ней, что проявлялось ростом уровня МК, ПВК и коэффициента гипоксии в контрольной группе.

Таким образом, полученные в контрольной группе животных результаты свидетельствуют о том, что при остром экспериментальном панкреатите в тканевых структурах поджелудочной железы происходит существенная модификация липидного метаболизма и формируется гипоксия органа, что свидетельствует о развитии мембранодеструктивных явлений в нем.

Таблица 1

Влияние некоторых препаратов на состав липидов (% от общего содержания липидов) в ткани поджелудочной железы при остром панкреатите (M ± m, n = 8 в каждой группе)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения	
			1-е сутки	3-и сутки
Суммарные фосфолипиды	28,88 ± 1,01	I	16,71 ± 0,53*	18,87 + 0,49*
		II	**20,79 ± 0,52*** **P_1 < 0,05** P_2 > 0,05	**24,85 + 0,57*** **P_1 < 0,05** **P_2 < 0,05**
		III	**18,42 ± 0,38*** **P_3 < 0,05**	**21,46 + 0,21*** P_3 > 0,05
		IV	**19,69 ± 0,34***	**22,34 + 0,69***
Холестерол	28,41 ± 1,09	I	27,16 ± 0,77	13,29* + 0,43*
		II	28,94 ± 0,74 **P_1 < 0,05** P_2 > 0,05	**17,09 + 0,64*** **P_1 < 0,05** P_2 > 0,05
		III	26,27 ± 0,59 P_3 > 0,05	**15,07 + 0,31*** P_3 > 0,05
		IV	27,19 ± 0,80	**15,58 + 0,58***
Свободные жирные кислоты	5,97 ± 0,44	I	14,27 ± 0,45*	16,38 + 0,54*
		II	**11,43 ± 0,36*** **P_1 < 0,05** **P_2 < 0,05**	**12,44 + 0,42*** **P_1 < 0,05** **P_2 < 0,05**
		III	13,62 ± 0,22* **P_3 < 0,05**	**14,57 + 0,25*** P_3 > 0,05
		IV	**12,58 ± 0,31***	**13,75 + 0,31***
Триацилглицеролы	18,34 ± 0,78	I	28,06 ± 0,76*	10,07 + 0,47*
		II	**24,42 ± 0,62*** P_1 > 0,05 P_2 > 0,05	**13,35 + 0,19*** **P_1 < 0,05** P_2 > 0,05
		III	26,49 ± 0,77* P_3 > 0,05	11,62 + 0,63* P_3 > 0,05
		IV	**25,15 ± 0,47***	**12,84 + 0,26***
Эфиры холестерола	14,31 ± 0,89	I	7,43 ± 0,38*	18,91 + 0,41*
		II	**9,62 ± 0,36*** **P_1 < 0,05** P_2 > 0,05	**16,26 + 0,13** **P_1 < 0,05** P_2 > 0,05
		III	**8,47 ± 0,20*** P_3 > 0,05	**17,37 + 0,34*** P_3 > 0,05
		IV	**8,97 ± 0,30***	**16,79 + 0,35***

Примечания: здесь и далее: I – контрольная группа, II – опытная группа с эмоксипином, III – опытная группа с верапамилом; IV – опытная группа с реамберином; * – достоверность изменений показателей по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность разницы между данными контрольной и опытной группы при $p < 0,05$; $P_1 < 0,05$ – достоверность разницы между данными II и III группы; $P_2 < 0,05$ – достоверность разницы между данными II и IV группы; $P_3 < 0,05$ – достоверность разницы между данными III и IV группы.

Принимая во внимание факт важнейшей роли расстройств липидного обмена в патогенезе острого панкреатита, целесообразным представляется исследование фармакодинамики препаратов метаболического типа действия, одним из объектов воздействия которых являются липиды или процессы, регулирующие их обмен. Из их многочисленного количества нами выбраны эмоксипин – препарат антиоксидантного типа действия, реамберин – антигипоксант и верапамил – ингибитор кальциевых каналов.

Исследования показали, что применение изучаемых препаратов позволило терапевтически влиять на интенсивность ПОЛ в тканях поджелудочной железы при экспериментальном панкреатите. Под действием исследуемых препаратов количество

ДК и ТБК-активных продуктов в 1-е и 3 сутки после моделирования билиарного панкреатита в ткани поджелудочной железы было достоверно меньше относительно контроля.

При сравнительном анализе опытных групп оказалось, что наибольшим влиянием на интенсивность ПОЛ в ткани поджелудочной железы обладают эмоксипин и верапамил, меньшим эффектом – реамберин.

Исследование влияния изучаемых препаратов на активность фосфолипазы A_2 в тканевых структурах поджелудочной железы при ее остром воспалении показало, что под влиянием эмоксипина активность фермента на первые – третьи сутки эксперимента достоверно уменьшалась по сравнению с контролем на 21,41–28,58 %, верапамила – на 37,34–37,48 %, реамберина – на 18,07–19,59 % ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ воздействия изучаемых препаратов на фосфолипазную активность в тканевых структурах поджелудочной железы при билиарном панкреатите показал, что наибольшим эффектом обладает верапамил, меньшим – эмоксипин и наименьшим – реамберин.

Таблица 2

Влияние некоторых препаратов на состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в ткани поджелудочной железы при остром панкреатите (M ± m, *n* = 8 в каждой группе)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения	
			1-е сутки	3-и сутки
Лизофосфолипиды	1,55 ± 0,04	I	7,65 ± 0,32*	14,67 ± 0,46*
		II	**4,97 ± 0,22*** $P_1 > 0,05$ **$P_2 < 0,05$**	**11,91 + 0,30*** $P_1 > 0,05$ **$P_2 < 0,05$**
		III	**5,42 ± 0,13*** **$P_3 < 0,05$**	**12,73 + 0,40*** $P_3 > 0,05$
		IV	**5,83 ± 0,10***	**13,02 + 0,30***
Сфингомиелин	4,84 ± 0,17	I	8,51 ± 0,18*	7,46 ± 0,08*
		II	**6,83 ± 0,22*** **$P_1 < 0,05$** **$P_2 < 0,05$**	**5,74 + 0,25*** $P_1 > 0,05$ **$P_2 < 0,05$**
		III	**7,57 ± 0,22*** $P_3 > 0,05$	**6,38 + 0,18*** **$P_3 < 0,05$**
		IV	**7,82 ± 0,23***	7,05 + 0,21*
Фосфатидилинозит	19,06 ± 0,52	I	16,55 ± 0,30*	18,06 ± 0,52
		II	**17,92 ± 0,21** $P_1 > 0,05$ **$P_2 < 0,05$**	18,96 + 0,45 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
		III	**17,42 ± 0,22*** $P_3 > 0,05$	18,63 + 0,77 $P_3 > 0,05$
		IV	16,99 ± 0,27*	18,27 + 0,35
Фосфатидилэтаноламин	41,73 ± 1,03	I	33,88 ± 0,78*	29,12 ± 1,08*
		II	**36,07 ± 0,44*** $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	**33,90 + 0,68*** $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
		III	34,66 ± 0,64* $P_3 > 0,05$	**34,11 + 0,47*** **$P_3 < 0,05$**
		IV	34,85 ± 0,79*	**32,65 + 0,42***

Активность СОД в тканевых структурах воспаленного экспериментальным путем органа под действием эмоксипина на первые и третьи сутки повышалась относительно контроля соответственно на 15,31 и 40,92 % ($p < 0,05$). Достоверные различия показателей активности СОД в ткани поджелудочной железы в опытных группах с использованием верапамила и реамберина по сравнению с контрольной группой появлялись только на 3 сутки экспериментального исследования – активность фермента была выше соответственно на 25,25 и 22,17 % ($p < 0,05$).

Исследуемые препараты влияли и на изменение состава липидов в ткани поджелудочной железы. Так количество суммарных фосфолипидов через сутки эксперимента достоверно увеличивалось по сравнению с контролем при включении в схему лечения всех апробируемых препаратов. На третьи сутки эксперимен-

та подобная динамика сохранялась. При этом наблюдалось уменьшение уровня МАГ, ДАГ и СЖК. Динамика остальных показателей была менее выраженной (табл. 1).

Влияние изучаемых препаратов отмечено и на состав фосфолипидов в ткани поджелудочной железы при билиарном панкреатите. Как показали результаты исследования наиболее существенные изменения наблюдались в отношении показателей ЛФЛ и СМ, уровень которых снижался с первых суток эксперимента по сравнению с контрольными данными. Достоверная динамика показателей ФХ, ФС и ФЭА отмечена преимущественно только на третьи сутки исследования, а ФИ – на первые сутки эксперимента (табл. 2).

При изучении значений показателей, позволяющих судить о липидном составе ткани поджелудочной железы при панкреатите в сравнительном аспекте, установлено, что подключение эмоксипина в терапию данного заболевания оказывало наибольший эффект для нормализации патологически видоизмененного состава липидов и фосфолипидов в тканевых структурах органа. Меньший эффект получен при использовании верапамила и реамберина.

Экспериментальные исследования выявили воздействие изучаемых препаратов на возникающие гипоксические процессы в ткани поджелудочной железы при экспериментальном панкреатите, что проявлялось снижением уровня МК, ПВК и коэффициента гипоксии уже с первых суток эксперимента.

Сравнительный анализ показателей явлений гипоксии в тканевых структурах поджелудочной железы при остром панкреатите показал, что в наибольшей степени на гипоксические процессы в тканях воспаленного органа влиял антигипоксант реамберин, в меньшей степени – эмоксипин и верапамил.

Заключение

Подводя итог экспериментального исследования по изучению влияния эмоксипина, верапамила и реамберина при остром панкреатите можно говорить о том, что под действием этих препаратов в тканевых структурах воспаленной поджелудочной железы происходит снижение интенсивности свободнорадикальных процессов липопереокисления, активности фосфолипаз, явлений гипоксии. Повышается уровень антиоксидантной защиты ткани органа. В первые трое суток наблюдения выявлена четкая тенденция к нормализации трансформированного липидного состава тканевых структур поджелудочной железы. При этом данные положительные эффекты отмечены во всех опытных группах. Это свидетельствует о том, что хотя использованы разнонаправленного действия фармакологические препараты (антиоксидант эмоксипин, антигипоксант реамберин, ингибитор кальциевых каналов верапамил), они в той или иной степени влияют на изученные патологические (мембранодеструктивные, гипоксические) процессы, приводя в конечном итоге к уменьшению их выраженности. Так, эмоксипин обнаружил большую способность увеличивать стабильность мембран панкреатоцитов к патологическому воздействию молекулярных продуктов ПОЛ, верапамил – к купированию активированных фосфолипаз, реамберин – к гипоксии.

Какой же механизм является ключевым (превалирующим) в триггерных процессах острого панкреатита – на этот вопрос пока утвердительно ответить не представляется возможным. Несомненно только то, что эффективность антиоксиданта и ингибитора кальциевых каналов была сравнительно выше. Это дает основание полагать, что именно свободно-радикальные процессы липопереокисления и активность фосфолипазных систем предопределяют уровень и характер поражения клеточной биомембраны панкреатоцитов уже на самых ранних сроках воспалительного процесса.

Работа опубликована при финансовой поддержке министерства образования и науки РФ в рамках МК-3106.2014.7.

Список литературы

1. Бериашвили З.А., Парсаданян А.М., Амирагян Д.М. Опыт лечения деструктивных форм панкреатита // Материалы Третьего конгресса Ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова. – М., 15–17 октября 2001. – С. 103–104.

2. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. – М.: Наука, 2009. – 224 с.

3. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – 416 с.

4. Beger H. G., Rau B. Acute pancreatitis // Ann. Ital. Chir. – 1995. – Vol. 66. – P. 209–215.

5. Benchimol D., Firtion O., Bereder J.M. Acute pancreatitis treated in a surgery ward. Apropos of 57 cases // J. Chir. – 1996. – Vol. 133. – № 5. – P. 208–213.

References

1. Beriashvili Z.A., Parsadanjan A.M., Amiragjan D.M. *Opyt lechenija destruktivnyh form pankreatita*. Materialy Tret'ego kongressa Associacii hirurgov imeni N.I. Pirogova. Moskva, 15–17 oktjabrja 2001 g. pp. 103–104.

2. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Krylov V.G. *Sistemnyj lipidnyj distress-sindrom v hirurgii*. M.: Nauka. 2009. 224 p.

3. Gubergric N.B., Hristich T.N. *Klinicheskaja pankreatologija*. Doneck: Lebed', 2000. 416 p.

4. Beger H. G., Rau B. *Acute pancreatitis*. Ann. Ital. Chir. 1995. Vol. 66. pp. 209–215.

5. Benchimol D., Firtion O., Bereder J.M. *Acute pancreatitis treated in a surgery ward*. Apropos of 57 cases. J. Chir. 1996. Vol. 133. no. 5. pp. 208–213.

Рецензенты:

Смолькина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Бякин С.П., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 11.09.2014.

УДК 575:613.62

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНТРАКОСИЛИКОЗА У РАБОТНИКОВ УГЛЕДОБЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ КУЗБАССА

Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Панев Н.И., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» СО РАМН, Новокузнецк, e-mail: ecologia_nie@mail.ru

Изучено распределение биохимических маркёров генов гаптоглобина *HP,* группоспецифического компонента комплемента *GC,* флуоресцентной эстеразы *EsD,* кислой фосфатазы эритроцитов *AcP* и делеционный полиморфизм («нуль-аллели» генов *GSTT1 (GST-θ1), GSTM1 (GST-μ1)* у шахтёров Кузбасса, больных антракосиликозом, и у лиц контрольной группы, не имеющих этой патологии. Показано, что наиболее подвержены заболеванию антракосиликозом обладатели генотипов *HP 1-1, GC 2-2, EsD 1-2, AcP bb, GSTT 1(–)*, а резистентны обладатели генотипов *HP 2-2, GC 1-1. Es D 1-1, AcP aa, AcP bc*. Частота генотипов риска заболевания антракосиликозом у работников старшей возрастной группы ниже, чем у молодых работников. Частота генотипов резистентности к этому заболеванию в большинстве случаев у таких работников выше. Это может указывать на действие естественно-биологического отбора у работников угледобывающих предприятий.

Ключевые слова: ранняя диагностика профессиональных заболеваний, генетические маркёры предрасположенности, антракосиликоз

GENETIC RISK FACTORS FOR ANTHRACOSILICOSIS IN THE WORKERS OF THE COAL-MINING ENTERPRISES OF KUZBASS

Gafarov N.I., Zakharenkov V.V., Panev N.I., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N.

FSBI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases» SB RAMS, Novokuznetsk, e-mail: ecologia_nie@mail.ru

We have studied the distribution of biochemical markers of the genes of *HP* haptoglobin, group-specific component of *GC* complement, *EsD* fluorescent esterase, acid phosphatase of *AcP* erythrocyte and deletion polymorphism («zero-alleles» of *GSTT1 (GST-θ1), GSTM1 (GST-μ1)* genes in Kuzbass miners suffering from antrakosilikosis and in the subjects of the control group without this pathology. It is shown that the owners of *HP 1-1, GC 2-2, EsD 1-2, AcP bb, GSTT 1 (-)* genotypes are the most susceptible to antrakosilikosis, and the owners of *HP 2-2, GC 1-1. Es D 1-1, AcP aa, AcP bc* genotypes are resistant. The genotype frequency of antrakosilikosis risk in the workers of older age group is lower than that of younger workers. The genotype frequency of resistance to this disease in most cases is higher in these workers. It may indicate the action of natural and biological selection in the workers of coal mining enterprises.

Keywords: eearly diagnostics of occupational diseases, genetic markers of predisposition, antrakosilikosis

В последние годы отмечается ухудшение медико-демографической ситуации как в целом по России, так и в промышленных городах Сибири: резкий рост преждевременной смертности трудоспособного населения, увеличение уровня трудопотерь от производственной заболеваемости, ухудшение репродуктивного здоровья населения. Анализ распределения профессиональных заболеваний в Кемеровской области по отраслям промышленности показал, что до 78% лиц с профессиональными заболеваниями приходится на угольную отрасль. Из профессиональных заболеваний шахтёров-угольщиков с большой частотой встречаются заболевания органов дыхания – антракосиликоз и хронический пылевой бронхит, вибрационная болезнь, нейросенсорная тугоухость [8].

Наряду с таким способом снижения профессиональной заболеваемости, как исключение неблагоприятного производственного фактора, провоцирующего развитие болезни, важное место занимают разработка методов ранней диагностики начальных стадий профессиональных заболеваний и своевременная профилактика, основанная на изучении наследственной предрасположенности к профессиональным заболеваниям. Это направление является приоритетным в современной медицине труда [6, 7].

Изучение генетических маркеров, наиболее часто встречающихся у больных лиц, дает возможность судить об участии наследственных факторов в развитии того или иного заболевания и выявлять среди населения группы лиц с генотипами повышенного риска и определять меры своевременной профилактики [2].

Цель настоящей работы – изучить связь биохимического и молекулярно-ге-

нетического полиморфизма с предрасположенностью к антракосиликозу (АС) – профессиональному заболеванию органов дыхания у работников угледобывающих шахт Кузбасса.

Материалы и методы исследования

Обследовано 300 работников угледобывающих предприятий Кузбасса, больных АС, в возрасте 40–59 лет и 150 человек – контрольной группы здоровых лиц, работающих в тех же санитарно-гигиенических условиях, но не имеющих профессиональной патологии.

Материалом для исследования служили образцы венозной крови. Сывороточные маркёры гаптоглобин (HP, аллели Hp^1 и Hp^2) и группоспецифический компонент (GC, аллели Gc^1 и Gc^2) определяли методом электрофореза в полиакриламидном геле, изоферменты флуоресцентной эстеразы (EsD, аллели EsD1, EsD2), кислой фосфатазы (AcP, аллели *AcPa, AcPb, AcPc)* определялись электрофорезом в крахмальном геле [11]. Исследовались также «нуль-аллели» генов, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков – трансфераз *GSTT1 (GST-θ1), GSTM1 (GST-μ1*). Анализ литературы указывает на неодинаковую функциональную активность продуктов разных аллелей указанных генов. Для гаптоглобина это неодинаковое сродство разных генотипов HP к Hb, функции антител продуктов *HP 2-2 и HP 2-1* против некоторых патогенных микроорганизмов, большая их физиологическая устойчивость по сравнению с HP 1-1. Для *EsD* обнаружено, что функциональная активность гена *EsD1* на 60% выше, чем *EsD2*; показана связь *EsD 2-2* с развитием цирроза печени [5], туберкулёза лёгких [1].

Ген *GSTT1* (EC 2.5.1.18) кодирует глутатион-S-трансферазу класса θ, которая локализована в эритроцитах и связана со II-й фазой биотрансформации ксенобиотиков. «Нуль-аллель» или делеция в этом гене в гомозиготном состоянии обуславливает нулевую активность его продукта. Частота «нуль-аллеля» у европеоидов достигает 38%. Полиморфизм *GSTT1* может приводить к индивидуальным различиям в метаболизме некоторых ксенобиотиков [13]. Ген *GSTM1* (EC 2.5.1.18) кодирует фермент глутатион-S-трансферазу класса μ, который метаболизирует ксенобиотики совместно с цитохромами P450. «Нулевой» аллель GSTM1 (–) обусловлен делецией гена *GSTM1*, его частота в некоторых популяциях достигает 45-50%. Отсутствие активности продукта *GSTM1* может быть фактором риска раковых заболеваний, например, рака лёгких, атопической бронхиальной астмы [3].

Выделение ДНК проводилось фенол-хлороформным методом [10]. Полиморфизм «нуль-аллелей» генов *GSTM* и *GSTT1* изучали методом полимеразной цепной реакции [14], статистическая обработка проводилась с помощью стандартных алгоритмов биометрии. Для оценки различий в распределении генотипов больных лиц и контрольной группы рассчитывали значение χ^2 с поправкой на непрерывность и величину относительных шансов OR, которая показывает, во сколько раз чаще болезнь развивается у лиц с наличием данного генотипа по сравнению с теми, у кого он отсутствует [4]. В данной работе мы оценивали частоты генотипов и фенотипов в 3 группах больных лиц в возрасте 40–49 лет, 50–54 года и 55–59 лет. Для кодоминантных генетических систем оценивалось соответствие наблюдаемого и ожидаемого распределения генотипов исходя из правила Харди – Вайнберга. Все вычисления выполнены на ПК Pentium 4 по стандартным программам.

Результаты исследования и их обсуждение

Биохимические полиморфные системы

По большинству изученных биохимических полиморфных систем наблюдалось соответствие наблюдаемого и ожидаемого распределения генотипов исходя из правила Харди-Вайнберга.

Распределение генотипов HP у больных и у здоровых лиц в целом было сходно с данными по русскоязычному населению Сибири [1, 9, 12]. Обнаружены статистически значимые различия частот генотипов между здоровыми и больными лицами по критерию χ^2 и OR. Генотипом риска является *HP 1-1* (табл. 1). У больных лиц с увеличением возраста (и стажа работы) наблюдается снижение частоты генотипов риска *HP 1-1* с 0,3943 (возраст 40–49 лет) до 0,1712 (возраст 50–59 лет). Мы предполагаем, что в данном случае идет довольно поздняя по возрасту элиминация обладателей генотипов риска *HP 1-1*, вероятно, вследствие выбывания с производства по причине болезни и профнепригодности. В контрольной группе таких выраженных различий частоты генотипа *HP 1-1* не наблюдается, хотя в старшей возрастной группе незначительно увеличена частота гетерозиготных генотипов.

По системе GC частоты генотипов и генов в изученной выборке здоровых и больных лиц в целом также сходны с частотами генотипов и генов, характерных для русскоязычного населения Сибири [1, 9, 12]. Обнаружены статистически значимые различия частот генотипов между здоровыми и больными лицами по критерию χ^2 и OR (табл. 2). Генотип *GC 1-1* можно рассматривать как протекторный ($\chi^2 = 17{,}46$; OR = 0,41). Частота этого генотипа градуально увеличивается с возрастом работников. Генотипы *GC 1-2, GC 2-2* можно рассматривать как генотипы предрасположенности к развитию АС, причём с увеличением возраста частота генотипа *GC 2-2* снижается от 0,2113 до 0,0991, что может указывать на то, что наличие этого генотипа, так же, как и генотипа *HP 1-1*, может быть связано с тяжестью заболевания и, как следствие, их быстрым выбыванием с производства.

По системе EsD частоты генотипов и генов сходны с таковыми для русскоязычного населения Сибири, а также РФ [1, 9, 12]. По этой системе также выявлены различия в распределении частот генотипов у больных АС и здоровых лиц (табл. 3). Генотип

EsD 1-1 может рассматриваться как протекторный (χ^2 = 7,12, OR = 0,5), а генотип EsD 1-2 – как генотип риска АС (χ^2 = 5,38, OR = 1,91). Частота генотипа риска *EsD 1-2* снижается, а частота протекторного генотипа *EsD 1-1* увеличивается с возрастом больных лиц, что тоже можно рассматривать как следствие профессионального отбора. В контроле таких градуальных изменений частот генотипов не наблюдается.

Таблица 1

Распределение генотипов и частот аллелей гаптоглобина HP у больных антракосиликозом и у работников контрольной группы

Контингент обследованных лиц	Частота генотипов			N	Частота аллелей		χ^2	F_{IS}
	HP 1-1	Hp 1-2	Hp 2-2		q_1	q_2		
Больные 40–49 лет	0,3943	0,3943	0,2114	71	0,5915	0,4085	2,4	0,1838
Больные 50–54 года	0,2373	0,4576	0,3050	118	0,4661	0,5339	0,7	0,0800
Больные 55–59 лет	0,1712	0,5225	0,3063	111	0,4324	0,5676	0,4	–0,066
Больные, всего	0,25	0,4667	0,2833	300	0,4833	0,5167	1,3	0,0653
Контроль 40–44 года	0,1923	0,3846	0,4231	52	0,3846	0,6154	1,8	0,1870
Контроль 45–49 лет	0,1591	0,4733	0,3636	44	0,3977	0,6023	0	0,0046
Контроль 50–59 лет	0,1481	0,4445	0,4074	54	0,3704	0,6296	0,1	0,0478
Контроль, всего	0,1667	0,4333	0,4	150	0,3833	0,6167	1,0	0,0835
$\chi^2(2)$	3,55	1,31	0,13					
p	0,06	0,25	0,71					
OR	1,67	1,28	1,11					

Примечания к табл. 1–4:

N – размер изученной выборки, χ^2 – значение хи-квадрат теста на соответствие эмпирического и теоретического распределения генотипов исходя их правила Харди – Вайнберга, F_{IS} – индекс фиксации Райта, $\chi^2(2)$ – оценка достоверности различий распределений генотипов между больными лицами и контролем, p – уровень значимости этих различий, OR – отношение шансов.

Таблица 2

Распределение генотипов и частот аллелей группоспецифического компонента GC у больных антракосиликозом и у работников контрольной группы

Контингент обследованных лиц	Генотип			N	q_1	q_2	χ^2	F_{IS}
	Gc 1-1	Gc 1-2	Gc 2-2					
Больные 40–49 лет	0,3521	0,4366	0,2113	71	0,5704	0,4256	0,8	0,1091
Больные 50–54 года	0,5085	0,3983	0,0932	118	0,7076	0,2924	0,2	0,0367
Больные 55–59 лет	0,4955	0,4054	0,0991	111	0,6982	0,3018	0,2	0,0384
Больные, всего	0,4667	0,4100	0,1233	300	0,6717	0,3283	1,5	0,0703
Контроль 40–44 года	0,5577	0,3846	0,0577	52	0,75	0,25	0	–0,025
Контроль 45–49 лет	0,6364	0,2727	0,0909	44	0,7727	0,2273	2,2	0,2259
Контроль 50–59 лет	0,8333	0,1481	0,0186	54	0,9074	0,0926	0,8	0,1115
Контроль, всего	0,6800	0,2667	0,0533	150	0,8133	0,1867	2,2	0,1208
$\chi^2(2)$	17,46	8,28	4,69					
p	0	0	0,03					
OR	0,41	1,91	2,50					

При анализе распределения частот генотипов AcP у больных и здоровых лиц (табл. 4) оказалось, что к генотипам риска относятся генотипы AcP ab и AcP bb – самые распространенные среди остальных генотипов (χ^2 = 9,9 и 11,15 соответственно, OR = 2,09 и 2,28). К генотипам резистентности относится вариант AcP aa. Но если по системам *HP, GC* и *EsD* генотипами резистентности к АС были в основном часто встречающиеся генотипы, по системе AcP этого не наблюдается.

Таблица 3

Распределение генотипов и частот аллелей флуоресцентной эстеразы EsD у больных антракосиликозом и у работников контрольной группы

Контингент обследованных лиц	Генотип			N	Частота аллелей		χ^2	F_{IS}
	EsD1-1	EsD1-2	EsD 2-2		q_1	q_2		
Больные 40–49 лет	0,5211	0,4085	0,0704	71	0,7254	0,2746	0	–0,024
Больные 50–54 года	0,7373	0,2203	0,0424	118	0,8475	0,1525	2,6	0,1475
Больные 55–59 лет	0,8108	0,1712	0,0180	111	0,8964	0,1036	0,7	0,0777
Больные, всего	0,7133	0,2467	0,04	300	0,8367	0,1633	2,9	0,0975
Контроль 40–44 года	0,8077	0,1731	0,0192	52	0,8942	0,1058	0,4	0,0909
Контроль 45–49 лет	0,75	0,2273	0,0227	44	0,8636	0,1364	0,1	0,0384
Контроль 50–59 лет	0,9260	0,0555	0,0185	54	0,9537	0,0463	7,4	0,3750
Контроль, всего	0,8333	0,1467	0,0200	150	0,9067	0,0993	2,7	0,1338
$\chi^2(2)$	7,12	5,38	0,7					
p	0,01	0,02	0,4					
OR	0,50	1,91	2,04					

Таблица 4

Распределение генотипов и частот аллелей кислой фосфатазы эритроцитов ACP у больных антракосиликозом и у работников контрольной группы

Контингент обследованных лиц	Частота генотипов						N	Частота аллелей			χ^2	F_{IS}
	aa	ab	bb	ac	bc	cc		q_1	q_2	q_3		
Больные 40–49 лет	0,0563	0,2817	0,2535	0,0986	0,2154	0,0845	71	0,2465	0,5070	0,2465	1,5	0,0227
Больные 50–54 года	0,0424	0,3305	0,3644	0,0508	0,1949	0,0169	118	0,2331	0,6271	0,1398	1,8	–0,0750
Больные 55–59 лет	0,0541	0,3063	0,3784	0,0541	0,1712	0,0360	111	0,2342	0,6171	0,1487	1,6	0,0531
Больные, всего	0,0500	0,3100	0,3433	0,0633	0,1934	0,0400	300	0,2367	0,5950	0,1683	3,7	–0,009
Контроль 40–44 года	0,1346	0,2885	0,2115	0,0962	0,2115	0,0577	52	0,3269	0,4615	0,2115	1,3	0,0634
Контроль 45–49 лет	0,1136	0,2955	0,1818	0,0909	0,2955	0,0227	44	0,3068	0,4773	0,2159	3,4	–0,0791
Контроль 50–59 лет	0,1481	0,2963	0,1667	0,1296	0,2407	0,0185	54	0,3611	0,4352	0,2037	2,4	–0,0465
Контроль, всего	0,1333	0,2933	0,1867	0,1067	0,2467	0,0333	150	0,3333	0,4567	0,2100	5,0	–0,0157
$\chi^2(2)$	8,55	9,9	11,15	2,05	1,4	0,01						
p	0	0	0	0,15	0,23	0,93						
OR	0,34	2,09	2,28	0,57	0,73	1,21						

Молекулярно-генетические маркёры

Делеционный полиморфизм GSTT 1 был изучен у 62 больных АС и 122 лиц контрольной группы. Были выявлены статистически значимые различия по частотам фенотипов *GSTT 1(+) и GSTT 1(–)* между здоровыми и больными лицами. Частота «нулевого» фенотипа в контроле превышала значение в группе больных лиц: 0,2541 против 0,1325; p = 0,04; OR = 2,68. При этом его частота у больных лиц сначала уменьшалась в 2,7 раза, затем снова возрастала. Это может быть обусловлено тем, что наличие «нуль-аллелей» гена *GSTT 1* обуславливает очень сильный отбор против его носителей, особенно в группе больных лиц, и развитие профессионального заболевания уменьшает количество носителей «нуль-аллелей» среди больных. Не было обнаружено статистически значимых различий по частоте делеций гена GSTM*1* между больными работниками и лицами контрольной группы, частоты *GSTM1(+) и GSTM1(–)* незначительно отличались от 0,5.

Заключение

Эндогенными факторами риска развития антракосиликоза у шахтёров-угольщиков юга Кузбасса является наличие маркёров *HP 1-1, GC 1-2, GC 2-2, EsD 1-2, ACP ab, ACP bb*. Эндогенными факторами резистентности к развитию антракосиликоза является наличие маркёров *GC 1-1. EsD 1-1, ACP aa*.

Анализ молекулярно-генетического полиморфизма показал, что лица – обладатели варианта *GSTT1(+)*, вероятно, наиболее подвержены антракосиликозу, а обладатели варианта *GSTT1(–)* резистентны к нему. Частоты этих вариантов неодинаковы у лиц разного возраста: частота варианта *GSTT1(–)* с возрастом сначала снижается,

затем возрастает. Частоты полиморфизмов *GSTM1(+)* и *GSTM1(–)* у здоровых и больных лиц разного возраста были сходны и составляли примерно 0,5.

Список литературы

1. Анализ уровней гетерозиготности по локусам at P1, TF, PGM1, ACP1, HP, GC, GLO, C3 и ESD у пациентов с различным течением туберкулёза лёгких / А.С. Сергеев [и др.] // Генетика. – 2001. – Т. 37, № 12. – С. 1673–1680.

2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Ведение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.

3. Вавилин В.А. Ассоциация полиморфных ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой // Генетика. – 2002. – Т. 38, № 4. – С. 539–545.

4. Вейр Б. Анализ генетических данных. – М.: Мир, 1995. – 400 с.

5. Генетическая предрасположенность к развитию токсического цирроза печени, вызванного алкоголем / В.А. Спицын [и др.] // Генетика. – 2001. – Т. 37, № 5. – С. 698–707.

6. Захаренков В.В., Виблая И.В., Олещенко А.М. Научный обзор результатов ФГБУ «НИИ КПГПЗ» СО РАМН по влиянию внешнесредовых и генетических факторов на развитие профессиональных заболеваний // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 5–2 (87). – С. 141–145.

7. Захаренков В.В., Гафаров Н.И., Панев Н.И., Кучер А.Н., Фрейдин М.Б., Рудко А.А., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С. Распределение биохимических и молекулярно-генетических маркёров генов у работников угледобывающих предприятий Кузбасса, больных хроническим пылевым бронхитом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 1. – С. 93–97.

8. Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. Введение в специальность. – М.: Медицина, 2002. – 392 с.

9. Кучер А.Н. Динамика генетико-демографической структуры и генетическое разнообразие коренных и пришлых популяций Сибирского региона: дис. … д-ра биол. наук. – Томск, 2001. – 334 с.

10. Молекулярная клиническая диагностика. Методы: пер. с англ. / под ред. С. Херрингтона, Дж. Макги. – М.: Мир, 1999. – 558 с.

11. Прокоп О., Гёлер В. Группы крови человека: пер. с нем. – М.: Медицина, 1991. – 511с.

12. «Синтетические» карты генофонда мари (по данным об иммунобиохимическом полиморфизме) / О.П. Балановский [и др.] // Генетика. – 1999. – Т. 35, № 1. – С. 74–82.

13. Mannervik B. The isozymes of glutathione transferase // Adv. Enzym. Relat. Areas Molec. Biol. – 1985. – Vol. 57. – P. 357–417.

14. Spurdle A.B., Webb P.M., Purdie D.M., et al. Polymorphisms at the glutathione S-transferase GSTM1, GSTT1 and GSTP1 loci: risk of ovarian cancer by histological subtype // Carcinogenesis. – 2001. – Vol. 22. – P. 67–72.

References

1. Analiz urovnej geterozigotnosti po lokusam at P1, TF, PGM1, ACP1, HP, GC, GLO, C3, i ESD u pacientov s razlichnym techeniem tuberkuljoza ljogkih / A.S. Sergeev [i dr.] // Genetika. 2001.T.37, no. 12. pp. 1673–1680.

2. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashhenko T.Je., Aseev M.V. Genom cheloveka i geny «predraspolozhennosti». Vvedenie v prediktivnuju medicinu. SPb.: Intermedika, 2000. 272 p.

3. Vavilin V.A. Associacija polimorfnyh fermentov biotransformacii ksenobiotikov s predraspolozhennost'ju k bronhial'noj astme u detej s nasledstvennoj otjagoshhennost'ju i bez takovoj // Genetika. 2002.T.38, no. 4. pp. 539–545.

4. Vejr B. Analiz geneticheskih dannyh. M.: Mir, 1995. 400 p.

5. Geneticheskaja predraspolozhennost' k razvitiju toksicheskogo cirroza pecheni, vyzvannogo alkogolem / V.A. Spicyn [i dr.] // Genetika. 2001. T.37, no. 5. pp. 698–707.

6. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshchenko A.M. Nauchnyj obzor rezul'tatov FGBU «NII KPGPZ» SO RAMN po vlijaniju vneshnesredovyh i geneticheskih faktorov na razvitie professional'nyh zabolevanij // Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. 2012. no. 5–2 (87). pp. 141–145.

7. Zakharenkov V.V., Gafarov N.I., Panev N.I., Kucher A.N., Frejdin M.B., Rudko A.A., Jadykina T.K., Kazitskaja A.S. Raspredelenie biohimicheskih i molekuljarno-geneticheskih markjorov genov u rabotnikov ugledobyvajushhih predprijatij Kuzbassa, bol'nyh hronicheskim pylevym bronhitom // Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. 2012. no. 1. pp. 93–97.

8. Izmerov N.F., Kasparov A.A. Medicina truda. Vvedenie v special'nost'. M.: Medicina, 2002.392 p.

9. Kucher A.N. Dinamika genetiko-demograficheskoj struktury i geneticheskoe raznoobrazie korennyh i prishlyh populjacij Sibirskogo regiona: diss… d.b.n. Tomsk, 2001. 334 p.

10. Molekuljarnaja klinicheskaja diagnostika. Metody: per. s angl. / pod red. S. Herringtona, Dzh. Makgi. M.: Mir, 1999. 558 p.

11. Prokop O., Gjoler V. Gruppy krovi cheloveka: per. s nem. M.: Medicina, 1991. 511 p.

12. «Sinteticheskie» karty genofonda mari (po dannym ob immunobiohimicheskom polimorfizme) / O.P. Balanovskij [i dr.] // Genetika. 1999. T. 35, no. 1. pp. 74–82.

13. Mannervik B. The isozymes of glutathione transferase // Adv. Enzym. Relat. Areas Molec. Biol. 1985. Vol. 57. pp. 357–417.

14. Spurdle A.B., Webb P.M., Purdie D.M., et al. Polymorphisms at the glutathione S-transferase GSTM1, GSTT1 and GSTP1 loci: risk of ovarian cancer by histological subtype // Carcinogenesis. 2001. Vol. 22. pp. 67–72.

Рецензенты:

Жукова А.Г., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальных гигиенических исследований, ФГБУ «НИИ КПГПЗ» СО РАМН, г. Новокузнецк;

Филимонов С.Н., д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, ГБОУ ДПО НГИУВ, г. Новокузнецк.

Работа поступила в редакцию 12.09.2014.

УДК 616-093/-098

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПОСОБОВ ПОДБОРА ЭТИОТРОПНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В СТАЦИОНАРНОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

[1]Задкина И.Н., [2]Родина О.П., [2]Моисеева И.Я., [2]Водопьянова О.А., [2]Семенова Е.Ф., [3]Колесникова С.Г., [2]Антропова Н.В.

[1]ГБУЗ «Пензенская городская клиническая больница № 5», Пенза;
[2]ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: rodina.olesya2010@yandex.ru;
[3]ФГАОУ ВПО «Институт атомной энергетики» в составе «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, e-mail: ksg1971@pochta.ru

С помощью ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа оценены возможности клиницистов при прогнозировании этиотропной антибиотикотерапии и роль микробиологических лабораторий в данном процессе на примере пациентов с острой почечной коликой, перенесших трансуретральную эндоскопическую уретеролитотрипсию. Обнаружен высокий процент неинформативных микробиологических исследований с заключением «роста нет». Формирование наборов дисков для оценки чувствительности к антибиотикам производилось без учета формуляра стационара и специфики отделения и выделенной микрофлоры. Большая длительность исследования не позволяла проводить повторное исследование и контролировать развитие вторичной резистентности в процессе антибиотикотерапии в случае пребывания пациента в стационаре с изученной патологией. Такое состояние проблемы делает очень затруднительным качественный подбор этиотропной антибактериальной терапии и увеличивает затраты на диагностику.

Ключевые слова: микробиологическая диагностика, антибиотикотерапия, мочекаменная болезнь

ASSAY OF EFFICIENCY METHOD FOR ETIOTROPIC ANTIBACTERIAL THERAPY SELECTING IN IN-PATIENT UROLOGIC PRACTICE

Zadkina I.N., Rodina O.P., Moiseeva I.Y., Vodopyanova O.A., Semenova E.F., Kolesnikova S.G., Antropova N.V.

[1]FSGF Health Care System Department «Penza City Hospital № 5», Penza;
[2]FSGFE «Penza State University», Penza, e-mail: rodina.olesya2010@yandex.ru;
[3]FSAEI HPE Institute of Atomic Energy in the in structure «National Research Nuclear University «MEPhI», Obninsk, e-mail: ksg1971@pochta.ru

Healthcare practitioners potential in prognosis of etiotropic antibiotic management and the job of microbiological labs have been evaluated using retrospecrive farmakoepidemiological analysis. It is done on patients with acute renal colic undergone transurethral endoscopic ureterolithotripsy. Hight percentage of noninformative microbiological studies with conclusion “no growth” has been revealed set of disks formation for sensitivity mark to antibioticks is made without taking into consideration in-patients’ log and isolated microorganisms. These studies have been making fot a long period of time, that’s why it is not necessary to make repeated ones and to controle the development of repeated resistance in antibiotic management. These problems make it very difficult high-quality selection of causal antibiotic therapy and increases the cost of diagnosis.

Keywords: microbiological diagnosis, antibiotic management, urolithiasis

Инфекционно-воспалительные урологические заболевания и осложнения представляют собой сложную проблему как для диагностики, так и для лечения. Частота урогенитальной инфекции в амбулаторной и стационарной практике, а также нозокомиальной инфекции мочевых путей делают эту проблему чрезвычайно актуальной. Увеличение доли высокотехнологичных оперативных вмешательств в урологии, широкое распространение и развитие эндоурологических вмешательств, внедрение дренажей, сфинктеров, протезов приводят к развитию инфекции инородного тела, протезной и биопленочной инфекции, зачастую нивелируя результаты операций [3].

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает 3-е место по распространенности среди урологических заболеваний, уступая по частоте только инфекциям мочевых путей и патологии предстательной железы. МКБ встречается у детей, у взрослых, наиболее часто поражая людей в самый активный период их жизни, а также у лиц пожилого возраста. В связи с широкой распространенностью, особенностями развития и течения МКБ остается одной из актуальных проблем современной медицины, тем более что за последние десятилетия отмечена тенденция к увеличению частоты этого заболевания, связанная с ростом влияния ряда неблагоприятных факторов окружающей среды на организм человека [2].

Несмотря на то, что МКБ относится к числу неинфекционных заболеваний [10], в современных стандартах лечения острой почечной колики наряду с спазмолитическими препаратами [6, 8] присутствуют противомикробные средства различных групп [6]. Учитывая широкое внедрение в медицинскую практику хирургических способов лечения данного патологического состояния, адекватная противомикробная терапия способствует снижению риска постоперационных и госпитальных инфекций. Среди рекомендованных хирургических вмешательств наиболее часто практикуется трансуретральная эндоскопическая уретеролитотрипсия. Это инвазивный эндоскопический способ лечения данной патологии, повышающий риск нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей и в связи с этим требующий дополнительной антибиотикотерапии.

Микробиологическая лаборатория играет ключевую роль как в обосновании этиотропной терапии инфекционных болезней у отдельных пациентов, так и в формировании стратегии и тактики использования антимикробных средств в рамках стационара [9].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности клиницистов при прогнозировании этиотропной антибиотикотерапии и роли микробиологических лабораторий в данном процессе на примере пациентов с острой почечной коликой, перенесших трансуретральную эндоскопическую уретеролитотрипсию.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования – ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование.

Исследование проведено в урологическом отделении одного из стационаров Пензенской области. Материалом для исследования послужили 40 историй болезней пациентов, госпитализированных в стационар с острой почечной коликой.

Критерии включения в исследование:

– диагноз острая почечная колика;

– проведение трансуретральной эндоскопической уретеролитотрипсии;

– назначение антибиотикотерапии;

– отсутствие инфекционно-воспалительных осложнений.

Из историй болезней производилась выкопировка данных: полный клинический диагноз, результаты микробиологического исследования посева мочи, назначаемые антибактериальные препараты.

Далее проводился частотный анализ назначаемых антибиотиков и изучаемых при микробиологическом исследовании и сопоставление полученных результатов.

Все цифровые результаты исследования обработаны с использованием универсальной инструментальной среды для обработки таблиц (Excel 7.0 для Windows) и представлены в абсолютных и относительных величинах.

Результаты исследования и их обсуждение

Ключевыми моментами в организации работы бактериологической лаборатории являются выбор методов исследований, интерпретация результатов и формирование наборов антибиотиков для оценки чувствительности отдельных бактерий. При формировании таких наборов в первую очередь необходимо ориентироваться на формуляр лечебного учреждения. Вполне очевидно, что, как и формуляр, состав набора в значительной степени будет зависеть от специфики учреждения [9].

При анализе историй болезни было выявлено, что забор проб для анализа на чувствительность к антибиотикам производился однократно у 88 % больных, у всех – в первый день госпитализации. Исследование в 100 % случаев производилось диско-диффузионным методом с интерпретацией результатов в виде двух вариантов:

– чувствительный, если уровень активности последнего позволяет предположить высокую вероятность удачной терапии;

– устойчивый, если уровень активности последнего позволяет предположить высокий риск неудачи терапии [9].

К известным недостаткам данного метода относятся длительность исследования, занимающая в нашем случае в среднем 3,4 ± 0,5 дня, при среднем сроке нахождения в стационаре 7,3 ± 2,1 суток.

Однако даже после получения результатов оказалось, что у 68 % высеять микрофлору из клинического материала не удалось (анализы имели заключение «роста нет»). Данный факт может быть связан с большим количеством факторов: нарушение техники забора и транспортировки взятого материала (например, доставка материала более чем через 1 час после взятия), наличие атипичной флоры, не давшей рост при проведении исследования, несвоевременный забор материала (после назначения антибиотиков и др).

Только у 20 % удалось высеять микрофлору: *Citrobacter* (в 25 % случаев), *Enterobacter* (12,5 %), *Corynebacterium* (12,5 %), *Staphylococcus* (25 %), *Candida* (12,5 %), *Streptococcus* (12,5 %).

Далее было изучено, насколько наборы дисков с антибиотиками ориентированы на формуляр лечебного учреждения и специфику отделения.

Наложение результатов частотного анализа применения антибиотиков и дисков для исследования чувствительности к ним выявило, что препараты-лидеры в обоих случаях не совпадали (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ частоты применения противомикробных препаратов и исследования на чувствительность к ним микроорганизмов

МНН	Частота применения, %	Частота исследования, %
Цефотаксим	85,00	0
Пефлоксацин	85,00	0
Ципрофлоксацин	62,50	5,80
Цефтриаксон	52,50	5,80
Амикацин	47,50	7,25
Цефазолин	42,50	4,35
Цефепим	20,00	2,90
Метронидазол	12,50	1,45
Ампициллин	12,50	2,90
Нитраксолин	12,50	0
Офлоксин	7,50	0
Пенициллин	7,50	5,80
Офлоксацин	5,00	0
Левофлоксацин	2,50	4,35
Цефтазидим	2,50	4,35
Норфлоксацин	2,50	1,45
Гентамицин	2,50	1,45
Нистатин	2,50	1,45
Цефуроксим	0	2,90
Имипенем	0	4,35
Сульбактам	0	4,35
Оксациллин	0	5,80
Фузидин	0	4,35
Клиндамицин	0	5,80
Линезолид	0	1,45
Фурадонин	0	2,90
Полимиксин	0	1,45
Меропенем	0	1,45
Цефтиразон	0	1,45
Тобрамицин	0	1,45
Кетроконазол	0	1,45
Клотримазол	0	1,45
Флуконазол	0	1,45
Интраконазол	0	1,45
Амфотерицин В	0	1,45
Ломефлоксацин	0	1,45
Амоксициллин	0	1,45
Канамицин	0	1,45

Следует обратить внимание, что препараты-лидеры, назначавшиеся в 85 % случаев, цефотаксим и пефлоксацин, вообще не исследовались на чувствительность.

Так, наиболее часто изучалась чувствительность к амикацину, ципрофлоксацину, цефтриаксону, пенициллину, оксациллину. Среди данных средств на практике использовался только амикацин (в 7,25 % случаев), ципрофлоксацин (5,8 %), цефтриаксон (5,8 %) и бензилпенициллин (5,8 %). Достаточно часто (в 5,8 % анализов) исследовался оксациллин и клиндамицин, которые не находят применения на современном этапе.

Обращает на себя внимание факт применения большого количество тестов на препараты (20 наименований), которые вообще не были использованы в данной практике.

Встречались случаи, когда исследовалась чувствительность к препаратам, не имевшим клинического значения при высеянном возбудителе или обладающим первичной резистентностью к нему (табл. 2).

По данным литературы [5, 7] ампициллин и цефуроксим не обладают клинически значимой активностью в отношении *Citrobacter freundii*, даже в случае их активности против данного микроорганизма *in vitro*, а стрептококки и *Candida* имеют природную резистентность к аминогликозидам и метронидазолу соответственно.

Все вышеописанные факты свидетельствуют о случайном подборе дисков с антибиотиками для оценки чувствительности к ним микроорганизмов, без учета формуляра стационара и специфики урологического отделения и высеянных микроорганизмов.

Такое состояние проблемы делает очень затруднительным качественный подбор этиотропной антибактериальной терапии и увеличивает затраты на диагностику.

Выявление имеющихся недочетов на всех уровнях, ликвидация выявленных в данном исследовании нарушений, оптимизация работы микробиологических лабораторий позволит оптимизировать антибактериальную терапию в стационарной практике, в том числе урологической.

Одним из способов устранения имеющихся на сегодняшний момент проблем может быть появление альтернативных методов микробиологической диагностики, не связанных с культивированием, и других методов оценки степени воспаления, которые находятся на стадии интенсивного клинического изучения, и в настоящий момент ещё не ясно, какие из них окажутся наиболее значимыми.

В частности, метод джоульметрии у больных инфекционно-воспалительными заболеваниями (деструктивный панкреатит, эмпиема плевры) позволил объективизировать динамику воспалительного процесса, регистрируя изменение уровня работы тока на 24 ч раньше реакции воспалительных маркеров крови, что способствовало выбору оптимальной тактики хирургического лечения пациентов с изученными заболеваниями [1, 4].

Таблица 2

Результаты микробиологических (чувствительности/резистентности микроорганизмов) исследований

№ п/п	Выделенный микроорганизм	Результат исследования		Нерациональное определение чувствительности
		Чувствителен	Резистентен	
1	*Citrobacter freundii*	ампициллин, цефепим, цефтриаксон, цефтазидим, ципрофлоксацин, амикацин, цефуроксим	–	ампициллин цефуроксим
3	*Candida spp.*	нистатин, кетроконазол, клотримазол, флуконазол	итраконазол, амфотерицин В	метронидазол
4	*Sterptococcus viridans*	пенициллин, ломефлоксацин, оксациллин, амоксициллин, гентамицин, клиндамицин	канамицин	гентамицин канамицин

Выводы

1. Нарушение в алгоритме проведения микробиологических исследований на разных уровнях приводило к неинформативности таковых более, чем в 2/3 случаев (68 %).

2. Формирование набора дисков для оценки чувствительности к антибиотикам производилось без учета формуляра стационара и специфики отделения и выделенной микрофлоры.

3. Длительность исследования 3,4 ± 0,5 дней не позволяла проводить исследование повторно для контроля за вторичной резистентностью выделенной микрофлоры.

Список литературы

1. Геращенко С.И., Мозеров С.А., Никольский В.И., Геращенко С.М., Юткина Е.Г. Исследование джоульметрических параметров и их взаимосвязи с морфологией воспалительного процесса при панкреонекрозе в эксперименте // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – № 3. – С. 3–11.

2. Демин Н.В. Мочекаменная болзнь: основные принципы лечения // РМЖ. – 2008. – № 5. [Электронный ресурс]. – URL: http://www.rmj.ru/articles_5843.htm. (дата обращения: 9.06.2014).

3. Дорофеев С.Д., Красняк С.С. Применение левофлоксацина в урологической практике// РМЖ. – 2012. – № 18. [Электронный ресурс]. – URL: http://www.rmj.ru/articles_8333.htm. (дата обращения: 9.06.2014).

4. Логинов С.Н. Оптимизация тактики и методов лечения больных острой неспецифической эмпиемой плевры: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пенза, 2012. – 19 с.

5. Моисеева И.Я., Родина О.П., Кустикова И.Н. Основы клинической фармакологии противомикробных средств: учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности 040100 «Лечебное дело». – Пенза: ИИЦ ПГУ, 2006. – 95 с.

6. Сивков Е.А., Родина О.П., Моисеева И.Я., Водопьянова О.А., Кустикова И.Н. Опыт клинического применения препарата тринальгин в лечении пациентов экстренного хирургического отделения // Практическая медицина. – 2014. – № 1. – С. 153–156.

7. Справочник по антимикробной терапии. Вып. 3. / под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. – Смоленск: Высшая школа. – 2013. – 479 с.

8. Стандарт специализированной медицинской помощи при почечной колике. Приложение к приказу Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 699н.

9. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, С.В. Яковлев. – М., 2012. – 96 с.

10. Яковлев С.В. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей // Consilium medicum. – 2001. – № 7. – С. 300–306.

References

1. Gerashhenko S.I., Mozerov S.A., Nikol'skij V.I., Gerashhenko S.M., Jutkina E.G. Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki, 2009, no 3, pp. 3–11.

2. Demin N.V. Mochekamennaja bolzn': osnovnye principy lechenija, RMZh, 2008, no 5. available at: www.rmj.ru/articles_5843.htm.

3. Dorofeev S.D., Krasnjak S.S. RMZh, 2012. no 18. available at: www.rmj.ru/articles_8333.htm.

4. Loginov S.N. Optimizacija taktiki i metodov lechenija bol'nyh ostroj nespecificheskoj jempiemoj plevry: avtoref. diss. kand. med. nauk. Penza, 2012, 19 p.

5. Moiseeva I.Ja., Rodina O.P., Kustikova I.N. Osnovy klinicheskoj farmakologii protivomikrobnyh sredstv. Uchebnoe posobie dlja studentov, obuchajushhihsja po special'nosti 040100 «Lechebnoe delo», Penza: IIC PGU. 2006. 95 p.

6. Sivkov E.A., Rodina O.P., Moiseeva I.Ja., Vodop'janova O.A., Kustikova I.N, Prakticheskaja medicina, 2014, no. 1. pp. 153–156.

7. Spravochnik po antimikrobnoj terapii. Vypusk 3. Pod red. Kozlova R.S., Dehnicha A.V., Smolensk: Vysshaja shkola, 2013, 479 p.

8. Standart specializirovannoj medicinskoj pomoshhi pri pochechnoj kolike. Prilozhenie k prikazu Ministerstva zdravoohranenija RF ot 9 nojabrja 2012 g no. 699n.

9. Strategija i taktika primenenija antimikrobnyh sredstv v lechebnyh uchrezhdenijah Rossii. Rossijskie nacional'nye rekomendacii, Pod red. V.S. Savel'ev, B.R. Gel'fand, S.V. Jakovlev. Moskva, 2012, 96 p.

10. Jakovlev S.V., Consilium medicum, 2001, no. 7, pp. 300–306.

Рецензенты:

Микуляк Н.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Физиология человека», ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза;

Инчина В.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Фармакология и клиническая фармакология с курсом фармацевтической технологии», ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 08.09.2014.

УДК 616-002.77

ЭНЗИМЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ОСТЕОАРТРОЗА НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Зборовская И.А., Мартемьянов В.Ф., Бедина С.А., Стажаров М.Ю., Мозговая Е.Э., Галаева О.Ю.

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

В лизатах лимфоцитов 55 больных ревматоидным артритом (РА) с длительностью болезни не более 1 года и 57 больных остеоартрозом (ОА) с длительностью болезни до 2 лет определены активности аденозиндезаминазы (АДА), АМФ-дезаминазы (АМФДА), адениндезаминазы (АД), 5´-нуклеотидазы (5´-НТ). Проведенные исследования показали, что у больных РА, по сравнению со здоровыми, в лизатах лимфоцитов выше активность АДА, АМФДА, 5´-НТ и ниже активность АД. У больных ОА в лизатах лимфоцитов выше активность АД. Выявлены определенные зависимости активности ферментов в лимфоцитах в зависимости от степени активности процесса у больных РА и от синовита у больных ОА. Сравнительные исследования показали, что у больных ОА, по сравнению с больными РА, в лимфоцитах ниже активность АДА, АМФДА, 5´-НТ и выше АД. Подобные энзимные различия в комплексе с клинико-инструментальными данными, учетом выхода активности ферментов за референтные пределы здоровых лиц, максимальных и минимальных величин активности ферментов способствуют дифференциации изученных нозологий на ранних стадиях болезни.

Ключевые слова: аденозиндезаминаза, АМФ-дезаминаза, адениндезаминаза, 5´-нуклеотидаза, пуриновый метаболизм, лизаты лимфоцитов, ранний ревматоидный артрит, ранний остеоартроз

ENZYMES OF PURINE METABOLISM IN BLOOD LYMPHOCYTES AT THE WPPT-FERENTIAL RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS AT EARLIER STAGES OF THE DISEASE

Zborovskaya I.A., Martemyanov V.F., Bedina S.A., Stazharov M.Y., Mozgovaya E.E., Galaeva O.Y.

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

In lysates of lymphocytes of 55 patients with rheumatoid arthritis (RA) with the duration of the disease is not more than 1 year and 57 patients with osteoarthritis (OA) with the duration of the disease up to 2 years to determine the activity of adenosine deaminase (ADA), AMP deaminase (AMFDA) adenindezaminazy (BP) 5’-nucleotidase (5’-NT). Studies have shown there that in patients with RA compared with healthy lymphocytes lysates higher activity of ADA AMFDA, 5’-NT activity and lower blood pressure. Patients with OA in lysates lymphocyte activity higher blood pressure. Reveals some activity relationship of enzymes in lymphocytes depending on the degree of activity of the process in RA patients and of synovitis in patients with OA. Comparative studies have shown that in patients with OA, compared to patients with RA activity in lymphocytes below ADA AMFDA, 5’-NT and higher blood pressure. Similar differences in the enzyme complex with clinical and instrumental data, taking into account the yield of enzyme activity for the reference limits of healthy individuals, the maximum and minimum values of the enzyme activity, promote differentiation Diseases studied in the early stages of the disease.

Keywords: adenosine deaminase, AMP-deaminase, adenine deaminase, 5’-nucleotidase, purine metabolism, lysates lymphocytes, early rheumatoid arthritis, early osteoarthritis

Диагностика и дифференциальная диагностика ревматоидного артрита (РА), остеоартроза (ОА) в развернутых стадиях заболеваний в клинической практике не вызывает значительных затруднений. Но дифференциация этих заболеваний на ранних стадиях болезни с длительностью до 1–2 лет представляет определенные трудности даже для опытных врачей-ревматологов из-за схожести клинических проявлений заболеваний, малой значимости рентгенологических признаков поражений суставов и других параклинических данных. Актуальность проблемы не вызывает сомнений, так как в случае неправильного диагноза неадекватная терапия негативно отражается на течении болезни и ее исходе. На решение этой проблемы направлена наша работа, включающая в себя исследование активности некоторых ферментов пуринового метаболизма (ПМ): аденозиндезаминазы (АДА), АМФ-дезаминазы (АМФДА), адениндезаминазы (АД), 5´-нуклеотидазы (5´-НТ) в лизатах лимфоцитов больных РА с длительностью болезни до 1 года и больных ОА с длительностью болезни до 2 лет.

Цель исследования – изучить активность АДА, АМФДА, АД и 5´-НТ в лизатах лимфоцитов больных РА с длительностью болезни до 1 года и больных ОА с длительностью болезни до 2 лет в зависимости от клинических особенностей заболеваний

и выявить энзимные различия крови, способствующие дифференциации РА и ОА на ранних стадиях заболеваний.

Материал и методы исследований

Под наблюдением находились 112 больных, из которых 55 больных РА с длительностью болезни до 1 года и 57 больных ОА с длительностью болезни до 2 лет. В дальнейшем группа больных РА будет именоваться как больные с ранним ревматоидным артритом (РРА), а больные ОА – как больные с ранним ОА (РОА). Контингент больных РРА был представлен 40 (72,7 %) женщинами и 15 (27,3 %) мужчинами. Средний возраст больных (M ± m) – 48,1 ± 0,4 года, длительность болезни – 5,4 ± 0,4 месяца. Диагностика РРА проводилась на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR), исходя из 10-балльной системы, где для постановки диагноза требуется не менее 6 баллов [6, 3]. Главными критериями включения больных в исследование были: информированное согласие, возраст 19–65 лет, наличие не менее 6 баллов по критериям, предложенным ACR/EULAR [3], длительность болезни не менее 12 месяцев, не менее чем I стадия поражения суставов по Штейнброккеру [1]. В исследование не входили больные с сопутствующими внутренними болезнями, недифференцированным артритом, злокачественными новообразованиями, лица, злоупотребляющие алкоголем. Активность ревматоидного процесса оценивалась по индексу DAS-28, рекомендованному EULAR и Ассоциацией ревматологов России [4]. I степень активности процесса определялась у 12 (21,8 %) больных, II степень – у 25 (45,5 %) и III степень – у 18 (32,7 %) больных. I стадия поражения суставов установлена у 36 (65,5 %) больных, II стадия – у 19 (34,5 %). Системные поражения выявлены у 6 (10,9 %) больных, полиартрит – у 43 (78,2 %) больных.

Контингент больных РОА был представлен 57 больными, из которых 41 (71,9 %) женщина и 16 (28,1 %) мужчин. Диагностика ОА проводилась на основании диагностических критериев ACR [7]. Средний возраст больных – 46,3 ± 0,5 лет, длительность болезни по амнестическим данным – 10,9 ± 0,6 месяцев. В исследование включались больные в возрасте 35–65 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний внутренних органов. I стадия поражения суставов по Келлегрену – Лоуренсу [5] определялась у 45 (78,9 %) больных, II стадия – у 12 (21,1 %). Явления синовита клинически были выражены у 35 (61,4 %) больных. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей.

Выделение лимфоцитов и лимфоцитов из венозной крови проводилось по методике Boyum (1980) с использованием лимфосепа в градиенте плотности 1,075–1077 г/л [8]. Определение активности АДА, АМФДА, АД проводилось спектрофотометрически по оригинальным методикам по количеству аммиака (азота), высвобождающегося в ходе катализируемых реакций, а активность 5´-НТ – по количеству неорганического фосфора [2]. Активность энзимов в лизатах лимфоцитов выражали в нмоль/мин/мл, содержащей 1×10^7 клеток (до лизиса).

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ «Statistica 6.0». При сравнении независимых групп использовались параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна – Уитни, Вальда – Вольфовица) методы, зависимых групп – критерии Стьюдента и Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Статистически значимых различий энзимной активности в лизатах лимфоцитов здоровых людей в зависимости от пола и возраста выявлено не было, и поэтому исследования у больных РОА и РРА проводились без учета этих факторов.

У больных РРА (всей группы), по сравнению со здоровыми, в лизатах лимфоцитов (таблица) выше активность АДА, АМФДА, 5´-НТ и ниже активность АД (все $p < 0,001$) Учитывая возможное влияние активности процесса на ферментные показатели крови, нами были проведены исследования активности ферментов у больных РРА с различной степенью активности процесса. По сравнению со здоровыми, у больных РРА с I степенью активности процесса в лизатах лимфоцитов выше активность АДА, 5´-НТ и ниже АД (все $p < 0,001$), у больных РРА с II степенью в лизатах лимфоцитов выше активность АДА, АМФДА, 5´-НТ и ниже АД (все $p < 0,001$); у больных РРА с III степенью в лимфоцитах выше активность АМФДА ($p < 0,001$), АД ($p < 0,05$), 5´-НТ ($p < 0,001$).

Анализ показал, что чем выше степень активности у больных РРА, тем в лимфоцитах выше активность АМФДА, 5´-НТ и ниже АДА. Между всеми степенями активности процесса выявлены статистически значимые энзимные различия. Наличие системности поражений, ревматоидного фактора, тяжелой стадии поражения суставов обуславливают в лимфоцитах более низкую активность АДА и более высокую – АМФДА, 5´-НТ и АД.

У больных РОА (всей группы), по сравнению со здоровыми, в лизатах лимфоцитов выше активность АД ($p < 0,001$). По сравнению со здоровыми, у больных РОА с синовитом в лизатах лимфоцитов выше активность 5´-НТ ($p = 0,006$), АД ($p < 0,001$); у больных РОА без синовита активность всех ферментов не имеет статистически значимых различий ($p > 0,05$). Сравнительный анализ показал, что у больных РОА (всей группы), по сравнению с больными РРА (всей группы), в лимфоцитах (таблица) ниже активность АДА, АМФДА, 5´-НТ и выше – АД (все $p < 0,001$). Но, учитывая существенное влияние на ферментные показатели при РРА активности процесса, а при РОА – наличие синовита, мы провели сравнительные исследования с учетом этих факторов. Так, у больных РОА с синови-

том, по сравнению с больными РРА с I степенью, в лимфоцитах ниже активность АДА ($p < 0,001$), 5´-НТ ($p = 0,032$), выше АД ($p < 0,001$); по сравнению с больными РРА с II степенью, в лимфоцитах ниже активность АДА, АМФДА, 5´-НТ и выше активность АД (все $p < 0,001$); по сравнению с больными РРА с III степенью, в лимфоцитах выше активность АДА, ниже АМФДА, АД, 5´-НТ (все $p < 0,001$). У больных РОА с синовитом, по сравнению с больными РРА (всей группы), в лимфоцитах ниже активность АДА, АМФДА, 5´-НТ (все $p < 0,001$). У больных РОА без синовита, по сравнению с больными РРА (всей группы), в лимфоцитах ниже активность АДА ($p = 0,003$), АМФДА ($p < 0,001$), 5´-НТ ($p < 0,001$) и выше АД ($p < 0,001$).

Таблица 1

Активность ферментов в лизатах лимфоцитов больных РРА и РОА

Контингент	Кол-во больных	Стат. показатели	АДА	АМФДА	АД	5´-НТ
Больные РРА (вся группа)	55	M	53,0	3,68	1,65	42,7
		σ	8,52	0,25	0,34	3,24
		m	1,15	0,03	0,05	0,44
		Мин-Макс	34,3–64,7	3,2–4,2	1,22–2,32	37,5–50,1
РРА – I степень активности	12	M	55,8	3,44	1,52	39,6
		σ	2,70	0,13	0,12	1,17
		m	0,78	0,04	0,03	0,34
РРА – II степень активности	25	M	58,8	3,60	1,39	42,6
		σ	2,88	0,12	0,12	2,80
		m	0,58	0,02	0,03	0,56
РРА – III степень активности	18	M	43,1	3,96	2,09	44,8
		σ	7,47	0,18	0,10	3,17
		m	1,76	0,04	0,02	0,75
Больные РОА (вся группа)	57	M	47,5	3,26	2,27	37,3
		σ	1,53	0,18	0,26	1,70
		m	0,20	0,02	0,03	0,23
		Мин-Макс	43,8–50,9	3,0–3,7	1,72–2,66	34,0–42,0
Больные РОА с синовитом	35	M	48,0	3,33	2,43	37,8
		σ	1,57	0,19	0,12	1,75
		m	0,27	0,03	0,02	0,30
Больные РОА без синовита	22	M	46,8	3,15	2,00	36,6
		σ	1,13	0,12	0,18	1,34
		m	0,24	0,03	0,04	0,28
Здоровые	30	M	46,4	3,24	1,95	36,6
		σ	4,68	0,49	0,26	1,63
		m	0,85	0,09	0,05	0,30
		M-2σ	37,0	2,26	1,43	33,3
		M + 2σ	55,8	4,22	2,47	39,9

Таким образом, проведенные исследования выявили достаточно много энзимных различий между больными РРА и РОА с учетом и без учета клинических особенностей заболеваний. Однако среднестатистические величины дают лишь общее представление об изменениях активности ферментов – на основании их трудно дифференцировать заболевания у конкретного больного. Проблему несколько облегчает ориентировка на показатели активности, выходящие за референтные величины ($M \pm 2\sigma$) здоровых людей. Так, у больных РРА в лимфоцитах за верхние референтные пределы (условную норму) выходят показатели активности АДА в 63,3 % случаев, 5´-НТ в 74,5 %, за нижние – АД в 40 % случаев. У больных РОА в лимфоцитах за верхние границы выходят только показатели активности АД в 40 % случаев, 5´-НТ в 10,5 %. Дифференциально-диагностический комплекс энзимных различий нозологий существенно может дополнить учет максимальных и минимальных величин активности ферментов, полученных нами в результате исследований (табл. 2).

Результаты проведенных исследований показали, что на ранних стадиях РА и ОА, помимо общих клинических проявлений, особенно при нетипичном развитии заболеваний, имеется и много общего в изменениях активности ферментов пуринового метаболизма. Как при РРА, так и при РОА активность изученных ферментов

в большинстве случаев меняется в одном направлении – в сторону повышения. При РРА изменения активности в количественном аспекте выраженнее, чем при РОА; исключением стала лишь активность АД в лимфоцитах у больных РРА, где в 40 % случаях она оказалась ниже, а у больных РОА – выше (28,1 %), чем у здоровых ($p < 0,001$). Объяснить подобную ситуацию можно патогенетическими особенностями рассматриваемых заболеваний: если при РА в патогенезе принимают участие иммунные, воспалительные и, в меньшей степени, дегенеративные процессы, то при ОА патогенетические механизмы включают в себя метаболические нарушения в первую очередь, во-вторую – воспалительные процессы и, возможно, иммунные нарушения (выраженность которых значительно меньше, чем при РА). Учитывая, что ферменты – весьма чувствительный индикатор метаболических процессов, можно понять причины более выраженных энзимных изменений при РА по сравнению с ОА. Выявленные энзимные различия можно использовать в дифференциации РРА и РОА только в случаях исключения иных ревматических заболеваний суставов. Таким образом, анализируя результаты исследований, учитывая выход показателей активности за референтные пределы здоровых людей, максимальные и минимальные величины, за диагноз РРА будут свидетельствовать: в лизатах лимфоцитов – выход за верхние границы условной нормы ($M \pm 2\sigma$) показателей активности АДА и/или 5´-НТ, за нижние границы активности АД и/или активность АДА выше 51 нмоль/мин/мл, АМФДА выше 3,7 нмоль/мин/мл, 5´-НТ (выше 42 нмоль/мин/мл), активность АД ниже 1,7 нмоль/мин/мл.

Таблица 2

Выход за референтные пределы (в %) активности энзимов в лимфоцитах больных РРА и РОА, минимальные и максимальные величины активности энзимов

Контингент	Энзимы	Выход за верхние границы, $M + 2\sigma$ (%)	Выход за нижние границы, $M – 2\sigma$ (%)	Минимальные величины активности энзимов, нмоль/мин/мл	Максимальные величины активности энзимов, нмоль/мин/мл
Больные РРА (55)	АДА	63,6	–	34,3	64,7
	АМФДА	–	–	3,2	4,2
	АД	–	40	1,22	2,32
	5´-НТ	74,5	–	37,5	50,1
Больные РОА (57)	АДА	–	–	43,8	50,9
	АМФДА	–	–	3,0	3,7
	АД	28,1	–	1,72	2,66
	5´-НТ	10,5	–	34,0	42,0

За диагноз РОА будут свидетельствовать следующие данные. В лизатах лимфоцитов – показатели активности АДА, АМФДА в пределах условной нормы, выход за верхние границы нормы активности АД и/или активность АМФДА ниже 3,2 нмоль/мин/мл, 5´-НТ ниже 37,5 нмоль/мин/мл, АД выше 2,32 нмоль/мин/мл. Для дифференциации РРА и РОА необязателен весь комплекс изменений энзимной активности, характерный для того или иного заболевания – достаточно 2–3 показателей в комплексе с клинико-инструментальными данными. Но все-таки чем больше выявленных энзимных различий, свойственных РРА и РОА, тем выше степень достоверности диагноза заболевания.

Выводы

1. У больных с ранним остеоартрозом, по сравнению с больными ранним ревматоидным артритом, в лизатах лимфоцитов ниже активность АДА, АМФДА, 5´-НТ и выше активность АД.

2. При дифференциации РРА и РОА целесообразно ориентироваться на величины активности ферментов, выходящих за референтные пределы здоровых лиц и на максимальные и минимальные величины активности ферментов, полученных нами у больных в процессе исследований.

Список литературы

1. Болезни суставов: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Спец.Лит, 2008. – С. 394–397.

2. Девятаева Н.М. Клинико-диагностическое значение исследование активности 5´-нуклеотидазы, АМФ-дезаминазы, адениндезаминазы, аденозиндезаминазы в лизатах лимфоцитов, эритроцитов и плазме крови больных системной красной волчанкой: дис. … канд. мед. наук. – Волгоград, 2005. – 226 с.

3. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/

EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С. 10–15.

4. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 177–178.

5. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 79–85.

6. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Naden R.L., Felson D.T., Aggarwal R., et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology // European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – № 69. – P. 1580–1588.

7. Altman R., Alarson G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P. 505–514.

8. Boyum A. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1968. – Vol. 21. – Suppl. 97 (Paper IV) – P. 77–89.

References

1. Bolezni sustavov: Rukovodstvo dlya vrachey / Pod red. Mazurova V.I. SpB.: Spets. Lit, 2008, pp. 394–397.

2. Devyataeva N.M. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovanie aktivnosti 5'-nucleotidazy, AMF-dezaminazy, adenozindezaminazy, adenindezamindy v lizatah limfocitov, jeritrocitov i plazme krovi bol'nyh sistemnoj krasnoy volchankoy: dis….kand. med. nauk. Volgograd, 2005. 226 p.

3. Karateev D.E., Olyunin Yu.A., Luchikhina E.L. Novye klassifikatsionnye kriterii revmatoidnogo artrita ACR/EULAR 2010 – shag vpered k ranney diagnostike // Nauahno-prakticheskaya revmatologiya. 2011, no. 1. pp. 10–15.

4. Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii / Pod red. Akad. RAMN E.L. Nasonova. 2-e izd., ispr. i dop. M.:GEOTAR-Media, 2011. pp. 177–178.

5. Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii / Pod red. Akad. RAMN E.L. Nasonova, V.A. nasonovoy. M.: GEOTAR-Media, 2010. pp. 79–85.

6. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Naden R.L., Felson D.T., Aggarwal R., et al. *Ann. Rheum. Dis,*2010, no. 69, pp. 1580–1588.

7. Altman R., Alarson G., Appelrouth D. et al. *Arthritis Rheum*, 1991, Vol. 34, pp. 505–514.

8. Boyum A. *Scand. J. Clin. Lab. Invest,* 1968, Vol. 21, Suppl. 97 (Paper IV), pp. 77–89.

Рецензенты:

Александров А.В., д.м.н., зав. лабораторией функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» Российской академии медицинских наук, г. Волгоград;

Заводовский Б.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» Российской академии медицинских наук, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 11.09.2014.

УДК 616-072.7

ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КАК ПРЕДИКТОРЫ ТРАНСФОРМАЦИИ ВЫСОКОГО НОРМАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТОНИЮ

Ковалев Д.В., Курзанов А.Н., Скибицкий В.В., Пономарева А.И.

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

Работа является фрагментом продольного проспективного пятилетнего обсервационного исследования спонтанной трансформации высокого нормального артериального давления (ВНАД) в артериальную гипертонию (АГ). Цель работы – выявление некоторых предикторов этой трансформации – признаков, наличие которых у пациентов с ВНАД существенно повышает риск развития АГ. При помощи ROC-анализа установлено, что у лиц с ВНАД предикторами развития АГ в ближайшие 5 лет могут служить желудочковая эктопическая активность с количеством экстрасистол ≥ 1000 в сутки, а также патологические значения начала и наклона турбулентности. Наличие суправентрикулярной эктопической активности, независимо от количества экстрасистол, выступать в качестве предиктора не может.

Ключевые слова: артериальная гипертония, высокое нормальное артериальное давление, турбулентность сердечного ритма, желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая экстрасистолия

ECTOPIC ACTIVITY AND HEART RHYTHM TURBULENCE AS THE PREDICTORS OF TRANSFORMATION OF HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE INTO HYPERTENSION

Kovalev D.V., Kurzanov A.N., Skibitskiy V.V., Ponomareva A.I.

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

This work is a fragment of the longitudinal prospective five-years observation study of the spontaneous transformation of high normal blood pressure into hypertension. The aim of the work is exposure of some predictors of this transformation. Using the ROC-analysis was constated, predictors of transformation of high normal blood pressure into hypertension in next 5 years are ventricular ectopic activity with 1000 or more extrasystoles in day (but not supraventricular ectopic activity), as well as pathological levels of turbulence onset and slope.

Keywords: hypertension, high normal blood pressure, heart rhythm turbulence, ventricular extrasystole, supraventricular extrasystole

К началу XXI века распространенность артериальной гипертонии (АГ) в нашей стране приобрела характер эпидемии. Артериальное давление (АД) повышено у 40% взрослого населения Российской Федерации [4, 5]. АГ является одним из главных модифицируемых факторов риска сердечных и церебральных «катастроф» [8] и одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения.

В настоящее время прилагается много усилий для диагностики и лечения АГ. Это вполне обоснованно, так как АГ страдает в основном трудоспособное население. Существенно меньшее внимание уделяется лицам с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) – состоянием, когда систолическое АД (САД) находится в пределах 130–139 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) в пределах 85–89 мм рт.ст. Являясь формально нормальным АД, ВНАД ассоциируется с семикратным повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с таковым при оптимальном АД [9]. Пациенты с ВНАД тем не менее представляют собой неоднородную в прогностическом отношении группу, из которой происходит пополнение рядов больных АГ. Поэтому важным в практическом отношении является вопрос выявления предикторов трансформации ВНАД в АГ. Выделив такие предикторы, мы могли бы *a priori* отнести пациента с ВНАД к группе высокого или низкого риска развития АГ и, в частности, определить, показана или не показана данному пациенту превентивная фармакотерапия.

Материал и методы исследования

Данная работа является фрагментом продольного проспективного обсервационного исследования спонтанной трансформации ВНАД в АГ. В исследование включено 122 человека, у которых было констатировано ВНАД. Констатацию производили, если во время двух визитов с интервалом 7–10 дней при офисном измерении АД были получены результаты (САД 130–139 и ДАД ≤ 89) или (САД ≤ 139 и ДАД 85–89) мм рт.ст. Средний возраст обследуемых составлял 43,8 ± 4,7 лет, 62 мужчины и 60 женщин. Все включенные лица вели обычный образ жизни, не были субъективно мотивированы на какое-либо медикаментозное

лечение, у пациентов отсутствовали ассоциированные клинические состояния, требующие обязательного проведения фармакотерапии.

После получения информированного согласия пациента на включение в исследование на начальном этапе каждому обследуемому было проведено холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) в течение 24 часов с использованием системы МЭКГ-НС-02 («ДМС Передовые Технологии», Москва), в ходе которого определяли, в частности, суточное количество желудочковых (ЖЭС) и суправентрикулярных (СВЭС) экстрасистол. При наличии ЖЭС фиксировали рассчитанные системой средние показатели турбулентности сердечного ритма (TCP), а именно начало (TO) и наклон (TS) турбулентности [7].

На конечном этапе, спустя 5 лет, у каждого обследуемого оценивали уровень АД. Для этого в течение двух визитов с интервалом 7–10 дней проводили офисное измерение АД, на основании которого констатировали два варианта эволюции состояния пациента:

1) сохранение уровня АД, соответствующего высокому нормальному – при цифрах САД и ДАД, удовлетворяющих вышеприведенному условию;

2) развитие АГ – при САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Учитывая значительную продолжительность периода наблюдения, из исследования по разным причинам выбыли 22 человека. Таким образом, в статистический анализ были включены 100 человек (средний возраст на начало проекта 43,1 ± 4,6 лет, 52 женщины). Статистическую обработку (расчет точного критерия Фишера) проводили с использованием пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования были получены следующие результаты. Из 100 человек с ВНАД через 5 лет наблюдения у 80 была констатирована АГ (у 67 пациентов 1-й степени, у 13 – 2-й степени), у 20 – уровень АД по-прежнему соответствовал высокому нормальному. Таким образом, включенные в исследование ретроспективно были разделены на две группы: I (n = 80, с развившейся впоследствии АГ) и II (n = 20, с неразвившейся АГ).

Предикторами трансформации ВНАД в АГ можно считать такие признаки, которые при априорном исследовании в I группе выявляются достоверно чаще, чем во II. Задача усложняется в связи с тем, что некоторые из изучаемых нами признаков (суточное количество ЖЭС и СВЭС) имеют количественное измерение, то есть, иными словами, являются градуированными. При этом для каждой градации признака частота встречаемости в группах в общем может различаться. В связи с данным фактом поставленная задача распадается на две подзадачи:

1) определить, можно ли с помощью данного признака прогнозировать трансформацию ВНАД в АГ, иными словами, является ли признак предиктором этой трансформации;

2) какую величину количественного признака следует считать оптимальным граничным значением, то есть при какой величине признака различие между частотой встречаемости признака в I и II группах имеет наибольшую статистическую значимость, а чувствительность и специфичность – максимальные значения.

Первая подзадача решается просто: сопоставляется частота встречаемости признака в I и II группах (ν_I и ν_{II}), при наличии статистически значимых различий в частоте делается вывод о том, что данный признак может быть предиктором трансформации ВНАД в АГ. При этом если $\nu_I > \nu_{II}$, мы говорим о положительной прогностической значимости признака, а если $\nu_I < \nu_{II}$ – об отрицательной. Для решения второй подзадачи выделяются несколько граничных значений признака (с определенным шагом между ними, исходя из особенностей признака), для каждого из них рассчитываются ν_I и ν_{II} и оценивается достоверность их различий. Максимальная статистическая значимость будет соответствовать оптимальному граничному значению.

Практически у всех исследованных была зарегистрирована желудочковая и суправентрикулярная эктопическая активность, главным образом – в виде экстрасистол (ЭС). Так, в I группе у 22 человек было зарегистрировано менее 100 ЖЭС в сутки, у 10 человек – от 100 до 999, у 29 – от 1000 до 2999, у 9 – от 3000 до 4999, у 7 – от 5000 до 9999 и у 3 человек – 10000 и более. Во II группе у 12 человек было зарегистрировано менее 100 ЖЭС в сутки, у 3 человек – от 100 до 999, у 2 – от 1000 до 2999, у 1 – от 3000 до 4999, у 1 – от 5000 до 9999 и у 1 человека – 10000 и более. Можно было предположить, что наличие желудочковой эктопической активности ассоциируется с повышенной вероятностью трансформации ВНАД в АГ. Для проверки данного предположения и поиска граничного значения (т.е. какое именно количество ЭС в сутки может свидетельствовать о повышенном риске трансформации ВНАД в АГ) обследованные были сгруппированы по количеству ЖЭС. Эти данные, а также рассчитанные чувствительность, специфичность, прогностическое значение и отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов [2,6] представлены в табл. 1, соответствующая ROC-кривая построена на рис. 1.

Доли лиц с ЖЭС в количестве ≥ 1 за сутки в I и II группах достоверно не отличаются (хотя бы одна желудочковая ЭС была зарегистрирована у всех исследуемых), следовательно, признак наличия желудочковой эктопической активности вообще, без количественных характеристик, не может служить для прогнозирования трансформации ВНАД в АГ. В то же время признаки

«желудочковая эктопическая активность с количеством ЖЭС ≥ 100 за сутки» и «желудочковая эктопическая активность с количеством ЖЭС ≥ 1000 за сутки» могут быть использованы в качестве предиктора трансформации ВНАД в АГ, поскольку встречаются среди лиц I группы достоверно чаще. Оптимальным является граничное значение 1000 ЖЭС: минимальный ТКФ, максимальные прогностическая ценность и отношение правдоподобия положительного результата. Чувствительность и специфичность признака «желудочковая эктопическая активность с количеством ЖЭС ≥ 1000 за сутки» относительно невысоки: 60 и 75 % соответственно.

Таблица 1

Распределение пациентов из групп АГ и ВНАД по количеству желудочковых ЭС за сутки (данные ХМ ЭКГ)

Граничные значения кол-ва ЖЭС		≥ 1	≥ 100	≥ 1000	≥ 3000	≥ 5000	≥ 10000
АГ (n = 80)	есть	80	58	48	19	10	3
	нет	0	22	32	61	70	77
ВНАД (n = 20)	есть	20	8	5	3	2	1
	нет	0	12	15	17	18	19
Чувствительность		1	0,725	0,6	0,2375	0,125	0,0375
Специфичность		0	0,6	0,75	0,85	0,9	0,95
1 – Специфичность		1	0,4	0,25	0,15	0,1	0,05
ПЦПР		0,8	0,879	0,906	0,864	0,833	0,75
ПЦОР			0,353	0,319	0,218	0,205	0,198
ОППР		1	1,813	2,4	1,583	1,25	0,75
ОПОР		0	0,165	0,3	0,648	0,788	0,914
p (ТКФ)		> 0,05	0,0087	0,0061	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечания: есть – количество лиц данной группы с количеством ЖЭС за сутки не ниже приведенного граничного значения (т.е. условие выполняется). Нет – количество лиц данной группы с количеством ЖЭС за сутки ниже приведенного граничного значения (т.е. условие не выполняется). Чувствительность в данном случае отражает способность теста прогнозировать трансформацию ВНАД в АГ и равна отношению количества лиц с развившейся АГ и выполненным условием (для каждого граничного значения) к количеству лиц с развившейся АГ (80). Специфичность в данном случае отражает способность теста прогнозировать отсутствие трансформации ВНАД в АГ и равна отношению количества лиц с неразвившейся АГ и невыполненным условием (для каждого граничного значения) к количеству лиц с неразвившейся АГ (20). ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата. ОППР – отношение правдоподобия положительного результата, ОПОР – отношение правдоподобия отрицательного результата. p отражает достоверность (точный критерий Фишера – ТКФ, двусторонний вариант) различий (для каждого граничного значения) между долями лиц с выполненным условием в группе с трансформацией ВНАД в АГ (ν_I) и группе с неразвившейся АГ (ν_{II}).

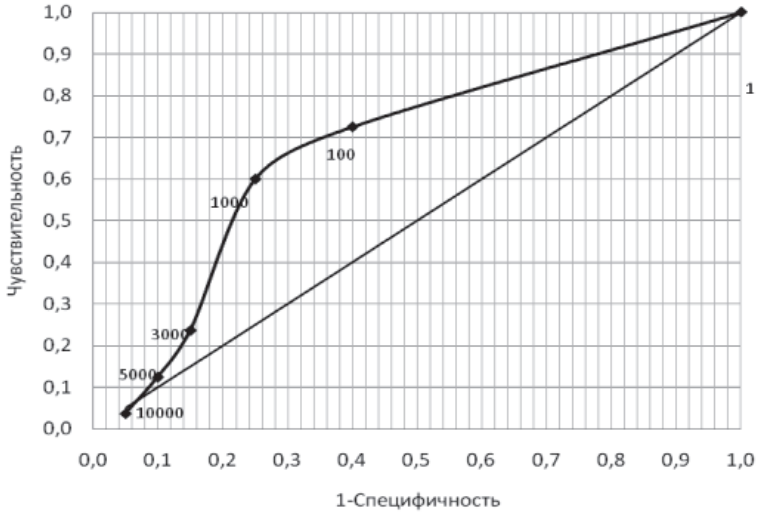


Рис. 1. ROC-кривая для количества желудочковых ЭС за сутки (по данным ХМ ЭКГ). Точки на кривой – граничные значения количества ЖЭС

При изучении суправентрикулярной эктопической активности были получены следующие данные. В I группе у 13 человек было зарегистрировано менее 100 СВЭС в сутки, у 35 человек – от 100 до 999, у 25 – от 1000 до 2999, у 4 – от 3000 до 4999, у 3 – от 5000 до 9999. Во II группе у 4 человек было зарегистрировано менее 100 СВЭС в сутки, у 7 человек – от 100 до 999, у 7 – от 1000 до 2999, у 1 – от 3000 до 4999, у 1 – от 5000 до 9999. Десять тысяч и более СВЭС за сутки ни у кого из испытуемых зарегистрировано не было. Для оценки возможности прогнозирования трансформации ВНАД в АГ при помощи признака «суправентрикулярная эктопическая активность с количеством СВЭС ≥ X за сутки» и определения оптимального значения X был проведен анализ, результаты которого представлены в табл. 2 и на рис. 2.

Таблица 2

Распределение пациентов из групп АГ и ВНАД по количеству суправентрикулярных ЭС за сутки (данные ХМ ЭКГ)

Граничные значения кол-ва СВЭС		≥ 1	≥ 100	≥ 1000	≥ 3000	≥ 5000	≥ 10000
АГ (n = 80)	есть	80	67	32	7	3	0
	нет	0	13	48	73	77	80
ВНАД (n = 20)	есть	20	16	9	2	1	0
	нет	0	4	11	18	19	20
Чувствительность		1	0,8375	0,4	0,0875	0,0375	0
Специфичность		0	0,2	0,55	0,9	0,95	1
1 – Специфичность		1	0,8	0,45	0,1	0,05	0
ПЦПР		0,8	0,807	0,780	0,778	0,750	
ПЦОР			0,235	0,186	0,198	0,198	0,2
ОППР		1	1,047	0,889	0,875	0,75	
ОПОР		0	0,033	0,330	0,821	0,914	1
p (ТКФ)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечания: есть – количество лиц данной группы с количеством СВЭС за сутки не ниже приведенного граничного значения (т.е. условие выполняется). Нет – количество лиц данной группы с количеством СВЭС за сутки ниже приведенного граничного значения (т.е. условие не выполняется). Остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

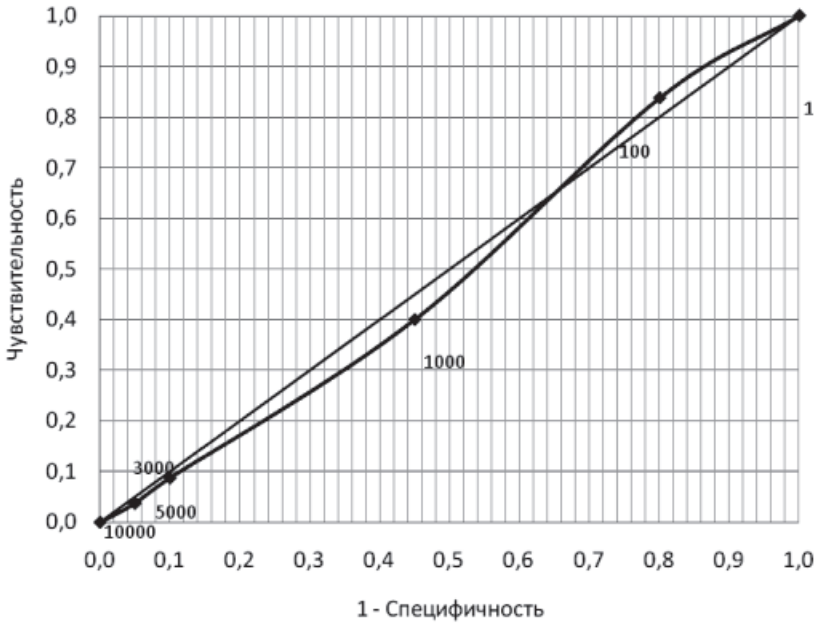


Рис. 2. ROC-кривая для количества суправентрикулярных ЭС за сутки (по данным ХМ ЭКГ). Точки на кривой – граничные значения количества СВЭС

В противоположность желудочковой эктопической активности ни для одного из граничных значений количества СВЭС не установлено статистически значимых различий в доле лиц с наличием признака в I и II группах. Графическим отражением данного факта является «близкое» расположение ROC-кривой к прямой Чувствительность = 1 – Специфичность. Следовательно, суправентрикулярная эктопическая активность не может являться предиктором трансформации ВНАД в АГ, что также подтверждается низкими значениями прогностической ценности и отношения правдоподобия положительного результата.

Поскольку у всех пациентов регистрировались ЖЭС, оказалось возможным у всех пациентов исследовать ТСР в качестве неинвазивной оценки состояния барорефлекторной чувствительности. У каждого исследуемого определяли средние показатели начала (TO) и наклона (TS) турбулентности. Для выяснения прогностического значения каждого признака в отдельности, а также в их или- и и-комбинации определяли количество пациентов, у которых патологическое значение имел один из показателей, хотя бы один и оба показателя соответственно. За патологические принимали значения TO > 0 % и TS < 2,5 мс/RR. Распределение пациентов и рассчитанные прогностические характеристики признаков приведены в табл. 3.

Таблица 3

Количество пациентов из групп АГ и ВНАД с патологическими значениями показателей ТСР (по данным ХМ ЭКГ)

Параметр ТСР		TO	TS	TO или TS	TO и TS
АГ (n = 80)	есть	32	37	46	23
	нет	48	43	34	57
ВНАД (n = 20)	есть	3	4	6	1
	нет	17	16	14	19
Чувствительность		0,4	0,4625	0,575	0,2875
Специфичность		0,85	0,8	0,7	0,95
1 – Специфичность		0,15	0,2	0,3	0,05
ПЦПР		0,914	0,902	0,885	0,958
ПЦОР		0,262	0,271	0,292	0,250
ОППР		2,67	2,31	1,92	5,75
ОПОР		0,51	0,43	0,30	0,68
p (ТКФ)		0,039	0,042	0,044	0,037

Примечания: есть – количество лиц данной группы с патологическим значением указанного параметра ТСР или их комбинации (т.е. условие выполняется). Нет – количество лиц данной группы с невыполненным условием. Остальные обозначения те же, что и в предыдущих таблицах.

Из таблицы видно, что как по каждому параметру в отдельности, так и по их и- и или-комбинациям доля пациентов с наличием признака в группе I была достоверно выше, чем в группе II. Следовательно, все рассмотренные критерии могут выступать в роли искомых предикторов. Прогностическая сила TO и TS сравнима, но наибольшую прогностическую ценность имеет и-комбинация данных параметров: специфичность данной комбинации достигает 95 % (правда, в ущерб невысокой чувствительности). Преимущество использования данного признака для прогнозирования подтверждается самыми высокими для изучаемых параметров ТСР прогностической ценностью и отношением правдоподобия положительного результата. Или-комбинация TO и TS, напротив, имеет минимальную прогностическую силу.

Таким образом, предикторами трансформации ВНАД в АГ в ближайшие 5 лет по результатам ХМ ЭКГ могут служить следующие признаки:

– количество ЖЭС ≥ 1000 в сутки, но не какое бы то ни было количество СВЭС;

– патологические показатели ТСР (начало и наклон турбулентности).

На первый взгляд может показаться, что желудочковая эктопическая активность совершенно не имеет отношения к механизмам развития АГ, поэтому соответствующий прогностический признак выглядит несколько неожиданным. Однако можно предположить, что наличие желудочковой эктопической активности свидетельствует

о несбалансированности симпатических и парасимпатических влияний в пользу преобладания первых. Это предположение подтверждается данными различных авторов [1, 3] об относительной бедности вагусного и доминировании симпатического эфферентного представительства в сократительном миокарде желудочков. С приведенным предположением согласуется и факт более частого формирования АГ у лиц с ВНАД и патологическими показателями ТСР, что косвенно свидетельствует о нарушении барорефлекторной чувствительности и холинергической недостаточности.

Итак, если тот факт, что желудочковая эктопическая активность (высоких градаций), снижение барорефлекторной чувствительности, нарушение ТСР являются предикторами внезапной сердечной смерти у пациентов с органической патологией сердца, является общеизвестным, то в настоящем исследовании получены новые данные, свидетельствующие о возможности применения этих признаков в прогнозировании трансформации ВНАД в АГ.

Заключение

У лиц с ВНАД предикторами развития АГ в ближайшие 5 лет могут служить желудочковая эктопическая активность с количеством ЖЭС ≥ 1000 в сутки, а также патологические значения начала и наклона турбулентности. Наличие суправентрикулярной эктопической активности, независимо от количества ЭС, выступать в качестве предиктора не может.

Список литературы

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: руководство для врачей. – СПб.: Фолиант, 1998. – 638 с.

2. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер с англ. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

3. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца (Введение в ритмокардиографию и атлас ритмокардиограмм). – Челябинск, 1998. – 164 с.

4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики // Профилактическая медицина. – 2009. – № 6. – С. 3–7.

5. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 67–72.

6. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.

7. Шляхто Е.В., Бернгардт Э.Р., Пармон Е.В., Цветникова А.А. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смерти // Вестник аритмологии. – 2004. – № 38. – С. 49–55.

8. MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 50.

9. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. – 2001. – № 345. – P. 1291–1297.

References

1. Kushakovskij M.S. Aritmii serdca: Rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: Foliant,1998. 638 p.

2. Lang T.A., Sesik M. Kak opisyvat' statistiku v medicine. Annotirovannoe rukovod-stvo dlya avtorov, redaktorov i recenzentov. Per s angl. M.: Prakticheskaya medicina, 2011. 480 p.

3. Mironova T.F.,Mironov V.A. Klinicheskij analiz volnovoj struktury sinusovogo ritma serdca (Vvedenie v ritmokardiografiyu i atlas ritmokardiogramm). Chelya-binsk, 1998. 164 p.

4. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. E'pidemiyu serdechno-sosudistyx zabolevanij mozhno ostanovit' usileniem profilaktiki. Profilakticheskaya medicina. 2009. no. 6. pp. 3–7.

5. Oshhepkova E.V. Smertnost' naseleniya ot serdechno-sosudistyx zabolevanij v Rossij-skoj Federacii v 2001–2006 gg i puti po ee snizheniyu // Kardiologiya. 2009. no. 2. pp. 67–72.

6. Petri A., Se'bin K. Naglyadnaya medicinskaya statistika. Per. s angl. M.: GE'OTAR-Media, 2009. 168 p.

7. Shlyaxto E.V., Berngardt E'.R., Parmon E.V., Cvetnikova A.A. Turbulentnost' serdechnogo ritma v ocenke riska vnezapnoj serdechnoj smerti // Vestnik aritmologii. 2004. no. 38. pp. 49–55.

8. MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. pp. 50.

9. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2001. no. 345. pp. 1291–1297.

Рецензенты:

Каде А.Х., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Адамчик А.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 11.09.2014.

УДК 577.115:618.2/616-053.7

СОСТОЯНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО РЕДОКС-СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПРИ УМЕРЕННОМ УПОТРЕБЛЕНИИ БЕРЕМЕННЫМИ СЛАБЫХ АЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ

[1]Колесникова Л.И., [2]Протопопова Н.В., [3]Марянян А.Ю., [1]Власов Б.Я.

[1]ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Российской академии медицинских наук, e-mail: iphr@sbamstr.irk.ru;

[2]Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, e-mail: igiuvpress@yandex.ru;

[3]Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск

В исследовании наблюдалось 130 беременных женщин, 68 из которых в течение гестации периодически принимали слабые алкогольные напитки (пиво, сухие вина, шампанское) в объеме не более 3 доз (около 1050 мл). Исследование плазмы крови на 3–4 день после естественных родов показало, что у женщин, потреблявших во время беременности алкогольные напитки, в отличие от контрольных отмечалось резкое повышение метаболита перекисного окисления липидов, который нарушает структуру и функцию многих естественных компонентов клеток и участвует в формировании феномена эндогенной интоксикации. На фоне активации явления липопероксидации было установлено, что в плазме крови наблюдается снижение уровня общей антиоксидантной защиты и витамина А, который обладает прогормональными свойствами и косвенно регулирует морфогенетический потенциал плода. В цельной крови отмечалось также снижение активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и концентрации восстановленной формы глутатиона. Сопоставление активности липопероксидации липидов и антиоксидантной защиты позволяет сделать вывод о наличии у пьющих женщин выраженного окислительного стресса, который прямо или опосредованно может негативно влиять на развитие плода и ребенка.

Ключевые слова: беременность, алкогольные напитки, система липопероксидации – антиоксидантной защиты, окислительный стресс, редокс-система матери, плода и ребенка

STATE OF THE INTEGRAL REDOX STATUS OF THE BODY IN MODERATION PREGNANCY WEAK FOR ALCOHOLIC BEVERAGES

[1]Kolesnikova L.I., [2]Protopopova N.V., [3]Maryanyan A.Y., [1]Vlasov B.Y.

[1]Scientific center of problems of family health and human reproduction of Russian Academy of medical sciences, laboratory of physiology and pathology of the endocrine system, Irkutsk, e-mail: iphr@sbamstr.irk.ru;

[2]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, e-mail: igiuvpress@yandex.ru;

[3]Irkutsky State Medical University, Irkutsk

The study observed 130 pregnant women, 68 of them during gestation periodically took weak alcoholic beverages (beer, dry wine, champagne) in the amount of no more than 3 doses (about 1050 ml). Investigation of plasma 3–4 days after vaginal delivery showed that women potreblyavschih during pregnancy alcoholic drinks, unlike the control there was a sharp increase in the metabolite of lipid peroxidation, which gives the structure and function of many natural components of cells and is involved in the formation of the phenomenon endogenous intoxication. On the background of the activation of lipid peroxidation phenomena, it was found that the decrease in blood plasma levels of total antioxidant protection and vitamin A, which has progormonalnymi properties and indirectly regulates the morphogenetic potential of the fetus. In whole blood was also observed decrease in activity of the antioxidant enzyme superoxide dismutase and the concentration of reduced glutathione. A comparison of the activity of lipid peroxidation and antioxidant protection leads to the conclusion about the presence of women drinkers expressed oxidative stress, which may directly or indirectly adversely affect the development of the fetus and child.

Keywords: pregnancy, alcohol, the system of lipid peroxidation-antioxidant defenses, oxidative stress, redox system maternal, fetal and child

Хорошо известно, что этиловый спирт и его метаболиты даже в низкой концентрации негативно влияют на организм эмбриона и плода [1], причем даже возникновение фетального алкогольного синдрома (ФАС) интерпретируется как последствие прямого химического воздействия этого токсиканта на структуры рождающегося человека. Вместе с тем исходное состояние метаболических систем матери часто упрощенно рассматривается как индифферентный фон, на котором происходит формирование разнообразных пороков развития и который *a priori* мало изменяется при употреблении незначительных количеств алкоголя [1].

Исходя из концепции активной роли материнского организма в развитии плода, можно предположить, что даже незначительное количество алкоголя, принятое женщиной во время беременности может оставить в ее организме стойкий след в виде неспецифических биохимических процес-

сов, которые через плацентарный кровоток могут оказать альтерирующее действие на ключевые структуры будущего человека.

В последние несколько десятилетий внимание не только специалистов в области теоретической медицины, но и практиков сфокусировано на исследовании роли системы липопероксидации – антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ), с которой тесно связаны не только представления о нарушении редокс-статуса целостного организма, но и генерация многочисленных биологически активных соединений, играющие эссенциальную роль в метаболизме [10, 13].

В связи с вышеизложенным целью нашей работы явилось исследование концентрации компонентов системы ПОЛ-АОЗ у беременных, умеренно употреблявших алкогольные напитки низкой крепости (пиво, сухие вина, шампанское).

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовало 130 беременных женщин среднего возраста 25 ± 5,6 лет, которые наблюдались на базе областного перинатального центра г. Иркутска. Для оценки количества и качества потребляемых 68 женщинами спиртных напитков (основная группа) с их информированного согласия проводили анонимное анкетирование. Анкетирование показало, что средний уровень потребления спиртных напитков за время беременности не превышал трех доз в форме пива, сухих вин и шампанского (около 1050 мл). Контрольная группа была сформирована из 62 женщин, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки. Проведение данного исследования одобрено этическими комитетами Иркутского государственного медицинского университета и НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН.

После естественного родоразрешения на 3–4 день у рожениц натощак брали кровь и получали плазму, в которой определяли показатели системы ПОЛ-АОЗ по технологии, успешно используемой в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦПЗ и РЧ) СО РАМН [3].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью ППП Statistica 6.1 StatSoft Inc., USA (правообладатель лицензии – ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН), причем разность средних считалась статистически значимой при $P \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как можно видеть из результатов табл. 1, исходный уровень показателя Дв.св. (двойные связи), характеризующий степень ненасыщенности плазмы крови изолированными двойными, у обеих групп практически одинаков ($P > 0,05$), однако в процессе ПОЛ параметр, отражающий появление сопряженных двойных связей (диеновые коньюгаты, ДК) статистически значимо снижается у женщин основной группы. Однако, если проанализировать появление сопряженных связей в процессе неферментативного окисления жирных кислот у этих двух групп беременных, то эта разность будет частично нивелирована и будет иметь обратную величину. Действительно, при расчете сопряженных связей в этих группах окажется, что эта разница незначительна (3,28 – 2,32 = 0,94 и 3,04 – 1,93 = 1,11) и имеет противоположный знак. Другими словами, будет не совсем точным говорить об изменении скорости липопероксидации липидов на первом этапе ПОЛ.

С другой стороны, при рассмотрении концентрации ТБК-АП (соединений, образующихся при взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой) необходимо отметить, что концентрация этого соединения в плазме крови у беременных, потреблявших спиртные напитки, выше на 60,4% аналогичной величины для непьющих женщин ($P < 0,05$). Следует отметить, что ТБК-АП представляет собой группу разнородных веществ [6], содержащих альдегидную или карбонильную группу (карбонильные соединения). Интересно подчеркнуть весьма важный факт, касающийся образования ТБК-АП при ПОЛ: согласно современным данным, эти соединения обеспечивают то многофакторное явление, которое определяется как эндогенная интоксикация и которое совместно с накоплением среднемолекулярных пептидов отягощает течение нозологических форм, вызвавших появление этих токсикантов [9].

Несмотря на то, что в нашем исследовании было установлено повышение только одного показателя ПОЛ, это является достаточным критерием для заключения об активации этого многоступенчатого свободнорадикального механизма [8], тем более что разнообразные продукты пероксидации липидов, в которые входят ТБК-АП, обладают многосторонним повреждающим эффектом на многие биополимеры и клеточные структуры [7].

На фоне активации ПОЛ у женщин основной группы отмечается и снижение уровня общей антиокислительной защиты на 26,7% от контроля, что усугубляет формирование антиоксидантной защиты со сдвигом интегрального метаболизма клетки в сторону оксидативного стресса (таблица).

При таком состоянии системы ПОЛ-АОЗ в исследуемой группе женщин, потреблявших алкоголь в период гестации, негативное действие может оказать и снижение на 28,2% концентрации витамина А. В данном случае снижение концентрации ретинола может быть обусловлено не только его антиоксидантным эффектом (который не всеми исследователями признается), но и тем

фактом, что он является прогормоном, при окислении превращаясь в истинный гормон ретиновую кислоту, участвуя таким образом в регуляции экспрессии генов [4, 12]. Весьма интересно в плане тематики нашей статьи, что ретиноевая кислота оказывает морфогенетическое действие, а ее дефицит может приводить к порокам развития плода.

Концентрация компонентов ПОЛ-АОЗ и биоэлементов в плазме крови умеренно пьющих беременных в течение всего периода гестации, M ± σ

Показатели*	Контроль	Основная группа	P < 0,05
Дв.св., усл. ед.	3,28 ± 1,05	3,04 ± 0,97	
ДК, мкмоль/л	2,32 ± 0,85	1,93 ± 0,87	P(T)
ТБК-АП, мкмоль/л	0,86 ± 0,37	1,38 ± 0,78	P(T)**, P(F)***
АОА, усл. ед.	10,86 ± 3,24	7,96 ± 2,58	P(T)
Вит. Е, мкмоль/л	6,71 ± 1,57	6,44 ± 2,76	P(F)
Вит. А, мкмоль/л	0,85 ± 0,29	0,61 ± 0,25	P(T)
СОД, усл. ед.	1,74 ± 0,11	1,67 ± 0,18	P(T), P(F)
GSH, ммоль/л	2,11 ± 0,39	1,98 ± 0,32	P(T)
GSSG, ммоль/л	1,81 ± 0,39	1,86 ± 0,47	

Примечания: * – сокращения: Дв.св. (двойные связи); ДК (диеновые конъюгаты); ТБК-АП (соединения, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой); АОА (общая антиокислительная активность, СОД (супероксиддисмутаза); GSH и GSSG (соответственно восстановленный и окисленный глутатионы). **и*** – статистическая значимость соответственно по Стьюденту и Манну – Уитни.

При рассмотрении результатов, представленных в таблице, важно отметить, что в основной группе отмечается снижение концентрации, по сравнению с контролем, важнейшего клеточного метаболита восстановленного глутатиона (GSH) (на 6,2%, P < 0,05), в то время как содержание окисленной формы этого трипептида (GSSG) не меняется. Учитывая тот факт, что восстановленная форма глутатиона участвует не только в нейтрализации оксидантов, но и в процессах транспорта веществ через мембраны, оказывает антитоксический эффект и др. [5, 11], снижение его концентрации у женщин, потреблявших спиртные напитки, без сомнения является негативным фактором.

Настораживает при анализе редокс-статуса и снижение у пьющих женщин активности одного из важнейших ферментов окислительно-восстановительного метаболизма, такого как супероксидаза (СОД). Известно, что даже небольшое снижение активности СОД является важным сигналом о сдвиге метаболизма в сторону превалирования прооксидантных процессов, поскольку из-за высокого содержания фермента в эритроцитах его активность при воздействиях умеренной силы практически не изменяется [2].

Таким образом, анализируя в настоящем сообщении результаты, можно сделать закономерный вывод о том, что потребление даже незначительного количества слабых спиртных напитков во время беременности (тем более, что этот прием пролонгирован в течение длительного времени) вызывает целый диапазон разнообразных по качеству и величине изменений редокс-показателей. В целом характер этих изменений можно определить как развитие умеренного оксидативного стресса, о чем говорит высокий уровень показателя ТБК-АП и снижение параметров антиоксидантной защиты с весьма вероятным нарушением экспрессии морфогенетических генов. Не исключено, что наблюдающиеся в дальнейшем пороки в развитии ребенка и возникновение ФАС могут быть обусловлены не прямым действием алкоголя на плод, а через косвенное изменение метаболических и других показателей матери. Невысокая сила воздействия небольших доз алкоголя может вызывать так называемый «эффект бабочки», термин, широко применяемый в синергетике и описывающий усиление и видоизменение ответной реакции любой системы при воздействиях незначительной силы. Этот термин получил большую известность благодаря небольшому рассказу знаменитого писателя-фантаста Рея Бредбери «И грянул гром» (Bradbury R. A Sound of Thunder, 1952).

Для того чтобы риск нарушений развития плода, а в дальнейшем ребенка сделать минимальным, необходимо во время беременности исключить применение любых алкогольных напитков, а для профилактики возможных осложнений рекомендовать антиоксидантную диету и специфические лекарственные препараты, поддерживающий нормальный редокс-статус организма женщины.

Список литературы

1. Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., Инсурина Г.Л. и др. Фетальный алкогольный синдром. – СПб., 2012. – С. 3–51.

2. Герасимов А.М., Деленян Н.В., Шаов М.Т. Формирование системы противокислородной защиты организма. – М:., 1998. – 187 с.

3. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. – Новосибирск: Наука, 2011. – 116 с.

4. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов. – Иркутск: ИГМУ, 2005. – 144 с.

5. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 3. – С. 255–277.

6. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты – М.: Изд-во «Слово», 2006. – 556 с.

7. Титов В.Н., Крылин В.В., Дмитриев В.А. и др. Антиокислительная активность плазмы крови – тест нарушения биологических функций эндоэкологии, экзотрофии и реакции воспаления // Лабораторная клиническая диагностика. – 2010. – № 7. – С. 3–14.

8. Тихомолова Е.Г., Новицкий Г.К., Подлевский А.Ф. Перекисное окисление и состав липидов мембран эритроцитов при вирусных гепатитах А и В // Казанский мед. журнал. – 1996. – № 6. – С. 439–440.

9. Травматическая болезнь и ее осложнения: под ред. С.А. Селезнева. – СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.

10. Jiang Z. The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: is this organelle less significant than mitochondria? // Free Radic. Biol. Med. – 2011. – Vol. 50. – P. 907–917.

11. Lash LH. Mitochondrial glutathione transport: physiological, pathological and toxicological implications // Chem. Biol. Interact. – 2007. – Vol. 163. – P. 54–67.

12. Nagral S., Chandraratha R.A. Vitamin A and regulation of gene expression // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Carc. – 1998. – Vol. 1. – № 2. – P. 341–346.

13. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects // Free Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 47. – P. 469–481.

References

1. Balashova T.N., Volkova E.N., Insurina G.L. i dr. Fetal›nyy alkogol›nyy sindrom. SPb., 2012. pp. 3–51.

2. Gerasimov A.M., Delenyan N.V., Shaov M.T. Formirovanie sistemy protivokislorodnoy zashchity organizma. M., 1998. 187 p.

3. Kolesnikova L.I., Osipova E.V., Grebenkina L.A. Okislitel›nyy stress pri reproduktivnykh narusheniyakh endokrinnogo geneza u zhenshchin. Novosibirsk: Nauka, 2011. 116 p.

4. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. Obshchaya gormonologiya. Opredelenie, znachenie, svoystva i mekhanizmy deystviya gormonov. Irkutsk: IGMU, 2005. 144 p.

5. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. Sistema glutationa I. Sintez, transport, glutationtransferazy, glutationperoksidazy // Biomeditsinskaya khimiya. 2009. T. 3. pp. 255–277.

6. Men›shchikova E.B. Okislitel›nyy stress. Prooksidanty i antioksidanty M.: Izd-vo «Slovo», 2006. 556 p.

7. Titov V.N., Krylin V.V., Dmitriev V.A. i dr. Antiokislitel›naya aktivnost› plazmy krovi test narusheniya biologicheskikh funktsiy endoekologii, ekzotrofii i reaktsii vospaleniya // Laboratornaya klinicheskaya diagnostika. 2010. no. 7. pp. 3–14.

8. Tikhomolova E.G., Novitskiy G.K., Podlevskiy A.F. Perekisnoe okislenie i sostav lipidov membran eritrotsitov pri virusnykh gepatitakh A i V // Kazanskiy med. zhurnal. 1996. no. 6. pp. 439–440.

9. Travmaticheskaya bolezn› i ee oslozhneniya: [Pod red. S.A. Selezneva]. SPb.: Politekhnika, 2004. 414 p.

10. Jiang Z. The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: is this organelle less significant than mitochondria? // Free Radic. Biol. Med. 2011. Vol. 50. pp. 907–917.

11. Lash LH. Mitochondrial glutathione transport: physiological, pathological and toxicological implications. // Chem. Biol. Interact. 2007. Vol. 163. pp. 54–67

12. Nagral S., Chandraratha R.A. Vitamin A and regulation of gene expression // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Carc. 1998. Vol. 1. no. 2. pp. 341–346.

13. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects // Free Radic. Biol. Med. 2009. Vol. 47. pp. 469–481.

Рецензенты:

Сутурина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья и лаборатории гинекологической эндокринологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, профессор кафедры эндокринологии, ГОУ «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей», г. Иркутск;

Гребенкина Л.А., д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 10.09.2014.

УДК 616.718.72-001.5

НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПЯТОЧНОЙ КОСТИ

Кононова К.Ю., Глухов Д.В., Бердюгин К.А., Челноков А.Н.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: berolga73@rambler.ru

Статья посвящена оригинальной авторской методике оперативного лечения внутрисуставных оскольчатых переломов пяточной кости. Традиционно данная патология относится к категории тяжелых повреждений, лечение которых связано с наличием множества осложнений, самым серьезным из которых является местное воспаление, приводящее в ряде случаев к тяжелым нагноениям. Предложенная методика заключается в проведении первым этапом дистракционного остеосинтеза нижней трети голени и стопы, направленного на устранение смещения отломков пяточной кости. Вторым этапом выполняется закрытая элевация импрессированной суставной поверхности и окончательная репозиция пяточной кости через минидоступ и фиксация отломков стержнем с блокированием. У всех прооперированных пациентов (33 больных, 39 операций) в срок 2,5–3 мес. достигнута консолидация пяточной кости с восстановлением опорной функции конечности, сохранена коррекция положения отломков кости, достигнутая во время операции. Ни в одном случае инфекционных осложнений в виде нагноений, краевых некрозов кожи не зафиксировано.

Ключевые слова: перелом пяточной кости, оперативное лечение

OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF INTRAARTICULAR CALCANEUS FRACTURES

Kononova K.Y., Glukhov D.V., Berdyugin K.A., Chelnokov A.N.

Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Yekaterinburg, e-mail: berolga73@rambler.ru

The presented article concerns an author's original technique of surgical treatment of intraarticular comminuted calcaneus fractures. Traditionally, this pathology is classified as severe injuries, the treatment of which may be associated with the number of complications, the most serious of which is a local inflammation capable to lead to the severe suppurations. The first phase of the proposed method is to carry out distraction osteosynthesis in lower third of shin and foot, aimed to remove displacement of calcaneus fragments.The second stage consists in closed elevation of impressed articular surface and final repositioning of the calcaneus through minimal access with subsequent fixation of fragments with locking pin. Within 2,5–3 months all operated patients (33 patients, 39 operations) have achieved consolidation of the calcaneus with the restoration of the extremity support function, retaining correction of the fragments position that has been achieved in the course of surgery. No case of infectious complications such as suppuration, skin edge necrosis was recorded.

Keywords: calcaneus fracture, surgery treatment

Переломы пяточной кости составляют 1,1–2,9 % от всех повреждений костей скелета и 40-60 % от всех переломов костей стопы (M.J. Coughlin, 2007). Около 75 % из них являются внутрисуставными (R. Sanders, 1993). По данным различных авторов первичный выход на инвалидность при переломах пяточной кости составляет от 15 до 78 % (F. Hutchinson, 1993). Около 90 % больных данной категории – это люди молодого и трудоспособного возраста от 18 до 55 лет (F. Hutchinson, 1993). Даже при использовании современных методов репозиции и фиксации неудовлетворительные исходы лечения тяжелых компрессионных переломов пяточной кости варьируют от 13 до 80,5 % (N.A. Ebraheim et al., 2000; M. Asik, 2002). Это ставит перед травматологами-ортопедами проблему поиска более эффективных методов лечения различных типов переломов пяточной кости.

Материалы и методы исследования

По представленной методике в травматологическом отделении ФГБУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» Минздрава РФ в 2013–2014 гг. выполнено 39 операций у 33 пациентов в возрасте от 22 до 62 лет с внутрисуставными оскольчатыми переломами пяточной кости. Операции выполнялись в срок от 5 до 45 суток после получения травмы.

Операция состоит из двух этапов. Первый этап заключается в наложении дистракционного аппарата. Проводятся две спицы 1,8 мм во фронтальной плоскости: первая через нижнюю треть диафиза большеберцовой кости, вторая через бугор пяточной кости. Спицы фиксируются в дистракционном аппарате, выполненном из двух полуколец, соединенных между собой двумя телескопическими тягами. Особое расположение полуколец, фиксация спиц на концах полуколец, крепление кронштейнов для телескопических тяг обеспечивает тракцию пяточной кости в необходимом направлении с использованием минимального количества спиц и внешних опор при сохранении необходимого поля обзора для проведения рентгенологического и визуального контроля репозиции и фиксации. Второй этап – закрытая

элевация импрессированной суставной поверхности и окончательная репозиция пяточной кости. Через разрез длиной до 1 см по латеральному краю ахиллова сухожилия в месте его прикрепления к пяточной кости под соответствующий фрагмент подводится элеватор, манипуляцией которым устраняется смещение, и выполняется провизорная фиксация спицами 1,5 мм. При сагиттальном раскалывании суставной фасетки целесообразно проведение одного-двух винтов субхондрально. Стержень вводится с дорзальной поверхности пяточной кости по ее оси через разрез до 2 см по предварительно сформированному остеотомом каналу. Далее через проколы кожи с помощью кондуктора выполняется запирание винтами с латеральной поверхности.

При закрытой технике репозиции ни у одного пациента не выполнялось замещение костных дефектов после элевации суставной поверхности, даже при значительных разрушениях пяточной кости.

В послеоперационном периоде внешняя иммобилизация не применялась. ЛФК голеностопного и подтаранного суставов назначалась с первых суток после операции. Двигательный режим – без опоры на поврежденную стопу до 2,5–3 месяцев после операции.

Результаты исследования и их обсуждение

С учетом относительно небольшого срока применения метода, оценка результатов может носить лишь предварительный характер. Достоверно можно утверждать только то, что у всех прооперированных пациентов в срок 2,5–3 мес. достигнута консолидация пяточной кости с восстановлением опорной функции конечности. У всех пациентов сохранена коррекция положения отломков кости, достигнутая во время операции. Ни в одном случае инфекционных осложнений в виде нагноений, краевых некрозов кожи не зафиксировано.

Клинический пример

Пациент М., 1976 г.р., госпитализирован по поводу оскольчатых импрессионных переломов обеих пяточных костей (OTA/AO 82-C2), травма получена при падении с высоты 3 м (рис. 1). Через 20 дней после травмы выполнена репозиция с использованием мини-доступов и закрытый внутрикостный остеосинтез пяточной кости. Первым этапом выполнена предварительная тракция (рис. 2). Из иллюстрации следует, что устройство не затрудняет доступ к задней и латеральной поверхностям пяточной кости, обеспечивая при этом постоянную тягу с заданным усилием.

Рис. 1. На рентгенограммах обеих стоп в боковой проекции и рентгенограмме пяточной кости в прямой проекции определяются оскольчатые импрессионные переломы обеих пяточных костей (OTA/AO 82-C2)

Рис. 2. На стопу наложен дистракционный аппарат, операционное поле не перекрывается фрагментами конструкций

Под контролем ЭОПа из разреза длиной до 1 см латеральнее места прикрепления ахиллова сухожилия выполнена элевация суставной поверхности пяточной кости. Через разрез длиной до 2 см по дорсальной поверхности остеотомом сформирован канал, введен стержень на кондукторе и фиксирован проведенными через кондуктор винтами, после чего аппарат демонтирован.

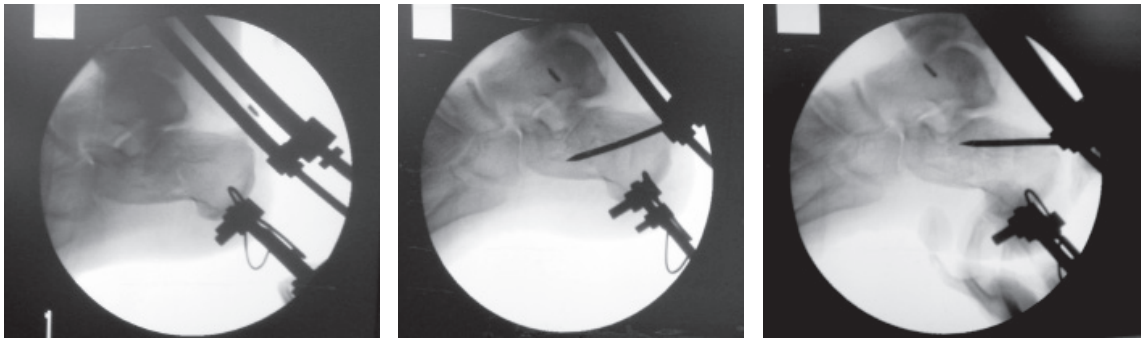


Рис. 3. Элевация импрессированной суставной фасетки, формирование канала и введение фиксатора после элевации суставной поверхности

Кровопотеря составила 10 мл. Все выполненные операционные доступы не превысили 2 см, что позволило снять швы на 8 сутки при достижении первичного заживления раны.

Рис. 4. Внешний вид стопы при введении конструкций, вид стопы после демонтажа дистракционного аппарата

Рис. 5. На рентгенограммах обеих стоп в боковой проекции и рентгенограмме пяточных костей в аксиальной проекции определяются сросшиеся переломы обеих пяточных костей (OTA/AO 82-C2)– срок после операции 3 месяца

Разработка движений в голеностопных суставах начата с первых суток после операции. В послеоперационном периоде пациент принимал только обезболивающие препараты в течение трех дней, дополнительной медикаментозной терапии не требовалось. Ходьба на костылях без опоры на оперированную конечность начата с первых суток после операции до 2,5 месяцев. Дозированная нагрузка с доведением до полной назначена к 3 месяцам после оперативного лечения. Пациент реабилитирован полностью, исходом оперативного лечения доволен, приступил к труду по основному месту работы.

Вывод

Предлагаемый авторами способ оперативного лечения переломов пяточной кости является малотравматичным эффективным вариантом хирургического вмешательства, позволяющего профилактировать возможные типичные осложнения, такие как нагноения, и достигать сращения кости в физиологические сроки консолидации.

Список литературы

1. Asik M., Sen C. Surgical management of intraarticular fractures of the calcaneus // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2002. – Vol.122, № 6. – P. 354–359.

2. Coughlin M. J., Mann R.A., Salzmann C.L. Surgery of the foot and ankle. – 8th ed. – 2007. – Vol. 11. – 2061 p.

3. Ebraheim N.A., Mehalik J.N., Rezcallah A.T. Internal Architecture of the Calcaneus: Implication for Calcaneus Fractures // J.foot and ankle surgery. – 2000. – Vol. 21., № 1. – P. 323–325.

4. Hutchinson F., Huebener M.K. Treatment of the os calcis fracture by open reduction and internal fixation // Clin. Orthop. – 1993. – Vol. 290. – P. 41–46.

5. Sanders R. [et al.] Results using a prognostic computed tomography scan classification // Clin. Orthop. – 1993. – Vol. 290. – P. 87–95.

References

1. Asik M., Sen C. Surgical management of intraarticular fractures of the calcaneus // Arch. Orthop.Trauma Surg. 2002. Vol. 122, no. 6. pp. 354–359.

2. Coughlin M. J., Mann R.A., Salzmann C.L. Surgery of the foot and ankle. 8th ed. 2007. Vol. 11. 2061 p.

3. Ebraheim N.A., Mehalik J.N., Rezcallah A.T. Internal Architecture of the Calcaneus: Implication for Calcaneus Fractures // J. foot and ankle surgery. 2000. Vol. 21., no. 1. pp. 323–325.

4. Hutchinson F., Huebener M.K. Treatment of the os calcis fracture by open reduction and internal fixation // Clin. Orthop. 1993. Vol.290. pp. 41–46.

5. Sanders R. [et al.] Results using a prognostic computed tomography scan classification // Clin. Orthop. 1993. Vol. 290. pp. 87–95.

Рецензенты:

Герасимов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Екатеринбург;

Борзунов И.В., д.м.н., зам. декана лечебно-профилактического факультета, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 09.09.2014.

УДК 616.712-007.24-089.85

ПРИМЕНЕНИЕ ОПЕРАЦИИ НАССА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Крупко А.В., Богосьян А.Б.

ФГБУ «ННИИТО» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: krupkoav@rambler.ru

Несмотря на всеобщее признание, операция Насса периодически подвергается критике, и предлагаются новые способы коррекции передней стенки грудной клетки. Целью работы явилась оценка результатов после выполнения операции Насса при различных анатомических типах деформации воронкообразной деформации грудной клетки (ВДГК). На базе ортопедического отделения операция Насса была выполнена 41 ребенку в возрасте от 3 до 17 лет с деформацией II–III степени. В данной работе мы пользовались классификацией южнокорейского исследователя Y. Park, соответственно которой выделяют 6 анатомических типов деформации. Учитывая схожесть типов IA и IB, IIA1 и IIA2, IIA3 и IIB, нами было принято решение объединить их в 3 группы соответственно. Для оценки результатов использовалось 4 критерия: индекс Гижицкой (ИГ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), результаты анкетирования и предложенный нами индекс остаточной асимметрии (ИОА). С целью объективизации результатов была предложена балльная шкала. Оценивая полученные данные, мы выделили среди них 3 группы результатов: хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный. Хороший результат отмечался у 29 пациентов (70,7%), удовлетворительный – у 10 (24,4%), отрицательный – в 2 случаях (4,9%). Увеличение ИГ в среднем составило 88,7% от первоначального, ЖЕЛ – на 20,0%, результатов анкетирования – на 33,3%. Оценивая полученные результаты ИОА, мы можем утверждать, что чем выше предложенный нами индекс, тем ниже субъективная оценка и сам результат операции. Самые высокие показатели индекса были получены в 3 группе (типы IIA3, IIB). В двух случаях мы наблюдали смещение импланта (4,9%) и в двух случаях напряженный пневмоторакс (4,9%). Использование операции Насса позволяет в большинстве случаев избежать осложнений, добиться хорошего косметического и функционального эффекта. Показанием для мобилизационно-резекционной торакопластики являются тяжелые и ригидные деформации, асимметричные анатомические типы (Park, IIA3, IIB).

Ключевые слова: операция Насса, воронкообразная деформация, индекс Гижицкой

THE USE OF THE NUSS PROCEDURE IN VARIOUS TYPES OF PECTUS EXCAVATUM

Krupko A.V., Bogosyan A.B.

Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics, N. Novgorod, e-mail: krupkoav@rambler.ru

Despite the Nuss procedure is criticized periodically, some new methods of correction of the frontal chest wall are suggested. The aim of the study is the estimation of the results after the Nuss procedure having been performed for different anatomical types of deformities of pectus excavatum. The Nuss procedure was performed on 41 children having the deformity of II and III grade at the age 3–17 years old. We used the classification of South Korean scientist Y. Park by name. Following the classification there are 6 anatomical types of deformity. Taking into account the similarity of the types IA and IB, IIA1 and IIA2, IIA3 and IIB we decided to combine them into 3 groups respectively. 4 criteria were used for the results estimation: Gizhitskaya index (GI), vital capacity of lungs (VCL), the results of questionnaire and the index of residual unbalance (IRU). The point scale was suggested for objectification. Estimating the obtained data of the research we defined 3 groups of the results: good, satisfactory and non-satisfactory. Good results were noticed in 29 patients (70,7%), satisfactory results – in 10 (24,4%), negative – in 2 cases (4,9%). Increasing of GI was 88,7% (from the point of the initial data) on ever age, VCL – for 20,0%, the results of the questionnaire – 33,3%. Estimating the obtained results of IRU we can state that the higher the suggested index the lower subjective estimation and the operation result it self. The highest rate of the index was obtained in the 3 group (types IIA3 and IIB). We observed dislocation of the implant in 2 cases (4,9%) and tension cavity – 2 cases (4,9%). The permorming of the Nuss procedure allows to avoid any complications and get some good cosmetic and functional effect. Severe and rigid deformities, asymmetrical anatomical types (Park, IIA3, IIB) are the indications for extended thoracoplasty.

Keywords: the Nuss procedure, pectus excavatum, Gizhitskaya index

Воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) – врожденный порок развития, наиболее распространенный в числе всех врожденных аномалий грудной клетки, внешне проявляющийся различным по степени западением грудино-реберного комплекса (ГРК) [6, 9]. При тяжелых степенях имеются функциональные нарушения кардиореспираторной системы [1]. С 1950 года предложены десятки способов хирургической коррекции этой деформации [7]. Выбор оперативной тактики больше определялся владением хирурга той или иной методикой.

Основной прорыв в лечении ВДГК с помощью погружных имплантов произвел американский хирург D. Nuss, опубликовав в 1998 году десятилетний опыт применения собственной методики. Операция сразу получила название Minimally invasive Nuss procedure (малоинвазивная операция Насса) и через 10 лет уверенно закрепилась на всех континентах земного шара как операция выбора [5]. Тем не менее, несмотря на всеобщее признание достоинств этой техники, операция Насса в литературе периодически подвергается

критике, и различные авторы предлагают новые способы коррекции ГРК [2, 3, 8].

Целью настоящей работы явилась оценка клинических результатов после выполнения операции Насса у детей при различных анатомических типах врожденной деформации грудной клетки.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 112 пациентов с диагнозом ВДГК I–III степени. Для устранения деформации применялись различные методики корригирующей и косметической торакопластики, в том числе с 2009 года операция Насса как малоинвазивное корригирующее вмешательство. Вмешательство осуществляется через два симметричных доступа 4–6 см по переднеаксиллярным линиям, затем тупым способом формируется ретростернальный тоннель, в который вводят С-образную пластину вогнутой поверхностью, обращенной к грудине. Пластину переворачивают на 180 г. За счет упругости импланта и эластичности хрящевых отделов ребер происходит коррекция ГРК. Пластину фиксируют к пятому и шестому ребрам узловыми швами. Операция Насса была выполнена 41 ребенку в возрасте от 3 до 17 лет с деформацией II–III степени.

Для оценки деформации мы пользовались трехстепенной классификацией В.К. Урмонаса, Н.И. Кондрашина [4] и классификацией южнокорейского исследователя Y. Park [8]. Первая классификация характеризует глубину западения ГРК. Пациентам с западением I степени была рекомендована косметическая торакопластика, со II–III степенью – корригирующая операция. Вторая классификация, соответственно которой выделяют 6 анатомических типов деформации, характеризует площадь и симметричность западения ГРК. Учитывая анатомическую схожесть типов IA и IB (симметричные типы), IIA1 и IIA2 (асимметричные типы), IIA3 и IIB (тяжелые асимметричные типы), нами было принято решение об их объединении в три группы соответственно. Первую составили 26 пациентов с типами деформации IA и IB, вторую – 11 пациентов с типами деформации IIA1 и IIA2, третью – 4 пациента с IIA3 и IIB типами деформации.

Всем пациентам до операции и спустя 1–1,5 года после вмешательства выполнялась рентгенография, компьютерная томография (КТ), спирометрия и анкетирование с помощью разработанного нами опросника.

Вопросы опросника составлены по принципам анкеты Scoliosis Research Society Outcomes Instrument-24 (SRS-24) и характеризовали у пациента эстетическую удовлетворенность, функциональное состояние кардиореспираторной системы и повседневную активность. Анкета заполнялась совместно с родителями до и после операции. Каждый вопрос оценивался по 5-балльной шкале, максимальное суммарное количество баллов составляло 50.

Для объективной оценки коррекционной способности операции нами использовался Индекс Гижицкой (ИГ).

Функциональное состояние дыхательной системы оценивали с помощью спирометрии, измеряя жизненную емкость легких (ЖЕЛ). Результаты интепретировались с помощью классификации, предложенной в 1980 году Л.Л. Шик и Н.Н. Канаевым. Спирометрия проводилась пациентам старше 6 лет, поскольку качественное выполнение исследования у детей дошкольного возраста затруднено в силу неправильного выполнения команд.

Анализируя результаты КТ, мы обнаружили в 18 случаях наличие остаточной асимметрии в виде переднего реберного горба. В литературе мы не нашли описание подобного феномена. Для его количественной оценки нами был предложен Индекс остаточной асимметрии (ИОА), который рассчитывался как соотношение максимального размера (AB) выступающей части грудной клетки к переднезаднему размеру противоположной половины грудной клетки (B1C1). Переднезадний размер – перпендикуляр между передней грудной стенкой менее выступающей половины грудной клетки, соответствующий уровню максимального размера (AB) и поперечным размером (DE) (рис. 1). Принимая во внимание, что BC = B1C1, ИОА = AB/BC, индекс измеряется в относительных единицах.

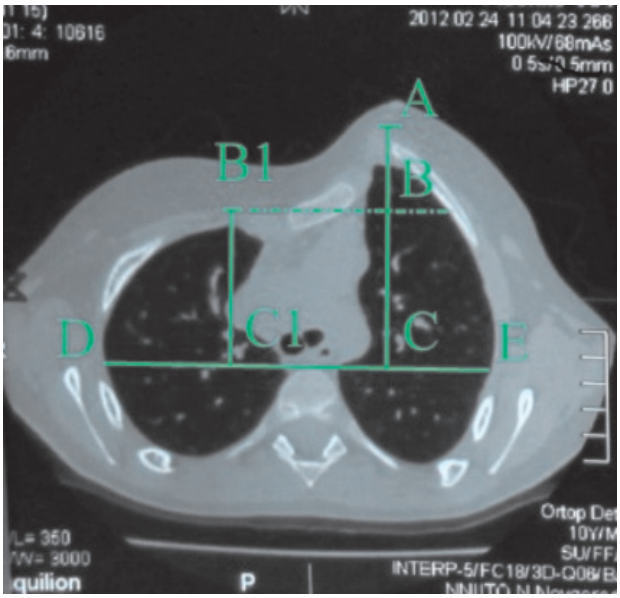


Рис. 1. Расчет ИОА

Результат операции определялся на основании совокупности четырех критериев: ИГ, ИОА, результатов анкетирования, ЖЕЛ.

Учитывая то, что ВДГК не приводит к значительным нарушениям жизнедеятельности, и проанализировав результаты лечения, мы пришли к выводу, что каждый из этих критериев оценки является самостоятельным и равноценным.

С целью объективизации результатов на основании литературных данных и данных математической обработки была предложена балльная шкала. Три известных критерия: ИГ, результаты анкетирования и ЖЕЛ оценивались от 1 до 5 баллов, а предложенный нами критерий ИОА – от 1 до 4 баллов. Соответствие критериев баллам приведено в таблице.

Балльная шкала критериев результата операции

Критерии	Баллы				
	5	4	3	2	1
ИГ	1–0,9	0,9–0,75	0,75–0,5	0,5–0	< 0
ИОА	–	0	1–9 %	10–18 %	> 18
Анкетирование	5,0–4,1	4,0–3,1	3,0–2,1	2,0–1,1	< = 1
ЖЕЛ	> 90	90 – 85	84–70	69–50	< 50

У 35 детей старше 6 лет, исходя из данных, полученных путем проведения сопоставительного анализа с бальной оценкой, мы установили, что хороший результат попадал в диапазон от 19 до 15 баллов, удовлетворительный – от 14 до 10 баллов и неудовлетворительный – 9 баллов и менее.

У детей младше 6 лет был исключен третий критерий (ЖЕЛ), поэтому максимальное количество баллов могло быть 14. В этой группе, руководствуясь прежними принципами, выявили, что хороший результат находился в диапазоне от 14 до 11 баллов, удовлетворительный – от 10 до 7 и неудовлетворительный – менее 7. Выборка включала 6 пациентов.

Для статистической обработки результатов исследования использовали электронные таблицы Microsoft Excel и пакет программ Statistica 6.0. Распределение полученных данных не соответствовало нормальному (Kolmogorov – Smirnov test for normality). Достоверности различий между двумя зависимыми группами определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

Средняя продолжительность операций составила 49,39 ± 1,40 мин, время пребывания в реанимационном отделении – 2,34 ± 0,12 дня, время пребывания в отделении детской ортопедии – 22,49 ± 1,15 дней. В послеоперационном периоде осложнения наблюдались у 5 пациентов (12,2 %), в двух случаях было отмечено смещение импланта (4,9 %), в двух – напряженный пневмоторакс (4,9 %) и по одному случаю пришлось на гемоторакс (2,4 %) и экссудативный перикардит (2,4 %).

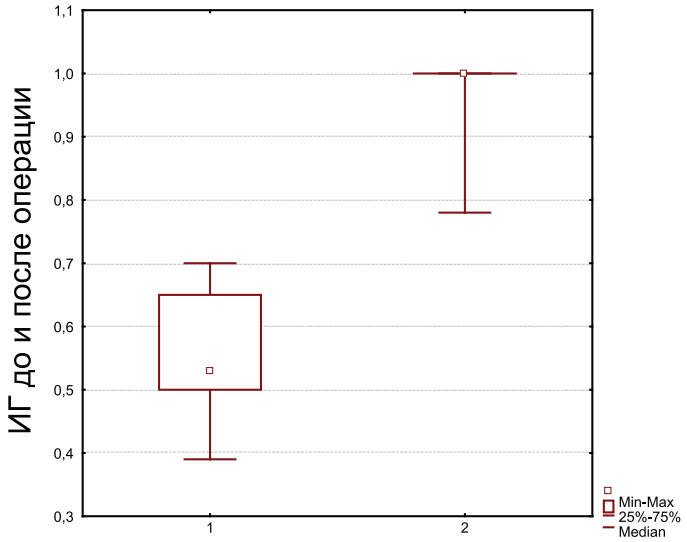


Рис. 2.
1 – до операции; 2 – после операции

Результаты, представленные на рис. 2, демонстрируют, что ИГ в дооперационном периоде составлял в среднем 0,53 (0,50; 0,65). После операции средний показатель ИГ возрос до 1,00 (1,00; 1,00), что соответствует норме (0,90–1,00). Различия ИГ

в дооперационном и послеоперационном периодах демонстрируют увеличение показателя ИГ в среднем на 88,7 % от первоначального.

ЖЕЛ перед операцией имела среднее значение 75,00 (61,00; 85,00). После операции средний показатель возрос до 90,00 (85,00; 98,00), что соответствует условной норме (рис. 3). Различия ЖЕЛ до и после операции говорят об увеличении ЖЕЛ в среднем на 20,0 % от исходного.

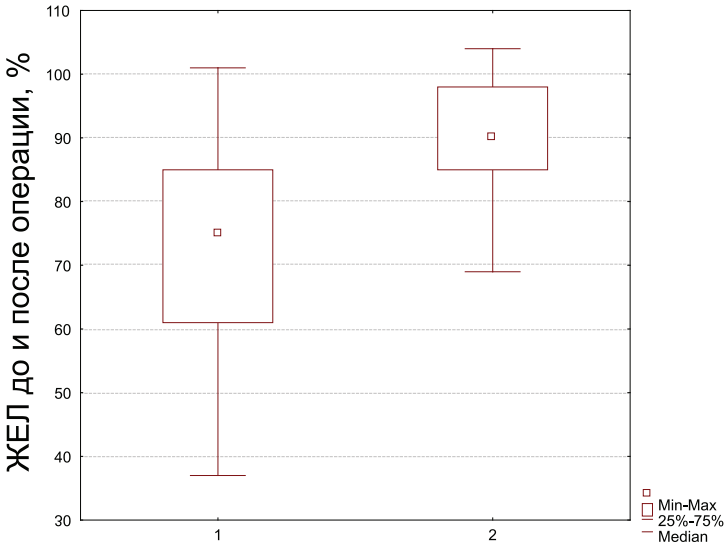


Рис. 3.
1 – до операции; 2 – после операции

Результаты удовлетворенности операцией самих пациентов, полученные из анкеты, представлены на рис. 4. Баллы предоперационной и послеоперационной оценки отражают в целом удовлетворенность пациента проведенным лечением. Результаты анкетирования до операции составляли в среднем 2,70 (2,50; 3,10), а после операции средний балл увеличился до 3,60 (3,30; 4,20), что соответствует удовлетворительному результату. Различия баллов анкетирования показывают рост субъективной оценки в среднем на 33,3 % от первоначального. 37 пациентов (90,3 %) оценили эстетический эффект операции как основной.

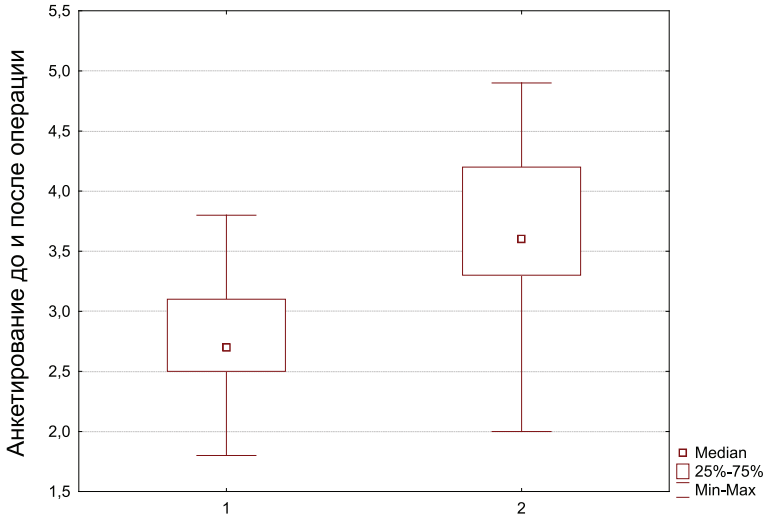


Рис. 4 .
1 – до операции; 2 – после операции

Полученные результаты с помощью математической обработки были разделены на хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный. Хороший результат отмечался у 29 пациентов (70,7 %). Удовлетворительный результат наблюдался у 10 пациентов (24,4 %). Отрицательные результаты получены в двух случаях (4,9 %).

Корреляционный анализ полученных данных после оперативного лечения показал обратную зависимость показателей анкетирования и самого результата операции от ИОА. R1,2 = –070, –0,75 ($p < 0,05$). Хи^2 = 36,9 ($p < 0,01$). В первой группе (IA, IB) ИОА составил 0,00 (0,00; 0,00), во второй (IA1, IA2) – 0,13 (0,08; 0,17), в третьей (IA3, IIB) – 0,30 (0,19; 0,55).

Изучив результаты обследования 10 пациентов ВДГК I степени, мы не выявили отклонений от нормы со стороны кардиореспираторной системы, что соответствует данным литературы [1], поэтому показанием для выполнения операции Насса являются ВДГК II–III степени.

После операции Насса имелась положительная динамика всех дооперационных показателей. ИГ в 78 % увеличился до нормы, что позволяет говорить о высокой коррекционной способности данной операции. ЖЕЛ у 80,5 % больных через 1–1,5 года после операции соответствовала показателям нормы и условной нормы. Важно отметить, что у абсолютного большинства пациентов ($n = 40$; 97,6 %) произошло увеличение ЖЕЛ. Такой результат говорит о возможности функциональной реабилитации пациента. По результатам анкетирования показано, что 90,3 % больных отметили послеоперационное улучшение в основном за счет эстетического эффекта. Это в первую очередь указывает на то, что основной мотивацией пациентов и их родителей для выполнения операции является косметический изъян.

Предложенный феномен объективной оценки остаточной асимметрии ИОА является значимым при определении результата операции. Мы можем утверждать, что чем выше предложенный нами индекс, тем ниже субъективная оценка и сам результат операции. Проведенный нами анализ показал, что критические значения ИОА характерны для тяжелых асимметричных типов IA3 и IIB. Трем пациентам (75 %) из этой группы по их настоятельному желанию в дальнейшем была выполнена резекция переднего реберного горба. В группе 1 (типы IA, IB) практически в 100 % наблюдалось отсутствие остаточной асимметрии. Результаты говорят о том, что операцию Насса следует выполнять с учетом анатомического типа деформации.

Наиболее частыми осложнениями после операции Насса являются миграция пластины (5,7 %) и пневмоторакс (3,5 %) [5]. Число осложнений, возникших в нашем исследовании, соответствует литературным данным. Дважды возникшая миграция импланта, на наш взгляд, связана с конструктивными недостатками импланта, а напряженный пневмоторакс – с первоначально неадекватным дренированием плевральных полостей. Гемоторакс возник вследствие кровотечения из мелких сосудов в труднодоступных местах для коагуляции. Экссудативный перикардит оказался следствием контактного воздействия импланта во время операции на сердечную сорочку.

По поводу пневмоторакса и гемоторакса было выполнено дополнительное дренирование плевральной полости, экссудативный перикардит купирован медикаментозно, а двум пациентам с миграцией пластины проведена хирургическая коррекция положения импланта.

Заключение

Наши исследования, посвященные применению операции Насса в торакопластике ВДГК, демонстрируют в послеоперационном периоде хорошие и удовлетворительные результаты практически в 95,1 % случаев, с низким риском развития осложнений. Данный вид торакопластики хорошо переносится пациентами и характеризуется короткими сроками госпитального периода и реабилитации. При асимметричных типах IIA3, IIB операция Насса, безусловно, приводит к значительному увеличению ИГ, но при этом формируется остаточная асимметрия в виде переднего реберного горба. Такая деформация, как правило, не удовлетворяет пациентов и требует дополнительного оперативного вмешательства.

Список литературы

1. Виноградов А.В., Фищенко П.Я., Сологубов Е.Г., Босых В.Г. Деформации грудной клетки, как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – т. 2, приложение 1. – С. 62.

2. Рудаков С.С., Колеров М.Ю., Королев П.А. Радикальная торакопластика из малых доступов при воронкообразной деформации грудной клетки у взрослых // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 7. – С. 36–42.

3. Слизовский Г.В. Хирургическое лечение воронкообразной деформации грудной клетки у детей с использованием материалов из никелида титана // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 4. – Р. 137–141.

4. Урмонас В.К., Кондрашин Н.И. Воронкообразная грудная клетка. – Вильнюс: Москалас; 1983. – 115 с.

5. Aristotle D.P., Thanos A. Peri-operative data on the nuss procedure in children with pectus excavatum: independent survey of the first 20 years' data // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2008. – № 3:40. – P. 1–5.

6. Hebra A., Swoveland B., Egbert M., Tagge E.P., Georgeson K., Othersen H.B. Jr, et al.: Outcome analysis of minimally invasive repair of pectus excavatum: review of 251 cases // J Pediatr Surg. – 2000. – № 35(2):25. – P. 2–7.

7. Masaoka A., Kondo S. Pectus Excavatum: A Historical Perspective and a New Metal-Free Procedure // Topics in Thoracic Surgery. – 2012, Feb. – P. 137–164.

8. Park H.J., Lee I.S., Kim K.T.. Extreme eccentric canal type pectus excavatum: morphological study and repair techniques // Eur J Cardio-Thorac Surg. – 2008. – № 34. – P. 150–154.

9. Kelly R.E. Jr., Quinn A., Varela P., Richard E.R.Jr., Nuss D. Dysmorphology of Chest Wall Deformities: Frequency Distribution of Subtypes of Typical Pectus Excavatum and Rare Subtypes // Arch Bronconeumol. – 2013. – № 49(5). – P. 196–200.

References

1. Vinogradov A.V., Fichenko P.Y., Sologub E.G., Bosyh V.G. Current pediatrics, 2003, Vol. 2, 1, pp. 62.

2. Rudakov S.S., Kolerov M.U., Korolev P.A. Khirurgiia (Mosk) 2011, 7, pp. 36–42.

3. Slizovsky G.V. Bulletin of Siberian medicine, 2011, 4, pp. 137–141.

4. Urmonas V.K., Kondrashin N.I. Voronkoobraznaya grudnaya kletka [The funneled chest wall]. Vilnus: Moskalas; 1983. 115 p.

5. Aristotle D.P., Thanos A. Peri-operative data on the nuss procedure in children with pectus excavatum: independent survey of the first 20 years' data. Journal of Cardiothoracic Surgery 2008, 3:40, pp. 1–5.

6. Hebra A., Swoveland B., Egbert M., Tagge E.P., Georgeson K., Othersen H.B. Jr, et al.: Outcome analysis of minimally invasive repair of pectus excavatum: review of 251 cases. J Pediatr Surg 2000, 35(2):25, pp. 2–7.

7. Masaoka A., Kondo S. Pectus Excavatum: A Historical Perspective and a New Metal-Free Procedure, Topics in Thoracic Surgery, 2012, Feb, pp. 137–164.

8. Park H.J., Lee I.S., Kim K.T.. Extreme eccentric canal type pectus excavatum: morphological study and repair techniques. Eur J Cardio-Thorac Surg 2008; 34, pp. 150–154

9. Kelly R.E. Jr., Quinn A., Varela P., Richard E. R. Jr., Nuss D. Dysmorphology of Chest Wall Deformities: Frequency Distribution of Subtypes of Typical Pectus Excavatum and Rare Subtypes. Arch Bronconeumol. 2013;49(5), pp. 196–200

Рецензенты:

Новиков А.В., д.м.н., зам. директора по науке и инновационной политике, ФГБУ «ННИИТО», г. Нижний Новгород;

Ежов И.Ю., д.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением, доцент кафедры хирургии ФПКВ, НижГМА, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 17.09.2014.

УДК 616.124.2-008.46-07-092.9

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МТ2-РЕЦЕПТОРОВ МЕЛАТОНИНА И РЕОРГАНИЗАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Лискова Ю.В.

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, Оренбург, e-mail: liskovaj@bk.ru

Целью исследования явилось изучение экспрессии МТ2-рецепторов мелатонина и структурно-функциональных изменений в миокарде левого желудочка (ЛЖ) крыс-самок и самцов в условиях экспериментальной сердечной недостаточности (ЭСН) и гипоэстрогении. С помощью методов световой микроскопии, иммуноцитохимии, морфометрии исследовали миокард ЛЖ крыс. У овариоэктомированных (ОЭ) самок, самцов и самок с ЭСН выявлены отчетливо гендерные различия в экспрессии МТ2-рецепторов и ремоделировании миокарда ЛЖ. Наиболее выраженные изменения в миокарде отмечались у ОЭ самок с ЭСН и крыс-самцов с ЭСН. Наблюдалось увеличение количества дистрофически и гипертрофически измененных кардиомиоцитов (КМЦ), полиморфизм ядер сердечных миоцитов, существенные нарушения в соединительной ткани и сосудах микроциркуляторного русла. При иммуноцитохимическом исследовании миокарда ЛЖ у крыс всех групп были обнаружены КМЦ с различной степенью активности МТ2-рецепторов. У ОЭ крыс встречались участки со значимым уменьшением плотности МТ2. Избирательное усиление экспрессии МТ2-рецепторов наблюдалось у крыс самок и самцов в зонах с более выраженными изменениями в миокарде при ЭСН. Уменьшение количества МТ2-рецепторов у ОЭ крыс и ОЭ с ЭСН по сравнению с другими экспериментальными группами, вероятно, связано с негативным влиянием гипоэстрогении не только на миокард, но и на чувствительность МТ2-рецепторов в сердце. Обсуждаются гендерные особенности экспрессии МТ2-рецепторов и реорганизации миокарда ЛЖ крыс с ЭСН, а также кардиопротективные эффекты эстрогенов и мелатонина на миокард ЛЖ.

Ключевые слова: мембранные мелатониновые рецепторы МТ2, мелатонин, эстрогены, миокард, сердечная недостаточность

GENDER FEATURES MT2-RECEPTOR MELATONIN EXPRESSION AND THE REORGANIZATION IN THE MYOCARDIUM LEFT VENTRICULAR OF RATS WITH EXPERIMENTAL HEART FAILURE

Liskova Y.V.

Orenburg State Medical Academy, Department of Histology, Cytology and Embryology, Orenburg, e-mail: liskovaj@bk.ru

Aim of this study was to investigate the expression of MT2 melatonin receptors (MT2R) and the structural and functional changes in the myocardium of the left ventricle (LVm) in female rats and male in experimental heart failure (EHF) and hypoestrogenism. By means of light microscopy, immunocytochemistry, morphometry investigated the LVm of rats. In ovariectomized (OV) females, males and females with EHF clearly identified gender differences in the expression of MT2R and remodeling of the LVm. The most pronounced changes in the myocardium were observed in OV females with EHF and male rats with EHF. Observed an increase in the number of degenerative and hypertrophic changes in cardiomyocytes (CMC), a polymorphism of the nuclei of cardiac myocytes, significant abnormalities in connective tissue and microvasculature. When immunocytochemical study of LVm in rats of all groups were found CMC with varying degrees of activity MT2 receptors. In OV rats, there are areas with a significant decrease in the density MT2R. Selective increase in the expression MT2 receptors was observed in rats of females and males in areas with more pronounced changes in the myocardium at EHF. Reducing the number of MT2R in OV rats and OV with EHF compared with other experimental groups, probably due to the negative impact of hypoestrogenism not only on the myocardium, but also on the sensitivity of MT2R in the heart. Discuss gender expression patterns MT2R and reorganization of LVm of rats with EHF and cardioprotective effects of estrogen and melatonin on the LVm.

Keywords: membrane melatonin receptors MT2, melatonin, estrogen, myocardium, heart failure

В настоящее время не вызывает сомнений, что сердечная недостаточность как исход многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) имеет существенные гендерные различия. Накоплено большое количество экспериментальных и клинических наблюдений о половых особенностях в адаптации сердца к стрессу и повреждениям [6]. Большое внимание продолжает уделяться идентификации различных нейроэндокринных факторов, участвующих в регуляции тканевого гомеостаза, а также процессов репаративных гистогенезов в миокарде [5]. В большинстве исследований на животных самки демонстрируют более низкую смертность, менее выраженную гипертрофию и лучше сохраняющуюся сердечную функцию по сравнению с самцами. Данные подтверждают гипотезу, что женский пол и/или половые гормоны эстрогены могут вносить свой вклад в половой диморфизм в сердце и лучший исход ССЗ у женщин [8]. Тем

не менее молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе этого феномена, полностью так и не ясны.

В связи с этим важна роль гормона эпифиза – мелатонина. Уже в начале 90-х годов прошлого столетия проводились сравнительные исследования, где было доказано, что у женщин уровень мелатонина в среднем на 25 % выше, чем у мужчин. Последние данные показали, что треть мелатонина вырабатывается экстрапинеально: в различных органах и тканях, в том числе и в самом сердце [12]. В немногочисленных работах последних лет продемонстрировано снижение уровня мелатонина в моче у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по сравнению со здоровыми обследуемыми [9]. Однако значение мелатонина в развитии ремоделирования сердца и ХСН до настоящего времени не определено.

Мелатонин реализует свои эффекты, воздействуя через рецептор-зависимые и рецептор-независимые механизмы [12]. Мембранные мелатониновые рецепторы (МТ1 и МТ2) присутствуют в сердце и во всей сосудистой системе. Существует немало свидетельств, предполагающих взаимодействие эпифизарных и половых гормонов между собой, хотя основные механизмы их влияния друг на друга и кардиопротективные эффекты на миокард при ХСН до сих пор не понятны [14].

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка экспрессии МТ2-рецепторов мелатонина (МТР2) и структурно-функциональных изменений в миокарде левого желудочка (ЛЖ) крыс-самок и самцов в условиях экспериментальной сердечной недостаточности (ЭСН) и гипоэстрогении (у самок).

Материал и методы исследования

Исследование проведено на 55 крысах: самцах ($n = 20$) и самках ($n = 35$) линии Wistar массой 180–230 г. Контролем служили 20 интактных крыс: самцов ($n = 10$) и самок ($n = 10$). С целью моделирования гипоэстрогении у 15 крыс основной группы под анестезией эфирным рауш-наркозом проводили билатеральную овариэктомию. Влияние гипоэстрогении на миокард оценивалось через 2 мес. пребывания крыс ($n = 5$) в обычных условиях вивария. 30 животным: самцы ($n = 10$), овариоэктомированные (ОЭ) самки ($n = 10$), интактные самки основной группы ($n = 10$) – ЭСН моделировали по методике В.И. Инчиной с соавт. [2000] путем подкожного введения в течение 14 сут 0,1 мл 1 % раствора мезатона с последующим плаванием до глубокого утомления. На 14-е сут ЭСН животных декапитировали под эфирным рауш-наркозом. Содержание крыс в виварии и проведение экспериментов соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказами МЗ СССР № 1045 от 6.04.73 г., № 1179 от 10.10.83 г. Миокард ЛЖ контрольных и экспериментальных крыс был подвергнут стандартной однотипной обработке и изучен с помощью световой микроскопии – после окраски парафиновых срезов гематоксилином Майера – эозином, иммуноцитохимических реакций (оценка экспрессии кроличьих поликлональных антител Anti-MTNR1B (AB1) (Sigma-Aldrich, USA) в разведении 1:100, для выявления иммунного окрашивания использовали мультимерную безбиотиновую систему детекции (R&D, HRP-DAB Systems, USA), затем осуществляли докрашивание ядер водным гематоксилином Майера), методов морфометрии. Оценку локализации и интенсивности иммунной реакции проводили полуколичественным методом +/+++ в случайно выбранных 20 полях зрения (100 %): (–) нет иммунопозитивных кардиомиоцитов (ИКМЦ); (+) легкая, один ИКМЦ; (++) умеренная, более 5 ИКМЦ; (+++) высокая иммунореактивность, почти все кардиомиоциты иммунопозитивны. Морфометрию осуществляли в соответствии со сложившимися принципами системного количественного анализа [1]. Цитологический анализ структурно-функциональной реорганизации мышечной и стромальной частей миокарда осуществляли в условных полях зрения **микроскопа** OPTIKA B-350 (Италия), микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры ScopeTek DCM 500 (Италия) и программы ScopePhoto с указанной окулярной вставкой при исследовании 20 полей зрения гистологических срезов (об. 40, ок. 20). *Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «*Statistica 6.0»

Результаты исследования и их обсуждение

Морфологический анализ миокарда ЛЖ интактных животных показал определенные половые особенности в строении. Кардиомиоциты (КМЦ) в миокарде располагаются параллельно, имеют одинаковую форму и размеры. В цитоплазме КМЦ определяется характерная поперечная исчерченность, ядра их вытянутой или овальной формы занимают преимущественно центральное положение. При этом диаметр КМЦ и их ядер у самок достоверно меньше, чем у самцов (табл. 1). Параллельно КМЦ располагаются сосуды: артериолы, каппиляры, венулы, имеющие типичное для миокарда строение, но характеризующиеся меньшим диаметром особенно крупных сосудов у крыс-самок, чем у самцов. Вокруг сосудов и между КМЦ локализуются незначительные прослойки соединительной ткани, включающие фибробласты, фиброциты, адвентициальные клетки и единичные лаброциты.

При гистологическом анализе препаратов ОЭ крыс, находившихся в состоянии гипоэстрогении 2 мес, выявлена реорганизация мышечных и немышечных элементов миокарда ЛЖ. Наблюдались гетероморфизм КМЦ, смещение их ядер на периферию, участки с умеренным интерстициальным отеком. Происходило

увеличение числа капилляров, заполненных сладжированными эритроцитами, а также объема соединительной ткани (табл. 1). Данный факт можно объяснить кардиопротективным действием эстрогенов на миокард. Муньос-Кастанеда с соавт. предполагают, что овариэктомия, приводящая к снижению уровня эстрогенов в крови, увеличивает уровень окислительного стресса, достаточного для развития ремоделирования миокарда. ОЭ крысы, как сообщают исследователи, имеют значительно более низкие концентрации антиоксидантных ферментов: глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы, а также эритроцитов в ткани сердца [11].

Таблица 1

Морфометрические показатели кардиомиоцитов ЛЖ крыс в группах (M ± m)

Показатель	Самки, контроль *n* = 10	Самцы, контроль *n* = 10	Экспериментальные группы			
			Самки ОЭ *n* = 5	Самки 14 сут ЭСН *n* = 10	Самки ОЭ + 14 сут ЭСН *n* = 10	Самцы 14 сут ЭСН *n* = 10
d КМЦ, мкм	7,77 ± 0,75	8,14 ± 0,37*	8,25 ± 1,54*^	8,73 ± 1,18*^	9,01 ± 1,15*	8,93 ± 1,12#
d ядра КМЦ, мкм	2,34 ± 0,69	2,52 ± 0,54	2,35 ± 0,56^	2,79 ± 0,65*	2,87 ± 0,87*	2,9 ± 1,2#
ОП КМЦ, об. %	84,2 ± 2,51	85,1 ± 2,7	60,51 ± 6,6*^	77,29 ± 4,8*	81,4 ± 3,73	78,4 ± 5,2
ОП стромы, об. %	15,2 ± 1,83	15,6 ± 2,6	38,9 ± 5,4*	34,78 ± 2,0*^	39,1 ± 2,12*	43,51 ± 3,8#

Примечания: *n* – количество животных в группе; ОП КМЦ – объемная плотность КМЦ; ОП стромы – объемная плотность сосудов и соединительной ткани; ОЭ – овариоэктомированные; ЭСН – экспериментальная сердечная недостаточность; * – $p < 0,05$ при сравнении с контролем, самки; # – $p < 0,05$ – при сравнении с контролем, самцы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении с группой ОЭ крыс с ЭСН.

Установлено, что при ЭСН происходит существенная реорганизация как КМЦ, так и стромальных элементов миокарда, что согласуется с результатами наших предыдущих исследований [2]. Так, в миокарде ЛЖ крыс-самок и самцов на 14 сут моделирования ЭСН отмечалась выраженная оксифильная мозаичность КМЦ. Встречались как интенсивно воспринимающие эозин клетки, которые чаще характеризовались контрактурным типом повреждения, так и слабоокрашенные КМЦ с разреженной саркоплазмой. В таких зонах отмечались существенные нарушения в соединительной ткани и сосудах микроциркуляторного русла (МЦР): неравномерное расширение просветов капилляр и венул, переполнение их форменными элементами крови, участки сладжа эритроцитов. Стенки таких сосудов утолщены, некоторые эндотелиоциты истончены. Такие сосуды размещались группами в местах дистрофически и гипертрофически измененных КМЦ. Наблюдался выраженный полиморфизм ядер сердечных миоцитов. Встречались зоны плазматического пропитывания межмышечной соединительной ткани, участки клеточных инфильтратов, представленные лимфоцитами, нейтрофильными гранулоцитами, группами тучных клеток, макрофагами, эритроцитами. Необходимо отменить, что данные изменения реже встречались и были значительно менее выражены в миокарде ЛЖ крыс-самок с ЭСН по сравнению с самцами с ЭСН (табл. 1).

В миокарде ОЭ крыс на 14 сут моделирования ЭСН преобладали КМЦ с существенно измененными морфологическими и тинкториальными свойствами, что больше соответствует изменениям в миокарде ЛЖ крыс-самцов с ЭСН. Наблюдался рост количества как атрофически измененных КМЦ, так и миоцитов с признаками гипертрофии. Отмечались участки с волнообразным ходом мышечных волокон, иногда их дезинтеграцией по вставочным дискам. В некоторых зонах миокард выглядел значительно разволокненным, с признаками выраженных гемодинамических нарушений. Также происходило возрастание объема соединительной ткани по сравнению с группой самок на 14 сут ЭСН без ОЭ (табл. 1). Полученные данные можно объяснить тем, что эстрогены повышают экспрессию антиапоптотических белков в миокарде при повреждении [7]. Известно также, что эндогенные эстрогены препятствуют синтезу ангиотензиногена в печени, могут вызывать снижение уровня экспрессии p38 митоген-активированной протеинкиназы – белка, который способствует возникновению и поддержанию гипертрофии миокарда, играющего значимую роль в развитии ХСН [13]. Таким об-

разом, наши результаты показывают, что в состоянии гипоэстрогении у ОЭ крыс с ЭСН в миокарде происходит более быстрое истощение резервных механизмов, теряется возможность внутриклеточной регенерации сократительных структур КМЦ, наблюдается ремоделирование соединительно-тканного матрикса. Полученные данные свидетельствуют о том, что структурно-функциональные изменения в миокарде при ЭСН имеют явную гендерную составляющую.

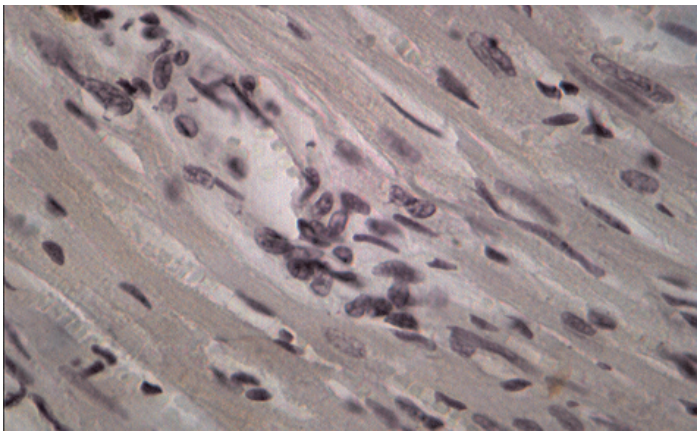


Рис. 1. Фрагмент миокарда ЛЖ овариоэктомированной крысы-самки. Окраска: иммуноцитохимическая реакция для идентификации экспрессии. МТ2-рецепторов. Ув. об. 40, ок. 10. Единичные МТ2-позитивные кардиомиоциты

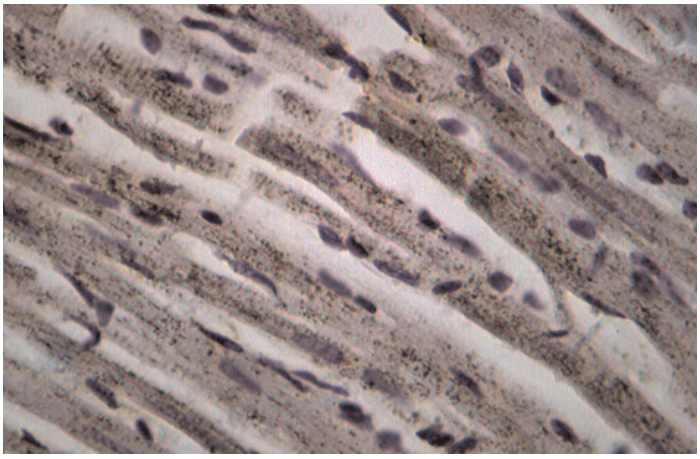


Рис. 2. Фрагмент миокарда ЛЖ крысы-самца на 14 сут моделирования ЭСН. Окраска: иммуноцитохимическая реакция для идентификации экспрессии. МТ2-рецепторов. Ув. об. 40, ок. 10. МТ2-позитивные кардиомиоциты

Таблица 2

Экспрессия МТР2 в миокарде левого желудочка у интактных крыс и различных экспериментальных групп

Группы животных	МТР2
Интактные самки (контроль)	+/++ (45/55 %)
Интактные самцы (контроль)	+/++ (40/60 %)
Самки ОЭ	+/++ (80/20 %)
Самки 14 сут ЭСН	+/++/+++ (10/50/40 %)
Самки ОЭ + 14 сут ЭСН	+/++ (50/40 %)
Самцы 14 сут ЭСН	+/++/+++ (10/70/20 %)

Примечания: ЭСН – экспериментальная сердечная недостаточность; МТР2 – мембранные мелатониновые рецепторы 2 типа.

При иммуноцитохимическом исследовании миокарда ЛЖ у крыс всех групп были обнаружены КМЦ с различной степенью активности МТ2-рецепторов (по критериям оценки экспрессии МТР2). Известно, что КМЦ и эндотелий сосудов являются органом-мишенью для мелатонина, экспрессируя оба вида мелатониновых рецепторов. При этом активация МТ1 приводит к вазоконстрикции, а МТ2 – к расширению сосудов [4]. По мнению ряда исследователей, МТ2-рецептор-опосредованная вазодилатация является эндотелийзависимой и реализуется путем повышения синтеза оксида азота, стимуляцией ацетилхолина и/или ингибированием эффектов норадреналина [3]. В миокарде контрольных групп крыс-самок и самцов преобладали участки с умеренной экспрессией МТ2 (табл. 2). У ОЭ крыс встречались участки со значимым уменьшением плотности МТР2 (рис. 1). Установлено, что избирательное усиление экспрессии МТ2-рецепторов наблюдалось у крыс самок и самцов в зонах с более выраженной реорганизацией миокарда при ЭСН (рис. 2). Необходимо отметить, что у самок с ЭСН, имеющих менее выраженные морфологические изменения миокарда, чаще встречались участки с высокой степенью экспрессии МТ2-рецепторов, чем в миокарде у самцов с ЭСН. Данный факт, можно объяснить тем, что 17beta-эстрадиол по-разному влияет на функцию рецепторов мелатонина МТ1 и МТ2, ослабляя действие мелатонина посредством активации рецепторов МТ1 и увеличивая эффекты мелатонина, повышая плотность МТ2-рецепторов [10]. Повышение экспрессии МТ2 в миокарде при ЭСН доказывает важную роль эндогенного мелатонина в защите сердца при повреждении. На сегодняшний день известно, что мелатонин полезен сердцу своими антиапоптотическими, антиоксидантными и сосудорасширяющими эффектами. Уменьшение количества МТ2-рецепторов у ОЭ крыс и ОЭ с ЭСН по сравнению с другими экспериментальными группами, вероятно, связано с негативным влиянием гипоэстрогении не только на миокард, но и на чувствительность МТ2-рецепторов в сердце и, возможно, на активность и концентрацию экстрапинеального мелатонина. Russel J. Reiter and Dun X. Tan в своем исследовании также отмечают различия в сосудистом ответе при введении мелатонина у крыс мужского и женского пола. Авторы считают, что циркулирующий в крови эстрадиол повышает МТ2-рецептор-опосредованную вазодилатацию, что можно считать одним из механизмов влияния женских половых гормонов на активность мелатонина [15]. Полученные нами данные о половых особенностях экспрессии МТР2 в миокарде ЛЖ у крыс разного пола показывают сложные механизмы взаимодействия эстрогенов и мелатонина при ЭСН. Нарушения секреторной активности периферических звеньев синтеза мелатонина, а также изменение чувствительности МТ2-рецепторов мелатонина в миокарде в условиях гипоэстрогении, вероятно, может служить причиной развития ХСН в женской популяции.

Выводы

Резюмируя изложенное, можно заключить, что половой диморфизм в ремоделировании миокарда при ЭСН носит многофакторный характер, включая генетические отличия, связанные с X- и Y-хромосомой, активность половых гормонов или комбинацию факторов, а также, на наш взгляд, и связь с другими факторами, такими как уровень мелатонина в крови, активность мелатониновых рецепторов МТ2 в сердце. Полученные данные свидетельствуют о двойном отрицательном влиянии гипоэстрогении на миокард в условиях ЭСН у крыс-самок. Наблюдаемые изменения в экспрессии МТР2 при ЭСН показывают их прямое участие в реализации защитных механизмов мелатонина на миокард ЛЖ. В условиях снижения кардиопротективных эффектов не только эстрогенов, но и мелатонина происходит быстрое истощение компенсаторных механизмов в КМЦ, микрососудах, интерстиции с развитием выраженной структурно-функциональной реорганизации сердечной мышцы у крыс женского пола с ОЭ и ЭСН. Определение тонких механизмов взаимодействия эпифизарных и половых гормонов, а также их роль в развитии ХСН с учетом гендерных особенностей нуждаются в дальнейших исследованиях.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. – М.: Медицина, 1984.

2. Лискова Ю.В., Саликова С.П. и Стадников А.А. Структурная реорганизация миокарда овариоэктомированных крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении мелатонина // Морфология. – 2013. – № 5. – С. 25–29.

3. Ahmet Korkmaz, Russel J Reiter, Turgut Topal, Lucien C Manchester, Sukru Oter, and Dun-Xian Tan. Melatonin: An Established Antioxidant Worthy of Use in Clinical Trials // Mol. Med. – 2009. – № 15(1–2). – P. 43–50.

4. Ahmet Ozer Sehirli, Derya Koyun, Sermin Tetik, Derya Ozsavc, Omer Yiginer et al. Melatonin protects against ischemic heart failure in rats // J. Pineal Res. – 2013. – № 55. – P. 138–148.

5. Arash Haghikia, Britta Stapel, Melanie Hoch, Denise Hilfiker-Kleiner. STAT3 and cardiac remodeling // Heart Failure Reviews January. – 2011. – Vol. 16, Issue 1. – P. 35–47.

6. Beth A. Parker, Martha J. Kalasky and David N. Proctor. Evidence for sex differences in cardiovascular aging and adaptive responses to physical activity // Eur J Appl Physiol. – 2010. – № 110(2). – P. 235–246.

7. Dent MR, Tappia PS, Dhalla NS. Gender differences in apoptotic signaling in heart failure due to volume overload // Apoptosis. – 2010. – № 15(4). – P. 499–510.

8. Foryst-Ludwig A, Kreissl MC, Sprang C, Thalke B, Bohm C, Benz V, et al. Sex differences in physiological cardiac hypertrophy are associated with exercise-mediated changes in energy substrate availability // American journal of physiology Heart and circulatory physiology. – 2011. – № 301(1). – P. 115–22.

9. Girotti L., Lago M., Ianovsky O., Elizari M.V., Dini A., Lloret S.P., Albornoz L.E., Cardinali D.P. Low urinary 6-sulfatoxymelatonin levels in patients with severe congestive heart failure // Endocrine. – 2003. – Vol. 22, № 3. – P. 245–248.

10. Masana MI1, Soares JM Jr, Dubocovich ML. 17-Beta-estradiol modulates hMT1 melatonin receptor function // Neuroendocrinology. – 2005. – № 81(2). – P. 87–95.

11. Muñoz-Castañeda JR1, Montilla P, Muñoz MC, Bujalance I, Muntané J, Túnez I. Effect of 17-beta-estradiol administration during adriamycin-induced cardiomyopathy in ovariectomized rat // Eur J Pharmacol. – 2005. – № 523(1–3). – P. 86–92.

12. Russel J. Reiter and Dun X. Tan. Melatonin and cardiac pathophysiology // Heart Metab. – 2009. – Vol. 44. – P. 31–34.

13. Sharkey L.C., Holycross B.J., Park S., McCune S.A., Hoversland R., Radin M.J. Effect of ovariectomy in heart failure-prone SHHF/Mcc-facp rats // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275, № 6 Pt 2. – P. 1968–1976.

14. Soares JM Jr, Masana MI, Ersahin C and Dubocovich ML. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle // J Pharmacol Exp Ther. – 2003. – 306. – P. 694–702.

15. Suzanne Doolen, Diana N. Krause and Sue P. Duckles. Estradiol modulates vascular response to melatonin in rat caudal artery // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 1999. – № 276. – P. 1281–1288.

References

1. Avtandilov G.G. Problemy patogeneza i patologoanatomicheskoj diagnostiki boleznej v aspektah morfometrii. M., Medicina. 1984.

2. Liskova Ju.V., Salikova S.P. i Stadnikov A.A. Strukturnaja reorganizacija miokarda ovariojektomirovannyh krys s jeksperimental›noj serdechnoj nedostatochnost›ju pri vvedenii melatonina. Morfologija. 2013. no. 5. pp. 25–29.

3. Ahmet Korkmaz, Russel J Reiter, Turgut Topal, Lucien C Manchester, Sukru Oter, and Dun-Xian Tan. Melatonin: An Established Antioxidant Worthy of Use in Clinical Trials // Mol. Med. 2009. no. 15(1–2). pp. 43–50.

4. Ahmet Ozer Sehirli, Derya Koyun, Sermin Tetik, Derya Ozsavc, Omer Yiginer et al. Melatonin protects against ischemic heart failure in rats // J. Pineal Res. 2013. no. 55. pp. 138–148.

5. Arash Haghikia, Britta Stapel, Melanie Hoch, Denise Hilfiker-Kleiner. STAT3 and cardiac remodeling // Heart Failure Reviews January. 2011. Vol. 16, Issue 1. pp. 35–47.

6. Beth A. Parker, Martha J. Kalasky and David N. Proctor. Evidence for sex differences in cardiovascular aging and adaptive responses to physical activity // Eur J Appl Physiol. 2010. no. 110(2). pp. 235–246.

7. Dent MR, Tappia PS, Dhalla NS. Gender differences in apoptotic signaling in heart failure due to volume overload // Apoptosis. 2010. no. 15(4). pp. 499–510.

8. Foryst-Ludwig A, Kreissl MC, Sprang C, Thalke B, Bohm C, Benz V, et al. Sex differences in physiological cardiac hypertrophy are associated with exercise-mediated changes in energy substrate availability // American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2011. no. 301(1). pp. 115–22.

9. Girotti L., Lago M., Ianovsky O., Elizari M.V., Dini A., Lloret S.P., Albornoz L.E., Cardinali D.P. Low urinary 6-sulfatoxymelatonin levels in patients with severe congestive heart failure // Endocrine. 2003. Vol. 22, no. 3. pp. 245–248.

10. Masana MI1, Soares JM Jr, Dubocovich ML. 17-Beta-estradiol modulates hMT1 melatonin receptor function // Neuroendocrinology. 2005. no. 81(2). pp. 87–95.

11. Muñoz-Castañeda JR1, Montilla P, Muñoz MC, Bujalance I, Muntané J, Túnez I. Effect of 17-beta-estradiol administration during adriamycin-induced cardiomyopathy in ovariectomized rat // Eur J Pharmacol. 2005. no. 523(1–3). pp. 86–92.

12. Russel J. Reiter and Dun X. Tan. Melatonin and cardiac pathophysiology // Heart Metab. 2009. Vol. 44. pp. 31–34.

13. Sharkey L.C., Holycross B.J., Park S., McCune S.A., Hoversland R., Radin M.J. Effect of ovariectomy in heart failure-prone SHHF/Mcc-facp rats // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 275, no. 6 Pt 2. pp. 1968–1976.

14. Soares JM Jr, Masana MI, Ersahin C and Dubocovich ML. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle // J Pharmacol Exp Ther. 2003. 306. pp. 694–702.

15. Suzanne Doolen, Diana N. Krause and Sue P. Duckles. Estradiol modulates vascular response to melatonin in rat caudal artery *// Am J* Physiol Heart Circ Physiol. 1999. no. 276. pp. 1281–1288.

Рецензенты:

Стадников А.А., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России, г. Оренбург;

Железнов Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 09.09.2014.

УДК 616.153.915-07:616.12-008.331.1:615.838.1/.847

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ, ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТРАНСЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИМПУЛЬСНОЙ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ И ХЛОРИДНЫХ НАТРИЕВЫХ ВАНН

Маркова Е.Н., Николаев Ю.А., Кошелева А.П., Поляков В.Я., Геворгян М.М., Бахтина И.А., Астраханцева Э.Л.

ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» Сибирского отделения РАМН, Новосибирск, e-mail: magnitoterapevt@yandex.ru, nicol@soramn.ru, vpolyakov15@mail.ru

Проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение за 60 больными с диагнозом АГ 1–2 стадии, 1–2 степени. Показано, что больным АГ с целью немедикаментозной коррекции дислипидемий обосновано курсовое назначение трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн. При наличии дислипидемии у больных АГ с наличием гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности в качестве немедикаментозной терапии целесообразно применение сеансов трансцеребральной импульсной электротерапии. Для коррекции дислипидемии у больных АГ, сопровождающейся гипертриглицеридемией, целесообразно курсовое применение трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн. Как изолированное, так и сочетанное применение трансцеребральной импульсной электротерапии с хлоридными натриевыми ваннами у больных АГ наиболее эффективно при наличии сниженных показателей психологического компонента качества жизни, а изолированное применение сеансов электросна – в случаях сочетанного болевого синдрома. Изучили взаимосвязь между клинико-функциональными, липидными показателями и качеством жизни у больных АГ при применении трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн. В группе сочетанного применения трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн степень сопряжения изучаемых показателей имела более высокое значение по сравнению с изолированным применением сеансов электросна.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, электросон, хлоридные натриевые ванны, вегетативная нервная система, липидные показатели, качество жизни

CLINICO-FUNCTIONAL, LIPID PARAMETERS AND QUALITY OF LIFE RELATIONSHIP IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION APPLYING TRANSCEREBRAL ELECTROTHERAPY AND SODIUM CHLORIDE BATH

Markova E.N., Nikolaev Y.A., Kosheleva A.P., Polyakov V.Y., Gevorgyan M.M., Bakhtina I.A., Astrakhantseva E.L.

Research Center of Clinical and Experimental Medicine SB RAMS, Novosibirsk, e-mail: magnitoterapevt@yandex.ru, nicol@soramn.ru, vpolyakov15@mail.ru

The examination, treatment, and dynamic monitoring of the 60 patients with a diagnosis of hypertension stage 1–2, 1–2 degrees. It is shown that in hypertensive patients with the aim of non-pharmacological correct dyslipidemia justified direction finding appointment transcerebrally pulse electrotherapy and sodium chloride baths. In the presence of dyslipidemia in hypertensive patients with hypercholesterolemia of low density lipoprotein as a non-pharmacological treatment is advisable to use sessions transcerebrally pulse electrotherapy. For correction of dyslipidemia in patients with hypertension accompanied by hypertriglyceridemia, expedient course application transcerebrally pulse electrotherapy and sodium chloride baths. As an isolated and combined use transcerebrally pulse electrotherapy and sodium chloride baths in patients with hypertension is most effective in the presence of reduced performance psychological component of quality of life, and the use of isolated session's electrodream in cases of combined pain. Examined the relationship between clinical and functional lipid levels and quality of life in patients with hypertension when used transcerebrally pulse electrotherapy and sodium chloride baths. Under combined application transcerebrally pulse electrotherapy and sodium chloride baths degree of conjugation of the studied parameters were higher in comparison with the use of isolated sessions electrodream.

Keywords: hypertension, electrodream, sodium chloride baths, autonomic nervous system, lipid parameters, quality of life

Артериальная гипертензия (АГ) остаётся на сегодняшний день одной из наиболее распространённых причин высокой заболеваемости, временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности населения развитых стран [11]. Однако, несмотря на имеющийся широкий спектр медикаментозных препаратов, эффективность её терапии остается недостаточной [1]. Из немедикаментозных способов лечения АГ широкое применение нашла физиотерапия [9]. Одним из подходов является использование технологий комбинированных физиотерапевтических методов лечения [10, 9], в частности электросна и бальнеотерапии (хлоридные натриевые ванны) [12]. Однако остаются окончательно неясными патогенетические механизмы действия данных видов терапии. Известно, что лечебный эффект электросна заключается в изменении функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) [2]. В результате

улучшается вегетативное обеспечение, связанное со снижением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) с формированием седативного, гемодинамического (снижение периферического сопротивления) и, как следствие, гипотензивного эффекта [9]. Соляные ванны также влияют на центральную нервную систему и приводят к преобладанию парасимпатической активности ВНС и усилению процессов торможения ЦНС [3]. Известно, что нарушение липидного обмена является фактором риска развития АГ. В патогенезе дислипидемии одну из ведущих ролей играет нарушение функционального состояния ЦНС, регулирующей нейроэндокринные функции организма [5]. Ранее экспериментально было показано, что трансцеребральное воздействие импульсным током [2], а также искусственные хлоридные натриевые ванны (ХНВ) являются одним из немедикаментозных способов коррекции дислипидемий [3]. Одним из ключевых понятий в современной медицине, позволяющих дать интегральную оценку физиологических, психологических, эмоциональных и социальных проблем больного человека, является качество жизни (КЖ) [13, 14].

На сегодняшний день остаётся неизученным наличие взаимосвязи между клинико-функциональными, биохимическими показателями, качеством жизни у больных АГ при применении трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между клинико-функциональными, липидными показателями и качеством жизни у больных АГ при применении трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн.

Материал и методы исследования

На базе клиники ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН г. Новосибирска было проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение 60 больных с диагнозом АГ 1–2 стадии, 1–2 степени по критериям ВНОК (2010) [10]. Среди больных было 35 женщин и 25 мужчин. Все включенные в обследование дали информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Учитывая результаты работ [8] о влиянии возраста людей на состояние вегетативной нервной системы (ВНС), в исследование были включены пациенты только возрастной группы от 40 до 50 лет. Средний возраст пациентов составил 46,8 ± 5,2 года, средний стаж заболевания – 6,5 ± 3,5 года. Средние показатели трехкратного измерения АД до начала курса лечения составляли: систолическое АД (САД) – 154,7 ± 15,8 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – 93,3 ± 8,8 мм рт.ст. Критерии исключения из выборки: наличие АГ 3 степени; злокачественное течение гипертонии; нарушение мозгового кровообращения независимо от сроков транзиторной ишемической атаки и инсульта; сердечная недостаточность 2–3 ст.; арахноидит в анамнезе; эпилепсия; тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек; язвенная болезнь в стадии обострения. Методом случайной выборки все пациенты были рандомизированы на две группы по 30 человек, сопоставимые по возрасту, клинико-функциональным характеристикам и получавшие одинаковую медикаментозную антигипертензивную терапию (В-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сартаны, диуретики). Дополнительно пациенты первой группы получали процедуры электросонтерапии. Для сеансов электросна использовали аппарат «ЭС–10–5» (производство Малоярославского приборного завода, Россия). Пациенты 2-й группы на фоне антигипертензивной терапии получали сеансы электросонтерапии и ХНВ. Исследование и расчет вариабельности сердечного ритма (ВРС) производился на аппарате «ВНС – микро» («Нейрософт», Россия). Определялись спектральные плотности мощности (мс 2) по диапазонам очень низких (VLF), низких (LF) и высоких частот (HF), общая мощность спектра (TP), рассчитывались значения HF- и LF-компонентов мощности в нормализованных единицах (соответственно Hfnu, Lfnu), индекс централизации (ИЦ = VLF/(HF + LF) [7]. Проводили исследование липидного спектра крови, которое включало определение уровня общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), с расчетом индекса атерогенности (АИ). За критерии нарушения липидного профиля использовались рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, составленные с учетом Европейских рекомендаций III пересмотра, 2003 г. [4,15].

К гиперхолестеринемии (ГХС) относили значения общего холестерина ≥ 5,0 ммоль/л, повышенным уровнем ХС ЛПНП считали ≥ 3,0 ммоль/л. Сниженным уровнем ХС ЛПВП считали значения ХС ЛПВП ≤ 1,0 ммоль/л у мужчин и ≤ 1,2 ммоль/л у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ ≥ 1,7 ммоль/л. КЖ больных оценивали с помощью опросника Medical Outcomes Survey SF-36. Определяли отношение пациентов к своему здоровью, а также показатели, характеризующие физическую (PF – физическая работоспособность, RP – физическое состояние, BP – боль, GH – общее здоровье) и психологическую (VT – энергичность, SF – социальная роль, RE – эмоциональное состояние, MH – психическое здоровье) составляющие КЖ в баллах. Все указанные исследования проводили до и после курса лечения.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием лицензионного пакета статистических программ Statistica v. 10.0 и блока статистического анализа программы Microsoft Office Excel (2007). Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего (M ± m). Для сравнительного анализа различий между группами применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с последующим использованием для множественных сравнений q-критерия Ньюмена – Кейлса, а для анализа

различий между повторными наблюдениями – парный критерий Стьюдента. Анализ эффективности гипотензивной терапии был проведен с использованием z-критерия. Использовались методы корреляционного анализа (Pearson, Spearman). Выявленные различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного курсового лечения у пациентов, получавших дополнительно к медикаментозной антигипертензивной терапии сеансы трансцеребральной импульсной электротерапии (1-я группа), целевой уровень АД был достигнут у 83,3 % больных. При этом систолическое артериальное давление (САД) снизилось со 157,6 ± 13,2 мм рт.ст. до 122,6 ± 9,1 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), диастолическое артериальное давление (ДАД) – с 94,3 ± 8,9 мм рт. ст. до 80,8 ± 6,1 мм рт.ст. ($p < 0,0001$). У пациентов, получавших сочетанное немедикаментозное лечение, состоявшее из сеансов электросна и соляных ванн (2-я группа), было выявлено снижение показателей АД в 93,3 % случаев: САД снизилось со 152,8 ± 17,6 до 122,1 ± 8,4 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД с 94,3 ± 9,2 до 80,3 ± 7,3 мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Сравнительный анализ спектральных показателей ВРС у больных АГ обеих групп до и после лечения показал увеличение показателей как общей мощности спектра кардиоритма (TP), так и каждого из составляющих его компонентов: очень низких частот (VLF), низких частот (LF) и высоких (HF) частот. Анализ величин этих показателей между группами показал отсутствие достоверных отличий спектральных характеристик до проведения терапии. После лечения в 1-й группе имело место повышение показателя %HF и снижение %VLF при отсутствии значимых изменений %LF. Во 2-й группе также выявлено повышение показателя %HF и снижение %VLF сопоставимое с 1-й группой, но в отличие от неё выявлено статистически значимое снижение показателей %LF.

Результаты исследования липидного спектра больных АГ после лечения в обеих группах выявили достоверное снижение концентрации ОХ в сыворотке крови, ТГ, ЛПНП, повышение ЛПВП, снижение АИ. Сравнительный анализ изменений показателей липидного спектра между группами по окончании курса терапии установил статистически значимое снижение величины показателя концентрации в сыворотке крови ЛПНП в первой группе и снижение концентрации ТГ во 2-й группе по сравнению с 1-й. Курсовое применение трансцеребральной импульсной электротерапии как изолированное, так и в сочетании с ХНВ у больных АГ показало повышение КЖ, с преимуществом показателей, характеризующих психологический компонент здоровья. При сравнительном анализе межгрупповых различий было выявлено статистически значимое улучшение показателя интенсивности боли в 1 группе, по сравнению со 2-й группой.

На следующем этапе мы провели анализ взаимосвязи клинико-функциональных, липидных показателей и КЖ у больных АГ при применении трансцеребральной импульсной электротерапии и соляных ванн. Было выявлено, что показатели САД и ДАД в обеих группах были взаимосвязаны с длительностью клинических проявлений заболевания ($r = 0,202$ и $r = 0,362$ соответственно), индексом Кетле ($r = 0,699$ и $r = 0,444$ соответственно). Клинические проявления заболевания были взаимосвязаны с состоянием вегетативной нервной системы (ВНС) (табл. 1). Во 2-й группе была выявлена обратная средняя степень взаимосвязи между показателями ДАД и SDNN ($r = –0,563$), между ДАД и RMSSD ($r = –0,398$), которые были выше аналогичных показателей в 1-й группе. Корреляционный анализ показал повышение в 1,4 раза степени взаимосвязи между ДАД и R-R max в группе сочетанного лечения, по сравнению с группой «электросна» ($r = –0,413$ и $r = –0,299$ соответственно). Оценивая степень изменения взаимосвязи показателей ДАД и Hf n.u., определили усиление ее степени в 1,5 раза во 2-й группе, по сравнению с 1-й ($r = –0,504$ и $r = –0,346$ соответственно). Отмечено уменьшение в 1,4 раза степени сопряжения величины показателя САД от ИЦ в группе, где применялось сочетанное лечение, по сравнению с результатом, полученным в группе «электросна» ($r = 0,366$ и $r = 0,516$ соответственно). Установлено уменьшение в 1,6 раза в степени взаимосвязи между САД и %VLF во 2-й группе, по сравнению с 1-й группой ($r = 0,273$ и $r = 0,444$ соответственно), ослабление взаимосвязи между САД и %LF в 1,3 раза и усиление обратной средней связи между САД и %HF в 1,4 раза ($r = –0,432$ и $r = –0,312$ соответственно). Выявлено уменьшение в 2 раза прямой взаимосвязи показателей между ДАД и %VLF во 2-й группе, по сравнению с 1-й ($r = 0,214$ и $r = 0,411$ соответственно), усиление в 1,7 раза обратной взаимосвязи показателей ДАД и %HF ($r = –0,533$ и $r = –0,310$), а также снижение взаимосвязи показателей ДАД и %LF в 1,5 раза ($r = 0,207$ и $r = 0,301$ соответственно).

Таблица 1

Сравнительный анализ взаимосвязи клинических данных с показателями кардиоритмографии у больных артериальной гипертензией при применении трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн

Показатель	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)	
	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны
SDNN (мс²)	–	–	–0,281	–0,563
RMSSD (мс²)	–	–	–0,213	–0,398
R-R max (мс²)	–0,527	–0,578	–0,299	–0,413
Lf n.u. (%)	0,230	0,301	0,247	0,311
Hf n.u. %	–0,210	–0,233	–0,346	–0,504
HF (мс²)	–	–	–	–
ИЦ (усл.ед)	0,516	0,366	0,320	0,385
%VLF (мс²)	0,444	0,273	0,411	0,214
%HF (мс²)	–0,312	–0,432	–0,310	–0,533
%LF (мс²)	0,340	0,260	0,301	0,207

Далее нами был проведён сравнительный анализ степени сопряжения величин показателей липидов с показателями кардиоритмографии (табл. 2). Во 2-й группе по сравнению с 1-й в 1,5 раза уменьшилась сила прямой связи между концентрацией в сыворотке крови ОХ и ИЦ ($r = 0,207$ и $r = 0,308$ соответственно), в 1,7 раза снизилась прямая взаимосвязь между ОХ и %VLF ($r = 0,309$ и $r = 0,357$ соответственно), в 2 раза уменьшилась прямая связь между ТГ и %VLF ($r = 0,236$ и $r = 0,463$ соответственно), в 1,9 раза увеличилась обратная связь между ТГ и %HF ($r = –0,401$ и $r = –0,208$ соответственно), снизилась в 1,6 раза сила прямой взаимосвязи между АИ и %VLF ($r = 0,241$ и $r = 0,376$ соответственно), усилилась в 1,8 раза обратная взаимосвязь между АИ и %HF ($r = –0,401$ и $r = –0,217$ соответственно), в 1,6 раза ослабла сила взаимосвязи между АИ и %LF ($r = 0,253$ и $r = 0,399$ соответственно), а также увеличилась в 2 раза степень связи между АИ и Hfn.u. ($r = 0,411$ и $r = 0,210$ соответственно).

Таблица 2

Сравнительный анализ взаимосвязи липидного обмена с показателями кардиоритмографии и у больных артериальной гипертензией при применении трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн

Показатель	Общий холестерин		Триглицериды		Холестерин липопротеинов высокой плотности		Холестерин липопротеинов низкой плотности		Атерогенный индекс	
	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны
ИЦ	0,308	0,207	–	–	–0,221	–0,272	0,274	0,463	0,220	0,264
%VLF	0,357	0,309	0,463	0,236	–0,254	–0,274	0,331	0,414	0,376	0,241
% HF	–0,377	–0,421	–0,208	–0,401	–	–	–0,426	–0,230	–0,217	–0,401
%LF							0,321	0,404	0,399	0,253
Lf n.u.							0,236	0,315	0,241	0,233
Hf n.u.							–0,360	–0,207	–0,210	–0,411

Анализ взаимосвязи показателей состояния ВНС и КЖ у больных АГ (табл. 3) в группе сочетанного лечения, по сравнению с группой «электросна» выявил: усиление в 1,6 раза взаимосвязи R-R max и RE; появление прямой связи между TP и RE;

появление прямой связи между SDNN и RE; между SDNN и MH ($r = 0,207$); и взаимосвязи между HF и RE ($r = 0,254$), исчезновение обратной связи между ИЦ и PF, между ИЦ и RE; между Lf n.u. и PF, Lf n.u. и RP , Lf n.u. и VT, Lf n.u. и RE, Lf n.u. и MH; появление связи между Hf n.u. и PF ($r = 0,276$), и Hf n.u. и GH ($r = 0,264$).

Во второй группе пациентов, в отличие от первой, установлено исчезновение обратной связи между %LF и BP; усиление в 1,5 раза прямой взаимосвязи между %HF и PF ($r = 0,312$ и $r = 0,211$ соответственно), появление прямой связи между %HF и RP и слабой связи между %HF и VT ($r = 0,221$); усиление в 1,5 раза прямой взаимосвязи между %HF и RE, а также между %HF и MH в 1,7 раза.

Таким образом, при применении трансцеребральной импульсной терапии, сочетанной с ХНВ, на фоне базовой медикаментозной, антигипертензивной терапии у больных АГ происходило снижение величин показателей АД, либо достижение их целевых значений, снижение концентрации в сыворотке крови атерогенных фракций липидов и улучшение показателей КЖ.

В группе, где пациенты на фоне базовой антигипертензивной терапии получали лишь процедуры электросонтерапии имело место повышение парасимпатической активности ВНС, снижение уровня надсегментарных влияний при отсутствии значимых изменений его симпатической составляющей. А у больных, принимавших сочетанное лечение, было более выраженное повышение парасимпатической составляющей ВНС и снижение уровня надсегментарных влияний, а также достоверное снижение симпатической активности ВНС по сравнению с группой получавших изолированную терапию. Для обеих групп было характерно, по окончании курса терапии статистически значимое снижение концентрации в сыворотке крови ОХ, повышение ЛПВП и снижение АИ. Различия заключались в том, что у пациентов 1-й группы снижение величины показателя концентрации в сыворотке крови холестерина ЛПНП было более значимым, чем во 2-й группе. У них в отличие от 1-й группы было выявлено снижение концентрации ТГ [7]. Как изолированное, так и сочетанное применение трансцеребральной импульсной терапии с ХНВ оказалось эффективным по отношению к показателям КЖ. Такое лечение наиболее эффективно при наличии сниженных показателей психологического компонента КЖ, а в случаях изолированного применения сеансов электросна и при болевом синдроме.

Таблица 3

Взаимосвязь показателей состояния вегетативной нервной системы, качества жизни у больных артериальной гипертензией при применении трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн

Показатель	PF		RP		BP		GH		VT		SF		RE		MH	
	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны	электросон	электросон + ванны
R-R max (мс²)	0,324	0,321	0,354	0,377	–	–	0,311	0,342	0,317	0,327	–	–	0,209	0,338	–	–
TP (мс²)	0,362	0,351	0,310	0,342	–	–	0,324	0,309	0,253	0,285	–	–	–	0,239	–	–
SDNN (мс²)	0,351	0,380	0,311	0,306	–	–	0,331	0,334	0,221	0,286	–	–	–	0,230	–	0,207
RMSSD (мс²)	0,340	0,357	–	0,278	–	–	0,321	0,306	0,357	0,322	–	–	–	–	–	–
HF (мс²)	0,212	0,231	0,281	0,302	–	–	0,305	0,344	0,321	0,342	–	–	–	0,254	–	–
ИЦ	–0,211	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–0,241	–	–	–
Lf n.u, %	–0,276	–	–0,211	–	–	–	–	–	–0,241	–	–	–	–0,232	–	–0,311	–

Более значимая положительная динамика гемодинамических показателей, липидного спектра во второй группе по сравнению с первой, вероятно, связана с кумулятивным действием данных видов лечения на состояние вегетативной нервной системы [6, 12].

При проведении корреляционного анализа было установлено отличие в случае использования изолированного лечение и его сочетания, что проявлялось в степени и направленности взаимосвязи гемодинамических показателей, липидного спектра с состоянием вегетативной нервной системы у больных АГ.

При изолированном применении трансцеребральной импульсной терапии имело место изменение состояния ВНС с преимущественным сдвигом в сторону ее парасимпатического отдела. При сочетании электросна и соляных ванн наряду с повышением активности парасимпатического отдела ВНС имело место снижение его симпатической составляющей, которая была сопряжена с повышенными показателями артериального давления, атерогенными фракциями липидов и сниженным качеством жизни. Изучаемые характеристики в свою очередь имели более сильную взаимосвязь между собой во второй группе по сравнению с первой.

Полученные данные патогенетически обосновывают целесообразность сочетанного применения при АГ электросна и соляных ванн, обладающими синергичным действием.

Заключение

У больных АГ в случае сочетанного применения трансцеребральной импульсной терапии с хлоридными натриевыми ваннами выявлена взаимосвязь гемодинамических показателей, липидного спектра и качества жизни с состоянием вегетативной нервной системы, что проявляется уменьшением в 1,6 раза в степени взаимосвязи между САД и %VLF по сравнению с группой изолированного использования электросна, ослаблением в 1,3 раза взаимосвязи между САД и %LF и усилением в 1,4 раза обратной средней степени связи между САД и %HF, уменьшением в 2 раза прямой взаимосвязи показателей между ДАД и %VLF в группе сочетанного лечения, по сравнению с 1-й, усилением в 1,7 раза обратной взаимосвязи между ДАД и %HF и снижением в 1,5 раза взаимосвязи между ДАД и %LF. Снижение в 1,5 раза прямой связи между ОХ и ИЦ, ОХ и %VLF в 1,7 раза, уменьшение в 2 раза прямой связи между ТГ и %VLF, усиление в 1,9 раза обратной связи между ТГ и %HF, снижение в 1,6 раза силы прямой взаимосвязи между АИ и %VLF, увеличение в 1,8 раза между АИ и %HF, ослабление в 1,6 раза силы взаимосвязи между АИ и %LF и увеличение в 2 раза степени связи между АИ и Hfn.u. Усиление в 1,6 раза взаимосвязи между R-R max и RE, появление прямой связи между TP и RE, SDNN и RE, SDNN и MH, HF и RE, исчезновение обратной связи между ИЦ и PF, ИЦ и RE, Lf n.u. и PF, Lf n.u. и RP , Lf n.u. и VT, Lf n.u. и RE, Lf n.u. и MH, %LF и BP, появление связи между Hf n.u. и PF и Hf n.u. и GH, усиление в 1,5 раза прямой взаимосвязи между %HF и PF, появление прямой связи между %HF и RP, %HF и VT, усиление в 1,5 раза взаимосвязи между %HF и RE, в 1,7 раза между %HF и MH.

Больным АГ с целью немедикаментозной коррекции дислипидемий обосновано курсовое назначение трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн. При наличии дислипидемии у больных АГ с наличием гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности в качестве немедикаментозной терапии целесообразно применение сеансов трансцеребральной импульсной электротерапии. Для коррекции дислипидемии у больных АГ, сопровождающейся гипертриглицеридемией, целесообразно курсовое применение трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн.

Как изолированное, так и сочетанное применение трансцеребральной импульсной электротерапии с хлоридными натриевыми ваннами у больных АГ наиболее эффективно при наличии сниженных показателей психологического компонента качества жизни, а изолированное применения сеансов электросна – в случаях сочетанного болевого синдрома.

Список литературы

1. Блинова В.В., Скворцов Ю.И., Мартынова Е.Ю. Оптимизация диспансерного наблюдения за больными артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // Саратовский науч. мед. журн. – 2010. – № 6 (2). – С. 325–328.

2. Боголюбов В.М. Электрическое поле УВЧ битемпорально и трансцеребральная импульсная электротерапия при ишемической болезни сердца с гиперлипидемией / В.М. Боголюбов, Ю.И. Кривошеев // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2003. – № 2. – С. 7–10.

3. Давыдова О.Б., Тупицина Ю.Ю., Анисимкина А.Н. и др. Лечебное действие хлоридных натриевых ванн // Росс. мед. журнал. – 2002. – № 2. – С. 34–38.

4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации / разр. Комитетом экспертов ВНОК. // Прил. к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2004. – № 2. – 35 с.

5. Леончук А.Л., Меркулова Г.А. Коррекция дислипидемии у больных ишемической болезнью сердца при санаторно-курортном лечении // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2012. – № 4. – С. 8–9.

6. Маркова Е.Н., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М. Влияние сочетанного применения трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн на вариабельность сердечного ритма у больных артериальной гипертензией // Бюллетень СО РАМН. – Т.33 (6). – 2013. – С. 110–116.

7. Маркова Е.Н., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М. Влияние трансцеребральной импульсной электротерапии

и хлоридных натриевых ванн на показатели липидного обмена у больных артериальной гипертензией // Атеросклероз. – 2013. – Т. 9 (1). – С. 36–41.

8. Мультановский Б.Л. Влияние артериальной гипертензии на частотные показатели вариабельности сердечного ритма по данным суточного мониторирования электрокардиограммы / Б.Л. Мультановский, Л.А. Лещинский, Ю.Л. Кузелин // Вестник аритмологии. – 2005. – № 4. – С. 39–44.

9. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия больных гипертонической болезнью // Физиотерапевт. – 2008. – № 6. – С. 33–42.

10. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Секция артериальной гипертонии ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. – М., 2010.

11. Синькова Г.М. Эпидемиология артериальной гипертензии (обзор литературы) // Сибирский мед. журнал. – 2009. – № 8. – С. 5–10.

12. Улащик В.С. Об основных направлениях использования лечебных физических факторов // Физиотерапевт. – 2010. – № 3. – С. 12–22.

13. Шестаков В.П. Научное обоснование оценки контроля качества медико- социальной реабилитации инвалидов: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2008.

14. Brene S., Bjornebekk A., Aberq E. et al. Running is rewarding and anti-depressive // Physiol Behav. – 2007. – № 92. – С. 136–140.

15. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societes and by invited experts) // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1601–1610.

References

1. Blinova V.V., Skvortsov, Yu.I., Martynova E.Yu. Saratovskiy nauchn. med. zhurnal, 2010, no. 6. (2), pp. 325–328.

2. Bogolyubov V.M., Krivosheev Yu. I. Physiotherapiya, balneologiya i reabilitatsiya, 2003, no. 2. pp. 7–10.

3. Davydova O.B., Tupitsina Yu.Yu., Anisimkina A.N. et al. Ross. med. zhurnal, 2002, no 2, pp. 34–38.

4. Diagnostika i korrektsiya lipidnogo obmena dlya profilaktiki i lecheniya ateroskleroza [Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations / discharging RSCS Expert Committee], Kardiovaskularnaya terapiya i profilaktika, 2004, no 2, suppl., 35 p.

5. Leonchuk A.L., Merkulova G.A. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizkultury, 2012, no. 4, pp. 8–9.

6. Markova E.N., Nikolaev Yu. A., Mitrofanov I.M. Bulletin SO RAMN, 2013, no. 6, pp. 110–116.

7. Markova E.N., Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M. Aterosclerosz, 2013, no. 1, pp. 36–41.

8. Multanovskiy B.L., Leshcinskiy L.A., Kuzelin Yu.L. Vestnik aritmologii,. 2005, no. 4. pp. 39–44.

9. Ponomarenko G.N. Phisioterapevt, 2008, no. 6, pp. 33–42.

10. Recommendations Russian (fourth revision). Section hypertension RSCS. Diagnosis and treatment of hypertension. Moscow, 2010.

11. Sinkova G.M., Sibirskii med. zhurnal, 2009, no. 8, pp. 5–10.

12. Ulashchik V.S. Phizioterapevt, 2010, no. 3. pp. 12–22.

13. Shestakov V.P. Scientific substantiation of quality control assessment of medical and social rehabilitation of the disabled, Author. dis. Dr. med. of Sciences, Moscow, 2008.

14. Brene S., Bjornebekk A., Aberq E. et al. Running is rewarding and anti-depressive. Physiol Behav. 2007. 92: pp. 136–140.

15. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societes and by invited experts) / / Eur. Heart J. 2003. Vol. 24. pp. 1601–1610.

Рецензенты:

Гришин О.В., д.м.н., руководитель лаборатории физиологии дыхания, ФГБУ «Институт физиологии и фундаментальной медицины» СО РАМН, г. Новосибирск;

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, врио директора ФГБУ «Институт биохимии» СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 04.09.2014.

УДК 616-002.77

ЭНЗИМЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ЭРИТРОЦИТАХ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ОСТЕОАРТРОЗА НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Мартемьянов В.Ф., Бедина С.А., Стажаров М.Ю., Мозговая Е.Э., Зборовская И.А., Галаева О.Ю.

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

В лизатах эритроцитов 55 больных ревматоидным артритом (РА) с длительностью болезни не более 1 года и 57 больных остеоартрозом (ОА) с длительностью болезни до 2 лет определены активности аденозиндезаминазы (АДА), АМФ-дезаминазы (АМФДА), адениндезаминазы (АД), 5´-нуклеотидазы (5´-НТ). Проведенные исследования показали, что у больных РА, по сравнению со здоровыми, в лизатах эритроцитов выше активность всех ферментов; у больных ОА в лизатах эритроцитов выше активность АДА, АМФДА, АД. Выявлены определенные зависимости активности ферментов в эритроцитах в зависимости от степени активности процесса у больных РА и от синовита у больных ОА. Сравнительные исследования показали, что у больных ОА, по сравнению с больными РА, в эритроцитах ниже активность всех ферментов. Подобные энзимные различия в комплексе с клинико-инструментальными данными, учетом выхода активности ферментов за референтные пределы здоровых лиц, максимальных и минимальных величин активности ферментов способствуют дифференциации изученных нозологий на ранних стадиях болезни.

Ключевые слова: аденозиндезаминаза, АМФ-дезаминаза, адениндезаминаза, 5´-нуклеотидаза, пуриновый метаболизм, лизаты эритроцитов, ранний ревматоидный артрит, ранний остеоартроз

ENZYMES OF PURINE METABOLISM IN ERYTHROCYTES DURING DIFFERENTIATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS IN THE EARLY STAGES OF THE DISEASE

Martemyanov V.F., Bedina S.A., Stazharov M.Y., Mozgovaya E.E., Zborovskaya I.A., Galaeva O.Y.

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

In lysates of red blood cells of 55 patients with rheumatoid arthritis (RA) with disease duration less than 1 year and 57 patients with osteoarthritis (OA) with the duration of the disease up to 2 years to determine the activity of adenosine deaminase (ADA), AMP deaminase (AMFDA) adenindezaminazy (AD), 5 ‘-nucleotidase (5’-NT). Studies have shown that in patients with RA compared with healthy, in lysates of erythrocytes above the activity of all enzymes; OA patients in lysates of erythrocytes above activity ADSs AMFDA, BP. Reveals some dependence of enzyme activity in red blood cells, depending on the degree-or process activity in patients with RA and of synovitis in patients with OA. Comparative studies have shown that in patients with OA, compared to patients with RA, in red blood cells below the activity of all enzymes. Similar differences in the enzyme complex with clinical and instrumental data, taking into account the yield of enzyme activity in the reference limits of healthy individuals, the maximum and E is minimal quantities of enzyme activity, promote differentiation studied nosology in the early stages of the disease.

Keywords: adenozindezaminaza, CORP-dezaminaza, adenindezaminaza, 5-nucleotidase´, purine metabolism, red blood cell lizaty, early rheumatoid arthritis, osteoarthritis

Проблема дифференциации ревматоидного артрита (РА) и остеоартроза (ОА) на ранних стадиях заболеваний является весьма актуальной. Сложность решения проблемы объясняется сходными клиническими проявлениями заболеваний и малой значимостью общепринятых параклинических показателей на этих стадиях. Поэтому поиск новых параклинических показателей, способствующих дифференциации ОА и РА на ранних стадиях заболеваний, является актуальной задачей в ревматологии. Исходя их этого, мы считаем исследования активности ферментов, являющихся чувствительными индикаторами воспалительных и метаболических процессов, перспективным направлением в решении этой задачи. В нашей работе мы провели исследование активности некоторых ферментов пуринового метаболизма (ПМ): аденозиндезаминазы (АДА), АМФ-дезаминазы (АМФДА), адениндезаминазы (АД), 5´-нуклеотидазы (5´-НТ) в лизатах эритроцитов больных на ранних стадиях заболеваний и оценили возможность использования этих показателей в дифференциации РА и ОА.

Цель исследования – изучить активность АДА, АМФДА, АД и 5´-НТ в лизатах эритроцитов больных РА с длительностью болезни до 1 года и больных ОА с длительностью болезни до 2 лет в зависимости от клинических особенностей заболеваний

и выявить энзимные различия крови, способствующие дифференциации РА и ОА на ранних стадиях заболеваний.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 112 больных, из которых 55 больных РА с длительностью болезни до 1 года и 57 больных ОА с длительностью болезни до 2 лет. В дальнейшем группа больных РА будет именоваться как больные с ранним ревматоидным артритом (РРА), а больные ОА – как больные с ранним ОА (РОА), а больные ОА – как больные с ранним ОА (РОА). Контингент больных РРА был представлен 40 (72,7%) женщинами и 15 (27,3%) мужчинами. Средний возраст больных (M ± m) – 48,1 ± 0,4 года, длительность болезни – 5,4 ± 0,4 месяца. Диагностика РРА проводилась на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR), исходя из 10-балльной системы, где для постановки диагноза требуется не менее 6 баллов [3, 6]. Главными критериями включения больных в исследование были: информированное согласие, возраст 19–65 лет, наличие не менее 6 баллов по критериям, предложенным ACR/EULAR [3], длительность болезни не менее 12 месяцев, не менее чем I стадия поражения суставов по Штейнброккеру [1]. В исследование не входили больные с сопутствующими внутренними болезнями, недифференцированным артритом, злокачественными новообразованиями, лица, злоупотребляющие алкоголем. Активность ревматоидного процесса оценивалась по индексу DAS-28, рекомендованному EULAR и Ассоциацией ревматологов России [4]. I степень активности процесса определялась у 12 (21,8%) больных, II степень – у 25 (45,5%) и III степень – у 18 (32,7%) больных. I стадия поражения суставов установлена у 36 (65,5%) больных, II стадия – у 19 (34,5%). Системные поражения выявлены у 6 (10,9%) больных, полиартрит – у 43 (78,2%) больных.

Контингент больных РОА был представлен 57 больными, из которых 41 (71,9%) женщина и 16 (28,1%) мужчин. Диагностика ОА проводилась на основании диагностических критериев ACR [7]. Средний возраст больных – 46,3 ± 0,5 лет, длительность болезни по амнестическим данным – 10,9 ± 0,6 месяцев. В исследование включались больные в возрасте 35–65 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний внутренних органов. I стадия поражения суставов по Келлегрену – Лоуренсу [5] определялась у 45 (78,9%) больных, II стадия – у 12 (21,1%). Явления синовита клинически были выражены у 35 (61,4%) больных. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей.

Выделение эритроцитов из венозной крови проводилось по методике Boyum (1980) с использованием лимфосепа в градиенте плотности 1,075–1077 г/л [8]. Определение активности АДА, АМФДА, АД проводилось спектрофотометрически по оригинальным методикам по количеству аммиака (азота), высвобождающегося в ходе катализируемых реакций, а активность 5´-НТ – по количеству неорганического фосфора [2]. Активность энзимов в эритроцитах – в нмоль/мин/мл, содержащей 1×10^9 клеток.

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ «Statistica 6.0». При сравнении независимых групп использовались параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна – Уитни, Вальда – Вольфовица) методы, зависимых групп – критерии Стьюдента и Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Статистически значимых различий энзимной активности в лизатах эритроцитов здоровых людей в зависимости от пола и возраста выявлено не было, и поэтому исследования у больных РОА и РРА проводились без учета этих факторов.

У больных РРА (всей группы), по сравнению со здоровыми, в лизатах эритроцитов (табл. 1) выше активность всех ферментов (все $p < 0,001$). Учитывая возможное влияние активности процесса на ферментные показатели крови, нами были проведены исследования активности ферментов у больных РРА с различной степенью активности процесса. По сравнению со здоровыми, у больных РРА с I степенью активности процесса в лизатах эритроцитов выше активность АДА, АМФДА (все $p < 0,001$), 5´-НТ ($p < 0,01$), ниже АД ($p < 0,001$); у больных РРА с II степенью в эритроцитах выше активность АМФДА, ($p < 0,001$); у больных РРА с III степенью в эритроцитах выше активность АД, АМФДА, 5´-НТ и ниже активность АДА (все $p < 0,001$).

Анализ показал, что чем выше степень активности у больных РРА, тем в эритроцитах выше активность АМФДА, 5´-НТ и АД, ниже – АДА. Между всеми степенями активности процесса выявлены статистически значимые энзимные различия. Наличие системности поражений, ревматоидного фактора, тяжелой стадии поражения суставов обуславливают в эритроцитах более низкую активность АДА и более высокую – АМФДА, 5´-НТ и АД.

У больных РОА (всей группы), по сравнению со здоровыми, в эритроцитах выше активность АДА ($p = 0,004$), АМФДА ($p = 0,038$), АД ($p = 0,037$). По сравнению со здоровыми, у больных РОА с синовитом в эритроцитах выше активность всех ферментов: АДА ($p<0,001$), АМФДА ($p = 0,005$), АД ($p < 0,001$), 5´-НТ ($p = 0,048$); у больных РОА без синовита активность всех ферментов не имеет статистически значимых различий ($p > 0,05$). Сравнительный анализ показал, что у больных РОА (всей группы), по сравнению с больными РРА (всей группы), в эритроцитах ниже активность всех ферментов ($p < 0,001$). Но, учитывая существенное влияние на ферментные показатели при РРА активности процесса, а при РОА – наличие синовита, мы провели срав-

нительные исследования с учетом этих факторов. Так, у больных РОА с синовитом, по сравнению с больными РРА с II степенью, в эритроцитах ниже активность всех ферментов ($p < 0,001$). У больных РОА с синовитом, по сравнению с больными РРА (всей группы), в эритроцитах – ниже активность всех ферментов АДА (все $p < 0,001$).

Таблица 1

Активность ферментов в лизатах эритроцитов больных РРА и РОА

Контингент	Кол-во больных	Стат. показатели	АДА	АМФДА	АД	5´-НТ
Больные РРА (вся группа)	55	M G m Мин-Макс	42,5 9,65 1,30 26,8–58,3	39,0 8,12 1,09 27,5–55,9	19,0 6,18 0,83 8,8–23,7	48,5 5,42 0,73 38,0–60,0
РРА – I степень активности	12	M G m	54,3 2,98 0,86	29,9 1,53 0,44	9,53 0,49 0,14	43,2 3,19 0,92
РРА – II степень активности	25	M G m	45,3 4,12 0,82	36,0 2,33 0,47	18,7 1,72 0,34	47,2 3,72 0,74
РРА – III степень активности	18	M G m	30,6 2,35 0,55	49,1 4,59 1,08	25,9 1,72 0,41	53,7 4,06 0,96
Больные РОА (вся группа)	57	M G m Мин-Макс	37,3 1,53 0,20 34,5–41,3	23,6 1,14 0,15 21,5–26,0	13,6 1,03 0,14 11,5–15,7	40,5 1,96 0,26 37,0–45,0
Больные РОА с синовитом	35	M G m	37,9 1,66 0,28	24,1 1,19 0,20	14,2 0,77 0,13	41,2 1,88 0,32
Больные РОА без синовита	22	M G m	36,5 0,71 0,15	23,0 0,67 0,14	12,7 0,70 0,15	39,4 1,56 0,33
Здоровые	30	M G m M + 2G	35,9 2,75 0,50 38,4–41,4	22,5 2,92 0,53 16,7–28,3	12,9 1,20 0,22 10,5–15,3	39,6 3,94 0,72 31,7–47,5

Таким образом, проведенные исследования выявили достаточно много энзимных различий между больными РРА и РОА с учетом и без учета клинических особенностей заболеваний. Однако среднестатистические величины дают лишь общее представление об изменениях активности ферментов – на основании их трудно дифференцировать заболевания у конкретного больного. Проблему несколько облегчает ориентировка на показатели активности, выходящие за референтные величины ($M \pm 2G$) здоровых людей. Так, у больных РРА в эритроцитах за верхние референтные пределы (условную норму) выходят показатели активности АДА (в 61,8 %), АМФДА (в 94,5 %), АД (в 78,2 %), 5´-НТ (в 61,8 %) случаев, за нижние границы выходят показатели активности АДА (в 18,2 %), АД (в 21,8 %) случаев. У больных РОА в эритроцитах за верхние границы выходят только показатели активности АД (в 5,3 % случаев), а за нижние не выходит ни один показатель. Дифференциально-диагностический комплекс энзимных различий нозологий существенно может дополнить учет максимальных и минимальных величин активности ферментов, полученных нами в результате исследований (табл. 2).

Результаты проведенных исследований показали, что на ранних стадиях РА и ОА, помимо общих клинических проявлений, особенно при нетипичном развитии заболеваний, имеется и много общего в изменениях активности ферментов пуринового метаболизма. Как при РРА, так и при РОА активность изученных ферментов в большинстве случаев меняется в одном направлении – в сторону повышения. При РРА изменения активности в количественном аспекте выраженнее, чем при РОА. Объяснить подобную ситуацию можно патогенетическими особенностями рассматриваемых заболеваний: если при РА в патогенезе принимают участие иммунные, воспалительные и, в меньшей степени, дегенеративные процессы, то при ОА патогенетические механизмы включают в себя метаболические нарушения в первую очередь, во-вторую – воспалительные процессы и, возможно, иммунные нарушения (выраженность которых значительно меньше, чем при РА). Учитывая, что ферменты весьма чувствительный индикатор метаболических процессов, можно понять причины более выраженных энзимных изменений при РА по сравнению с ОА. Выявленные энзимные различия можно использовать в дифференциации РРА и РОА только в случаях исключения иных ревматических заболеваний суставов. Таким образом, анализируя результаты исследований, учитывая выход показателей активности за референтные пределы здоровых людей, максимальные и минимальные величины, за диагноз РРА будут свидетельствовать: в лизатах эритроцитов – выход за верхние границы нормы активности АДА и/или АМФДА, 5´-НТ, за нижние границы – активности АДА, АД и/или активность АДА выше 41,3 нмоль/мин/мл, АМФДА – выше 26,0, АД – выше 15,7, 5´-НТ – выше 45 нмоль/мин/мл.

Таблица 2

Выход за референтные пределы (в %) активности энзимов больных РРА и РОА, минимальные и максимальные величины активности энзимов

Контингент	Энзимы	Выход за верхние границы, M + 2G (%)	Выход за нижние границы, M – 2G (%)	Минимальные величины активности энзимов, нмоль/мин/мл	Максимальные величины активности энзимов, нмоль/мин/мл
Больные РРА (55)	АДА	61,8	18,2	26,8	58,3
	АМФДА	94,5	–	27,5	55,9
	АД	78,2	21,8	8,8	23,7
	5´-НТ	81,8	–	38,0	60,0
Больные РОА (57)	АДА	–	–	34,5	41,3
	АМФДА	–	–	21,5	26,0
	АД	5,3	–	11,5	15,7
	5´-НТ	–	–	37,0	45,0

За диагноз РОА будут свидетельствовать следующие данные. В лизатах эритроцитов – показатели активности АДА, АМФДА, 5´-НТ в пределах нормы, выход за верхние границы активности АД и/или активность АМФДА менее 27,5 нмоль/мин/мл, 5´-НТ ниже 38 нмоль/мин/мл.

Для дифференциации РРА и РОА необязателен весь комплекс изменений энзимной активности, характерный для того или иного заболевания – достаточно 2-3 показателей в комплексе с клинико-инструментальными данными. Но все-таки чем больше выявленных энзимных различий, свойственных РРА и РОА, тем выше степень достоверности диагноза заболевания.

Выводы

1. У больных с ранним остеоартрозом, по сравнению с больными ранним ревматоидным артритом, в лизатах эритроцитов ниже активность АДА, АМФДА, 5´-НТ и АД.

2. При дифференциации РРА и РОА целесообразно ориентироваться на величины активности ферментов, выходящих за референтные пределы здоровых лиц, и на максимальные и минимальные величины активности ферментов, полученных нами у больных в процессе исследований.

Список литературы

1. Болезни суставов: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Спец.Лит, 2008. – С. 394–397.

2. Девятаева Н.М. Клинико-диагностическое значение исследование активности 5´-нуклеотидазы, АМФ-дезаминазы, адениндезаминазы, аденозиндезаминазы в лизатах лимфоцитов, эритроцитов и плазме крови больных системной красной волчанкой: дис. … канд. мед. наук. – Волгоград, 2005. – 226 с.

3. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С. 10–15.

4. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 177–178.

5. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 79–85.

6. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Naden R.L., Felson D.T., Aggarwal R., et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – № 69. – P. 1580–1588.

7. Altman R., Alarson G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P. 505–514.

8. Boyum A. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1968. – Vol. 21. – Suppl. 97 (Paper IV) – P. 77–89.

References

1. Bolezni sustavov: Rukovodstvo dlya vrachey / Pod red. Mazurova V.I. – SpB.: Spets. Lit, 2008, pp. 394–397.

2. Devyataeva N.M. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovanie aktivnosti 5’-nucleotidazy, AMF-dezaminazy, adenozindezaminazy, adenindezamindy v lizatah limfocitov, jeritrocitov i plazme krovi bol’nyh sistemnoj krasnoy volchankoy: dis.…kand. med. nauk. Volgograd, 2005. 226 p.

3. Karateev D.E., Olyunin Yu.A., Luchikhina E.L. Novye klassifikatsionnye kriterii revmatoidnogo artrita ACR/EULAR 2010 – shag vpered k ranney diagnostike // Nauahno-prakticheskaya revmatologiya. 2011, no 1. pp. 10–15.

4. Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii / Pod red. Akad. RAMN E.L. Nasonova. 2-e izd., ispr. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2011. pp. 177–178.

5. Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii / Pod red. Akad. RAMN E.L. Nasonova, V.A. nasonovoy. M.: GEOTAR-Media, 2010. pp. 79–85.

6. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Naden R.L., Felson D.T., Aggarwal R., et al. *Ann. Rheum. Dis,*2010, no. 69, pp. 1580–1588.

7. Altman R., Alarson G., Appelrouth D. et al. *Arthritis Rheum*, 1991, Vol. 34, pp. 505–514.

8. Boyum A. *Scand. J. Clin. Lab. Invest,* 1968, Vol. 21, Suppl. 97 (Paper IV), pp. 77–89.

Рецензенты:

Александров А.В., д.м.н., зав. лабораторией функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии, ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г. Волгоград;

Заводовский Б.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 04.09.2014.

УДК 616.411-001.4-021.341:[616.13:611.018.74]-07(045)

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОТКРЫТЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖИВОТА С РАЗЛИЧНЫМИ РАНЕНИЯМИ СЕЛЕЗЕНКИ

Масляков В.В., Куликов С.А., Полковов С.В.

НОУ ВПО «Саратовский медицинский институт «РЕАВИЗ», Саратов, e-mail: maslyakov@inbox.ru

Проведено изучение течения ближайшего послеоперационного периода у 114 пострадавших, при этом огнестрельные и осколочные ранения отмечены у 86 (75,4%) больных, во всех наблюдениях зарегистрированы сочетанные и множественные повреждения, при этом большинство повреждений было связано с травмами ребер, трубчатых костей, черепно-мозговыми травмами, ранениями легкого и тонкого кишечника. Колото-резаные ранения отмечены у 28 (24,5%) больных, изолированные повреждения отмечены в 15 (53,5%) случаях наблюдения, сочетанные и множественные в 13 (46,4%) случаях. В результате исследования установлено, что у пациентов с огнестрельными ранениями живота, сопровождающимися ранением селезенки, ближайший послеоперационный период протекает тяжело, сопровождается большим количеством осложнений – 25,6% и высокой летальностью – 32,5%. С колото-резаными ранениями живота, сопровождающимися ранением селезенки, в ближайшем послеоперационном периоде осложнения развиваются в 50%, а летальность на уровне 21,4%.

Ключевые слова: открытые травмы селезенки, летальность, течение послеоперационного периода

DIRECT RESULTS OF TREATMENT OF OPEN INJURIES OF THE STOMACH WITH VARIOUS WOUNDS OF THE SPLEEN

Maslyakov V.V., Kulikov S.A., Polkovov S.V.

Non-state educational institution of higher education «Saratov medical institute «REAVIZ», Saratov, e-mail: maslyakov@inbox.ru

Studying a current of the next postoperative period at 114 victims is carried out, thus gunshot and fragmental wounds are noted at 86 (75,4%) patients, in all supervision the combined and multiple damages thus are registered the majority of damages was connected with injuries of edges, tubular bones, craniocereberal injuries, wounds of a lung and small intestine. Chipped and cut wounds are noted at 28 (24,5%) patients, the isolated damages are noted in 15 (53,5%) supervision, combined and multiple in 13 (46,4%) cases. As a result of research it is established that at patients with gunshot wounds of a stomach, the spleens which are followed by wound, the next postoperative period proceeds hard, is followed by a large number of complications – 25,6% and a high lethality – 32,5%. With chipped and cut wounds of a stomach, the spleens which are followed by wound, in the closest postoperative period of complication develop in 50%, and a lethality at the level of 21,4%.

Keywords: open injuries of a spleen, lethality, current of the postoperative period

Небольшие размеры селезенки и топографо-анатомические особенности расположения ее в глубине левого подреберья служат причинами редкости колото-резаных повреждений этого органа [2]. По имеющимся данным на долю открытых повреждений селезенки приходится всего 2,6% наблюдений от всех травм брюшной полости [1, 3]. Причем в большинстве случаев повреждения селезенки отмечаются при торакоабдоминальных ранах. В настоящее время большинство хирургов при открытых повреждениях селезенки отдают предпочтение спленэктомии. В то же время в литературе описаны осложнения, вызванные спленэктомией, самым тяжелым из которых считается постспленэктомический сепсис [5].

Целью исследования явилось изучение течения ближайшего послеоперационного периода больных, оперированных по поводу открытых повреждений селезенки.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование основано на анализе лечения 114 пострадавших, выполненное на базе 9-й городской больницы г. Грозный (Чеченская Республика). Средний возраст пациентов составил 30 ± 5 лет, преобладали пациенты мужского пола.

Критериями включения в исследование служили:

- наличие ведущего огнестрельного изолированного проникающего ранения живота;
- наличие ведущего огнестрельного сочетанного проникающего ранения живота или торакоабдоминального ранения;
- наличие ведущего колото-резаного изолированного проникающего ранения живота;
- наличие ведущего колото-резаного сочетанного проникающего ранения живота или торакоабдоминального ранения;

Критериями исключения выступали:

- наличие сочетанных повреждений головы и шеи;
- наличие взрывных поражений.

Тяжесть повреждения определяли в момент поступления по шкале «ВПХ-П» [2], у раненых выполнялась ретроспективно, на основании истории болезни.

Оценку тяжести состояния пострадавших в момент поступления по шкале «ВПХ-СП» [2] выполняли ретроспективно, на основании истории болезни.

Спленэктомия выполнялась по общепризнанной методике с перевязкой сосудистой ножки селезенки, аутолиентрансплатация проводилась путем пересадки кусочков селезенки размером 1,5 см^2 в ткань большого сальника.

При выборе лапаротомного доступа руководствовались следующими принципами:

● расположение входного и выходного отверстий раневого канала позволяло предположить проекцию его хода и осуществить приблизительную оценку зоны повреждения;

● клинической картиной на момент осмотра. Например, если наибольшая болезненность определялась в верхнем этаже живота, это обосновывало выполнение соответственно верхнесрединной лапаротомии;

● в неясных случаях, при наличии нескольких ран на передней брюшной стенке, а также тогда, когда имел место разлитой перитонит или массивное внутрибрюшное кровотечение, выполняли срединную лапаротомию. Указанный доступ обладает тем преимуществом, что через него возможно выполнение полноценной ревизии всей брюшной полости, а при необходимости он может быть продлен вверх или вниз.

Полученные в процессе исследований данные были статистически обработаны с вычислением параметрических (по критерию Стьюдента) и непараметрических (Wilcoxon test) критериев достоверности различий значений признаков в сравниваемых совокупностях с использованием компьютерной программы «Statistica 7.0». При определении корреляционной зависимости между двумя переменными значениями признаков использовали коэффициент корреляции (r). Слабая степень взаимосвязи характеризовалась значениями коэффициента корреляции (r) от 0 до ± 0,29, средняя – от 0,3 до 0,69 (от –0,3 до –0,69), сильная – от 0,7 до 1,0 (от –0,7 до –1,0). Коэффициент корреляции, равный нулю, говорил о полном отсутствии связи. Значения коэффициента корреляции (r) от 0 до + 1 свидетельствовали о прямой связи в изменениях признаков, а отрицательные значения коэффициента – об их разнонаправленных изменениях.

Результаты исследования и их обсуждение

Из общего количества пациентов с ранениями живота, сопровождающимися ранением селезенки, огнестрельные и осколочные ранения отмечены у 86 (75,4%) больных, при этом во всех наблюдениях зарегистрированы сочетанные и множественные повреждения, при этом большинство повреждений было связано с травмами ребер, трубчатых костей, черепно-мозговыми травмами, ранениями легкого и тонкого кишечника. Средняя тяжесть повреждений составила 2,96 ± 0,68 баллов, при анализе степени тяжести повреждения получены следующие результаты: средняя степень зарегистрирована у 12 (13,9%) пострадавших; тяжелая – 54 (62,7%); крайне тяжелая – 20 (23,2%). Тяжесть состояния была обусловлена наличием шока, который был зарегистрирован в 76 (88,3%) наблюдениях, при этом шок I степени был отмечен у 23 (26,7%), II степени у 15 (17,4%) больных, III степени у 38 (44,1%) пострадавших. По объему кровопотери пациенты этой группы распределись следующим образом: легкая степень в 39 (43,3%) наблюдениях, средняя 31 (36%) больных, тяжелая у 16 (18,6%) больных. У большинства пациентов этой группы были зарегистрировани повреждения селезенки IV степени – 67 (77,9%), V степени у 12 (13,9%) и разрыв III у 7 (8,1%) больных.

Диагностика повреждений основывалась на данных осмотра, лабораторных исследованиях. При этом достоверные признаки проникающего ранения брюшной полости (эвентрация петель кишечника, сальника, выделение каловых масс) зарегистрированы у 21 (24,4%) пациента, всем этим больным была выполнена лапаротомия без предварительной ПХО раны, в остальных наблюдениях была проведена ПХО раны. Дополнительные методы исследования применялись в 10 (11,6%) пациентов с торакоабдоминальными ранениями, было использовано рентгеновское обследование. Все пострадавшие доставлены родственниками или случайными лицами попутным транспортом. 97% больных этой группы поступили, минуя приемное отделение, непосредственно в операционную. Реанимационно-анестезиологическое пособие начинали непосредственно при поступлении больного и в ходе транспортировки в операционную. В операционной проводили осмотр всей поверхности тела с целью выявления локализации ранений в ходе подготовки к операции.

Диагностику огнестрельных ранений живота проводили на основании осмотра раненых, физикального обследования и, по показаниям, выполняемой диагностической микролапаротомии. Лапароцентез данной группе раненых не выполняли в связи с отсутствием показаний.

Проникающий характер ранения не вызывал сомнения при поступлении у 21 (24,4%) пациента. Эти больные были направлены в операционную для выполнения лапаротомии в экстренном порядке.

При выборе хирургической тактики у пациентов с огнестрельными ранениями селезенки ориентировались на тяжесть повреждения органа, объем кровопотери и тяжесть состояния пациента. Учитывая тот факт, что подавляющее большинство пациентов этой группы было доставлено в тяжелом состоянии, преобладали повреждения селезенки IV степени, имели тяжелую кровопотерю, операцией выбора в данном случае считаем спленэктомию, которая была выполнена в 67 (77,9%) наблюдениях. Спленэктомия с аутолиентрансплантацией была выполнена в 19 (22%) наблюдениях. При ретроспективном анализе установлено, что выполнение органосохраняющих

операций (ОСО) у данной категории пациентов было возможно лишь у 12 (13,9%). Следует отметить, что ОСО не выполнялись вследствие следующих объективных причин:

1. Отсутствие необходимого оборудования.
2. Отсутствие опыта работы на таком хрупком органе, как селезенка.
3. Массовое поступление пациентов.

Тяжесть повреждений закономерно приводила к утяжелению ближайшего послеоперационного периода: так, в ближайшем послеоперационном периоде осложнения развились у 50 (25,6%) пострадавших. Характер и количество осложнений в зависимости от выполненной операции представлены в табл. 1.

Таблица 1

Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с огнестрельными ранениями живота, сопровождающимися травмой селезенки

Название осложнений	Количество осложнений			
	Спленэктомия (n = 67)		Спленэктомия с аутолиентрансплантацией (n = 19)	
	абс. число	%	абс. число	%
Пневмония	12	13,9	1	1,1
Перитонит	5	5,8	–	–
Инфильтрат брюшной полости	4	4,6	–	–
Абсцесс брюшной полости	5	5,8	–	–
Панкреатит	7	8,1	2	2,3
Нагноение послеоперационной раны	8	9,3	–	–
Ранняя спаечная непроходимость	6	6,9	–	–
Всего	47	54,6	3	3,4

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что основным осложнением, зарегистрированным в данной группе пациентов, была пневмония, которая зарегистрирована в 13 (15,1%) наблюдениях. В большинстве наблюдений – 12 развилось в группе пациентов после спленэктомии, в 1 – в группе спленэктомии с аутолиентрансплантацией. В клиническом течении данного осложнения особенностей не было. Панкреатит развился в 9 (6,9%) наблюдениях, из них в 7 случаях после спленэктомии, в 2 наблюдениях после спленэктомии с аутолиентрансплантацией. Следует отметить, что данное осложнение наиболее тяжело протекало в группе пациентов после спленэктомии, где в 4 наблюдениях развился панкреонекроз. Нагноение послеоперационной раны произошло у 8 (9,3%) больных, у всех пациентов после спленэктомии. Гнойник располагался подкожно, был своевременно диагностирован, вскрыт и дренирован. Ранняя спаечная непроходимость развилась в 6 (6,9%) случаях, во всех случаях консервативная терапия эффекта не дала, что потребовало проведения релапаротомии. Перитонит развился у 5 (5,8%) больных. Развитие перитонита обусловлено сопутствующими повреждениями толстой кишки. В 3-х наблюдениях перитонит по распространенности был диффузный, в 2-х – разлитой, во всех случаях перитонит был серозно-гнойный. Во всех наблюдениях данное осложнение потребовало проведение релапаротомии. Абсцесс брюшной полости, выявленный в 5 (5,8%) наблюдениях, располагался в левом поддиафрагмальном пространстве, абсцессы были своевременно диагностированы, вскрыты и дренированы. Инфильтрат брюшной полости выявлен в 4 (4,6%) случаях. Во всех наблюдениях инфильтрат был расположен в левом подреберье, во всех случаях применялась консервативная терапия, включающая антибиотики широкого спектра действия.

В ближайшем послеоперационном периоде умерло 28 (32,5%) больных, причины летальных исходов представлены в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2 видно, что основной причиной, приведшей к летальному исходу у пациентов анализируемой группы, был геморрагический шок – 7 (8,1%). Травматический шок привел к летальному исходу в 4 (4,6%) наблюдениях. Осложнение острого панкреатита – панкреонекроз привел к смерти 4 (4,6%) пациентов. Развитие этого осложнения можно связать с сопутствующим ушибом поджелудочной железы. Не купирующийся перитонит привел к смерти 2 (2,3%) пациентов. Еще в 2 (3,5%) случаях причиной смерти стала пневмония. В 1 (1,1%) наблюдении причиной смерти стала полиорганная недостаточность.

Таблица 2

Причины летальных исходов в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с огнестрельными ранениями живота, сопровождающимися травмой селезенки

Причины смерти	Количество летальных исходов			
	Спленэктомия (n = 67)		Спленэктомия с аутолиентрансплантацией (n = 19)	
	абс. число	%	абс. число	%
Травматический шок	4	4,6	–	–
Геморрагический шок	6	6,9	1	1,1
Пневмония	2	2,9	–	–
Перитонит	2	2,9	–	–
Панкреонекроз	4	4,6	–	–
Полиорганная недостаточность	1	1,1	–	–
Всего	19	22	1	1,1

Таким образом, полученные результаты показывают, что у пациентов с огнестрельными ранениями живота, сопровождающимися ранением селезенки, ближайший послеоперационный период протекает тяжело, сопровождается большим количеством осложнений – 25,6 % и высокой летальностью – 32,5 %.

Из общего количества пациентов с ранениями живота, сопровождающимися ранением селезенки, колото-резаные ранения отмечены у 28 (24,5 %) больных. При этом изолированные повреждения отмечены в 15 (53,5 %) случаях наблюдения, сочетанные и множественные в 13 (46,4 %) случаях. Средняя тяжесть повреждений составила 1,86 ± 0,68 баллов, при анализе степени тяжести повреждения получены следующие результаты: средняя степень зарегистрирована у 3 (10,7 %) пострадавших; тяжелая – 17 (60,7 %); крайне тяжелая – 8 (28,5 %). Тяжесть состояния была обусловлена наличием шока, который был зарегистрирован в 15 (53,5 %) наблюдениях, при этом шок I степени был отмечен у 8 (28,5 %), II степени у 2 (7,1 %) больных, III степени у 5 (17,8 %) пострадавших. По объему кровопотери пациенты этой группы распределились следующим образом: легкая степень в 16 (57,1 %) наблюдениях, средняя 8 (28,5 %) больных, тяжелая у 4 (14,2 %) больных. У большинства пациентов этой группы были зарегистрированы повреждения селезенки III степени – 21 (75 %), V степени у 7 (25 %) больных. Диагностика колото-резаных повреждений основывалась на данных осмотра, лабораторных исследованиях. При этом достоверные признаки проникающего ранения брюшной полости (эвентрация петель кишечника, сальника, выделение каловых масс) зарегистрированы у 19 (67,8 %) пациента, всем этим больным была выполнена лапаротомия без предварительной ПХО раны, в остальных наблюдениях была проведена ПХО раны. Дополнительные методы исследования применялись в 5 (17,8 %) пациентов с торакоабдоминальными ранениями, было использовано рентгеновское обследование.

Все пострадавшие доставлены родственниками или случайными лицами попутным транспортом. 67 % больных этой группы поступили, минуя приемное отделение, непосредственно в операционную. Реанимационно-анестезиологическое пособие начинали непосредственно при поступлении больного и в ходе транспортировки в операционную. В операционной проводили осмотр всей поверхности тела с целью выявления локализации ранений в ходе подготовки к операции.

Диагностику колото-резаных ранений живота проводили на основании осмотра раненых, физикального обследования и, по показаниям, выполняемой диагностической микролапаротомии. Лапароцентез данной группе раненых не выполняли в связи с отсутствием показаний.

В наших наблюдениях мы выделили три категории пострадавших, которые, на наш взгляд, не нуждались в применении каких-либо дополнительных методов исследования, так как проникающий характер раны или факт внутрибрюшной «катастрофы» не вызывал сомнений:

- раненые, имевшие абсолютные признаки проникающего ранения живота: эвентрация в рану петли кишки, пряди сальника;
- раненые, имевшие в основном клинику повреждения полого органа;
- раненые, у которых преобладала клиническая картина внутрибрюшного кровотечения.

Проникающий характер ранения не вызывал сомнения при поступлении у 18 (64,4 %) пациентов. Эти больные были

направлены в операционную для выполнения лапаротомии в экстренном порядке.

Оказание хирургической помощи пострадавшим с проникающими абдоминальными ранениями до настоящего времени сводится к неотложной операции – лапаротомии. Операция при этом рассматривается как основной элемент противошоковой терапии, как диагностическая манипуляция, а также как доступ для коррекции поврежденных органов. В наших условиях при огнестрельных ранениях живота мы придерживались активной тактики, полагая, что неоправданная лапаротомия менее опасна, чем поздняя операция.

Лапаротомия в этой группе пациентов была выполнена в среднем через 30 ± 8 мин с момента госпитализации.

У пациентов с четкими убедительными признаками проникающего характера раны сразу же производили широкую срединную лапаротомию с неукоснительным и последовательным выполнением всех этапов во время операции (тщательная ревизия и ограничение поврежденных полых органов, приоритетная остановка кровотечения, прослеживание раневого канала от передней брюшной стенки в брюшную полость и забрюшинное пространство).

При выборе хирургической тактики у пациентов с колото-резаными ранениями селезенки ориентировались на тяжесть повреждения органа, объем кровопотери и тяжесть состояния пациента. Учитывая тот факт, что подавляющее большинство пациентов этой группы было доставлено в тяжелом состоянии, преобладали повреждения селезенки III степени, в большинстве наблюдений была выполнена спленэктомия – 19 (67,8 %) наблюдений. Спленэктомия с аутолиентрансплантацией была выполнена в 9 (32,1 %) наблюдениях.

В ближайшем послеоперационном периоде у пациентов этой группы осложнения развились в 14 (50 %) наблюдениях. Характер и количество осложнений в зависимости от выполненной операции представлены в табл. 3.

Таблица 3

Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с колото-резаными ранениями живота, сопровождающимися травмой селезенки

Название осложнений	Количество осложнений			
	Спленэктомия (n = 19)		Спленэктомия с аутолиентрансплантацией (n = 9)	
	абс. число	%	абс. число	%
Пневмония	1	3,7	1	3,7
Панкреатит	2	7,4	1	
Нагноение послеоперационной раны	5	17,8	1	3,7
Ранняя спаечная непроходимость	2	7,4	1	3,7
Всего	10	35,7	4	14,2

Из данных, представленных в табл. 3, видно, что основные осложнения, зарегистрированные в данной группе пациентов, можно отнести к гнойно-септическим, при этом наиболее часто отмечено нагноение послеоперационной раны – 6 (21,4 %). В большинстве наблюдений – 5 развилось в группе пациентов после спленэктомии, в 1 – в группе спленэктомии с аутолиентрансплантацией. Гнойники располагались подкожно, были своевременно диагностированы, вскрыты и дренированы. Другим осложнением, которое можно отнести к гнойно-септическим, было развитие в ближайшем послеоперационном периоде пневмонии. Данное осложнение развилось в 2 (7,1 %) наблюдениях, в обеих группах с одинаковой частотой – по одному наблюдению. Панкреатит развился в 3 (10,7 %) наблюдениях, из них в 2 случаях после спленэктомии, в 1 наблюдениях после спленэктомии с аутолиентрансплантацией. При этом в течение этого осложнения клинических особенностей не наблюдалось, панкреатит купировался. Ранняя спаечная непроходимость развилась в 3 (10,7 %) случаях, во всех случаях консервативная терапия эффекта не дала, что потребовало проведения релапаротомии.

В ближайшем послеоперационном периоде умерло 6 (21,4 %) больных, причины летальных исходов представлены в табл. 4.

Из данных, представленных в табл. 4, видно, что основной причиной, приведшей к летальному исходу у пациентов анализируемой группы, был различный шок, который привел к летальному исходу в 4 (14,2 %) наблюдениях. Не купирующийся перитонит привел к смерти 1 (3,5 %) пациента. В 1 (1,5 %) наблюдении причиной смерти стала пневмония.

Таблица 4

Причины летальных исходов в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с колото-резаными ранениями живота, сопровождающимися травмой селезенки

Причины смерти	Количество летальных исходов			
	Спленэктомия (n = 19)		Спленэктомия с аутолиентрансплантацией (n = 9)	
	абс. число	%	абс. число	%
Травматический шок	2	7,1	–	–
Геморрагический шок	1	3,5	1	3,5
Пневмония	1	3,5	–	–
Перитонит	1	3,5	–	–
Всего	5	17,8	1	3,5

Таким образом, полученные результаты показывают, что у пациентов с колото-резаными ранениями живота, сопровождающимися ранением селезенки, в ближайшем послеоперационном периоде осложнения развиваются в 50%, а летальность на уровне 21,4%.

Список литературы

1. Афендулов С.А. Торакоабдоминальные ранения селезенки // Клин. хирургия. – 1985. – № 10. – С. 62.

2. Гуманенко Е.К. Сочетанные травмы с позиции объективной оценки тяжести травм: автореф. дис. …д-ра мед. наук. – СПб., 1992. – 50 с.

3. Масляков В.В., Куликов С.А. Непосредственные результаты лечения открытых повреждений селезенки // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье – 2014. – № 1. – С. 39–41.

4. Сапожникова М.А., Тверитнева Л.Ф., Погодина А.Н., Михайлова Т.В. Клинико-анатомические сопоставления при повреждениях селезенки // Травма живота (клиника, диагностика, лечение). – М., 1986. – С. 61–64.

5. Uraski U. Splenektomia w swiete wspoezecnych pogladow // Polski tigodnik lekarski, 1982. – Vol. 37. – P. 1109–1112.

References

1. Afendulov S.A. Torakoabdominal'nye ranenija selezenki // Klin. hirurgija, 1985. no. 10. pp. 62.

2. Gumanenko E.K. Sochetannye travmy s pozicii obektivnoj ocenki tjazhesti travm: avtoref. dis…d-ra med.nauk / E.K. Gumanenko. SPb., 1992. 50 p.

3. Masljakov V.V., Kulikov S.A. Neposredstvennye rezul'taty lechenija otkrytyh povrezhdenij selezenki // Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»: Reabilitacija, Vrach i Zdorov'e 2014. no. 1. pp. 39–41.

4. Sapozhnikova M.A., Tveritneva L.F., Pogodina A.N., Mihajlova T.V. Kliniko-anatomicheskie sopostavlenija pri povrezhdenijah selezenki // Travma zhivota (klinika, diagnostika, lechenie). M., 1986. pp. 61–64.

5. Uraski U. Splenektomia w swiete wspoezecnych pogladow // Polski tigodnik lekarski, 1982. Vol. 37. pp. 1109–1112.

Рецензенты:

Громов М.С., д.м.н., профессор, генеральный директор, «ООО Частная клиника № 1», г. Саратов;

Чалык Ю.В., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 29.08.2014.

УДК 616.092:616.921.5:616-06:616.24-002

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ «МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗЫ – ИНГИБИТОР МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗ» ПРИ ГРИППЕ У ДЕТЕЙ

Мироманова Н.А., Мироманов А.М.

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, e-mail: detinf-chita@mail.ru

Проведено исследование содержания в сыворотке крови содержания металлопротеаз (MMP) 2, 9 и их специфического тканевого ингибитора (MMPTI) у детей при неосложненном течении гриппа A H1N1 pdm09 и при развитии осложнений в виде вирусно-бактериальной пневмонии. Выявлено, что содержание MMP-2, MMP-9 повышается только при среднетяжелых и тяжелых формах неосложненного гриппа, а также при развитии вирусно-бактериальной пневмонии с нарушением физиологического равновесия MMP/MMPTI в результате снижения выработки MMPTI. Максимальное повышение MMP-2 и MMP-9 зарегистрировано у детей с тяжелым течением пневмонии, ассоциированной с гриппом A H1N1 pdm09, повышаясь соответственно в 4,1 и 4,2 раза по сравнению с контролем. Таким образом, выявленная гиперпродукция металлопротеаз у детей при пневмонии, обусловленной вирусом гриппа H1N1pdm09, может расцениваться как фактор риска не только тяжелого течения пневмонического процесса, но и свидетельствовать о риске развития фиброза легочной ткани, что требует тщательного катамнестического наблюдения за данной категорией пациентов.

Ключевые слова: грипп, пневмония, металлопротеазы, дети

CHANGES IN THE SYSTEM «MATRIX METALLOPROTEASE – INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEASE» AT CHILDREN'S INFLUENZA

Miromanova N.A., Miromanov A.M.

Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: detinf-chita@mail.ru

Research of the content in serum of blood of the content of metalproteases (MMP) 2, 9 and their specific fabric inhibitor (MMPTI) at children is conducted at the uncomplicated course of flu of A H1N1 pdm09 and at development of complications in the form of virus and bacterial pneumonia. It is revealed that the maintenance of MMP-2, MMP-9 raises only at medium-weight and heavy forms of uncomplicated flu, and as at development of virus and bacterial pneumonia with violation of physiological balance of MMP/MMPTI as a result of decrease in development of MMPTI. The maximum increase of MMR-2 and MMR-9 is registered at children with the heavy course of the pneumonia associated with flu of A H1N1 pdm09, raising respectively in 4,1 and 4,2 times in comparison with control. So, the revealed hyperproduction of metalproteases at children at the pneumonia caused by a virus of flu of H1N1pdm09, can be regarded as risk factor not only the heavy course of pneumonic process, but also to testify to risk of development of fibrosis of pulmonary fabric that demands careful catamnesistic supervision over this category of patients.

Keywords: influenza, pneumoniae, matrix metalloproteinase, children

Многочисленными исследованиями показано, что одним из ключевых патогенетических звеньев формирования тяжелых и осложненных форм гриппа, в том числе вызванного вирусом типа A H1N1pdm09 (причина последней крупной эпидемии в XXI веке), является гиперцитокинемия, часто коррелирующая с неблагоприятным исходом болезни [9, 11]. Интимные механизмы патогенеза гриппа A H1N1pdm09, унесшего более 18 тысяч человеческих жизней, до настоящего времени служат объектом пристального исследования. Проводимые ранее исследования Kido H. (2010) тяжелых форм гриппа A H5N1 (птичий грипп) также продемонстрировали роль гиперцитокинемии в формировании полиорганной недостаточности и отека, обусловленные активацией цикла трипсин/матриксная металлопротеаза-9 в клетках (особенно в эндотелиоцитах), приводя к разрушению матрикса вокруг микрососудов, увеличению сосудистой проницаемости с подавлением в клетках продукции аденозинтрифосфата, что вызывает «энергетический кризис клеток» [7].

Матриксные маталлопротеазы (MMP) – группа родственных по структуре цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в деградации базальной мембраны и внеклеточного матрикса. MMP – единственные протеолитические ферменты, способные денатурировать фибриллярные коллагены. В состав MMP входит 28 ферментов, которые делятся на пять подсемейств: коллагеназы (MMP-1, MMP-8, MMP-13), стромализины (MMP-3, MMP-10), матрилизины (MMP-7, MMP-26) и желатиназы (MMP-2, MMP-9). К соединениям, образуемым эндотелиальными клетками, относятся коллагеназы, стромализины и желатиназы, секретирующиеся в физиологических условиях в межклеточное пространство и разрушающие фибриллярные коллагены, фибронектин и другие белки внеклеточного матрик-

са [2]. Кроме того, ММР экспрессируются в мышечных клетках и фибробластах [3]. Установлено, что ММР-2, в отличие от ММР-9, экспрессируется в поврежденных артериях, благодаря чему является одним из маркеров воспаления [1]. Содержание ММР в физиологических условиях регулируется содержанием специфических тканевых ингибиторов матриксных металлопротеаз (ММРТІ), представляющих собой небольшие белки, вступающие во взаимодействие с ММР в соотношении 1:1. Но ММРТІ могут инактивироваться действием протеолитических ферментов – трипсина, хемотрипсина, эластазы нейтрофилов, благодаря чему значительно возрастает активность различных ММР [8]. Проведенные исследования показали, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в сыворотке крови нарушается нормальное соотношение ММР и ММРТІ, приводящее к развитию фиброза [1, 2].

Однако изучение системы «матриксные металлопротеазы – ингибитор матриксных металлопротеаз» практически не коснулось гриппа А H1N1pdm09. Тем не менее единичные исследования *in vitro,* проведенные во время эпидемии гриппа А H1N1pdm09, показали увеличение экспрессии ММР-2 нейтрофилами и эндотелиоцитами легких у умерших пациентов с проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома на фоне вирус-индуцированной пневмонии [4].

Цель исследования – изучить содержание матриксных металлопротеаз (ММР-2, ММР-9) и их специфических ингибиторов у детей с неосложненным гриппом и при его течение, осложненном пневмонией.

Материалы и методы исследования

В исследование включен 201 ребенок с гриппом А H1N1pdm09, рандомизированный в две группы: первую группу составили 114 детей с неосложненным гриппом. Для определения тяжести течения гриппа А H1N1pdm09 пользовались общепринятой классификацией гриппа [5]. Группу сравнения для этой группы составили 27 детей с сезонным гриппом А H3N2 в постэпидемический период. 87 детей с развившейся внебольничной вторичной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне пандемического гриппа объединены во вторую группу. Диагноз внебольничной пневмонии устанавливался на основании достоверных критериев, предложенных А.Г. Чучалиным и соавт. [6]. В качестве критериев тяжести внебольничной пневмонии у детей использовали модифицированную шкалу тяжелых внебольничных пневмоний у взрослых (2007) [10]. Группой сравнения для второй клинической группы стали 50 детей с внебольничной пневмонией в постэпидемический по гриппу период. Дети с атипичной этиологией внебольничной пневмонии (микоплазменная, хламидийная) из данной группы исключались.

Диагноз гриппа А H1N1pdm09 устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и верифицировался путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА) в парных сыворотках с нарастанием тира антител. Сезонный грипп устанавливался на основании идентификации РНК вируса гриппа А H3N2 в назофарингеальных мазках.

Распределение исследуемых по группам, полу и возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по группам, полу и возрасту

Группы обследуемых	*n*	Возраст, мес. (M ± m)	Пол (абс.ч./%)	
			Мальчики	Девочки
I клиническая группа	**114**		63 (72,4%)	51 (27,6%)
Грипп А H1N1pdm09 легкой степени тяжести	40	38,5 ± 8,7	27 (67,5%)	13 (32,5%)
Грипп А H1N1pdm09 средней степени тяжести	56	56,5 ± 8,7	29 (51,8%)	27 (48,2%)
Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени тяжести	18	59,3 ± 8,2	7 (38,9%)	11 (61,1%)
Группа сравнения (сезонный грипп)	**27**	45,6 ± 5,5	12 (44,5%)	15 (55,5%)
II клиническая группа	**87**		53 (60,9%)	34 (39,1%)
Нетяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09	67	19,98 ± 1,6	43 (64,2%)	24 (35,8%)
Тяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09	20	21,35 ± 4,8	10 (50%)	10 (50%)
Группа сравнения (внебольничная пневмония), из них: – пневмония нетяжелая – пневмония тяжелая	**50** 35 15	 21,6 ± 3,1 19,73 ± 3,6	 21 (60%) 9 (60%)	 14 (40%) 6 (40%)

Контрольную группу составили 20 здоровых детей, сопоставимые по возрасту и полу с исследуемыми клинических групп.

Объектом для исследования явилась сыворотка крови. Количественное содержание ММР-2 и ММР-9 оценивали с использованием тест-систем «Quantikine MMP-2 и MMP-9 Immunoassay» производства R&D Systems, США. Определение концентрации ММРТІ проводили тест-системой «BioSource HuTIMP-1 kit» производства BioSourse Europe S.A., Бельгия.

Все измерения проводили с помощью автоматического вертикального фотометра «Multiscan MCC 340» согласно требованиям тест-систем. После чего производился расчет отношения MMP-2 и MMP-9 к MMPTI.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью программы «BIOSTAT». Количественные данные выражали в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивали с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия сравниваемых показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что выраженность клинических симптомов заболевания определяется степенью активности иммунных реакций, в процессе которых реализуется эффекторный цитолитический потенциал к вирусинфицированным клеткам-мишеням при помощи физиологически активных медиаторов микробоцидного действия – катионных белков: ферментных (миелопероксидаза, лизоцим, эластаза) и неферментных (лактоферрин, ферритин, дифензины), осуществляющих нарушение целостности клеточной оболочки возбудителя и блокаду в нем ключевых метаболических процессов, благодаря действию продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, секретируемых нейтрофилами в околоклеточное пространство, стимулирующих образование свободных радикалов и окиси азота, также необходимых для инактивации возбудителя. Поэтому нами первоначально исследовано содержание MMP-2, MMP-9, MMPTI в сыворотке крови у больных с неосложненным течением гриппозной инфекции.

Нами установлено, что уровень MMP-2, MMP-9, MMPTI достоверно отличался у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением гриппа A H1N1pdm09 (табл. 2).

Таблица 2

Содержание MMP-2, MMP-9, MMPTI в сыворотке крови у больных с неосложненным гриппом, M ± SD

Показатель	Группа контроля, $n = 20$	Грипп A H1N1pdm09 легкое течение, $n = 40$	Грипп A H1N1pdm09 среднетяжелое течение, $n = 56$	Грипп A H1N1pdm09 тяжелое течение, $n = 18$	Группа сравнения, $n = 27$
MMP-2	101,7 ± 25,9	99,9 ± 12,6	242,9 ± 94,4*/**	317,7 ± 25,9*/**	102,1 ± 41,2
MMP-9	104,6 ± 47,6	101,7 ± 10,9	246,7 ± 95,8*/**	298,5 ± 21,5*/**	105,9 ± 15
MMPTI	102,3 ± 16,9	101,3 ± 10,9	234 ± 91,3*/**	259,8 ± 32,8*/**	103,1 ± 9
MMP-2/MMPTI	1,0 ± 0,14	1,0 ± 0,09	1,1 ± 0,13*/**	1,2 ± 0,11*/**	1,0 ± 0,11
MMP-9/MMPTI	1,0 ± 0,09	1,0 ± 0,08	1,1 ± 0,12*	1,15 ± 0,12*/**	1,0 ± 0,14

Примечания: * – статистическая значимость различий с контролем;
** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения.

Между тем в группе детей с сезонным гриппом, а также при легком течении пандемического гриппа уровень исследуемых металлопротеаз не только не отличался от группы здоровых детей, но и не нарушалось физиологическое отношение данных металлопротеаз к их специфическому ингибитору. Продукция MMP-2, MMP-9 у детей со среднетяжелой формой гриппа A H1N1pdm09 превышала показатели контроля и аналогичные показатели при сезонном гриппе в 2,4 и 2,3 раза соответственно ($p = 0,0001$), тогда как тяжелое течение пандемического гриппа сопровождалось более высоким содержанием MMP-2, MMP-9, превышая показатели здоровых детей в 3,1 раза, а уровень у больных с гриппом A H3N2 – в 2,8 раза ($p = 0,0001$). Кроме того, отмечено, что при тяжелом течении гриппа наблюдалась не только гиперпродукция металлопротеаз, но и нарушалось их физиологическое отношение с продукцией MMPTI ($p = 0,0001$).

Содержание MMP-2, MMP-9, MMPTI у больных с осложненным течением гриппа представлено в табл. 3.

Уровень исследуемых металлопротеаз повышался во всех исследуемых нами группах больных с пневмонией относительно здоровых индивидуумов. При этом обнаружено, что если при пневмонии, этиологически не связанной с пандемическим гриппом, уровень MMP-2 и MMP-9 превышал контрольные значения в 1,8 и 2,5 раза, независимо от тяжести ее течения, то значения исследуемых металлопротеаз при осложненном гриппе A H1N1pdm09 превышали аналогичные показатели соответственно в 3,4 и 4,1 раза. Причем тяжелое течение пневмонии при пандемическом гриппе сопровождалось более значимым повышением уровня MMP-2 и MMP-9 не только

по сравнению с контролем и группой сравнения ($p = 0,0001$), но и относительно детей с нетяжелыми формами пневмонии при гриппе А H1N1pdm09 ($p = 0,0001$). Повышение показателей соотношения MMP-2 и MMP-9 к MMPTI также отмечено во всех исследуемых группах больных с пневмонией, исключая соотношение MMP-9 к MMPTI у детей с тяжелой пневмонией группы сравнения ($p = 0,061$). Показатель отношения исследуемых металлопротеаз к их физиологическому ингибитору максимально увеличивался у детей с тяжелой пневмонией при гриппе и достоверно отличался от группы детей с нетяжелым ее течением ($p = 0,0001$).

Таблица 3

Содержание MMP-2, MMP-9, MMPTI в сыворотке крови у больных с осложненным гриппом, M ± SD

Показатель	Группа контроля, $n = 20$	Нетяжелая пневмония, как осложнение гриппа А H1N1pdm09, $n = 67$	Тяжелая пневмония, как осложнение гриппа А H1N1pdm09, $n = 20$	Пневмония нетяжелая (группа сравнения), $n = 35$	Пневмония тяжелая (группа сравнения), $n = 15$
MMP-2	101,7 ± 25,9	350,1 ± 46,4*/**	413,5 ± 37,3*/***	179,6 ± 65,2*	249,8 ± 99,9*
MMP-9	104,6 ± 47,6	354,3 ± 57,4*/**	439,4 ± 45,5*/***	173,2 ± 55*	234,1 ± 99,9*
MMPTI	102,3 ± 16,9	289,2 ± 34,5*/**	240,5 ± 26,3*	157,5 ± 60,2*	228,8 ± 90,1*
MMP-2/ MMPTI	1,0 ± 0,14	1,22 ± 0,17*/**	1,73 ± 0,21*/***	1,15 ± 0,16*	1,09 ± 0,1*
MMP-9/ MMPTI	1,0 ± 0,09	1,25 ± 0,24*/**	1,84 ± 0,27*/***	1,15 ± 0,16*	1,1 ± 0,18

Примечания: * – статистическая значимость различий с контролем;
** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения (нетяжелая пневмония);
*** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения (тяжелая пневмония).

В ходе проводимого исследования нас интересовали и возможные различия между содержанием изучаемых показателей в сыворотке крови у детей с неосложненным течением пандемического гриппа и при уже развившейся пневмонии. Нами зафиксировано, что различия всех исследуемых показателей у детей с тяжелой пневмонией при пандемическом гриппе значительно превышали аналогичные у детей с тяжелым гриппом ($p = 0,0001$). Помимо этого, уровень MMP-2, MMP-9, MMPTI у детей с тяжелым течением гриппа превышал таковые показатели у детей с пневмонией, этиологически не связанной с гриппом H1N1pdm09, что подтверждает потенциальную способность вируса пандемического гриппа к фиброзу легочной ткани.

Таким образом, превышение показателей MMP-2, MMP-9 и MMPTI у детей со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа обуславливает течение физиологических процессов, приводящих к инактивации патогена. Однако выявленные нарушения при данных формах физиологического соотношения исследуемых металлопротеаз к их ингибитору могут объяснить, с одной стороны, интенсивность воспалительной реакции, характерной для более тяжелых форма гриппа, а с другой стороны, уже на этой стадии патологического процесса может стать значимым фактором риска развития фиброза легочной ткани. Гиперпродукция металлопротеаз при пневмонии, обусловленной вирусом гриппа H1N1pdm09, должна расцениваться как фактор риска не только тяжелого течения пневмонического процесса, но и свидетельствовать о риске развития фиброза легочной ткани, что требует тщательного катамнестического наблюдения за данной категорией пациентов.

Список литературы

1. Бобкова И.Н. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе заболеваний почек / И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, О.А. Ли // Терапевтический архив, 2008. – № 6. – С. 86–90.

2. Гасанов А.Г. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний / А.Г. Гасанов, Т.В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55. – С. 155–167.

3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.

4. Пруткина Е.В. Локальные изменения в системе «матриксная металлопротеиназа-2- ингибитор матриксных

металопротеиназ-2» в легких при дистресс-синдроме на фоне вирусной пневмонии [Электронный ресурс] / Е.В. Пруткина, А.В. Сепп, Н.Н. Цыбиков // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 46–51. – Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv (дата обращения: 29 апр. 2013).

5. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных инфекций у детей. – М., 2001. – 16 с.

6. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / А.Г. Чучалин и др. – М.: Оригинал-макет, 2011. – 64 с.

7. Mechanisms of multi-organ failure in severe influenza / H. Kido et al. // Nippon Rinsho. – 2010. – Vol. 68 (8). – P. 1565–1573.

8. Polymorphism in matrix metalloptoteinas-1, 2, 3 and 12 genes in relation to subarachnoid hemorrhage / B. Zhang et al. // Srtoke. – 2001. – Vol. 32. – P. 1198–1202.

9. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza / J.F. Bermejo-Martin et al. // Crit. Care. – 2009. – Vol. 13(6). – P. 201.

10. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America / Bradley J.S. et al. // Clin. Infect. Dis. – Aduance Access published August 30, 2011. – P. 1–5.

11. Three fatal cases of pandemic 2009 influenza A virus infection in Shenzhen are associated with cytokine storm / X.W. Cheng et al. // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2011. – Vol. 175(1). – P. 185–187.

References

1. Bobkov I.N., Kozlovsky L.V., O. Do. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of kidney disease. *Therapeutic Archives*, 2008, no. 6, pp. 86–90.

2. Hasanov A.G., Bershova T.V. The role of extracellular matrix changes in the event of cardiovascular disease. *Biomedical Chemistry*, 2009, no. 55. pp. 155–167.

3. Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in health and disease. *Chita: Express Publishing*, 2010. 832 p.

4. Prutkina E.V., Sepp A.V., Tsybikov N. Local changes in the «matrix metalloproteinase-2 inhibitor of matrix metaloproteinaz-2» in the lungs during distress syndrome on the background of viral pneumonia [electronic resource]. *Transbaikalia Medical Gazette*, 2013, no. 1, pp. 46–51. – Mode of access: http://medacadem.chita.ru/zmv (date accessed: April 29. 2013).

5. Uchaikin V.F. Diagnosis, treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in children. *Moscow*, 2001. 16 p.

6. Chuchalin A.G. Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention. *Moscow: Camera-ready*, 2011. 64 p.

7. H. Kido, J. Chida, M. Yao, S. Wang Mechanisms of multi-organ failure in severe influenza. *Nippon Rinsho*, 2010, no. 68 (8), pp. 1565–1573.

8. Zhang B. Polymorphism in matrix metalloptoteinas-1, 2, 3 and 12 genes in relation to subarachnoid hemorrhage. *Srtoke*, 2001, no 32, pp. 1198–1202.

9. Bermejo-Martin J.F. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit. Care*, 2009, no. 13(6), pp. 201.

10. Bradley J.S. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age : clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* – Aduance Access published August 30, 2011, pp. 1–5.

11. Cheng X.W., Lu J., Wu C.L., Yi L.N., Xie X., Shi X.D., Fang S.S., Zan H., Kung H.F., He M.L. Three fatal cases of pandemic 2009 influenza A virus infection in Shenzhen are associated with cytokine storm. *Respir. Physiol. Neurobiol* , 2011, no. 175(1), pp. 185–187.

Рецензенты:

Цыбиков Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита;

Гаймоленко И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита.

Работа поступила в редакцию 15.09.2014.

УДК 616.12-008.331.1./.361:311.313/.313.13

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Долгова Н.А., Полякова М.Г., Аникина Е.В.

ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН, Новосибирск, e-mail: nicol@soramn.ru, mim@soramn.ru, vpolyakov15@mail.ru, novdolgova@yandex.ru

Проведена оценка региональных особенностей частоты встречаемости факторов риска у больных артериальной гипертензией (АГ), сочетанной с заболеваниями желчевыводящих путей (ЗЖВП), на основе анализа данных историй болезни 13496 больных (6161 мужчин и 7345 женщин), жителей Азиатской части Российской Федерации, находившихся на обследовании и лечении в Клинике ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН, г. Новосибирск в период с 2003 по 2011 гг. Возраст больных находился в пределах от 16 до 92 лет. У больных АГ, сочетанной с ЗЖВП, выше встречаемость факторов риска хронических неинфекционных заболеваний – ожирения, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гиперурикемии, гипергликемии, по сравнению с пациентами с изолированными заболеваниями желчевыводящей системы. У пациентов с АГ, сочетанной с ЗЖВП, по сравнению с больными изолированной артериальной гипертензией более высокий уровень систолического и диастолического артериального давления, концентрация в сыворотке крови глюкозы, но значимо более низкий уровень триглицеридов. Региональные различия встречаемости факторов риска при коморбидной патологии заключались в статистически значимом высоком уровне систолического и диастолического артериального давления, величине концентрации в сыворотке крови липопротеидов низкой плотности у больных, проживающих на Севере, по сравнению с умеренными широтами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, заболевания желчевыводящих путей, коморбидность, факторы риска

REGIONAL FEATURES OF RISK FACTORS OCCURRENCE OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH BILIARY TRACT DISEASE

Nikolaev Y.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Y., Dolgova N.A., Polyakova M.G., Anikina E.V.

Research Center of Clinical and Experimental Medicine SB RAMS, Novosibirsk, e-mail: nicol@soramn.ru, mim@soramn.ru, vpolyakov15@mail.ru, novdolgova@yandex.ru

The evaluation of regional features of the risk factors occurrence in patients with arterial hypertension (AH) combined with biliary tract disease (BTD), based on the analysis of histories of 13496 patients (6161 men and 7345 women), residents of the Asian part of the Russian Federation, located on the diagnostic and treatment in the Clinic Scientific center of clinical and experimental medicine SB RAMS, Novosibirsk, in the period from 2003 to 2011 years, the patients were in the range from 16 to 92 years. In patients with BTD higher incidence of risk factors of chronic non-communicable diseases – obesity, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperuricemia, hyperglycemia, compared with patients with isolated diseases of the biliary system. In patients with hypertension combined with BTD, compared to patients isolated AH higher levels of systolic and diastolic blood pressure, concentration in the serum glucose, but significantly lower levels of triglycerides. Regional differences in the occurrence of risk factors at comorbid pathology was statistically significant high level of systolic and diastolic blood pressure, the largest concentration in the serum low-density lipoprotein in patients living in the North compared to temperate latitudes.

Keywords: arterial hypertension, diseases of the biliary tract, comorbidity, risk factors

Существует тесная связь развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), с факторами риска [11]. Поэтому современным подходом к оценке здоровья населения является выявление факторов риска ХНИЗ и их коррекция. В Российской Федерации ССЗ наряду с онкологическими заболеваниями являются основными причинами смертности как у мужчин, так и у женщин, причем более 50% связаны с ССЗ [10]. Высокие показатели смертности от ССЗ обусловлены широким распространением таких факторов риска, как повышенное артериальное давление, избыточная масса тела, дислипидемии, нерациональное питание, гиподинамия, курение, избыточное потребление алкоголя [10]. Эти факторы риска особенно актуальны для населения северных промышленных регионов, где сердечно-сосудистая патология

характеризуется высокой распространенностью и более быстрым прогрессированием, чем у жителей средних широт [5]. При этом следует учитывать, что в регионах промышленного освоения Севера также негативное влияние оказывают более неблагоприятные условия труда, которые усиливают действие на организм человека экстремальных природно-климатических и антропогенно-экологических факторов среды [6]. Исследования показывают региональные особенности встречаемости сочетанной патологии в условиях Севера [7] и патогенетическую роль факторов риска у больных с сочетанной патологией [8]. Это объясняет актуальность разработки медицинских стратегий и технологий, направленных на снижение распространенности факторов риска развития ХНИЗ у больных с коморбидной патологией с учетом региона проживания [7, 15]. Однако вопросы региональных особенностей частоты встречаемости факторов риска развития ХНИЗ у больных с коморбидной патологией ранее не изучались.

Цель исследования: изучить региональные особенности частоты встречаемости факторов риска ХНИЗ у больных артериальной гипертензией (АГ) сочетанной с заболеваниями желчевыводящих путей (ЗЖВП).

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись данные из историй болезни 13496 больных (6161 мужчин и 7345 женщин), жителей Азиатской части Российской Федерации, находившихся на обследовании и лечении в Клинике ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН, г. Новосибирск в период с 2003 по 2011 гг. Возраст больных находился в пределах от 16 до 92 лет. Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации для врачей, проводящих медико-биологические исследования с участием людей (в пересмотре 41-й Всемирной медицинской ассамблеи, 1989 г.). Исследование проводилось с учетом добровольного информированного согласия обследуемых. Для исследования использовался архивный метод, включавший анализ всех выявленных в ходе клинического обследования диагнозов у каждого больного, нозологических форм, групп и классов МКБ-10, независимо от того, был ли данный диагноз основным или сопутствующим (АГ – I10-I14; болезни ЖВС – K80-K87). Для верификации диагноза эссенциальной АГ использованы рекомендации экспертов ВОЗ (1999 г.), Всероссийского научного общества кардиологов (2008, 2010) [2]. Расчет индекса массы тела (ИМТ) или индекса Кетле-II, проводили по формуле: ИМТ (кг/м^2) = масса тела (кг) / рост (м)^2 [13]. За избыточную массу тела принимали значения индекса массы тела (ИМТ) ≥ 25, но < 30 кг/м^2, ожирение регистрировали при ИМТ ≥ 30 кг/м^2 (Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, III пересмотра, 2003). Клинико-биохимические исследования проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия). Определение концентрации глюкозы, ТГ и ХС ЛВП проводилось энзиматическим методом. Концентрацию ХС ЛНП вычисляли по формуле: ОХС – (ТГ/5 + ХС ЛВП), мг/дл. Перерасчет значений глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы осуществлялся по формуле, предложенной экспертами Европейского Общества Кардиологов (2007 г.): глюкоза плазмы (ммоль/л) = –0,137 + 1,047×глюкоза сыворотки (ммоль/л). Высокая гликемия натощак (ВГН) ВГН1 регистрировалась при уровне глюкозы в плазме крови ≥ 6,1 ммоль/л по дефинициям ВНОК (2009), NCEP ATP III (2001), AACE (2003), ВГН2 – при уровнях глюкозы в плазме крови ≥ 5,6 ммоль/л по критериям IDF (2005), AHA/NHLBI(2005), JIS (2009 г.); СД – при значениях ≥ 7,0 ммоль/л (ВОЗ 1999 г.). Использовались следующие критерии (ВНОК (2009)) нормальных значений показателей: АД ≥ 130/85 мм рт.ст., ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл), ХС-ЛВП < 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл) у мужчин; < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл) у женщин, ХС-ЛНП > 3,0 ммоль/л (> 115 мг/дл), гликемия ≥ 6,1 ммоль/л (110 мг/дл). Нормативные значения, мочевой кислоты были приняты для мужчин 210–420 мкмоль/л, для женщин 150–350 мкмоль/л.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0» (Statsoft, США) и пакета анализа «Microsoft Excel», относящегося к классу программных продуктов «Электронные таблицы». Характер распределения исследуемых параметров оценивали графическим способом, а также с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При параметрическом распределении исследуемого признака оценку межгрупповых различий проводили с использованием t критерия Стьюдента. При непараметрическом распределении использовали U-критерий Манна – Уитни. Выявленные различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Наибольшие величины значения систолического артериального давления были в группе больных АГ с сопутствующими ЗЖВП (табл. 1). При проживании в умеренных широтах уровень систолического артериального давления у больных АГ с сочетанной патологией ЖВП был выше, чем у больных АГ без сочетанной патологии ЖВП. Выявлена статистически значимая разница в подгруппах больных АГ, сочетанной с ЗЖВП, проживающих на Севере и в умеренных широтах. У пациентов, проживающих на Севере, уровень систолического артериального давления был выше на 2,1 %, чем у больных, проживающих в умеренных широтах. Отмечены статистически значимо более высокие значения диастолического артериального давления у больных с сочетанной патологией АГ и ЖВП по сравнению с больными только АГ вне зависимости от региона проживания. Уровень диастолического артериального давления при сочетании АГ с патологией

ЖВП статистически значимо на 6,3 % был выше при проживании на Севере, чем при нахождении в умеренных широтах. Также выявлены региональные различия в уровне артериального давления и в группах больных с изолированными АГ и с ЗЖВП. Так, у больных АГ без сопутствующих заболеваний ЖВП, проживающих на Севере, статистически значимо был выше уровень систолического артериального давления и на 5,8 % показатели диастолического артериального давления по сравнению с аналогичной группой больных, проживающих в умеренных широтах. У больных с болезнями ЖВП, проживающих на Севере, уровень систолического артериального давления, находясь в пределах референсных значений, был на 2,9 % выше, а величина показателя диастолического артериального давления статистически значимо выше на 4 %, чем у больных, проживающих в умеренных широтах.

Таблица 1

Показатели факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у больных АГ, сочетанной с ЗЖВП, в зависимости от региона проживания

Показатель	Регион	Больные АГ {1}	Больные с ЗЖВП {2}	Больные АГ + ЖВП {3}	p		
		M ± m	M ± m	M ± m	{1-2}	{1-3}	{2-3}
САД мм.рт. ст. (дневная запись)	Юг Зап. Сибири	145,13 ± 0,28**	120,50 ± 0,26**	146,11 ± 0,40**	< 0,0001	0,0374	< 0,0001
	Саха (Якутия)	149,04 ± 0,72	123,93 ± 0,55	149,19 ± 0,82	< 0,0001	0,8846	< 0,0001
ДАД мм.рт. ст. (дневная запись)	Юг Зап. Сибири	90,32 ± 0,17**	78,30 ± 0,28**	91,15 ± 0,24**	< 0,0001	0,0094	< 0,0001
	Саха (Якутия)	95,54 ± 0,46	81,45 ± 0,39	96,92 ± 0,52	< 0,0001	0,0333	< 0,0001
ИМТ (кг/м2)	Юг Зап. Сибири	31,56 ± 0,65**	25,59 ± 0,9*	33,13 ± 1,40	< 0,0001	0,2107	< 0,0001
	Саха (Якутия)	42,96 ± 11,53	39,41 ± 13,34	31,96 ± 0,51	0,8160	0,7507	0,6249
Глюкоза в к/к	Юг Зап. Сибири	5,16 ± 0,02	4,52 ± 0,01	5,07 ± 0,02*	< 0,0001	0,0023	< 0,0001
	Саха (Якутия)	5,06 ± 0,05	4,50 ± 0,03	4,92 ± 0,05	< 0,0001	0,0129	< 0,0001
Триглицериды (ммоль/л)	Юг Зап. Сибири	1,88 ± 0,02	1,29 ± 0,01	1,80 ± 0,03	< 0,0001	0,0044	< 0,0001
	Саха (Якутия)	1,88 ± 0,05	1,34 ± 0,04	1,82 ± 0,05	< 0,0001	0,3962	< 0,0001
Холестерин (ммоль/л)	Юг Зап. Сибири	6,01 ± 0,01	5,39 ± 0,02	6,01 ± 0,02	< 0,0001	0,9752	< 0,0001
	Саха (Якутия)	5,99 ± 0,04	5,48 ± 0,05	5,96 ± 0,05	< 0,0001	0,6449	< 0,0001
ЛПНП (ммоль/л)	Юг Зап. Сибири	3,70 ± 0,04	3,86 ± 0,51	3,66 ± 0,03**	0,4702	0,8433	0,6278
	Саха (Якутия)	3,75 ± 0,13	3,46 ± 0,15	6,06 ± 2,44	0,8929	0,2956	0,4648
Мочевая кислота (мкмоль/л)	Юг Зап. Сибири	335,08 ± 1,44*	290,51 ± 2,06	333,08 ± 1,87*	< 0,0001	0,4487	< 0,0001
	Саха (Якутия)	344,40 ± 4,31	293,95 ± 4,63	343,23 ± 4,79	< 0,0001	0,8579	< 0,0001

Примечания: * – статистически значимое отличие от соответствующего показателя для проживающих на Севере $p < 0,05$;

** – статистически значимое отличие от соответствующего показателя для больных, проживающих на Севере $p < 0,001$.

Среди сравниваемых групп больных максимальная концентрация холестерина в сыворотке крови была у больных АГ без сопутствующих заболеваний ЖВП. При проживании в условиях юга Западной Сибири он составил 6,01 ммоль/л, при проживании в условиях республики Саха (Якутия) – 5,99 ммоль/л. Несколько ниже концентрация холестерина была в подгруппе больных АГ, сочетанной с заболеваниями ЖВП. У проживающих на юге Западной Сибири – 6,01 ммоль/л, у проживающих в республике Саха (Якутия) – 5,96 ммоль/л. Самой низкой и статистически значимо отличающейся от двух предыдущих групп больных была концентрация общего холестерина в сыворотке крови при изолированной патологии ЖВП. В условиях проживании на юге Западной Сибири величина этого показателя составляла 5,39 ммоль/л, а в республике Саха (Якутия) – 5,48 ммоль/л.

При сравнении величин концентрации триглицеридров в сыворотке крови была установлена статистически значимая разница между группами больных с АГ в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии. Наибольшая концентрация триглицеридов в сыворотке крови была у больных с АГ без сопутствующей патологии ЖВП независимо от региона проживания – 1,88 ммоль/л. Величина данного показателя была больше, чем в группе

больных с заболеваниями ЖВП без АГ при проживании на юге Западной Сибири на 45,7%, при проживании в республике Саха (Якутия) – на 40,3%. При этом у больных с заболеваниями ЖВП без АГ концентрация триглицеридов в сыворотке крови была самая низкая. При проживании в умеренных широтах их концентрация составляла 1,29 ммоль/л, при проживании в условиях Севера – 1,34 ммоль/л. Промежуточное положение по уровню концентрации триглицеридов в сыворотке крови занимала группа больных АГ с сочетанной патологией ЖВС. У больных АГ с заболеваниями ЖВП выявлены региональные различия в величинах концентрации в сыворотке крови ЛПНП. У пациентов, проживающих в республике Саха (Якутия) уровень ЛПНП был в 1,7 раза выше, чем у больных, проживающих на юге Западной Сибири. Наибольшие значения индекса массы тела были у больных с наличием изолированной АГ, проживающих в республике Саха (Якутия) – 42,9, что было на 36,1% выше, чем у больных с АГ без сопутствующей патологии ЖВС, проживающих на юге Западной Сибири. У больных с заболеваниями ЖВП без АГ большие значения индекса массы тела также были при проживании на Севере – 39,4, что было на 54% выше, чем у больных, проживающих в умеренных широтах. При пребывании на Юге Западной Сибири показатель ИМТ у больных АГ был больше на 23,3%, чем у больных с заболеваниями ЖВП, а у больных АГ в сочетании с заболеваниями ЖВП он был выше на 25,6%, чем у больных изолированными заболеваниями ЖВП. В группе больных с коморбидной патологией уровень гликемии был выше, чем у больных изолированной патологией ЖВП: на юге Западной Сибири статистически значимо на 12,2% и в республике Саха (Якутия) – на 9,3%. В то же время самые высокие значения показателей гликемии выявлены у больных с АГ без патологии желчевыводящих путей. У больных, проживающих в умеренных широтах, этот показатель был равен 5,16 ммоль/л – на 14,2% выше, чем у больных только с заболеваниями ЖВП, у больных, живущих в условиях Севера – 5,06 ммоль/л – на 12,4% выше, чем у больных только с заболеваниями ЖВП. Величина концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови была статистически значимо выше у больных с изолированной формой АГ, по сравнению с больными с заболеваниями ЖВП, вне зависимости от региона проживания. Так, концентрация мочевой кислоты у больных АГ была выше на 15,3%, чем у больных заболеваниями ЖВП при проживании на юге Западной Сибири, на 17,2% – при проживании в республике Саха (Якутия). У больных АГ, сочетанной с заболеваниями ЖВП, уровень мочевой кислоты был незначительно ниже, чем у больных только АГ, но статистически значимо выше, чем у больных ЖВП: при проживании на юге Западной Сибири – на 14,9%, при проживании в республике Саха (Якутия) – на 16,8%.

У больных с артериальной гипертензией с сочетанными заболеваниями ЖВП чаще встречались факторы риска: ожирение, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперлипопротеинемия НП, гиперурикемия, по сравнению с группой больных с заболеваниями желчевыводящих путей без АГ (табл. 2).

Гиперхолестеринемия как фактор риска встречалась чаще других независимо от группы патологии или региона проживания. Наибольшая ее встречаемость была в группе больных с артериальной гипертензией – 79–80%. При проживании в умеренных широтах у больных с изолированной артериальной гипертензией по сравнению с больными ЖВП гиперхолестеринемия встречалась чаще в 1,38 раза. В случае проживании на Севере – в 1,32 раза.

У больных с АГ статистически значимо чаще встречалась гипертриглицеридемия, на уровне 42–47% в зависимости от наличия сопутствующей патологии ЖВП. У больных с заболеваниями ЖВП гипертриглицеридемия встречалась на уровне 21–25%. В то же время отмечалась статистическая разница в уровне встречаемости гипертриглицеридемии у больных с ЖВП в зависимости от региона проживания – при проживании на Севере встречаемость гипертриглицеридемии была выше – 25,0%, в то время как при проживании в умеренных широтах ниже – 21,1%. При проживании на юге Западной Сибири у больных АГ в сочетании с ЖВП гиперлипопротеинемия НП встречалась в 1,35 раза чаще по сравнению с больными с заболеваниями ЖВП, у больных только с АГ гиперлипопротеинемия НП встречалась в 1,36 раза чаще, чем у больных с заболеваниями ЖВП. При сочетании АГ с ЗЖВП ожирение встречалось на 9,7% чаще на Севере, чем в умеренных широтах, у больных только АГ эта разница составляла 10%. При коморбидной патологии гипергликемия встречалась чаще в 1,43 раза у больных, проживающих в умеренных широтах, по сравнению с больными, проживающими на Севере.

Статистически значимых региональных различий по встречаемости гиперурикемии не было выявлено. Отличия были между группами патологий. При проживании на Севере у больных АГ в сочетании с ЗЖВП

гиперурикемия встречалась в 2,16 раза чаще, чем у больных с изолированными заболеваниями ЖВП. При проживании на юге Западной Сибири у больных только АГ гиперурикемия встречалась в 2,14 раза чаще, чем у больных с заболеваниями ЖВП.

Таблица 2

Частота встречаемости факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у больных АГ, сочетанной с ЗЖВП, в зависимости от региона проживания (% ± sp)

Показатель	Регион	Только АГ {1}	Только ЖВП {2}	АГ + ЖВП {3}	p с поправкой Бонферрони		
		% ± sp	% ± sp	% ± sp	{1–2}	{1–3}	{2–3}
Артериальная гипертензия	Юг Зап. Сибири	72,6 ± 0,6*	17,6 ± 0,7*	73,8 ± 0,8*	**< 0,0001**	0,7176	**< 0,0001**
	Саха (Якутия)	82,9 ± 1,3	31,6 ± 1,8	86,3 ± 1,4	**< 0,0001**	0,2292	**< 0,0001**
Ожирение	Юг Зап. Сибири	50,9 ± 0,6*	18,7 ± 0,6	51,6 ± 0,8*	**< 0,0001**	1,0000	**< 0,0001**
	Саха (Якутия)	56,1 ± 1,7	19,8 ± 1,5	56,6 ± 1,9	**< 0,0001**	1,0000	**< 0,0001**
Гипергликемия	Юг Зап. Сибири	13,3 ± 0,4	3,0 ± 0,3	11,7 ± 0,5*	**< 0,0001**	**0,0450**	**< 0,0001**
	Саха (Якутия)	11,2 ± 1,0	2,8 ± 0,6	8,2 ± 1,0	**< 0,0001**	0,1050	**< 0,0001**
Гипертриглицеридемия	Юг Зап. Сибири	45,1 ± 0,6	21,1 ± 0,7*	42,6 ± 0,8	**< 0,0001**	**0,0360**	**< 0,0001**
	Саха (Якутия)	43,8 ± 1,6	25,0 ± 1,6	46,4 ± 1,9	**< 0,0001**	0,8943	**< 0,0001**
Гиперхолестеринемия	Юг Зап. Сибири	79,0 ± 0,5	56,9 ± 0,8	78,5 ± 0,7	**< 0,0001**	1,0000	**< 0,0001**
	Саха (Якутия)	79,9 ± 1,3	60,5 ± 1,7	77,9 ± 1,5	**< 0,0001**	0,9195	**< 0,0001**
Гиперлипопротеинемия НП	Юг Зап. Сибири	56,6 ± 1,1	41,6 ± 2,3	56,0 ± 1,6	**< 0,0001**	1,0000	**< 0,0001**
	Саха (Якутия)	58,9 ± 5,8	43,5 ± 7,3	52,2 ± 6,1	0,3036	1,0000	1,0899
Гиперурикемия	Юг Зап. Сибири	29,7 ± 0,6	13,9 ± 0,8	30,0 ± 0,8	**< 0,0001**	1,0000	**< 0,0001**
	Саха (Якутия)	31,7 ± 1,7	14,1 ± 1,5	32,3 ± 1,9	**< 0,0001**	1,0000	**< 0,0001**

Примечание. * – статистически значимое отличие от соответствующего показателя для проживающих на Севере $p < 0,001$.

Таким образом, выявлены различия в величинах и частоте встречаемости факторов риска у больных с изолированными формами АГ, с заболеваниями ЖВП и в случае сочетанной патологии. Можно отметить меньшую величину факторов риска у пациентов с заболеваниями ЖВП, у которых была меньшая концентрация в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, глюкозы и меньшие показатели артериального давления.

Различия по величине встречаемости факторов риска у больных с изолированной АГ и в случае АГ, сочетанной с заболеваниями ЖВП, были не однонаправленными. Так, у больных только с АГ выше величины таких показателей факторы риска, как концентрация в сыворотке крови глюкозы, триглицеридов (при проживании больных на юге Западной Сибири), в то же время у больных АГ в сочетании с заболеваниями ЖВП был выше уровень диастолического артериального давления.

Региональные различия (при проживании в республике Саха (Якутия) или на юге Западной Сибири) были в большей степени характерны для больных с АГ или при АГ в сочетании с заболеваниями ЖВП по таким факторам риска ХНИЗ, как артериальное давление, индекс массы тела, концентрации в сыворотке крови глюкозы, мочевой кислоты, липопротеидов низкой плотности. Во всех случаях, кроме величины концентрации в сыворотке крови глюкозы у больных, проживающих на Севере, величины показателей были более высокими.

Известно, что проживание в северных регионах способствует активации воспалительного компонента заболеваний [9], с другой стороны, наличие воспалительного по патогенезу заболевания может способствовать «усилению общего воспалительного фона в организме» [8] и воспалительным и атеросклеротическим изменениям в стенке сосудов, способствуя прогрессированию атеросклероза и АГ [14]. При патологии гепатобилиарной системы нарушение функции печени тормозит превращение холестерина в желчные кислоты и, таким образом, выведение его избыточных количеств из организма. Холестерин начинает поступать в кровь, повышается содержание его общей фракции, увеличивается концентрация холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности [5]. В условиях Севера более характерно нарушение функционального состояния сердечно-сосудистой системы, повышение показателей артериального давления [12], эндотелиальной функции [3], что дополняет структурные изменения сосудистой стенки. Можно предположить, что одной из причин особенностей встречаемости факторов риска

ХНИЗ на Севере связаны со структурой питания [1], повышенной доступности продуктов с глубокой переработкой, содержащих легко усвояемые жиры и углеводы. Нельзя исключить и влияние экологического или «северного стресса» на липидный обмен [8]. Установлено, что существует значимая прямая связь между уровнем фракции ХС ЛПНП и расстройствами невротического и аффективного характера с ведущим депрессивным синдромом. При аффективных расстройствах отмечено наиболее высокое содержание в сыворотке крови общего холестерина и фракции липопротеидов низкой плотности, а также тенденция к снижению холестерина липопротеидов высокой плотности, что и проявляется выраженным дисбалансом в соотношении «атерогенных» фракций липидов к «неатерогенным», что видно по изменению величины атерогенного индекса [6].

Выводы

1. У больных артериальной гипертензией, сочетанной с заболеваниями желчевыводящей системы, выше встречаемость таких факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, как ожирение, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гипергликемия, по сравнению с пациентами с изолированными заболеваниями желчевыводящей системы.

2. У пациентов артериальной гипертензией с патологией желчевыводящих путей, по сравнению с изолированной артериальной гипертензией высокий уровень систолического и диастолического артериального давления, концентрация в сыворотке крови глюкозы, но значимо более низкий уровень триглицеридов.

3. Региональные различия встречаемости факторов риска при коморбидной патологии заключаются в статистически значимом высоком уровне систолического и диастолического артериального давления, величине концентрации в сыворотке крови липопротеидов низкой плотности у пришлого населения на Севере по сравнению с умеренными широтами.

Список литературы

1. Буганов А.А., Агбалян А.А., Ионова И.Е. Влияние фактора питания на состояние здоровья населения Крайнего Севера // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 4. – С. 25–28.

2. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. – М.: Медицина, 2008. – 34 с.

3. Ердакова Т.К., Саламатина Л.В., Буганов А.А. Особенности эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 34–38.

4. Запесочная И.Л., Автандилов А.Г. Особенности течения артериальной гипертонии в северных регионах страны // Клин мед. – 2008. – № 5. – С. 42–44.

5. Иваников И.О. Общая гепатология. – М., 2003. – 159 с.

6. Кузьмина Л.П., Тарасов А.А., Хайбуллина А.З. Клинико-биохимические изменения при воздействии производственных стресс-факторов у шахтеров-угольщиков // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 8. – С. 42–45.

7. Митрофанов И.М., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Поспелова Т.И. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней // Клиническая медицина. – 2013. – № 6. – С. 26–29.

8. Николаев Ю.А., Геворгян М.М., Козарук Т.В. и др. Особенности и взаимосвязь клинико-биохимических и иммунологических показателей у больных артериальной гипертензией на Севере, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы // Бюл. СО РАМН. – 2012. –№ 4. – С. 66–70.

9. Николаев Ю.А., Маянская Н.Н., Митрофанов И.М. и др. Динамика гормональных изменений, функциональной активности нейтрофилов при артериальной гипертензии в зависимости от длительности проживания на Севере // Бюл. СО РАМН. – 2004. – № 1. – С. 76–82.

10. Оганов Р.Г., Комаров Ю.М., Масленникова Г.С. Демографические проблемы как зеркало здоровья нации // Проф. медицина. – 2009. – № 2. – С. 3–8.

11. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение контроля факторов риска для профилактики хронических неинфекционных заболеваний // Проф забол и укреп здоровья. – 2005. – № 6. – С. 22–25.

12. Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Мациевская Т.Р. Региональные особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией и их взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – № 6. – С. 93–98.

13. Халтаева Е.Д., Халтаев Н.Г. Методические вопросы определения избыточной массы тела в популяционных исследованиях // Вопросы питания. – 1983. – № 1. – С. 22–27.

14. Huang A.L., Vita J.A. Effects of systemic inflammation on endothelium dependent vasodilation // Trends Cardiovasc. Med. – 2006. – № 16. – С. 15–20.

15. Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya., Dolgova N.A. Arterial hypertension associated with somatic pathology in present-day practice of internal diseases // Health. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 94–98 http://dx.doi.org/10.4236/health.2014.61015.

References

1. Buganov A.A., Agbalyan A.A., Ionov I.E., Medicina truda i promyshlennaya ekologiya, 2003. no 4, pp. 25–28.

2. Russian Scientific Society of Cardiology. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension. M.: Medical. 2008. 34 p.

3. Erdakova T.K., Salamatina L.V., Buganov A.A. Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorovya, 2007, no 2, pp. 34–38.

4. Zapesochnaya I.L., Avtandilov A.G., Klin. Med., 2008, no 5, pp. 42–44.

5. Obshaya gepatologiya [General Hepatology] Ivanikov I.O., Moscow, 2003. 159 p.

6. Kuzmina L.P., Tarasov A.A., Khaybullina A.Z. Medicina truda i promyshlennaya ekologiya., 2001., no 8., pp. 42–45.

7. Mitrofanov I.M., Nikolaev Yu.A., Dolgova N.A., Pospelova T.I. Klinicheskaya Medicina, 2013, no 6, pp. 26–29.

8. Nikolaev Yu.A., Gevorgyan M.M., Kozaruk T.V. et al. Byull. SO RAMN, 2012, no 4, pp. 66–70.

9. Nikolaev Yu.A., Mayanskaya N.N., Mitrofanov I.M. et al. Byull. SO RAMN, 2004. no.1, pp. 76–82.

10. Oganov R.G., Komarov Y.M., Maslennikov G.S. Profilakticheskaya Meditsina, 2009, no. 2, pp. 3–8.

11. Oganov R.G., Maslennikov G.Y., Shalnova S.A., Deev A.D. Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorovya, 2005, no 6. pp. 22–25.

12. Polyakov V.Ya., Nikolaev Yu.A., Matsievskaya T.R. Bulleten SO RAMN, 2011, no 6, pp. 93–98.

13. Haltaeva E.D., Haltaev N.G. Voprosy Pitaniya, 1983, no 1, pp. 22–27.

14. Huang A.L., Vita J.A. Effects of systemic inflammation on endothelium dependent vasodilation // Trends Cardiovasc. Med. 2006. (16). 15–20.

15. Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya., Dolgova N.A. Arterial hypertension associated with somatic pathology in present-day practice of internal diseases // Health. 2014. Vol.6, no.1. P. 94–98 http://dx.doi.org/10.4236/health.2014.61015.

Рецензенты:

Гришин О.В., д.м.н., руководитель лаборатории физиологии дыхания, ФГБУ «Институт физиологии и фундаментальной медицины» СО РАМН, г. Новосибирск;

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, врио директора ФГБУ «Институт биохимии» СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 04.09.2014.

УДК 615.47

ПРИМЕНЕНИЕ АВТОМАТИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПИЕЛОНЕФРИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Петров С.В.

ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет», Курск, e-mail: spetrov77@list.ru

В данной работе рассматриваются математические модели взаимодействия внутренних органов с биологически активными точками меридианных структур, а также методика диагностики пиелонефрита у беременных с использованием математического аппарата нечеткой логики принятия решений. В качестве диагностического параметра предлагается использование электрического сопротивления диагностически значимых точек, обладающих некоторой частичной информацией, которая может подтвердить наличие пиелонефрита у беременной. В работе показано, что наличие математического базиса делает задачу диагностики пиелонефрита беременных по методу акупунктуры в значительной степени формализованной, что позволяет использовать для её решения теорию автоматизации и компьютерные технологии. В работе приведен общий вид алгоритма постановки диагноза, сформулированы основные задачи, которые должны решаться автоматизированной системой диагностики пиелонефрита у беременной.

Ключевые слова: пиелонефрит у беременных, автоматическая система, автоматизированное рабочее место, диагностически значимая точка

APPLICATION CIRCUIT SYSTEMS IN DIAGNOSIS PYELONEPHRITIS IN PREGNANCY

Petrov S.V.

Southwest State University, Kursk, e-mail: spetrov77@list.ru

In this work we examine mathematical models of interaction between internal organs and biologically active points of meridian structures and also methods of diagnosing Pyelonephritis of pregnant women with the help of mathematical apparatus of fuzzy logic decision-making. It is offered to use electrical resistance and conductance of diagnostically significant points as a diagnostic parameter. This work shows that if there is a mathematical basis, the problem of diagnosing Pyelonephritis of pregnant women according to the method of acupuncture becomes to a certain extent formalized, which enables one to use automatic control theory and computer technologies for its solving. The work contains general view of the diagnosis algorithm, formulated the basic problems which need to be solved by the system of automatic diagnosis pyelonephritis of the pregnant.

Keywords: pyelonephritis in pregnant women, the automatic system, workstation, diagnostically significant point

В настоящее время остается сложной проблемой в акушерской и урологической практике диагностика и лечение пиелонефрита беременных [3].

В настоящее время отмечен рост интереса мировой научной общественности к применению методов рефлексодиагностики и рефлексотерапии [5]. Однако до сих пор не существует единого общепринятого теоретического базиса, которым можно объяснить применение акупунктурной диагностики с помощью биофизики вообще и при заболевании в частности у беременных с пиелонефритом [2, 6]. Это не позволяет разработать единый метод, обеспечивающий наилучшую точность и воспроизводимость результатов. Решением проблемы могут стать результаты исследовательских работ, проводимых в Германии, России и Иордании при поддержке фонда DFG. В ходе исследований было предложено несколько математических моделей взаимодействия внутренних органов с биологически активными точками меридианных структур, а также разработана методика диагностики пиелонефрита у беременных, использующая математический аппарат нечеткой логики [1, 4].

Методика диагностики пиелонефрита у беременных выглядит следующим образом. С гипотезой ω_ℓ связывается группа так называемых диагностически значимых точек (ДЗТ), обладающих некоторой частичной информацией, которая может подтвердить эту гипотезу. В качестве диагностического параметра исследователи предлагают использовать электрическое сопротивление ДЗТ. Каждая ДЗТ характеризуется известным номинальным значением сопротивления R_{jnom}, которое представляет собой индивидуальную или групповую норму. В ходе диагностики проводится измерение фактического сопротивления R_j в каждой ДЗТ и расчет его относительного отклонения δR_j от номинального значения R_{jnom} в процентах по формуле

$$\delta R_j = \frac{\left|R_{jnom} - R_j\right|}{R_{jnom}} 100\%.$$

Величина относительного отклонения δR является информативным признаком,

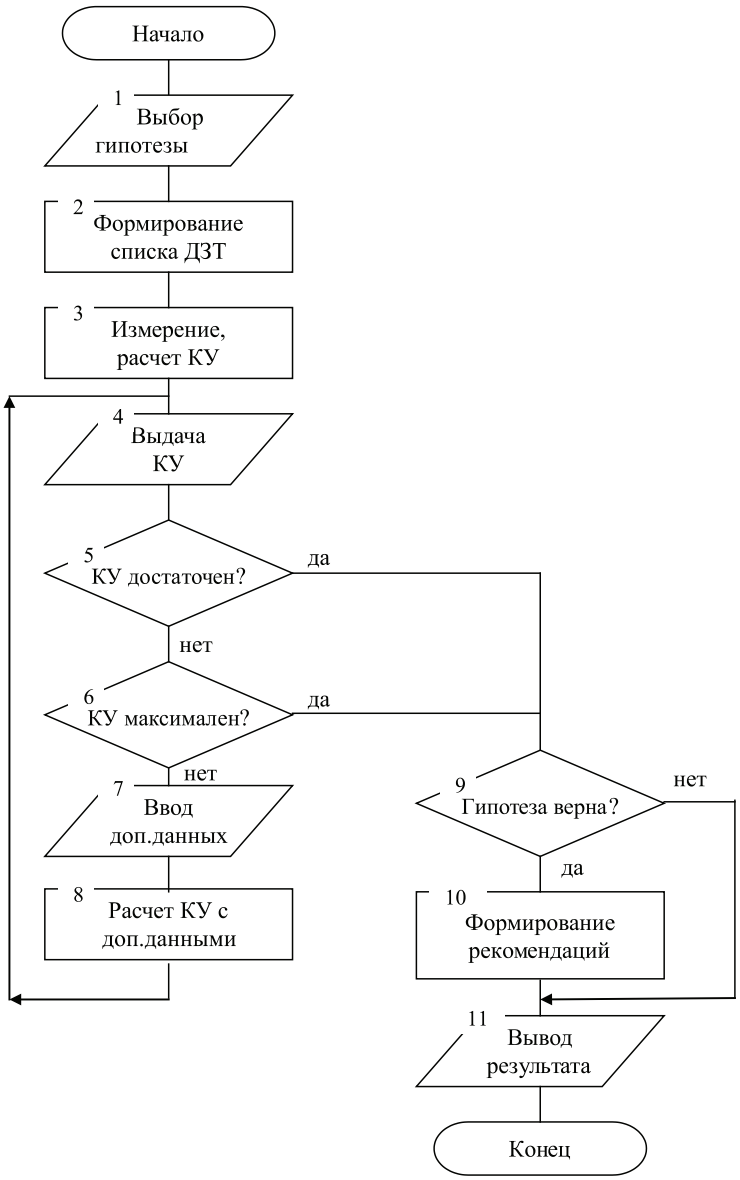
свидетельствующим в пользу гипотезы ω_ℓ. Поскольку подтверждение гипотезы говорит о принадлежности исследуемой клинической ситуации множеству ситуаций, для которых гипотеза верна, исследователи предлагают перейти от информативных признаков δR_j к функциям принадлежности $\mu_{\omega_\ell}(\delta R_j)$. Данный переход осуществляется по известной зависимости $\mu_{\omega_\ell}(\delta R_j)$, полученной экспертным путем и уточненной статистическими методами.

Так как рассматриваемые свидетельства могут лишь подтверждать гипотезу ω_ℓ в той или иной степени, коэффициент уверенности в данной гипотезе КУ_{ω_ℓ} рассчитывается как мера доверия по итерационной формуле

$$\text{КУ}_{\omega_\ell}(j+1) = \text{КУ}_{\omega_\ell}(j) + \mu_{\omega_\ell}(\delta R_{j+1})\left[1 - \text{КУ}_{\omega_\ell}(j)\right].$$

Величина коэффициента уверенности КУ_{ω_ℓ} позволяет судить, насколько соответствует исследуемая клиническая ситуация гипотезе ω_ℓ.

Наличие математического базиса делает задачу диагностики пиелонефрита у беременных по методу акупунктуры в значительной степени формализуемой, что позволяет использовать для её решения достижения теории автоматизации и компьютерные технологии. Общий вид алгоритма постановки диагноза приведен на рисунке.



Общий вид алгоритма диагностики пиелонефрита у беременных

В ходе анализа предметной области было выяснено, что основными задачами, которые должны решаться автоматизированной системой, являются:

– автоматизация процесса поиска биологически активных точек;

– автоматизация съема диагностической информации;

– постановка диагноза и определение степени его достоверности;

– выработка рекомендаций по коррекции функционального состояния пациента;

– ведение электронных медицинских карт пациента;

– предоставление справочной информации;

– дополнение и уточнение базы знаний экспертной системы.

Важным фактором является также создание доступного и интуитивно понятного интерфейса, который позволит работать с системой без прохождения специальной подготовки.

Разработка автоматизированного рабочего места при диагностике пиелонефрита у беременных, включающего в себя измерительный прибор и компьютерную экспертную систему, ведется в ходе международной исследовательской работы при поддержке фонда DFG.

Список литературы

1. Кореневский Н.А. Проектирование систем принятия решений на нечетких сетевых моделях в задачах медицинской диагностики и прогнозирования // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – № 2., Т XIII. – С. 6–10.

2. Почки и беременность / М.М. Шехтман, В.В. Павлов, О.И. Линева. – Самара: ГП «Перспектива», 2000. – 256 с.

3. Синякова Л.А., Косова И.В. Инфекции мочевых путей у беременных. Современные подходы к лечению // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2008. – № 1. – С. 11–13.

4. Экспертные системы: принципы разработки и программирование: пер. с англ. Дж. Джарратано, Г. Райли. – М.: Издательский дом «Вильямс», 2006. – 1152 с.

5. Herraiz M.A. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2 – modern management // Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica. – 2005. – Vol. 23, no 4. – P. 40–64.

6. Nickel J.K. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2 – modern management // The Journal of Urology. – 2005. – № 173. – P. 27–32.

References

1. Korenevskiy N.A. Proyektirovaniye sistem prinyatiya resheniy na nechetkikh setevykh modelyakh v zadachakh meditsinskoy diagnostiki i prognozirovaniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy, 2006, vol. XIII, no. 2, pp. 6–10.

2. Pochki i beremennost. Shekhtman M.M., Pavlov V.V., Lineva O.I., Samara: GP «Perspektiva», 2000, pp. 256.

3. Sinyakova L.A., Kosova I.V. Infektsii mochevykh putey u beremennykh. Sovremennyye podkhody k lecheniyu. Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii, 2008, no. 1, pp. 11–13.

4. Ekspertnyye sistemy: printsipy razrabotki i programmirovaniye: per. s angl. Dzharratano Dzh., Rayli G. M.: Izdatelskiy dom «Vilyams», 2006, pp. 1152.

5. Herraiz M. A. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2 – modern management. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2005, Vol. 23, no. 4, pp. 40–64.

6. Nickel J.K. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2 – modern management. The Journal of Urology. 2005, no. 173, pp. 27–32.

Рецензенты:

Хардиков А.В., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск;

Новиков А.В., д.м.н., врач-уролог урологического отделения № 2, ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Курск;

Петров М.Н., д.т.н., профессор кафедры «Системный анализ и исследование операций», Сибирский государственный аэрокосмический университет, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 15.09.2014.

УДК 577.125:616.153.915/.922/.96:616.441-008.63:57.084

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ ЛИПОПРОТЕИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ГИПОТИРЕОИДНЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

[1]Поляков Л.М., [2]Лушникова Е.Л., [2]Непомнящих Л.М., [1]Русских Г.С., [1]Биушкина Н.Г., [2]Клинникова М.Г., [2]Мжельская М.М., [2]Непомнящих Р.Д., [2]Пичигин В.И., [2]Южик Е.И.

[1]ФГБУ НИИ биохимии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск;

[2]ФГБУ НИИ региональной патологии и патоморфологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru

Изучены показатели липидного обмена у гипотиреоидных и эутиреоидных крыс на модели экспериментальной гиперхолестеринемии. Для подавления функции щитовидной железы на фоне холестериновой диеты животные получали антитиреоидный препарат мерказолил. Показано, что холестериновая диета у гипотиреоидных животных (снижение концентрации тироксина в 2 раза) приводила к развитию выраженной гиперхолестеринемии за счет увеличения холестерина в составе липопротеинов высокой (33%) и особенно в составе фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности (55%). При этом концентрация в плазме крови аполипопротеина A-I увеличилась на 22%, а аполипопротеина B – на 71%. По данным электрофореза в линейном градиенте ПААГ у животных с гипотиреозом значительно изменился белковый состав фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Денситометрический анализ геля выявил увеличение в них содержания аполипопротеинов B-100, B-48, E и C в 2,5–4,0 раза. Данная экспериментальная модель может быть использована для изучения молекулярно-клеточных механизмов атеросклеротических повреждений сердца и сосудов.

Ключевые слова: гипотиреоз, гиперхолестеринемия, липидный обмен, липопротеины плазмы крови, аполипопротеины

LIPID METABOLISM AND PROTEIN COMPOSITION OF LIPOPROTEINS IN BLOOD PLASMA IN HYPOTHYROID RATS AT EXPERIMENTAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

[1]Polyakov L.M., [2]Lushnikova E.L., [2]Nepomnyaschikh L.M., [1]Russkikh G.S., [1]Biushkina N.G., [2]Klinnikova M.G., [2]Mzhelskaya M.M., [2]Nepomnyaschikh R.D., [2]Pichigin V.I., [2]Yuzhik E.I.

[1]Research Institute of Biochemistry SB RAMS, Novosibirsk;

[2]Research Institute of Regional Pathology and Pathology, SB RAMS, Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru

We studied the parameters of lipid metabolism in hypothyroid and euthyroid rats in experimental hypercholesterolemia. To suppress thyroid function in the background cholesterol diet animals received antithyroid drug mercazolil. It is shown that cholesterol diet for hypothyroid animals (reducing the concentration of thyroxine in 2 times) led to development of severe hypercholesterolemia due to increase in cholesterol in the lipoprotein high (33%) and especially in the composition of the fractions of lipoproteins of low and very low density (55%). The concentration in plasma apolipoprotein A-I increased by 22%, and apolipoprotein B by 71%. According to electrophoresis in a linear gradient PAAG in animals with hypothyroidism had significantly changed protein composition fractions of lipoproteins of low and very low density. Densitometric analysis of the gel showed an increase in their content of apolipoprotein B-100, B-48, E and C 2,5–4,0 times. This experimental model can be used to study the molecular and cellular mechanisms of atherosclerotic lesions of the heart and blood vessels.

Keywords: hypothyroidism, hypothyroidism, lipid metabolism, lipoproteins, apo-lipoprotein

В настоящее время используются различные модели атеросклеротического поражения стенки сосудов. Они могут быть вызваны самыми различными факторами: механическими, химическими, иммунологическими, а также диетой [7]. Модели на животных позволяют изучать не только стадии развития атеросклеротического процесса, начиная от самой ранней, но и возможности управления этим процессом. Наиболее популярной является модель экспериментальной гиперхолестеринемии, вызванной путем скармливания животным диеты с избыточным количеством холестерина и насыщенных жирных кислот [2, 3, 8].

У грызунов (мышей и крыс), в отличие от человека, в плазме крови отсутствует белок, переносящий эфиры холестерина с липопротеинов высокой плотности на липопротеины низкой и очень низкой плотности (cholesteryl ester transfer protein, CETP), и это является одной из главных причин их резистентности к развитию атеросклеротического процесса [15]. Отсутствие белка –

передатчика эфиров холестерина не является единственным отличием метаболизма липопротеинов у грызунов по сравнению с человеком, грызуны имеют и другие особенности метаболизма липопротеинов: высокий уровень циркулирующих липаз [5] и специфичного белка – переносчика фосфолипидов (specific phospholipid transfer protein, PLTP) [10], что и объясняет их устойчивость к атеросклерозу. Однако у гипотиреоидных мышей и крыс эта устойчивость резко снижается, что позволяет получать информацию о факторах, способствующих развитию атеросклеротического процесса, а также о возможности разработки новых диагностических и терапевтических стратегий.

Цель исследования – изучение показателей липидного обмена и спектральных характеристик белкового состава липопротеинов плазмы крови у гипотиреоидных и эутиреоидных крыс на модели экспериментальной гиперхолестеринемии.

Материал и методы исследования

Эксперимент продолжительностью 68 сут выполнен на 18 крысах-самцах Вистар массой 390–560 г. Животных содержали в индивидуальных клетках, они имели свободный доступ к воде. Крысы I группы получали атерогенную диету (модель алиментарной гиперхолестеринемии): холестерин (Panreac Quimica SA, Испания) в дозе 25 мг/100 г массы тела, добавленный в стандартный лабораторный рацион. Крысы II группы получали ту же атерогенную диету и антитиреоидный препарат мерказолил («Акрихин», Россия) в дозе 1 мг/100 г массы тела, добавленные в стандартный лабораторный корм. Кормление животных происходило по схеме: один день – атерогенная диета (группа I) или атерогенная диета с добавлением мерказолила (группа II); второй день – голодание; вода *ad libitum* каждый день. Контрольную группу составили крысы, содержавшиеся в стандартных условиях вивария и получавшие стандартный рацион каждый день. В каждой группе было по 6 крыс, все животные дожили до конца эксперимента. В отношении экспериментальных животных были соблюдены все правила и рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных работах.

Показатели липидного обмена в плазме крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ХС-ЛПНП + ХС-ЛПОНП), триглицериды (ТГ) определяли энзиматическим методом с использованием наборов «Biocon» (Германия) на биохимическом анализаторе «Labsystem» (Финляндия). Оценку тиреоидного статуса – концентрацию тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3), проводили иммунохемилюминесцентным методом с использованием наборов фирмы «Immunotech» (Чехия) на люминометре LM-01A (Bekman Coulter Company). Твердофазный иммуноферментный анализ (тИФА) аполипопротеинов A-I и B (апоA-I и апоB) выполняли непрямым методом, описанным нами ранее [4]. Индекс атерогенности рассчитывали как отношение (ОХС – ХС-ЛПВП)/ХС-ЛПВП, индекс Авогаро – как отношение концентрации апоA-I к концентрации апоB (апоA-I/апоB) [6].

Липопротеины выделяли из плазмы крови методом изоплотностного ультрацентрифугирования в растворах KBr в присутствии 3 мМ ЭДТА-Na_2 на центрифуге «Optima L-90K» («Beckman Coulter») с использованием углового ротора 70.1 Ti при 105000 g в течение 24 ч [11]. Получали две основные фракции липопротеинов: ЛПОНП + ЛПНП ($0,94 < d < 1,063$ г/мл) и ЛПВП ($1,063 < d < 1,21$ г/мл). Электрофоретический анализ состава белкового компонента суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП проводили после делипидирования липопротеинов в полиакриламидном геле (ПААГ) в линейном градиенте (4–20%) с D_S-Na [12]. Белковые полосы визуализировали 0,1% Кумасси G-250 в смеси метанола и 10% уксусной кислоты (1:1). В качестве маркеров использовали наборы низкомолекулярных белков-стандартов: альбумин, 67 кДа; овальбумин, 43 кДа; карбоангидраза, 30 кДа; лизоцим, 14,4 кДа («Pharmacia», Швеция). Денситометрический анализ электрофореграммы проводили с помощью компьютерной программы TotalLab (BioSistematica, New Horizons in gel imaging and analysis).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программы Statistica 6; для оценки значимости различий при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Холестериновая диета у крыс не влияла на тиреоидный статус, содержание тироксина и трийодтиронина практически не изменялось (таблица). Включение в рацион антитиреоидного препарата мерказолила не оказывало заметного влияния на содержание T_3 в плазме крови у крыс II группы по сравнению с контрольной группой и группой I, однако содержание T_4 под действием мерказолила снизилось почти в 2 раза, что свидетельствует об адекватности модели гипотиреоидного состояния.

К окончанию эксперимента в группе животных, получавших только экзогенный холестерин, наблюдался дефицит массы тела по сравнению с контролем (394 ± 13 против 539 ± 19 г, $p < 0,05$), т.е. произошло снижение на 27%. В группе животных с гипотиреозом разница массы тела по сравнению с контролем была не так значительна (456 ± 8, $p < 0,05$), однако и она была на 16% ниже контроля. Снижение массы тела животных, находящихся на холестериновой диете, может быть связано с заметным уменьшением количества потребляемой пищи в этих группах.

Атерогенная диета на протяжении всего срока эксперимента практически не оказывала влияния на показатели липидного обмена у животных с нормальной функцией щитовидной железы. В этой группе содержание в плазме крови ОХ, ХС

в составе ЛПВП, ХС суммарной фракции ЛПНП + ЛПОНП, а также содержание ТГ имело лишь тенденцию к повышению по сравнению с контролем.

Показатели липидного обмена и тиреоидный статус плазмы крови крыс при экспериментальной гиперхолестеринемии (M ± m)

Биохимические маркеры	Экспериментальные группы		
	контроль	группа I	группа II
Общий холестерин, ммоль/л	2,42 ± 0,15	2,64 ± 0,09	3,35 ± 0,19*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,28 ± 0,09	1,40 ± 0,07	1,69 ± 0,10*
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	1,13 ± 0,06	1,24 ± 0,04	1,76 ± 0,10**#
Индекс атерогенности	0,89 ± 0,02	0,90 ± 0,05	0,98 ± 0,03*#
Аполипопротеины А-I, мг%	107 ± 6,3	112 ± 5,6	131 ± 4,8*#
Аполипопротеины В, мг%	91 ± 5,2	106 ± 6,7	156 ± 7,4**#
Индекс Авогаро	1,17 ± 0,06	1,06 ± 0,07	0,84 ± 0,05*#
Триглицериды, ммоль/л	1,16 ± 0,09	1,34 ± 0,10	0,99 ± 0,07##
Трийодтиронин (T_3), нмоль/л	1,98 ± 0,057	1,96 ± 0,082	2,29 ± 0,079
Тироксин (T_4), нмоль/л	58,95 ± 4,73	64,52 ± 6,43	34,03 ± 2,40***#

Примечания: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ при сравнении с контролем; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ при сравнении с группой I.

Известно, что гипотиреоз часто сопровождается повышенной концентрацией холестерина в плазме крови. Гиперхолестеринемия, связанная с гипотиреозом, у человека и животных в значительной степени, как правило, происходит за счет увеличения содержания ХС в составе ЛПНП и ЛПОНП, хотя имеются отдельные сообщения и об увеличении концентрации ЛПВП [13]. В нашем эксперименте гипотиреоидное состояние, вызванное включением в атерогенный рацион мерказолила, также сопровождалось значительными изменениями липидного состава плазмы крови (см. таблицу). Увеличение содержания ОХС составило 38%, ХС-ЛПВП – 33%, а ХС во фракции ЛПНП и ЛПОНП – 55%. За счет выраженной гиперхолестеринемии резко повысился и индекс атерогенности по сравнению как с контрольной, так и с эутиреоидной группой животных ($p < 0,05$).

Соответствующие параллельные изменения обнаружены в содержании апоА-I – основного структурообразующего белкового компонента ЛПВП, а также апоВ – главного белка в составе ЛПНП и ЛПОНП плазмы крови. Так, по данным тИФА (твердофазного иммуноферментного анализа), содержание апоА-I в плазме крови повысилось на 22%, а содержание апоВ – на 71%. Достоверно по отношению к обеим группам изменилась и величина такого информативного показателя обмена липопротеинов в организме, как индекс Авогаро.

Значительно более детальное представление об изменении структуры фракции ЛПНП и ЛПОНП плазмы крови при гиперхолестеринемии дал электрофоретический анализ полного состава белковых компонентов. По данным электрофореза, в линейном градиенте ПААГ (4–20%) холестериновая диета практически не влияла на содержание фракционного состава апоВ в суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП, выделенной с помощью препаративного ультрацентрифугирования. Обращает на себя внимание резкое повышение содержания апоВ (как В-100, так и В-48) в группе животных с гипотиреозом. Однако наиболее выраженное увеличение в составе ЛПНП и ЛПОНП обнаружено для апоЕ. По данным денситометрического анализа, увеличение составляло 3,5–4 раза по сравнению с контролем. Интерес вызывает и повышение в составе суммарной фракции апоС, а также апоА-IV, который в группе эутиреоидного контроля присутствовал лишь в следовых количествах.

Таким образом, по результатам иммуноферментного анализа и электрофореза в ПААГ, полученным в настоящей работе, гиперхолестеринемия у гипотиреоидных крыс приводила к повышению содержания апоВ (В-100 и В-48), апоЕ и апоС в составе фракции ЛПНП и ЛПОНП, что может быть обусловлено повышением синтеза этих белков в печени. Другой механизм такой гиперхолестеринемии, по-видимому, обусловлен снижением скорости элиминации ЛПНП и ЛПОНП и, прежде всего, за счет снижения активности и количества В/Е-рецепторов в печени. Подтверждением этому являются исследования, выполненные на крысиных гепатоцитах, которые свиде-

тельствуют об увеличении рецептор-опосредованного эндоцитоза ЛПНП и ЛПОНП под влиянием тиреоидных гормонов [14]. Точный механизм, посредством которого гормоны щитовидной железы влияют на экспрессию печеночных B/E-рецепторов, неизвестен, однако на сегодняшний день существуют прямые доказательства их участия в активации ядерных тиреоидных рецепторов класса β1 (TRβ1) [9], повышении селективного поглощения ЛПНП и ЛПОНП в печени и поддержания уровня холестерина в плазме крови [13].

Ранее было показано, что повышенный уровень холестерина в крови в сочетании с подавлением функции щитовидной железы обусловил значительные повреждения мышечных клеток сердца, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток интрамуральных сосудов, эритроцитов животных I и II групп в отсутствие формирования атеросклеротических бляшек и без развития ишемии миокарда [1, 3]. Совокупность данных о структурных преобразованиях миокарда и изменениях липидного метаболизма у крыс при диетарной гиперхолестеринемии на фоне гипотиреоидного статуса свидетельствует об адекватности применения данной экспериментальной модели для изучения молекулярно-клеточных механизмов атеросклеротических повреждений сердца и сосудов.

Список литературы

1. Клинникова М.Г., Пичигин В.И., Южик Е.И., Непомнящих Р.Д., Лушникова Е.Л. Роль дислипидемий в модификациях энергетических и пластических процессов в кардиомиоцитах // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (3). – С. 634–640.
2. Клинникова М.Г., Южик Е.И., Пичигин В.И., Лушникова Е.Л. Ремоделирование миокарда крыс при хронической дислипидемии и введении верапамила // Бюл. экспер. биол. – 2014. – Т. 158, № 7. – С. 108–115.
3. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Поляков Л.М., Молодых О.П., Клинникова М.Г., Русских Г.С., Потеряева О.Н., Непомнящих Р.Д., Пичигин В.И. Структурные реакции миокарда и липидный спектр сыворотки крови при моделировании гиперхолестеринемии и гипотиреоза // Бюл. экспер. биол. – 2013. – Т. 155, № 5. – С. 647–652.
4. Поляков Л.М., Потеряева О.Н., Панин Л.Е. Определение апопротеина А-I методом иммуноферментного анализа // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 89–92.
5. Applebaum-Bowden D., Kobayashi J., Kashyap V.S. et al. Hepatic lipase gene therapy in hepatic lipase-deficient mice. Adenovirus-mediated replacement of a lipolytic enzyme to the vascular endothelium // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97, № 3. – P. 799–805.
6. Avogaro P., Bon G.B., Gazzolato G., Quinci G.B. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? // Lancet. – 1979. – Vol.313, № 8122. – P. 901–903.
7. Drew A.F. Animal models of diet-induced atherosclerosis // Methods Mol. Med. – 2001. – Vol. 52. – P. 1–6.
8. Getz G.S., Reardon C.A. Diet and murine atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26, № 2. – P. 242–249.
9. Gullberg H., Rudling M., Forrest D., Angelin B., Vennström B. Thyroid hormone receptor beta-deficient mice show complete loss of the normal cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7A) response to thyroid hormone but display enhanced resistance to dietary cholesterol // Mol. Endocrinol. – 2000. – Vol. 14, № 11. – P. 1739–1749.
10. Guyard-Dangremont V., Desrumaux C., Gambert P., Lallemant C., Lagrost L. Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility // Comp. Biochem. Physiol. Part B. – 1998. – Vol. 120, № 3. – P. 517–525.
11. Hatch F.T. Practical method for plasma lipoprotein analysis // Adv. Lipid. Res. –1968. – Vol. 6. – P. 1–68.
12. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature. – 1970. – Vol. 227, № 5259. – P. 680–685.
13. Pedrelli M., Pramfalk C., Parini P. Thyroid hormones and thyroid hormone receptors: Effects of thyromimetics on reverse cholesterol transport // World. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 47. – P. 5958–5964.
14. Salter A.M., Hayashi R., al-Seeni M., Brown N.F., Bruce J., Sorensen O., Atkinson E.A., Middleton B., Bleackley R.C., Brindley D.N. Effects of hypothyroidism and high-fat feeding on mRNA concentrations for the low-density-lipoprotein receptor and on acyl-CoA:cholesterol acyltransferase activities in rat liver // Biochem. J. – 1991. – Vol. 276, Pt 3. – P. 825–832.
15. Tanigawa H., Billheimer J.T., Tohyama J., Zhang Y., Rothblat G., Rader D.J. Expression of cholesteryl ester transfer protein in mice promotes macrophage reverse cholesterol transport // Circulation. – 2007. – Vol. 116, № 11. – P. 1267–1273.

References

1. Klinnikova M.G., Pichigin V.I., Yuzhik E.I., Nepomnyashchikh R.D., Lushnikova E.L. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014. no 4 (4). pp. 634–640.
2. Klinnikova M.G., Yuzhik E.I., Pichigin V.I., Lushnikova E.L. *Bulleten eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2014. no 7. pp. 108–115.
3. Nepomnyashchikh L.M., Lushnikova E.L., Polyakov L.M., Molodykh O.P., Klinnikova M.G., Russkikh G.S., Poteryaeva O.N., Nepomnyashchikh R.D., Pichigin V.I. *Bulleten eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2013. no 5. pp. 647–652.
4. Polyakov L.M., Poteryaeva O.N., Panin L.E. *Voprosy meditsinskoy khim*ii. 1991. no 1. pp. 89-92.
5. Applebaum-Bowden D., Kobayashi J., Kashyap V.S. et al. *J. Clin. Invest*. 1996. Vol. 97. no 3. pp. 799–805.
6. Avogaro P., Bon G.B., Gazzolato G., Quinci G.B. *Lancet.* 1979. Vol.313. no 8122. pp. 901–903.
7. Drew A.F. *Methods Mol. Med*. 2001. Vol. 52. pp. 1–6.
8. Getz G.S., Reardon C.A. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. no 2. pp. 242–249.
9. Gullberg H., Rudling M., Forrest D., Angelin B., Vennström B. *Mol. Endocrinol*. 2000. Vol.14. no 11. pp. 1739–1749.
10. Guyard-Dangremont V., Desrumaux C., Gambert P., Lallemant C., Lagrost L. *Comp. Biochem. Physiol. Part B*. 1998. Vol. 120. no 3. pp. 517–525.
11. Hatch F.T. *Adv. Lipid. Res*. 1968. Vol. 6. pp. 1–68.
12. Laemmli U.K. *Nature*. 1970. Vol. 227. no 5259. pp. 680–685.
13. Pedrelli M., Pramfalk C., Parini P. *World. J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16. no 47. pp. 5958–5964.
14. Salter A.M., Hayashi R., al-Seeni M., Brown N.F., Bruce J., Sorensen O., Atkinson E.A., Middleton B., Bleackley R.C., Brindley D.N. *Biochem. J*. 1991. Vol. 276. Pt 3. pp. 825–832.
15. Tanigawa H., Billheimer J.T., Tohyama J., Zhang Y., Rothblat G., Rader D.J. *Circulation*. 2007. Vol. 116. no 11. pp. 1267–1273.

Рецензенты:

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональной морфологии лимфатической системы, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Сидорова Л.Д., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 10.09.2014.

УДК 615.225:616.731-005

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НА ИНТЕРВАЛ QT ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Прекина В.И., Самолькина О.Г.

ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский 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 интервала QT по данным холтеровского мониторирования через 10 дней курсового применения. Выявлена положительная динамика интервала QT при лечении базовыми препаратами, проявляющаяся в уменьшении суммарной продолжительности удлиненного нитервала QTc. Отмечено отсутствие влияния препарата с антиоксидантным действием – 3-оксипиридина сукцината на продолжительность интервала QT, свидетельствующее о безопасности его применения в остром периоде ишемического инсульта. Установлена корреляционная связь уменьшения суммарной продолжительности эпизодов удлиненного интервала QTc с уменьшением общего количества желудочковых экстрасистол, их плотности и количества ранних экстрасистол в динамике через 10 дней лечения, свидетельствующая об уменьшении электрической нестабильности миокарда на фоне проводимой терапии. Применение магния сульфата и калия хлорида не увеличивало положительный эффект базовой терапии на интервал QT, вероятно, вследствие отсутствия таких электролитных нарушений, как гипокалиемия и гипомагниемия.

Ключевые слова: ишемический инсульт, интервал QT, 3-оксипиридина сукцинат, магния сульфат, калия хлорид

ANALYSIS OF EFFECT OF METABOLIC DRUGS ON THE QT INTERVAL 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 the QT interval, according to the Holter monitoring results in 10 days term use, was evaluated. It is detected that the QT interval has a positive effect when used with background preparations, which leads to the reduction of the total duration of the extended QTs interval. It is noted that there's no effect of the preparation with the antioxidant effect – 3-oksipiridina succinate on the length of the QT interval. It indicates that the usage of the preparation is completely safe during the acute period of ischemic stroke. It is established that there is a correlation between the reduction of the total duration of episodes of the prolonged QTc interval and the reduction of the total number of ventricular extrasystoles, their density and the number of the early extrasystoles in dynamics after 10 days medication. It testifies the decrease of the electric instability of myocard during the ongoing therapy. The use of magnesium sulfate and potassium chloride did not increase the positive effect of the background therapy on the QT interval, probably due to the lack of elektrolytic violations, such as hypokalemia and hypomagnesemia.

Keywords: ischemic stroke, the interval QT, 3-oksipiridina succinate, magnesium sulfate, potassium chloride

Одним из факторов электрической нестабильности миокарда является удлиненный интервал QT, при котором повышается риск внезапной сердечной смерти вследствие развития желудочковых аритмий [6]. Острый инсульт ассоциируется с удлинением интервала QT [3, 7–9], поэтому важным является оценка влияния лекарственных препаратов на его продолжительность, с целью не только эффективности, но и безопасности лечения.

Цель работы – изучить влияние 3-оксипиридина сукцината, магния сульфата и калия хлорида в комплексной базовой терапии острого ишемического инсульта на продолжительность интервала QT.

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 острой очаговой неврологической симптоматики не более 3-х суток. Атеротромботический инсульт диагностирован у 86 (82,69%) пациентов; лакунарный инсульт – у 20 (19,23%). Тяжесть инсульта оценивалась к моменту окончания лечения в стационаре по классификации Гусева Е.И. (1962 г.). Легкий инсульт был у 18 (17,31%), средней тяжести – у 79 (75,96%), тяжелый – у 7 (6,73%) больных. Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК, нарушения внутрижелудочковой проводимости по данным электрокардиограммы; прием препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT.

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 в/в. Магния сульфат ($MgSO_4$) – 25 % – 10 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Калия хлорид (KCl) – применялся 3 % – 30 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Оценка влияния метаболических препаратов на продолжительность интервала QT 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.

Холтеровское мониторирование проводилось с использованием системы «МИОКАРД-ХОЛТЕР» в 3-х отведениях (V_2, V_5, и aVF) в течение 24 часов дважды: в первые 2–3 суток от развития инсульта и в динамике через 10 дней лечения. Оценивали следующие показатели: QT максимальный (макс), QT корригированный (QTc), рассчитанный по модифицированной формуле Базетта ($QTc = QT/\sqrt{RR}$); QTc макс. За нормальный QTc принимали значение 350–440 мс. За удлинение интервала QTc принимали значения: > 460 мс (порог 1) и > 440 мс (порог 2) (пограничные значения). За минимальный эпизод удлиненного интервала QTc принимали эпизод продолжительностью не менее 20 с. Оценивали суммарную продолжительность эпизодов удлиненного интервала QTc за сутки в минутах. Определяли количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) за сутки и их плотность за 1 час. Из биохимических исследований оценивали содержание калия и магния в сыворотке крови.

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, взаимосвязи двух величин – коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика показателей интервала QT у больных групп 1 (БТ) и 2 (БТ + 3-ОПС) была положительной без существенных межгрупповых различий: суммарная продолжительность эпизодов удлиненного QTc за сутки уменьшалась соответственно: > 460 мс – на 88,30 % (P = 0,048) и 74,92 % (P = 0,048), > 440 мс – на 86,41 % (P = 0,048) и 71,95 % (P = 0,049) (табл. 1).

Таблица 1

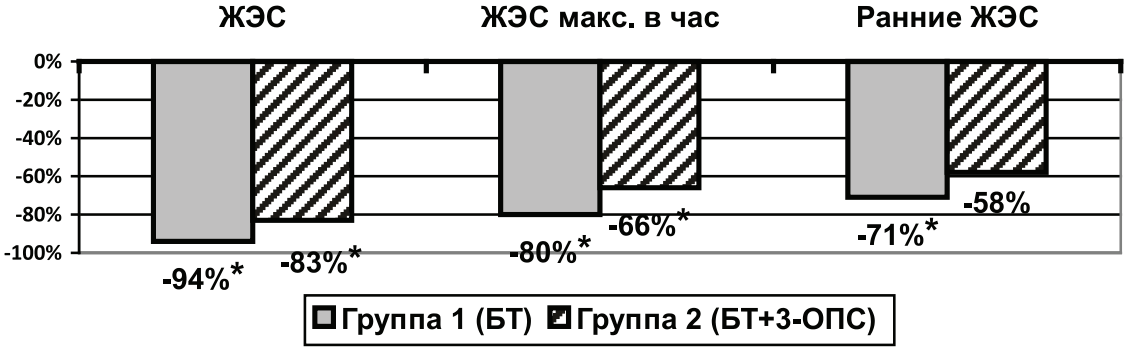
Влияние 3-ОПС на динамику интервала QT (M ± m; Δ, %)

Показатели		Группа 1 (БТ) (*n* = 15)		Группа 2 (БТ + 3-ОПС) (*n* = 18)	
		M ± m	Δ, %	M ± m	Δ, %
QTмакс., мс	1	450,71 ± 14,66	–2,85 **P = 0,11**	432,35 ± 7,30	1,77
	2	437,86 ± 9,79		440,00 ± 8,45	
QTc макс., мс	1	497,14 ± 9,04	–0,72	510,18 ± 6,85	–5,11 **P = 0,043**
	2	493,57 ± 7,60		484,12 ± 5,56	
QTc > 460 мс, мин	1	30,08 ± 15,87	–88,30 **P = 0,048**	6,06 ± 3,56	–74,92 **P = 0,048**
	2	3,52 ± 1,06		1,52 ± 1,10	
QTc > 440 мс, мин	1	131,23 ± 57,33	–86,41 **P = 0,048**	70,65 ± 41,38	–71,95 **P = 0,049**
	2	17,84 ± 6,78		19,82 ± 14,05	

Примечания: 1 – показатели исходные; 2 – показатели в динамике; Δ, % – динамика в %; P – ошибка достоверности динамики показателя (в сравнении с исходным).

Интересным наблюдением было снижение желудочковых экстрасистол (ЖЭС) как в 1-й, так и во 2-й группах больных: количество ЖЭС уменьшилось на 94,10 % (с 189,73 ± 102,79 до 11,20 ± 3,57) (P = 0,048) и 83,43 % (с 236,88 ± 106,92 до 39,24 ± 14,31) (P = 0,047), их плотность (максимальное количество за любой час) –

на 79,53 % (с 19,20 ± 10,29 до 3,93 ± 1,99) (P = 0,48) и 65,77 % (с 25,94 ± 10,84 до 8,88 ± 4,03) (P = 0,047), ранних ЖЭС – на 70,63 % (с 1,60 ± 1,32 до 0,47 ± 0,19) (P = 0,049) и 58,33 % (с 0,24 ± 0,14 до 0,10 ± 0,06) (P = 0,17) соответственно (рисунок). Межгрупповых различий динамики ЖЭС не было.



*Влияние 3-оксипиридина сукцината в составе комплексной базовой терапии на динамику ЖЭС (Δ, %). Примечание. * – достоверность различий с исходными данными (P < 0,05)*

Корреляционный анализ показал достоверную связь суммарной продолжительности эпизодов удлиненного QTc и общего количества ЖЭС, их плотности и количества ранних ЖЭС. Более яркая связь наблюдалась в группе 2, которая в динамике уменьшилась или исчезла (табл. 2).

Таблица 2

Динамика корреляционной связи ЖЭС и суммарной продолжительности эпизодов удлиненного интервала QTc больных групп 2 (БТ + 3-ОПС) (r) (*n* = 18)

Показатели	ЖЭС		Максимально в час		Ранние ЖЭС	
	2-е сут.	12-е сут.	2-е сут.	12-е сут.	2-е сут.	12-е сут.
QTc > 460, мс	0,451 **P < 0,05**	0,120	0,580 **P < 0,02**	0,111	0,792 **P < 0,001**	0,129
QTc > 440, мс	0,583 **P < 0,02**	0,450 **P < 0,05**	0,749 **P < 0,001**	0,570 **P < 0,02**	0,892 **P < 0,001**	0,590 **P < 0,02**

Примечание. P – вероятность ошибки достоверности коэффициента корреляции.

Изложенное показывает важную роль удлиненного интервала QTc в генезе ЖЭС при остром ишемическом инсульте, а также свидетельствует об эффективности базовой терапии инсульта в уменьшении электрической нестабильности миокарда через 10 дней лечения. Применение 3-ОПС в составе базовой терапии не влияет на продолжительность интервала QT, что доказывает безопасность его использования при ишемическом инсульте.

Динамика показателей интервала QT при применении магния сульфата (группа 3) и магния сульфата в комбинации с 3-ОПС в составе базовой терапии (группа 4) также была положительной без существенных межгрупповых различий: уменьшилась суммарная продолжительность эпизодов удлиненного интервала QTc > 460 мс – на 76,14 (P = 0,046) и 75,72 % (P = 0,045), > 440 мс – на 86,94 (P = 0,048) и 80,54 % (P = 0,044) соответственно (табл. 3). Динамика показателей в этих группах была сопоставима с таковой группы 1, что свидетельствует об отсутствии дополнительного положительного влияния магния сульфата и его комбинированного применения с 3-ОПС на продолжительность интервала QT.

Известно, что продолжительность интервала QT отрицательно коррелирует с уровнем магния сыворотки крови [2, 6]. В проведенном исследовании у больных гипомагниемии не было, не выявлено и достоверной связи суммарной продолжительности эпизодов удлиненного интервала QTc с уровнем магния сыворотки крови. Средний уровень магния сыворотки крови в динамике не менялся (0,89 ± 0,01 и 0,90 ± 0,01 соответственно), что позволило исключить гипомагниемию как причину удлинения

интервала QT у больных с ишемическим инсультом. Применение магния сульфата может быть оправданным в условиях удлиненного интервала QT с целью профилактики желудочковых аритмий, независимо от уровня магния крови [4].

Таблица 3

Влияние магния сульфата и магния сульфата в комбинации с 3-оксипиридина сукцинатом на динамику показателей интервала QT (M ± m; 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, %
QTмакс., мс	1	450,71 ± 14,66	–2,85 P = 0,106	435,00 ± 8,66	–1,38 P = 0,188	433,53 ± 11,11	–4,34 P = **0,007**
	2	437,86 ± 9,79		429,00 ± 6,77		414,71 ± 7,18	
QTc макс., мс	1	497,14 ± 9,04	–0,72	485,00 ± 2,89	–3,92	478,82 ± 5,81	–0,12
	2	493,57 ± 7,60		466,00 ± 2,89		478,24 ± 6,93	
QTc > 460 мс, мин	1	30,08 ± 15,87	–88,30 **P = 0,048**	0,88 ± 0,51	–76,14 **P = 0,046**	1,73 ± 0,89	–75,72 **P = 0,045**
	2	3,52 ± 1,06		0,21 ± 0,11		0,42 ± 0,24	
QTc > 440 мс, мин	1	131,23 ± 57,33	–86,41 **P = 0,048**	9,88 ± 4,31	–86,94 **P = 0,048**	24,46 ± 13,85	–80,54 **P = 0,044**
	2	17,84 ± 6,78		1,29 ± 0,51		4,76 ± 2,18	

Примечания: 1 – показатели на 2-сутки инсульта (исходные); 2 – показатели в динамике через 10 дней лечения; P – ошибка достоверности динамики (в сравнении с исходным).

Динамика показателей интервала QT в группах 5 (БТ + $MgSO_4$ + KCl) и 6 (БТ + $MgSO_4$ + KCl + 3-ОПС) также была положительной без существенных межгрупповых различий. Суммарная продолжительность эпизодов удлиненного интервала QTc уменьшилась соответственно: > 460 мс – на 76,16 % (P = 0,049) и 96,72 % (P = 0,049); > 440 мс. – на 70,60 % (P = 0,035) и 77,15 % (P = 0,049) (табл. 4). При сравнении динамики показателей в группах 5 и 6 с динамикой показателей группы 3 достоверных различий не выявлено, что свидетельствует об отсутствии дополнительного влияния калия хлорида на продолжительность интервала QT.

Таблица 4

Влияние магния сульфата в комбинации с калия хлоридом и магния сульфата в комбинации с калия хлоридом и 3-оксипиридина сукцинатом на динамику интервала QT (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, %
QTмакс., мс	1	435,00 ± 8,66	–1,38 **P = 0,188**	454,17 ± 6,48	–2,29 **P = 0,129**	448,89 ± 9,78	–3,22 **P = 0,067**
	2	429,00 ± 6,77		443,75 ± 8,12		434,44 ± 11,07	
QTc макс., мс	1	485,00 ± 2,89	–3,92	501,67 ± 6,67	–2,58	493,33 ± 6,87	–3,38 **P = 0,105**
	2	466,00 ± 2,89		488,75 ± 3,26		476,67 ± 8,33	
QTc > 460 мс	1	0,88 ± 0,51	–76,14 **P = 0,046**	4,32 ± 1,42	–76,16 **P = 0,049**	22,57 ± 16,06	–96,72 **P = 0,049**
	2	0,21 ± 0,11		1,03 ± 0,61		0,74 ± 0,49	
QTc > 440 мс	1	9,88 ± 4,31	–86,94 **P = 0,048**	73,00 ± 22,71	–70,60 **P = 0,035**	115,34 ± 79,00	–77,15 **P = 0,049**
	2	1,29 ± 0,51		21,46 ± 11,88		26,35 ± 18,28	

Примечания: 1 – показатели исходные; 2 – показатели в динамике через 10 дней лечения; Δ, % – динамика в %; P – ошибка достоверности динамики показателя (в сравнении с исходным).

Отсутствие влияния калия хлорида на продолжительность интервала QT можно объяснить отсутствием значимой гипокалиемии у больных в проведенном исследовании. Средний уровень калия сыворотки крови при поступлении составил – 4,12 ± 0,11 ммоль/л и существенно не изменился в динамике – 4,32 ± 0,12 ммоль/л.

Относительно быстрая положительная динамика интервала QT у больных в проведенном исследовании, вероятно, обусловлена симпатоадреналовым механизмом его удлинения в остром периоде инсульта. Патогенез удлинения интервала QT при остром инсульте мало изучен, предполагается нейрогенный механизм, связанный с резким усилением адренергических влияний на сердце. В экспериментальном исследовании установлена прямая корреляция между очень высоким содержанием в крови катехоламинов и выраженностью удлинения интервала QT при острой ишемии мозга [1].

Выводы

1. Базовая терапия ишемического инсульта уменьшает суммарную продолжительность эпизодов удлиненного интервала QTc. Применение 3-оксипиридина сукцината, магния сульфата и калия хлорида в течение 10 дней в составе базовой терапии не оказывает дополнительного положительного влияния на динамику интервала QTc.

2. Снижение суммарной продолжительности эпизодов удлиненного интервала QTc коррелирует с уменьшением желудочковых экстрасистол.

Список литературы

1. Астраханцева С.П. Электрокардиографические изменения в острой стадии мозгового инсульта: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Л., 1966. – 18 с.

2. Городецкий В.В. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния / В.В. Городецкий, О.Б. Талибов. – М.: Медпрактика, 2003. – 44 с.

3. Дубенко О.Е. Нейрокардиальные изменения у больных в острый период различных типов мозгового инсульта / О.Е. Дубенко, И.А. Ракова // Новости медицины и фармации. Неврология (328) (тематический номер). – 2010.

4. Фогорос Р.Н. Антиаритмические средства: пер. с англ.; под ред. проф. Ю.М. Познякова, А.В. Тарасова. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2009. – 200 с.

5. Шилов А.М. Синдром удлиненного интервала QT как предикт сложных нарушений сердечного ритма и проводимости: учебно-методическое пособие / А.М. Шилов, М.В. Мельник. – М.: ИД Медпрактика, 2006. – 37 с.

6. Школьникова М.А. Диагностика, стратификация риска внезапной смерти и лечение основных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлиненного интервала QT / М.А. Школьникова, М.С. Харлап, Р.А. Ильдарова, В.В. Березницкая, Л.А. Калинин // Кардиология. – 2011. – № 5. – С. 50–61.

7. Mulcahy J. Electrocardiogram QT interval increases in acute stroke / J. Mulcahy, P. Johnson, M. James // Cerebrovasc Dis. – 2010. – Jan; 29(2). – P. 178–180. Epub 2009 Dec 1.

8. Soliman E.Z. Prolongation of QTc and Risk of Stroke: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study / E.Z. Soliman, G. Howard, M. Cushman, B. Kissela, D. Kleindorfer, A. Le, S. Judd, L.A. McClure, V.J. Howard // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Apr 17; 59(16). – P. 1460–1467.

9. Stead L.G. Prolonged QTc as a predictor of mortality in acute ischemic stroke / L.G. Stead, R.M. Gilmore, M.F. Bellolio, L. Vaidyanathan, A.L. Weaver, W.W. Decker, R.D. Brown // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2009. – Nov-Dec; 18(6). – P. 469–474.

References

1. Astrakhantseva S.P. *Electrocardiographic changes in the acute stage of stroke. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk.* Leningrad, 1966. 18 p.

2. Gorodetsky V.V., Talibov O.B. M*agnesium products in the medical practice. Small encyclopedia magnesium*. Moskov, Medpraktika, 2003. 44 p.

3. Dubenko O.E., Rakova I.A. *Neurocardiology changes in patients in the acute period of the different types of cerebral stroke.* «News of medicine and pharmacy», Neurology (328) (theme number), 2010.

4. Fogoros R.N. *Antiarrhythmic agent*. Per. s angl.; under the editorship of prof Y.M. Poznyakov, A.V. Tarasov. Moskov, Publishing BINOM, 2009. 200 p.

5. Shilov A.M., Melnik M.V. *Syndrome long QT as predict of complex cardiac rhythm and conductivity.* Educational-methodical manual. Moskov, ID Medpraktika, 2006. 37 p.

6. Shkolnikova M.A., Charlap M. S., Ildarova R.A., Bereznitska V.V., Kalinin L.A. *Diagnostics, stratification of the risk of sudden death and the treatment of major molecular-genetic variants of long QT syndrome*. Cardiology, 2011, no 5, pp. 50–61.

7. Mulcahy J., Johnson P., James M. *Electrocardiogram QT interval increases in acute stroke.* Cerebrovasc Dis., 2010, jan, 29(2), pp. 178–180. Epub 2009 Dec 1.

8. Soliman E.Z., Howard G., Cushman M., Kissela B., Kleindorfer D., Le A., Judd S., McClure L.A., Howard V.J. *Prolongation of QTc and Risk of Stroke*: *The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study.* J Am Coll Cardiol. , 2012, apr 17; 59(16), pp. 1460–1467.

9. Stead L.G., Gilmore R.M., Bellolio M.F., Vaidyanathan L., Weaver A.L., Decker W.W., Brown R.D. *Prolonged QTc as a predictor of mortality in acute ischemic stroke.* J Stroke Cerebrovasc Dis., 2009, nov-dec; 18(6), pp. 469–474.

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 29.08.2014.

УДК 615.099:616.89-008

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕРОИНЗАВИСИМЫХ ЛИЦ ПРИ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ И В ПОСТАБСТИНЕНТНЫЙ ПЕРИОД

Рабаданова А.И.

ГОУ ВПО «Дагестанский государственный университет», Махачкала, e-mail: ashty06@mail.ru

Изучено состояние функциональных систем организма здоровых лиц и героиновых наркоманов при отмене наркотика. Регулярное употребление наркотика (героина) приводит к системным нарушениям в организме наркозависимых, особенно выраженным в период абстинентного синдрома. Картина крови при абстинентном синдроме характеризуется снижением содержания эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка; изменением соотношения лейкоцитов, фракционного состава белков и их спектральных характеристик. В механизмах патогенеза героиновой абстиненции важная роль принадлежит окислительному стрессу, развивающемуся в результате активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетения системы антиоксидантной защиты. О развитии окислительного стресса судили по накоплению малонового диальдегида, лабилизации эритроцитарных мембран и угнетению суммарной антиоксидантной активности. Информативным показателем функционального состояния организма наркозависимых в период абстиненции является повышение уровня аминотрансфераз, билирубина, снижение содержания мочевины и глюкозы в крови. Выявлены особенности фоновой биоэлектрической активности головного мозга героиновых наркоманов, проявляющиеся в угнетении α-ритма, появлении медленноволновой активности, изменении реакции на функциональные пробы и в межполушарной асимметрии выраженности ритмов. Проведенный курс лечения приводит к частичному восстановлению функций систем организма (системы крови и показателей ЭЭГ) В системе окислительно-антиоксидантной защиты, а также в некоторых биохимических показателях восстановление нарушенных функций не наблюдается.

Ключевые слова: наркомания, героин, абстиненция, биохимия крови, морфология крови, ЭЭГ

THE FUNCTIONAL STATUS OF PERSONS WITH HEROIN WITHDRAWAL SYNDROME AND AT THE POSTABSTINENCE PERIOD

Rabadanova A.I.

Dagestan State University, Makhachkala, e-mail: ashty06@mail.ru

The state of the functional systems of the body healthy subjects and heroin addicts in the abolition of the drug are studied. Regular drug use leads to systemic disorders in the body of drug addicts , especially pronounced during the withdrawal syndrome. Painting blood withdrawal syndrome is characterized by a decrease in the content of red blood cells, hemoglobin , white blood cells, platelets, total protein; change in the ratio of white blood cells, the fractional composition of proteins and their spectral characteristics. In the mechanisms of pathogenesis of heroin withdrawal important role belongs to oxidative stress, developing as a result of activation of lipid peroxidation and the antioxidant defense system of oppression. On the development of oxidative stress was judged by the accumulation of malondialdehyde, erythrocyte membrane labilization oppression and total antioxidant activity. Informative indicator of the functional state of the body of drug addicts during abstinence is the increase in aminotransferase levels , bilirubin, reduction of urea and glucose in the blood. The features of the background brain activity heroin addicts, manifested in the oppression of α- rhythm appears slow-wave activity, changes in response to the functional tests and hemispheric asymmetry severity rhythms. The course of treatment leads to a partial recovery of functions of body systems (blood system and EEG indices) in the system of oxidation- antioxidant protection, as well as some biochemical parameters restoration of disturbed functions are observed.

Keywords: addiction, heroin, withdrawal, blood chemistry, blood morphology, EEG

Актуальность проблемы потребления психоактивных веществ и их воздействие на организм в настоящее время не вызывает сомнения, так как наблюдается тенденция увеличения количества несовершеннолетних нарко- и токсикоманов. Наркомании сопровождаются тяжелейшими медико-биологическими [2, 7] и социально-психологическими последствиями [1]. Героин, являющийся полусинтетическим производным морфина, обладает не только сильной наркогенной активностью, но и выраженной токсичностью [2]. Хроническое употребление героина, а также его отмена (синдром абстиненции) сопровождаются изменениями, затрагивающими многие жизненно важные функции организма [7].

Вместе с тем физиологические исследования больных героиновой наркоманией немногочисленны и крайне противоречивы. Это связано с тем, что изучение функционального состояния героиновых наркоманов проводилось на разных этапах течения заболевания без учета состояния больного.

Целью данной работы явилось изучение функционального состояния организма героиновых наркоманов при абстинентном синдроме, а также после прохождения непродолжительного двухнедельного курса реабилитации.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на базе отделения наркологии Центральной клинической больницы г. Махачкалы. Всего было обследовано 40 героиновых наркоманов – мужчин в возрасте от 20 до 30 лет со стажем наркотической зависимости от 5 до 10 лет, поступивших в наркологический диспансер в состоянии абстиненции.В контрольную группу (20 человек) вошли здоровые мужчины того же возрастного периода.

Пробы крови забирали до медикаментозного купирования абстинентного синдрома, а также после прохождения 2-недельной реабилитации. В крови определяли содержание форменных элементов крови [6], кислотную резистентность эритроцитов [5]. Сыворотку получали после центрифугирования крови при 3000 об/мин в течение 10 мин и определяли в ней содержание белка, глюкозы, билирубина, мочевины, активности АЛТ и АСТ [3]. Регистрацию ЭЭГ проводили стандартно на 16-канальном электроэнцефалографе с использованием неполяризующихся электродов, которые фиксировались на голове в соответствии с международной схемой «10-20».

Полученные результаты подвержены вариационно-статистической обработке [4].

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании содержания форменных элементов крови обнаружено значительное снижение содержания эритроцитов (на 42,0%), гемоглобина (на 25,0%), лейкоцитов (21,0%) и суммарного белка (на 25,0%) у героинзависимых в состоянии абстиненции (таблица).

Физиолого-биохимические показатели крови героиновых наркоманов при абстинентном синдроме и в постабстинентный период (реабилитация) (M ± m, *n* = 40)

Показатели	Физиологическая норма	Абстиненция	Реабилитация
Эритроциты ($\cdot 10^{12}$/л)	4,5 ± 0,7	2,6 ± 0,43*	4,0 ± 0,8
Гемоглобин (г/л)	120,0 ± 13,2	90,0 ± 10,4*	128,0 ± 1,7
СОЭ (мм/ч)	11,4 ± 1,0	9,6 ± 0,4*	10,2 ± 0,6*
Цветной показатель	0,8 ± 0,01	1,0 ± 0,002*	0,96 ± 0,01*
Тромбоциты ($\cdot 10^{9}$/л)	300,0 ± 6,8	80,0 ± 4,5*	290,0 ± 3,8*
Лейкоциты ($\cdot 10^{6}$/л)	6,8 ± 0,3	5,4 ± 0,11*	5,8 ± 0,11*
Общий белок (г/л)	72,0 ± 2,02	54,0 ± 1,72**	67,6 ± 1,99*
МДА (нМоль/л)	7,9 ± 0,84	11,0 ± 1,92**	8,3 ± 0,72
Каталаза (мкМоль/л)	0,055 ± 0,0017	0,029 ± 0,0043**	0,016 ± 0,0012**
СОД (усл ед/мг белка)	31,5 ± 0,49	14,8 ± 0,18**	12,5 ± 0,18**
АОА (%)	83,0 ± 6,6	69,0 ± 3,4*	74,2 ± 0,97**
Глюкоза (ммоль/л)	5,5 ± 0,09	4,6 ± 0,34*	5,3 ± 0,09
Билирубин (мкмоль/л)	9,1 ± 0,06	11,4 ± 0,39**	10,1 ± 0,15**
Мочевина (ммоль/л)	8,3 ± 0,12	2,9 ± 0,26**	7,6 ± 0,12
АЛТ (мкмоль/л)	0,15 ± 0,005	0,22 ± 0,009	0,23 ± 0,015
АСТ (мкмоль/л)	0,16 ± 0,19	0,24 ± 0,006**	0,20 ± 0,006
АСТ/АЛТ	1,06 ± 0,003	1,14 ± 0,05**	0,86 ± 0,01**

Примечание. Здесь и далее: * – P < 0,01; ** – P < 0,001.

Эритропения, наблюдаемая в период абстиненции, свидетельствует о крайне тяжелой форме анемии и сопутствующей ей гипоксии.

К характерным сдвигам в системе крови относится также снижение количества тромбоцитов до 65–100 тыс. в 1 мкл. Однако тромбоцитопения не проявляет себя клинически. Это, по-видимому, связано с тем, что для полноценного гемостаза достаточно тромбоцитов в количестве 30–40 тыс. в 1 мкл.

В абстинентный период не выявлены изменения в скорости оседания эритроцитов. Этот показатель остается в пределах 2,0–11,0 мм/ч. Очевидно, низкие значения СОЭ, сохраняющиеся в условиях анемии и гипопротеинемии, связаны со структурно-функциональными перестройками эритроцитов.

На фоне снижения суммарного показателя числа лейкоцитов у героиновых наркоманов происходят изменения в соотношении отдельных форм белых клеток крови в лейкоцитарной популяции. Снижается количество сегментоядерных нейтрофилов (на 9,8%), моноцитов (на 13,0%), повышается число палочкоядерных нейтрофилов (на 53,0%), лимфоцитов (на 28,0%). Указанные сдвиги в лейкоцитарной формуле в условиях героиновой отмены свидетельствуют о напряжении иммунной системы и включении компенсаторных реакций организма.

Хроническая героиновая интоксикация, а также сопутствующие ей анемия и гипоксия создают условия для активации процессов свободнорадикального окисления. Так, в крови героиновых наркоманов при абстинентном синдроме обнаружено повышение конечного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (на 39,0 %), угнетение каталазной (на 53,0 %), супероксиддисмутазной (в 2,1 раза) и суммарной антиоксидантной активности (на 17,0 %).

Интенсификация процессов свободнорадикального окисления приводит к окислительной деструкции клеточных мембран, нарушению их структурно-функциональной целостности. В качестве интегрального показателя состояния клеточных мембран изучали кислотную резистентность эритроцитов. Нами обнаружено, что при абстинентном синдроме снижается устойчивость эритроцитов к кислотному гемолизу. Это проявляется в левом сдвиге эритрограммы, значительном постарении эритроцитарной популяции за счет преобладания в ней низкостойких эритроцитов.

Активация процессов перекисного окисления липидов, угнетение систем антиоксидантной защиты, а также состояние эритроцитарных мембран свидетельствуют о развитии оксидативного стресса в организме героиновых наркоманов, переживающих состояние абстиненции.

Окислительный стресс оказывает губительное влияние на все компоненты клетки. Продукты ПОЛ разрушают молекулярную структуру не только липидов, но и белков. Взаимодействуя со свободной аминогруппой белков, они лишают их функциональной активности и образуют опасные для организма высокомолекулярные конъюгаты [2].

О степени нарушений в белковом обмене при отмене наркотика судили по динамике содержания общего белка и белковых фракций, а также по спектральным характеристикам белков. В состоянии абстиненции выявлено снижение альбуминов, коррелирующее со снижением содержания общего белка. Согласно литературным данным, гипопротеинемия является характерной реакцией на стресс вследствие развития катаболических процессов [2]. Очевидно, что катаболические процессы в организме наркоманов усиливаются в период абстиненции.

Изменения в подфракциях глобулинов крови связаны с повышением содержания α1- (на 73,0 %), β- (на 53,0 %) и γ- (на 36,0 %) глобулинов, α2-глобулины сохраняются на уровне значений, характерных для здоровых лиц.

Изменение в соотношении белковых фракций привело к снижению альбуминоглобулинового индекса, что служит индикатором развития патологических изменений в организме.

Абстинентный синдром приводит к качественным изменениям состава белков сыворотки крови. Это проявляется в том, что в их спектрах поглощения отсутствуют максимумы в областях 250 и 280 нм в результате снижения содержания ароматических и серосодержащих аминокислот.

Важными маркерами функциональных нарушений в организме служат биохимические показатели крови.

В состоянии абстиненции у героиновых наркоманов отмечено повышение активности аминотрансфераз. Так, активность АЛТ повышается на 40,0 %, АСТ – на 50,0 %. Это сопровождается повышением коэффициента Де Ритиса до 1,14 ед. Увеличение активности сывороточных трансаминаз является следствием деструктивных процессов во внутренних органах в результате активации процессов свободнорадикального окисления. Поскольку АЛТ сосредоточена в основном в цитозоле, а АСТ – в митохондриях, повышение содержания в плазме крови АСТ свидетельствует о глубоких изменениях в структуре клетки.

В период отмены героина наблюдается повышение содержания билирубина на 25,3 % относительно контроля, что связано с увеличением интенсивности гемолиза эритроцитов. Гипербилирубинемия может быть также следствием нарушения функций печеночных клеток и снижения концентрации альбуминов [3].

Повышение содержания пигмента желчи в плазме крови может быть фактором усиления свободнорадикальных процессов в организме, поскольку свободный билирубин обладает способностью переводить молекулярный кислород в активную форму [3].

Снижение содержания мочевины (на 65,1 %) и глюкозы (на 16,4 %) при абстинентном синдроме свидетельствует о значительных изменениях в белковом и углеводном обменах.

В период отмены героина выявлены изменения в биоэлектрической активности головного мозга. Окислительная деструкция компонентов клеточных мембран вносит существенный вклад в функциональное состояние мозга, что может выражаться в изменении биоэлектрической активности головного мозга больных героиновой наркоманией.

Электрическая активность мозга в состоянии абстиненции характеризуется высокой представленностью бета-ритма, появлением медленноволновой активности (дельта- и тета-ритмов), изменением реакции на функциональные пробы. Преобладание бета-ритма связано с усилением активности дофаминергических систем [1]. Усиление тета-активности у больных по отношению к норме позволяет предположить, что при абстинентном синдроме мезолимбические структуры находятся в активированном состоянии [7].

Таким образом, обнаруженные при абстинентном синдроме полифункциональные нарушения являются достаточно информативными для отражения степени повреждающего действия героина на организм.

После прохождения двухнедельного курса реабилитации изменение многих показателей носит обратимый характер. Так, в этот период отмечено повышение содержания эритроцитов на 53,8 %, по сравнению с периодом абстиненции. Количество гемоглобина в этот период увеличилось на 42,2 %. Значительные изменения в период реабилитации наблюдаются в содержании тромбоцитов, количество которых повышается в 3,6 раза и достигает верхних границ физиологической нормы.

Изменения в составе белой крови относительно периода абстиненции менее значительны: количество эозинофилов повышается на 7,7 %, а содержание лимфоцитов снижается на 15,0 %.

В постабстинентный период отмечается уменьшение интенсивности ПОЛ, о чем свидетельствует снижение уровня малонового диальдегида (на 24,5 %), а также снижение активности каталазы (на 44,8 %) и СОД (на 59,8 %). Однако сохраняющийся при этом низкий уровень суммарной антиоксидантной активности указывает на то, что собственная защитная система организма еще недостаточно сформирована, а снижение активности процессов ПОЛ достигается главным образом за счет витаминов-антиоксидантов (С, В1, В6).

О стабилизации эритроцитарных мембран свидетельствует повышение их кислотной резистентности. Это находит отражение в правом сдвиге эритрограммы, смещении вершины эритрограммы к 4-й минуте, увеличении доли высокостойких эритроцитов, удлинении времени гемолиза эритроцитов (до 7,5 мин). Очевидно, наблюдаемые в период реабилитации обратимые изменения устойчивости эритроцитов к действию гемолитика связаны с омоложением эритроцитарной популяции и выбросом в кровяное русло молодых высокостойких эритроцитов.

Реабилитационные мероприятия приводят также к восстановлению количества общего белка (на 25,1 %) и альбуминов (на 8,3 %). В содержании белков глобулиновой фракции имеет место дальнейшее повышение α1-, α2- и β-глобулинов на 53,6; 20,0 и 34,3 % соответственно. Содержание белков γ-глобулиновой фракции снижается на 19,5 % и практически соответствует их значению в плазме здоровых людей.

Восстановление содержания некоторых белков отразилось на спектральных характеристиках. Это выражается в восстановлении пика с максимумом поглощения в области 290 нм. Однако интенсивность поглощения в этой области у постабстинентных больных снижена относительно нормы. Как известно, это область поглощения ароматических аминокислот. Отсутствие максимума поглощения в области 250 нм указывает на недостаточное восстановление структуры белковых молекул после проведения курса реабилитации.

Изменение многих биохимических показателей в постабстинентный период также носит обратимый характер. Так, в этот период отмечено снижение активности АСТ (на 16,7 %) и содержания билирубина (на 11,4 %), а также повышение концентрации мочевины (в 2,6 раз) и глюкозы (на 15,2 %) относительно периода абстиненции. Однако реабилитация больных не привела к снижению активности АЛТ: ее уровень продолжает повышаться и в постабстинентный период достигает значения 0,23 мкмоль/л.

В показателях ЭЭГ в период реабилитации героиновых наркоманов отмечается преобладание альфа-ритма со средним и бета-ритма с высоким индексом активности. Медленноволновая активность у большинства больных имеет низкий процент выраженности.

Показано, что проведенный курс лечения приводит к частичному восстановлению функциональных показателей крови и электрической активности мозга. Это дает основание судить о высокой лабильности исследуемых систем и обусловленности выявленных при абстинентном синдроме нарушений стрессовой реакцией на отмену наркотика. Однако низкая суммарная антиоксидантная активность, высокое содержание белков глобулиновой фракции и активность АЛТ в плазме крови в постабстинентный период, свидетельствуют об истощении защитных сил организма и возможной патологии внутренних органов в результате длительного токсического действия героина.

Список литературы

1. Анохина И.П., Арзуманов Ю.Л., Коган Б.М. Особенности вызванной электрической активности мозга и функций катехоламиновой системы как маркеров предрасположенности к формированию зависимости от психоактивных веществ // Вопр. наркологии. – 1999. – № 2. – С. 45–51.

2. Внуков В.В., Милютина И.П., Овсянников М.В., Панченко Л.Ф. Особенности развития окислительного стресса при опийной наркомании // Наркология. – 2007. – № 2. – С. 12–19.

3. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 752 с.

4. Лакин Т.Б. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.

5. Леонова В.Г. Анализ эритроцитарных популяций в онтогенезе человека. – Новосибирск: Наука, 1987. – С. 241.

6. Практикум по нормальной физиологии: под ред. проф. В.И. Торшина. – М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2004. – С. 56–76.

7. Paul T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient // American Family Physician. – 2005. – Vol. 71, № 6. – P. 1105–1110.

References

1. Anohina I.P., Arzumanov Ju.L., Kogan B.M. Osobennosti vyzvannoj jelektricheskoj aktivnosti mozga i funkcij kateholaminovoj sistemy kak markerov predraspolozhennosti k formirovaniju zavisimosti ot psihoaktivnyh veshhestv // Vopr. narkologii. 1999. no. 2. pp. 45–51.

2. Vnukov V.V., Miljutina I.P., Ovsjannikov M.V., Panchenko L.F. Osobennosti razvitija okislitel'nogo stressa pri opijnoj narkomanii // Narkologija. 2007. no. 2. pp. 12–19.

3. Kamyshnikov V.S. Metody klinicheskih laboratornyh issledovanij. M.: MEDpress-inform, 2009. 752 p.

4. Lakin T.B. Biometrija. M.: Vysshaja shkola, 1990. 352 p.

5. Leonova V.G. Analiz jeritrocitarnyh populjacij v ontogeneze cheloveka. Novosibirsk: Nauka, 1987. pp. 241.

6. Praktikum po normal'noj fiziologii: pod red. prof. V.I. Torshina. M.: Izd-vo Rossijskogo universiteta druzhby narodov, 2004. pp. 56–76.

7. Paul T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient // American Family Physician. 2005. Vol. 71, no. 6. pp. 1105–1110.

Рецензенты:

Сулаквелидзе Т.С., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала;

Черкесова Д.У., д.б.н., профессор кафедры анатомии, физиологии, гистологии, Дагестанский государственный университет, г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 16.09.2014.

УДК 616.314-77-08-039.34:616.716.4

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОВТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПОЛНОМ ОТСУТСТВИИ ЗУБОВ НА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Рединов И.С., Метелица С.И., Страх О.О.

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, e-mail: metelica-sveta@mail.ru

При полном отсутствии зубов у пациентов особенно выражены анатомо-физиологические изменения органов и тканей полости рта, которые усугубляются с возрастом. В ходе данной работы установлено, что у пациентов, протезируемых повторно, на фоне выраженной атрофии альвеолярной части нижней челюсти и слизистой оболочки протезного ложа язык увеличен в размере, что приводит к уменьшению анатомического образования полости рта и проявляется дискомфортом и плохой фиксацией полных съемных пластиночных протезов на нижней челюсти. Предложенная нами методика локально дифференцированного функционального оттиска достоверно повышает качество лечения таких пациентов, улучшает фиксацию и стабилизацию новых съемных пластиночных протезов в два раза по сравнению с пациентами, протезируемыми повторно согласно протоколу лечения пациентов с полным отсутствием зубов.

Ключевые слова: полное отсутствие зубов, увеличенный размер языка, локально дифференцированный функциональный оттиск

INCREASING EFFECTIVENESS OF REPEATED TREATMENT OF PATIENTS WITH LOWER COMPLETE TOOTH LOSS

Redinov I.S., Metelitsa S.I., Strakh O.O.

Izhevsk State Medical Academy, city of Izhevsk, Izhevsk, e-mail: metelica-sveta@mail.ru

The anatomo-physiological changes of the oral organs and tissues are considerably pronounced patients with complete tooth loss, becoming wors with age. We have determined that patientsundergoing a repeated tooth replacement, when a marked atrophy of the alveolar part of the mandible and mucosa of the prosthetic bed is present, the tongue is enlarged thus leading to a decrease in the oral anatomical space, discomfort and poor fixation of complete removable dentures. The technique of locally differentiated functional impression suggested by us improves the treatment quality of such patients, betters fixation and stabilization of new removable laminar dentures twice compared with patients re-proteziruemymi according to the protocol of treatment of patients with a complete tooth loss.

Keywords: complete tooth loss, enlarged tongue, locally differentiated functional impression

Известно, что одной из основных причин отказа пациентов от полного съемного протеза (ПСП) на нижней челюсти являются его неудовлетворительная фиксация и стабилизация, обусловленные анатомо-физиологическими особенностями нижней челюсти [1, 3] и атрофическими процессами тканей протезного ложа, которые с течением времени только возрастают [6, 7, 9, 10, 13, 14].

Большинство авторов для повышения эффективности ортопедического лечения таких пациентов рекомендуют применять методики снятия функциональных оттисков как под давлением [5], так и без него [2], не дифференцируя от индивидуальных особенностей. **Целью исследования** была разработка способа, повышающего фиксацию и стабилизацию полного съемного пластиночного протеза на нижней челюсти у лиц повторно протезируемых.

Было обследовано 87 человек в возрасте 60–89 лет. Все обследуемые были разделены, на 3 группы. В первую группу вошло 20 человек с интактными зубными рядами или рядами, восстановленными несъемными конструкциями (первая группа сравнения). Во вторую группу вошли 32 человека, первично протезируемых ПСП (вторая группа сравнения). Третью группу составили 35 человек, повторно протезируемых ПСП, которая в зависимости от проводимого ортопедического лечения делилась на 2 подгруппы: в первой подгруппе 17 пациентам выполняли протезирование рутинными методами в соответствии с Протоколом ведения больных с полным отсутствием зубов [4], во второй подгруппе 18 пациентам выполняли протезирование с применением методики локально дифференцированного функционального оттиска ЛДФО (рационализаторское предложение № 02.14 от 03.2014). Группы и подгруппы были равнозначны по возрасту и гендерному признаку.

Состояние тканей протезного ложа у лиц с полным отсутствием зубов оценивали по степени атрофии альвеолярной части нижней челюсти (L. Kohler, 1929) и слизистой оболочки протезного ложа (Supple). У всех пациентов определяли размер языка по методу И.Г. Ямашева (2000).

Эффективность ортопедического лечения устанавливали по степени фиксации и стабилизации протезов по методу Б.В. Свирина (1998).

Полученные цифровые показатели по каждому исследованию сводили в таблицы в программе Microsoft Office Excel 2007 для вычисления средних арифметических величин (M), средних квадратичных отклонений (σ) и ошибок средних арифметических величин (m), а также статистической достоверности различия средних величин двух групп (p) по Стьюденту. Для статистической достоверности различия относительных величин двух групп оценивали критерий углового преобразования Фишера (φ*эмп).

Результаты исследования и их обсуждение

Для установления степени изменения анатомо-функционального строения тканей протезного ложа и языка у лиц, повторно протезируемых, проведено исследование этих параметров в трех обследуемых группах, результаты, которого представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Сравнительная характеристика размеров языка у пациентов различных групп

Показатели	Группы		
	Первая	Вторая	Третья
Длина языка, мм	70,26 ± 1,91	73,26 ± 7,39	76,63 ± 7,02***
Ширина языка в области отсутствующих клыков, мм	32,79 ± 4,53	35,42 ± 4,59	36,68 ± 5,75*

Примечание. Сопоставление показателей второй и третьей групп проводили с показателями первой группы; значения достоверности: «*» – ≤ 0,05; «**» – ≤ 0,01; «***» – ≤ 0,001.

Таблица 2

Сравнительная характеристика тканей протезного ложа у лиц, первично и повторно протезируемых

	Частота встречаемости различных типов атрофии альвеолярной части нижней челюсти, %				Частота встречаемости различных типов атрофии слизистой оболочки протезного ложа нижней челюсти, %			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Вторая (n = 32)	43,7	9,3	34,5	12,5	56,2	31,3	9,4	3,2
Третья (n = 35)	14,3	40	37,5	8,6	37,1	34,3	17,1	11,4
p	$p \leq 0{,}01$	$p \leq 0{,}01$	$p \geq 0{,}05$	$p \geq 0{,}05$	$p \leq 0{,}05$	$p \geq 0{,}05$	$p \geq 0{,}05$	$p \geq 0{,}05$

Из табл. 1 видно, что у повторно протезируемых пациентов гипертрофируются мышцы языка, при этом его размеры увеличиваются как в длину, так и в ширину. Кроме того, у повторно протезируемых усиливается атрофия альвеолярной части нижней челюсти и возрастает атрофия слизистой оболочки протезного ложа. Из табл. 2 видно, что если у первично протезируемых степень атрофии слизистой 3 и 4 типа встречаются только в 12,6 % случаях, то у повторно протезируемых такие неблагоприятные типы уже встречаются в 28,5 % случаях (φ*эмп = 1,66; $p \leq 0{,}05$).

Известно, что гипертрофия языка способствует его функциональной активности, которая может способствовать сбрасыванию протеза нижней челюсти. Поэтому, в таких условиях степень фиксации и стабилизации протезов на нижней челюсти ухудшается.

Для усиления фиксации и стабилизации съемного протеза на нижней челюсти нами предложен метод локально дифференцированного функционального оттиска. На первом этапе, после проведения функциональных проб, уменьшали с учетом движений языка толщину индивидуальной жесткой ложки в подъязычной области (в пределах 1–1,4 мм). На внутреннюю поверхность ложки наносили кисточкой термомассу «Дентафоль» от дистальной части подъязычной области нижней челюсти до места постановки первых премоляров, исключая ее попадание на область вершины альвеолярного гребня. Слой разогретой оттискной массы составлял не более 0,2–0,4 мм. После этого проводили сильное кратковременное

тотальное нагружение слизистой оболочки протезного ложа подъязычной области (сила давления на СОПР в пределах 4–9 Н). Аккуратно убирали массу с области альвеолярного гребня и слизистого бугорка. На втором этапе проводили снятие оттиска корригирующей силиконовой массой, подобно «двойному оттиску» несколько уменьшив давление на СОПР. В зуботехнической лаборатории при моделировании базиса протеза зубным техником исключалось увеличение толщины в подъязычной области. С помощью данного метода ортопедическое лечение проведено 18 пациентам второй подгруппы третьей основной группы. Полученные показатели сведены в табл. 3.

Таблица 3

Фиксация и стабилизация ПСП у пациентов, протезируемых различными методами

Подгруппы	Частота различных степеней фиксации и стабилизации протезов на нижнюю челюсть, %							
	отлично		хорошо		удовлетворительно		неудовлетворительно	
	абс.	относ. %	абс.	относ. %	абс.	относ. %	абс.	относ. %
Первая (n = 17)			7	41,2	9	52,9	1	5,9
Вторая (n = 18)	3	16,7	11	61,1	4	22,2		
p		$p \leq 0{,}05$		$p \geq 0{,}05$		$p \leq 0{,}01$		$p \geq 0{,}05$

Из табл. 3 видно, что у пациентов, протезируемых с применением разработанной нами методики, степень фиксации и стабилизации съемных пластиночных протезов на нижней челюсти, соответствующая оценке «хорошо» и «отлично», имела место в 77,8 % случаев, в то время как в первой подгруппе, леченной традиционными методами, только в 41,2 % случаях (φ*эмп = 2,265, $p \leq 0{,}05$).

Наши исследования еще раз подтвердили, что после потери всех зубов на нижней челюсти ухудшаются условия для ортопедического лечения. Еще в большей степени создаются условия для неблагоприятной фиксации и стабилизации полных съемных пластиночных протезов на нижней челюсти у повторно протезируемых пациентов, так как уменьшается пространство между протезом и языком за счет его гипертрофии. Возрастает атрофия альвеолярной части нижней челюсти при снижении податливости, в связи с ее истончением. Предлагаемый метод ортопедического лечения повторно протезируемых учитывает индивидуальные изменения тканей протезного ложа этих пациентов и позволяет улучшить качество лечения.

Выводы

Таким образом, предлагаемый нами метод повышает эффективность лечения пациентов с полным отсутствием зубов в 2 раза.

Список литературы

1. Богатов А.И. Особенности ортопедического лечения больных с полным отсутствием зубов при резкой атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти / А.И. Богатов, В.М. Зотов, В.П. Федотов // Современная ортопедическая стоматология. – 2005. – № 3. – С. 34–35.

2. Калинина Н.В. Протезирование при полной потере зубов / Н.В. Калинина, В.А. Загорский // Медицина. – 1990. – 223 с.

3. Луганский В.Л. Оптимизация клинико-лабораторных этапов получения оттисков при полном отсутствии зубов / В.Л. Луганский, С.Е. Жолудев // Институт стоматологии. 2006. – № 3. – С. 40–43.

4. Протокол ведения больных. Полное отсутствие зубов (полная вторичная адентия) Официальное издание М.: Стандартинформ, 2009.

5. Пясецкий М.И. Использование анатомических особенностей челюстей и одиночно стоящих зубов для фиксации частичных пластиночных протезов // Стоматология. – 1963. – № 5. – С. 66–69.

6. Рединов И.С. Подготовка тканей протезного поля при ортопедическом лечении больных с беззубой нижней челюстью при резко выраженной атрофии альвеолярной части: автореф. дисс. … д-ра мед. наук. – Ижевск, 2000.

7. Рединов И.С. Значение размеров языка, функции глотания и состояния слюнных желез при лечении повторно протезируемых пациентов с полным отсутствием зубов / И.С. Рединов, С.И. Метелица // Врач-аспирант. Научно-практический журнал. – 2012. – № 5(54). – С. 55–61.

8. Рединов И.С. Способ протезирования беззубой нижней челюсти / И.С. Рединов, С.И. Метелица // Рационализаторское предложение. – 2014. – № 02.14.

9. Саввиди К.Г. Некоторые клинико-анатомические особенности протезного ложа беззубой нижней челюсти и тактика ортопедического лечения / К.Г. Саввиди, Г.Л. Саввиди // Стоматология. – 2004; 83. – № 2. – С. 41–43.

10. Саввиди К.Г. Клинико-лабораторные приемы, способствующие привыканию к полным съемным пластиночным протезам пациентам пожилого и преклонного возраста с неблагоприятными клиническими условиями полости рта // Стоматология. – 2007. – № 2. – С. 66–67.

11. Свирин Б.В. Клинико-функциональное обоснование ортопедического лечения больных после полной утраты зубов на нижней челюсти с резко выраженной атрофией альвеолярной части: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 1998.

12. Ямашев И.Г. Анатомические и функциональные особенности языка человека: учебное пособие. – Казань, 2000. – 29 с.

13. Marxkors R. Геронтостоматология // Новое в стоматологии. – 2005. – № 1. – С. 45.

14. Shigeta Y., Ogawa T., Ando E., Clark G.T., Enciso R. Influence of tongue/mandible volume ratio on oropharyngeal airway in Japanese male patients with obstructive sleep apnea. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 Feb; 111(2): 239–43. doi: 10.1016/j.tripleo. 2010.10.013.

References

1. Bogatov A.I. Important orthopedic treatment of patients with a complete tooth loss with severe atrophy of the alveolar process of the mandible / A.I. Bogatov, V.M. Zotov, V.P. Fedotov // modern prosthodontics. 2005. no. 3. pp. 34–35.

2. Kalinina N. V. Prosthesis with complete loss of teeth / N.V. Kalinina, V.A. Zagorsky // Medicine. 1990. 223 p.

3. Lugansky V.L. Optimization of clinical and laboratory stages Impression in the complete loss of teeth / V.L. Lugansky, S.E. Zholudev // Institute of Dentistry. 2006. no. 3. pp. 40–43.

4. Treatment Protocol. The complete loss of teeth (full secondary adentia) Official publication M .: Standartinform 2009.

5. Piasecki M.I. Using the anatomical features of the jaws and teeth to the single standing fixation partial laminar prostheses // Dentistry. 1963. no. 5. pp. 66–69.

6. Redinov I.S. Preparation of tissue prosthetic field in orthopedic treatment of patients with edentulous lower jaw with a pronounced atrophy of the alveolar part: Author. diss. ... Doc. med. Izhevsk, 2000.

7. Redinov I.S. Important dimensions of language, swallowing function and condition of the salivary glands in the treatment of re-proteziruemyh patients with complete loss of teeth / I.S. Redinov, S.I. Metelitsa // Doctor-graduate student. Scientific and practical journal 2012 no. 5 (54). pp. 55–61.

8. Redinov I.S. The method of prosthesis edentulous mandible / I.S. Redinov, S.I. Metelitsa // rationalization proposal no. 02.14. 2014.

9. Savvidi K. G. Some clinical and anatomical features of the prosthetic bed edentulous mandible and tactics orthopedic treatment / K.G. Savvidi, G.L. Savvidi // Dentistry. 2004; 83. no. 2. pp. 41–43.

10. Savvidi K.G. Clinical and laboratory methods to facilitate habituation to complete removable dentures lamellar elderly patients and elderly with poor clinical conditions of the oral cavity // Dentistry. 2007. no. 2. pp. 66–67.

11. Svirin B.V. Clinical and functional study of orthopedic treatment of patients after complete loss of teeth on the lower jaw with a pronounced atrophy of the alveolar part: Author. dis. ... Dok.med. Science. Moscow, 1998.

12. Yamashev I. G. Anatomical and functional features of human language // Tutorial. Kazan. 2000. 29 p.

13. Marxkors R. Gerontostomatologija // Novoe v stomatologii. 2005. no. 1. pp. 45.

14. Shigeta Y., Ogawa T., Ando E., Clark G.T., Enciso R. Influence of tongue/mandible volume ratio on oropharyngeal airway in Japanese male patients with obstructive sleep apnea. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod. 2011 Feb; 111(2): 39–43. doi: 10.1016/j.tripleo. 2010.10.013.

Рецензенты:

Рединова Т.Л., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск;

Тарасова Ю.Г., д.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск.

Работа поступила в редакцию 29.08.2014.

УДК 616.89–008.441.44

ОТНОШЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ К ЛИЦАМ, СОВЕРШИВШИМ СУИЦИДАЛЬНЫЕ ПОПЫТКИ (МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ АСПЕКТ)

Руженкова В.В.

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

Методом анонимного анкетирования опрошен 351 человек в возрасте от 17 до 86 (39,2 ± 0,8) лет – 190 мужчин и 161 женщина из числа населения Белгородской области на предмет отношения к суицидентам. Установлено, что стигматизирующее отношение наиболее выражено в общественно-политической и производственной сферах, а также личной и интимной. Лишь 39,3 % опрошенных признавали бы суицидента-политика и только 24,5 % испытывала бы к нему доверие. Большинство (80 %) респондентов не доверили бы суициденту работу воспитателя детского садика, учителя средней школы и 70 % – врача и сотрудника судебно-следственных органов. Более лояльно относится население к знакомым лицам и членам семьи в случае суицидального поведения, что более характерно для лиц женского пола. Обсуждаются вопросы дестигматизации и профилактики суицидального поведения.

Ключевые слова: суицидальное поведение, самоубийство, стигматизация, психические расстройства, дестигматизация

PUBLIC ATTITUDE TO SUICIDAL PEOPLE (MEDICAL AND SOCIAL ASPECT)

Ruzhenkova V.V.

Belgorod State National Research University, Belgorod, e-mail: ruzhenkova@yandex.ru

Three hundred fifty one person the 17 to 86 (39,3 ± 0,8) age bracket from Belgorod Region were interviewed by method of anonymous questionnaire (190 male and 161 female) to explore their attitude to suicidal people. Stigmatization attitude was discovered at socio-political and industrial spheres as also at intimate sphere. Only 39,3 % respondents classified suiciders as fit for politics but just 24,5 % will trust them. The majority of respondents (80 %) would prohibit work by self-destroyers as kindergarten teacher or school teacher. At the same time 70 % respondents didn't trust them the work in forensic investigative agencies or medical sphere. More friendly people refer to their friends and relatives who committed suicide attempt. The questions of destigmatization and prevention of suicidal behavior are discussed.

Keywords: suicidal behavior, suicide, stigmatization, destigmatization, mental disorders

Литературные данные [8] свидетельствуют, что Российская Федерация, наряду со странами Прибалтики, Украиной и Беларусью характеризуется высоким уровнем самоубийств. Несмотря на наметившийся по данным Федеральной службы государственной статистики [10] в последнее десятилетие тренд к снижению суицидальной смертности в стране: с 38,4 на 100000 населения в 2002 году до 20,8 в 2012 году, их уровень превышает критическое значение ВОЗ – 20 случаев на 100000 населения [6]. Известно [1], что соотношение между внешними и внутренними формами суицидального поведения составляет 1:20 (на 1 завершенное самоубийство приходится 20 попыток покушения на жизнь). Причем среди юношей в возрасте от 15 до 24 лет это соотношение составляет 1:25, а для девушек 1:160 [12]. В развитых странах Европы и Америки соотношение индексов фатальных самоубийств среди мужчин и женщин составляет 3:1, в Японии 2:1 [3, 11, 13]. В Российской Федерации по числу завершенных суицидов мужчины превосходят женщин в 5 раз, а по отдельным возрастным группам (25–29 и 30–39 лет) – в 7–8 раз [2, 4]. Существующая система оказания психиатрической помощи, в том числе и суицидентам, отягощается явлением стигматизации [9], и лица с психическими расстройствами предпочитают скрывать от окружающих свою болезнь и суицидальное поведение [7]. Стигматизация приводит к тому, что уцелевшие, чувствуя себя «изгоями», еще больше изолируются от окружения [5].

В связи с этим **целью исследования** была разработка рекомендаций по социальной дестигматизации суицидентов на основе изучения структуры отношения к ним населения.

Материал и методы исследования

В течение 2014 г. нами опрошен 351 человек в возрасте от 17 до 86 (39,2 ± 0,8) лет – 190 мужчин и 161 женщина из числа населения Белгородской области.

Основным методом исследования было анонимное анкетирование. Анкета включала 75 вопросов, распределенных по 8 разделам: социально-демографические сведения, общая осведомленность о суицидальном поведении, отношение к суицидентам в различных сферах (личной, интимной, семейной, административно-правовой, производственной, общественно-политической и духовной), а также проблемы дестигматизации.

В ходе исследования проводилась статистическая обработка базы данных (критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2, корреляционный анализ [коэффициент ранговой корреляции Спирмена]) при помощи пакета прикладных статистических программ Statistica 6.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что 38,5% обследованных имели высшее образование, чаще – 47,3% ($\chi^2 = 8{,}936$ $p = 0{,}003$) лица женского пола, чем мужского – 31,1%. Среднее специальное образование имели 35% опрошенных: 40% лиц мужского пола и 29,2% – женского ($\chi^2 = 4{,}01$ $p = 0{,}045$). Таким образом, образовательный уровень респондентов женского пола несколько выше, чем мужского.

В общей совокупности 67 (19,1%) опрошенных имели в анамнезе суицидальное поведение: в 3 (0,9%) случаях – суицидальные попытки и в 64 (18,2%) – внутренние формы суицидального поведения (мысли, замыслы), чаще ($\chi^2 = 7{,}088$ $p = 0{,}008$) лица женского пола – 41 (25,5%) случай, чем мужского – 26 (13,6%) случаев.

Изучение осведомленности в области суицидального поведения показало, что некоторое представление имели всего 92 (26,2%) опрошенных. Из общего количества респондентов: 15,7% изучали суицидальное поведение в период учебы, чаще – 21,1% женщины ($\chi^2 = 6{,}045$ $p = 0{,}014$), чем мужчины – 11,1%; пятая часть опрошенных – 19,9% изучала девиантное поведение, также чаще ($\chi^2 = 9{,}326$ $p = 0{,}002$) лица женского пола – 27,3%, чем мужского – 13,7%; самостоятельно читали специализированную литературу 8,3% респондентов.

Изучение точки зрения респондентов о суицидентах показало, что почти половина респондентов – 49,8% считают их психически больными людьми. В то же время пятая часть – 21,7% считают суицидента «слабаком», а 6% – человеком с рентными установками (прикидывается или ищет выгоду), или социально беспомощным, что имеет определенное стигматизирующее значение. Обычным человеком суицидента считают лишь 18,5% обследованных. В остальных случаях указывалось, что это люди, которые просто не могут найти выхода из сложившейся ситуации или не справляются с трудностями и препятствиями, возникающими в их жизни. Более половины – 50,4% респондентов считают суицидальное поведение серьезной моральной проблемой; чаще – 60,2% такой точки зрения придерживались лица женского пола, чем мужского – 42,1% ($\chi^2 = 10{,}762$ $p = 0{,}001$). В то же время 22,2% опрошенных проблему самоубийств считают вообще не значимой: 30% лиц мужского и 13,1% женского пола ($\chi^2 = 13{,}533$ $p < 0{,}001$). Как экономическую проблему самоубийств рассматривают 13,7% опрошенных и 9,7% – как демографическую.

Изучение отношения населения к суицидентам в личной сфере показало, что хотя более половины респондентов – 59,3% готовы поддерживать дружбу со своими приятелями, если те совершат попытку самоубийства, но только 40,5% пошли бы к ним в гости.

Анализ эмоционального реагирования опрошенных на знакомых людей (соседа по дому), который совершили суицидальную попытку, показал, что половина – 49% отнеслись бы к нему сочувственно: чаще – 66,5% лица женского пола, чем мужского – 34,2% ($\chi^2 = 35{,}480$ $p < 0{,}001$). В то же время негативные эмоции по отношению к нему испытывали бы более пятой части опрошенных – 21,9%. Отстраненное (равнодушное и нейтральное) отношение было характерно для 27% респондентов, чаще лиц мужского пола – 39,5% ($\chi^2 = 26{,}237$ $p < 0{,}001$), чем женского – 14,2%. Аналогичное эмоциональное отношение выявлено у населения и по отношению к сотруднику по работе. Половина – 50,7% опрошенных отнесется к нему с сочувствием, причем лица женского пола достоверно чаще – 65,2%, чем мужского – 38,5% ($\chi^2 = 23{,}976$ $p < 0{,}001$). Неприязнь по отношению к коллеге-суициденту будет испытывать пятая часть – 22,8% респондентов (одинаково часто лица мужского – 26,3% и женского – 18,6% пола). Отстраненно отнесутся 26,5% опрошенных, чаще лица мужского пола – 35,2% ($\chi^2 = 15{,}382$ $p < 0{,}001$), чем женского – 16,2%.

Совершенно иное эмоциональное отношение будут проявлять представители населения по отношению к незнакомому человеку – например к попутчику в туристической поездке, пытавшемуся покончить с собой. Так, с сочувствием к нему отнеслись бы только 30,8% опрошенных, чаще – 39,7% лица женского пола, чем мужского – 23,2% ($\chi^2 = 10{,}500$ $p = 0{,}001$). Отрицательные эмоции испытывали бы такое же количество опрошенных – 22,4%, что и по отношению к соседу по дому и сотруднику (те же, кто негативно отнесется к знакомому, пытавшемуся покончить с собой, за исключением 4,5%, которые негативно отнесутся только к незнакомому суициденту). Отстраненное (равнодушное и нейтральное) отношение было характерно для 46,8% респондентов (без гендерных различий).

К знакомым (сосед по дому, сотрудник) большее число опрошенных отнеслись

бы с сочувствием – 49–50,7% (χ^2 = 28,092 p < 0,001), чем к незнакомому (малознакомому) человеку – 30,8%. В свою очередь, к малознакомому человеку большее количество респондентов отнесется отстраненно – 46,8%, чем к знакомому суициденту – 26,5–27,0% (χ^2 = 30,007 p < 0,001).

Изучение отношения представителей населения к суицидентам в интимной сфере показало, что почти половина – 48,9% лиц мужского пола и треть – 31,1% женского (χ^2 = 10,826 p = 0,001) допускают интимные отношения с человеком, ранее пытавшимся покончить жизнь самоубийством. В то же время, если бы суицидальная попытка была совершена в период отношений, то половина опрошенных – 52,1%, считала бы суицидента полноценным сексуальным партнером, а 40,2% респондентов отказались бы от секса с таким человеком. Достоверно чаще мужчины – 54,7% (χ^2 = 8,567 p = 0,003), чем женщины – 38,5% продолжили бы интимные отношения с партнером, пытавшимся покончить с собой; также чаще лица мужского пола – 44,7% (χ^2 = 9,057 p = 0,003), чем женского – 28,6%, чувствовали бы себя комфортно с таким партнером.

В семейной сфере отношение населения к суицидентам (родным и близким), более лояльное, чем к посторонним. Большинство – 78,1% опрошенных: женщины (85,2%) чаще (χ^2 = 7,842 p = 0,005), чем мужчины (72,1%), в случае суицидального поведения их супругов отнеслись бы к ним с пониманием и оказывали бы поддержку. Лишь незначительная часть – 6,5% расторгли бы брак, а 8,0% отнеслись бы отстраненно (проигнорировали бы происшедшее, а 2,9% опрошенных поступили бы неконструктивно (наказали бы, подшучивали бы или ругали бы супруга). Незначительная часть – 1,7% респондентов отдельно обращают внимание на то, что нужно разобраться в причине такого поступка со стороны близкого человека, некоторые указывают на необходимость лечения (1,7%) и консультации священника (1,1%). Если бы в семье попытку самоубийства совершил собственный ребенок, то подавляющее большинство – 87,9% респондентов оказывали бы ему всяческую поддержку (без гендерных различий).

Семью, в которой один из супругов пытался покончить жизнь самоубийством, полноценной считают лишь немногим более половины респондентов – 56,1%, а треть – 35% отказались бы вступать в брак с суицидентом.

Изучение отношения населения к суицидентам в административно-правовой сфере показало, что более половины – 55,6% отказало бы им в выполнении ответственной работы: руководителя среднего звена (56,4%) и управляющего на производстве (63,5%). Значительное количество респондентов занимают еще более жесткую позицию: так, 19,4% респондентов, чаще – 24,2% лица мужского пола, чем женского – 13,7% (χ^2 = 5,548 p = 0,018) придерживаются мнения, что пытавшийся покончить с собой не может пользоваться всеми гражданскими правами, а 15,1% считают целесообразным привлекать суицидентов к уголовной ответственности. Стоит отметить, что 12% респондентов, чаще мужчины – 18,9% (χ^2 = 6,685 p = 0,01), чем женщины – 8,7%, отказали бы суицидентам в специализированной медицинской помощи, а 15,9% – также чаще мужчины – 21,6% (χ^2 = 6,895 p = 0,009), чем женщины – 10,6%, в высокотехнологической медицинской помощи.

Изучение отношения к суицидентам в производственной сфере показало, что, несмотря на то, что большинство – 68,1% респондентов убеждены, что суицидент может работать так же качественно, как и другие люди и может принести пользу на производстве – 76,4%, подавляющее большинство опрошенных отказали бы суициденту в различных областях ответственной работы. Так, более 80% опрошенных не доверили бы суициденту работу воспитателя детского садика, учителя средней школы и врача-психиатра, а 70% – вообще работу врача (терапевта, акушера-гинеколога, хирурга и реаниматолога) и сотрудника судебно-следственных органов (судьи, прокурора, следователя). Несколько более лояльное отношение к допуску суицидентов к работе бухгалтера и продавца супермаркета – отказали бы им и в этом 43,8 и 34,1% соответственно. Кроме того, более четверти респондентов – 26,5% считают, что суициденты профессионально более низкой квалификации, чем люди без суицидального поведения, а почти треть опрошенных (28,5%), чаще лица мужского пола – 33,7% (χ^2 = 4,944 p = 0,026), чем женского (22,3%), придерживаются более жесткой позиции, полагая, что суициденты являются обузой для общества.

Анализ отношения к суицидентам в общественно-политической сфере показал, что 39,3% опрошенных допускают возможность суициденту заниматься политической деятельностью, однако лишь четверть – 24,5% испытывала бы к нему доверие, несмотря на то, что 57,5% считают, что он может сдержать свое слово (а 30,5% считают его мнение ошибочным). Четвертая часть – 23,9% опрошенных отказали бы суициден-

ту в праве голоса. Статистически значимых гендерных различий не выявлено.

Изучение отношения населения к суицидентам в духовной сфере показало, что половина респондентов – 55,6 % считают суицидентов эгоистичными и не достойными снисхождения – 26,2 %. Почти треть – 29,3 % опрошенных полагают, что люди, пытавшиеся покончить с собой, аморальны – такая точка зрения более характерна для лиц мужского пола – 35,8 % (χ^2 = 7,634 p = 0,006), чем женского – 21,7 %. Также, треть – 34,8 % респондентов, чаще мужчины, чем женщины (χ^2 = 6,645 p = 0,01), считают, что суициденты ценят материальное выше духовного –41 и 27,3 % соответственно. Значительная часть респондентов – 17,1 %, чаще лица мужского пола – 24,2 % (χ^2 = 13,728 p < 0,001), чем женского – 8,7 %, придерживаются мнения, что суицидентов необходимо отлучать от церкви.

Большинство (83,5 %) опрошенных считают, что самоубийство можно предупредить. Подавляющее число – 78,9 % лиц женского пола и более половины – 61,7 % мужского (χ^2 = 11,510 p < 0,001) полагают, что для этого надо развивать науку суицидологию и вести санитарно-просветительскую деятельность (69,6 % опрошенных). Более половины респондентов – 53,3 % полагают, что лучшей профилактикой суицидального поведения будет рост духовности и религиозности нации, а 49,6 % видят в качестве профилактических мер проведение тренингов общения и разрешения конфликтов. Такие тренинги нужно проводить во время учебы в школе – так считают 62,7 % респондентов, чаще женского пола – 70,8 % (χ^2 = 7,773 p = 0,005), чем мужского – 55,8 %, а также в период обучения в университете – 80,1 % опрошенных, чаще женского, чем мужского пола – 90,7 и 71,1 % (χ^2 = 19,824 p < 0,001) соответственно. Наряду с этим почти каждый пятый опрошенный, несколько чаще мужчины – 24,7 % (χ^2 = 3,986 p = 0,046), чем женщины – 15,5 %, считает, что для снижения уровня самоубийств необходимо повысить уровень жизни населения. Лишь 8,6 % опрошенных считают, что не стоит тратить на суицидентов ни денежных средств, ни времени.

Таким образом, исследование выявило высокий уровень стигматизации суицидентов в различных социальных сферах. В личной сфере значительная часть респондентов будут отрицательно относиться к суициденту, малознакомому человеку и более лояльно – к знакомому. В интимной сфере более половины опрошенных прекратили бы отношения с суицидентом, а в семейной сфере отношение населения к суицидентам (родным и близким), более лояльное, чем к посторонним. В административно-правовой сфере большинство респондентов не доверили бы суициденту руководящую работу, четвертая часть – лишили бы гражданских прав, а 15 % – привлекали к уголовной ответственности за суицидальное поведение. В производственной сфере население отказало бы суициденту в большинстве профессий: воспитателя детского садика, учителя средней школы, врача, а также сотрудника судебно-следственных органов. В общественно-политической сфере суициденты лишены доверия со стороны населения, а в духовной сфере – их считают эгоистичными, аморальными, не достойными снисхождения. Более лояльное отношение к суицидентам присуще лицам женского пола. В аспекте профилактики суицидального поведения важную роль играет повышение уровня и качества жизни, а также проведение тренингов общения и разрешения конфликтов.

Список литературы

1. Амбрумова А.Г., Тихоненко В.А. Диагностика суицидального поведения: методические рекомендации. – М., 1980. – 48 с.

2. Гилинский Я. Основные тенденции динамики самоубийств в России [Электронный ресурс] / Я. Гилинский, Г. Румянцева // NarCom.ru : русский народный сервер против наркотиков / Фонд «Здоровое Будущее», Северо-Зап. регион. мед. центр. – СПб., 1998–2002. – Режим доступа: http://www.narcom.ru/ideas/socio/28.html.

3. Давыдов А.А. Модульный анализ и конструирование социума; РАН, Ин-т социологии. – М.: ИС РАН, 1994. – 198 с.

4. Девяткова Г.И. Социально-гигиеническая характеристика самоубийств и пути совершенствования суицидологической помощи населению: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.33 / Г.И. Девяткова; Оренбург. гос. мед. ин-т. – Оренбург, 1992. – 24 с.

5. Кедровская А.С. Проблема стигматизации суицидентов, как фактор, препятствующий превенции: материалы временных коллективов // Всероссийская 70-я юбилейная итоговая научная студенческая конференция им. Н.И. Пирогова, Томск, 16–18 мая 2011 г.: сб. ст. / Сиб. мед. ун-т [и др.]; ред.: В.В. Новицкий, Л.М. Огородова. – Томск, 2011. – С. 382–384.

6. Морев М.В., Шматова Ю.Е., Любов Е.Б. Динамика суицидальной смертности населения России: региональный аспект // Суицидология. – 2014. – № 1. – С. 3–11.

7. Подкорытов В.С. Больные с непсихотическими психическими расстройствами в современном обществе: данные социол. анкетирования / В.С. Подкорытов, В.Н. Кузьминов, А.Г. Шепель // Медицинские исследования. – 2001. – Т. 1, Вып. 1. – С. 31.

8. Розанов В.А. Самоубийства, психосоциальный стресс и потребление алкоголя в странах бывшего СССР // Суицидология. – 2012. – № 4. – С. 28–40.

9. Руженков В.А., Руженкова В.В. Отношение к суицидентам медицинских сестер психиатрической больницы и факультета высшего сестринского образования, как

отражение социальной стигматизации // Суицидология. – 2013. – № 2. – С. 63–68.

10. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс] // Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС): гос. интегрирован. стат. ресурс / Минкомсвязи России, Росстат. – М., 2011–2014. – Режим доступа: http://www.fedstat.ru/indicators/start.do.

11. Girard C. Age, gender, and suicide: a cross-national analysis // American Sociological Review. – 1993. – Vol. 58, № 4. – P. 553–574.

12. Hawton K. Suicide and attempted suicide among children and adolescents. – Beverly Hills: Sage Publications, 1986. – 159 p. – (Developmental clinical psychology and psychiatry series; vol. 5).

13. Kposowa A.J. White male suicide in the United States: a multivariate individual-level analysis / A.J. Kposowa, K.D. Breault, G.K. Singh // Social Forces. – 1995. – Vol. 74, № 1. – P. 315–325.

References

1. Diagnostika suicidal'nogo povedenija: Metodicheskie rekomendacii. Moscow, 1980. 48 p.

2. Gilinskij Ja., Rumjanceva G. Osnovnye tendencii dinamiki samoubijstv v Rossii. Available at: http://www.narcom.ru/ideas/socio/28.html#3 (accessed 5 September 2014).

3. Davydov A.A. Modul'nyj analiz i konstruirovanie sociuma. Moscow, Institut sociologii RAN, 1994. 198 p.

4. Devjatkova G.I. Social'no-gigienicheskaja harakteristika samoubijstv i puti sovershenstvovanija suicidologicheskoj pomoshhi naseleniju: Avtoref. dis.… kand. med. nauk. Orenburg, 1992. 24 p.

5. Kedrovskaja A.S. Vserossijskaja 70-ja jubilejnaja itogovaja nauchnaja studencheskaja konferencija im. N.I. Pirogova, Tomsk, 16–18 maja 2011 g.: sb. st. Tomsk, 2011. pp. 382–384.

6. Morev M.V., Shmatova Ju.E., Ljubov E.B. Suicidologija. 2014, no. 1, pp. 3–11.

7. Podkorytov V.S., Kuz'minov V.N., Shepel' A.G. Medicinskie issledovanija, 2001, Vol. 1, no. 1, p. 31.

8. Rozanov V.A. Suicidologija, 2012, no. 4, pp. 28–40.

9. Ruzhenkov V.A., Ruzhenkova V.V. Suicidologija, 2013, no. 2, pp. 63–68.

10. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Federal Plan of Statistical Work). Available at: http://www.fedstat.ru/indicators/start.do (accessed 5 September 2014).

11. Girard C. American Sociological Review, 1993, vol. 58, no. 4, pp. 553-574.

12. Hawton K. Suicide and attempted suicide among children and adolescents. Beverly Hills, Sage Publ., 1986. 159 p.

13. Kposowa A.J. Breault K.D., Singh G.K. Social Forces, 1995, vol. 74, no.1, pp. 315–325.

Рецензенты:

Ширяев О.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж;

Поддубный Н.В., д.ф.н., к.псх.н., профессор кафедры социальной работы и психологии, АНО ВПО «Белгородский университет кооперации, экономики и права», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 17.09.2014.

УДК 615.83: 616-072.7

ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СОЧЕТАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

[1]Свиридкина Л.П., [2]Гадельшина Н.Г., [1]Шариков Ю.Н.

[1]Российский университет дружбы народов, Москва, e-mail: sviridkina@mail.ru, ssuurr@mail.ru;
[2]Центр здоровьесберегающих технологий в Российском новом университете (РосНОУ), Москва, e-mail: gadelshina@yandex.ru

Для оценки эффективности и безопасности санаторно-курортного лечения больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией использовали метод фазового анализа сердечного цикла с расчетом объемных показателей гемодинамики на приборе «Гемодинамический анализатор сердечной деятельности Кардиокод». Принцип работы прибора основан на синхронной регистрации одноканальной ЭКГ и реограммы с восходящей аорты. Установлено, что курс санаторно-курортного лечения, включающий магнитотерапию, йодобромные ванны, массаж воротниковой зоны и аппликации бишофита на коленные суставы, показан больным с нормальными или сниженными исходными параметрами гемодинамики и противопоказан пациентам с признаками гемодинамической нагрузки. Санаторно-курортное лечение улучшает адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы, способствуя восстановлению чувствительности барорецепторов и механизмов адекватного повышения гемодинамических объемов в ответ на физическую нагрузку.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, пожилой возраст, санаторно-курортное лечение, качество жизни, центральная и внутрисердечная гемодинамика

PARAMETERS OF INTRACARDIAC HEMODYNAMICS IN THE ASSESSMENT OF EFFICIENCY AND SAFETY OF THE SANATORIUM-AND-SPA TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH MULTISYSTEM CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

[1]Sviridkina L.P., [2]Gadelshina N.G., [1]Sharikov Y.N.

[1]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: sviridkina@mail.ru, ssuurr @mail.ru;
[2]Center for Health Care Technologies; Russian New University, Moscow, e-mail: gadelshina@yandex.ru

A method of phase analysis of cardiac cycle has been used to assess efficiency and safety of the sanatorium-and-spa treatment of elderly patients with ischemic heart disease combined with arterial hypertension. The volumetric parameters of hemodynamics were measured using a hemodynamic analyser of cardiac activity «Cardiocode». The operation of the device is based on synchronous registration of a one-channel ECG and a rheogram from the ascending aorta. It has been established that a course of sanatorium-and-spa treatment, which includes magnetic therapy, iodide-bromine baths, massage of the collar zone and applications of bischofite on knee joints, is indicated to the patients with normal or lowered initial parameters of hemodynamics and contra-indicated to the patients with signs of hemodynamic load. Sanatorium-and-spa treatment improves the adaptive capacity of the cardiovascular system helping to restore the sensitivity of baroreceptors and mechanisms of adequate increase of haemodynamic volumes in response to physical activity.

Keywords: coronary heart disease, arterial hypertension, elderly age, sanatorium-and-spa treatment, quality of life; central and intracardiac hemodynamics

Главной особенностью современных демографических процессов в развитых странах мира, в том числе и в России, является старение населения [11], вследствие чего увеличивается частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), среди которых особое место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) [10]. Во всем мире большое внимание уделяется профилактике сердечно-сосудистых осложнений, что позволило снизить смертность и инвалидизацию больных с заболеваниями сердца и сосудов. Между тем в Российской Федерации в течение последних 10–15 лет наблюдается рост этих показателей [9]. Возникла необходимость формирования новых подходов к решению вопросов профилактики и реабилитации ССЗ, особенно у лиц старшего возраста [2].

В нашей стране одним из приоритетных направлений кардиологии и гериатрии остается изучение эффективности санаторно-курортного лечения (СКЛ) больных старших возрастных групп с сердечно-сосудистой патологией [8, 13]. В комплекс стандартных санаторно-курортных мероприятий входит применение различных природных и преформированных физических факторов, обладающих многими достоинствами: универсальностью действия, не токсичностью в терапевтических до-

зах, малым числом побочных эффектов, длительностью сохранения полученных результатов, хорошим сочетанием с другими методами восстановительного лечения и медикаментозной терапии. Однако до настоящего времени нет единых программ СКЛ пациентов с ССЗ. Как правило, врач сам составляет алгоритм ведения больных, выбирая процедуры из списка рекомендованных для данной патологии стандартных методов санаторного лечения.

При исследовании влияния физических факторов на гемодинамику у больных с ССЗ, как правило, используются стандартные методы кардиодиагностики: ЭКГ, эхокардиография, велоэргометрия, ультразвуковая допплерография. Имеются отдельные работы, в которых оценка эффективности физиотерапевтического лечения проводилась с применением реографии, объемной компрессионной осциллометрии, дисперсионного картирования сердца и оценки вариабельности ритма сердца [3, 6, 12]. Однако такое обследование требует дорогостоящей аппаратуры и опытных специалистов. Между тем исследователей продолжает интересовать вопрос: «Как оценить и чем измерить результаты физиобальнеотерапии на санаторно-курортном этапе?» [7]. В этой связи использованный нами прибор «Кардиокод» дает новую возможность оперативно получить информацию о тех показателях центральной и внутрисердечной гемодинамики, которые способны быстро реагировать на любые внешние воздействия, в том числе и на физиотерапевтические процедуры.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность стандартного курса СКЛ по показателям гемодинамики у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе санатория «Виктория» (Пушкинский район, Московская область) и «Медицинского центра эндоэкологии» Российского нового университета. В исследование включены 82 пациента с ИБС в сочетании с АГ старше 65 лет (средний возраст 69,8 ± 1,5), 42 из которых в течение 21 дня проходили СКЛ по сформированной нами программе, включающей разрешенные стандартом процедуры, на фоне медикаментозной терапии (основная группа). Группу сравнения составили 40 пациентов, находившихся под амбулаторным наблюдением и получавших только лекарственные препараты. Количество мужчин и женщин в обеих группах наблюдения было одинаковым (по 21 и 20 человек), вследствие чего при анализе полученных результатов гендерный признак не учитывался.

У всех пациентов группы сравнения и наблюдения диагностированы ИБС, стенокардия I ФК (28 и 36% соответственно) или II ФК (73 и 4%) и АГ 1-й (13 и 17%), 2-й (20 и 17%) или 3-й (67 и 66%) степени. ПИКС отмечен у 13 и 7% больных, нарушение ритма и проводимости регистрировалось у 10 и 7% пациентов. У всех больных выявлялись признаки недостаточности кровообращения I-й (70 и 60%) или II-й (30 и 36%) стадии.

Медикаментозная терапия ИБС и АГ у пациентов обеих групп наблюдения была сопоставимой. Ингибиторы АПФ получали 55% пациентов группы сравнения и 57% больных группы наблюдения, бета-адреноблокаторы – 40 и 43%, диуретики – 33 и 36%, нитраты – 25 и 21%, антагонисты кальция – 18 и 21% пациентов. Монотерапия была у 32 и 43% пациентов, два препарата принимали 33 и 21%, три и более препарата – 34 и 36% пациентов группы сравнения и основной группы соответственно.

Программа СКЛ включала: йодобромные ванны (№ 8 через день, по четным дням), массаж воротниковой зоны (№ 8 через день по нечетным дням), магнитотерапию по общей методике для больных с ИБС (№ 8 через день по четным дням), аппликации с бишофитом на коленные суставы (№ 8 через день по нечетным дням), аэроионотерапию и ЛФК (№ 15 ежедневно). Длительность санаторно-курортного лечения составила 21 день.

У всех пациентов обеих групп наблюдения в 1-й и на 20-й дни наблюдения оценивали показатели качества жизни, центральной и внутрисердечной гемодинамики методом фазового анализа сердечного цикла с расчетом объемных показателей гемодинамики на приборе «Гемодинамический анализатор сердечной деятельности Кардиокод»[1]. Принцип работы прибора основан на синхронной регистрации одноканальной ЭКГ и реограммы с восходящей аорты. На основе математического графического дифференцирования ЭКГ рассчитываются объемы крови, перекачиваемые сердечно-сосудистой системой за один сердечный цикл: ОКФРД – объем крови, поступающий в левый желудочек в фазу ранней диастолы (мл), ОКФСП – объем крови, поступающий в левый желудочек в систолу левого предсердия (мл), ОКФД – общий объем крови, поступающий в левый желудочек в диастолу (мл), ОКФБИ – объем крови, изгоняемый левым желудочком в фазу быстрого изгнания (мл), ОКФМИ – объем крови, изгоняемый левым желудочком в фазу медленного изгнания (мл), ОКПА – объем крови, перекачиваемый восходящей аортой (мл), УО – ударный объем сердца (мл), МО – минутный объем крови (л), ЧСС – частота сердечных сокращений (ударов в минуту).

Регистрацию проводили в горизонтальном положении и в положении сидя. Динамику показателей при изменении положения тела расценивали как ортостатическую пробу. Для оценки качества жизни пациентов использовали:

1 – определение качества жизни по физическому и психологическому компонентам здоровья по опроснику SF-36;

2 – выявление признаков тревоги и депрессии по шкале Бека;

3 – прогнозирование типа старения.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики для связанных между собой величин с расчетом критерия Стьюдента.

[1] Регистрационное удостоверение № ФС 02262006/3819-06

Результаты исследований и их обсуждение

1. Влияние курса санаторно-курортного лечения на показатели качества жизни.

Качество жизни является интегральным показателем, характеризующим возможность человека адаптироваться к болезни и выполнять привычные функции, соответствующие его социально-экономическому положению. В наших исследованиях у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ при анализе анкет SF-36 в 84–85 % случаев отмечалось снижение ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, а в 30–37 % случаев его уменьшение было вызвано нарушением эмоционального состояния. У 50–52 % больных тест указывал на наличие болевого синдрома и нарушение психического здоровья. У 64–66 % пациентов наблюдалось снижение качества жизни по физическому компоненту здоровья, а у 55–57 % больных отмечалось уменьшение качества жизни по психологическому компоненту здоровья. Амбулаторное медикаментозное лечение в течение 20 дней не влияло на эти показатели. После курса СКЛ у больных пожилого возраста с сочетанной патологией сердца и сосудов наблюдалось повышение качества жизни по психологическому компоненту здоровья (с 70,6 ± 3,8 до 77,8 ± 3,6 баллов; m^2 – 2,33; $p < 0,05$) вследствие увеличения жизненной активности (с 53,5 ± 4,6 до 71,9 ± 6,4 баллов; m^2 – 2,41; $p < 0,001$), снижения интенсивности болевого синдрома (с 68,4 ± 4,1 до 72,9 ± 3,7 баллов; m^2 – 5,35; $p < 0,005$) и улучшения показателя психического здоровья (с 51,5 ± 4,3 до 63,6 ± 6,0 баллов; m^2 – 2,79; $p < 0,001$).

Более половины (57–59 %) обследованных нами больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ до лечения имели признаки депрессии, сохраняющиеся у пациентов, проходивших только амбулаторную медикаментозную терапию. После курса СКЛ наблюдалось уменьшение на 29 % числа пациентов с депрессией, при этом на 1 балл снижался средний показатель депрессии по шкале Бека (с 9,8 ± 0,83 до 8,8 ± 1,00 баллов; m^2 – 0,21; $p < 0,005$).

Существует мнение, что при определении показаний и противопоказаний к физиотерапии необходимо ориентироваться не на календарный, а на биологический возраст пациента, поскольку наиболее эффективно она действует у лиц с нормальным или замедленным типом старения [1]. В наших исследованиях у одной трети больных пожилого возраста с сочетанной сердечно-сосудистой патологией выявлялся ускоренный тип старения. После курса СКЛ число таких пациентов снижалось на 22 %, а средний показатель биологического возраста уменьшался (с 56,6 ± 2,06 до 53,0 ± 1,89 лет; m^2 – 0,52; $p < 0,001$), в то время как амбулаторное лечение не приводило к изменению этих показателей.

2. Влияние курса СКЛ на показатели гемодинамики.

2.1. Артериальное давление. В обеих группах наблюдения после лечения отмечалось снижение АД, что свидетельствовало об адекватном подборе медикаментозной терапии. В группе сравнения систолическое давление уменьшилось с 140,2 ± 4,13 до 123,3 ± 2,15 (*m* разницы 1,21; $p < 0,001$), диастолическое давление – с 85,1 ± 2,30 до 75,3 ± 1,02 (*m* разницы 1,11; $p < 0,001$), пульсовое давление – с 55,5 ± 2,87 до 47,1 ± 2,23 (*m* разницы 1,38; $p < 0,001$).

В основной группе систолическое давление снизилось с 135,4 ± 3,02 до 124,3 ± 2,30 (m разницы 1,19; $p < 0,001$), диастолическое давление – с 81,1 ± 2,27 до 76,2 ± 0,89 (*m* разницы 1,03; $p < 0,001$), пульсовое давление – с 54,3 ± 3,13 до 48,1 ± 2,053 (*m* разницы 1,73; $p < 0,001$).

2.2. Показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики (таблица).

Медикаментозное лечение уменьшало объемы крови фаз систолы желудочка, минутный объем кровообращения за счет снижения ударного объема сердца и тонус аорты: уменьшались ударный и минутный объемы, объемы крови, изгоняемые желудочком в фазы быстрого и медленного изгнания и перекачиваемый восходящей аортой. ЧСС и объемы крови, поступающие в желудочек в фазы ранней диастолы и систолы предсердий, не изменялись. Курс СКЛ на фоне медикаментозной терапии увеличивал гемодинамическую нагрузку на сердце: повышались объем крови, наполняющий желудочек в фазу систолы предсердий, и объемы крови, покидающие желудочек в фазы быстрого и медленного изгнания, и перекачиваемый восходящей аортой. За счет увеличения ударного объема сердца возрастал минутный объем кровообращения. Объем крови фазы ранней диастолы и ЧСС не изменялись.

3. Показатели ортостатической пробы (рисунок).

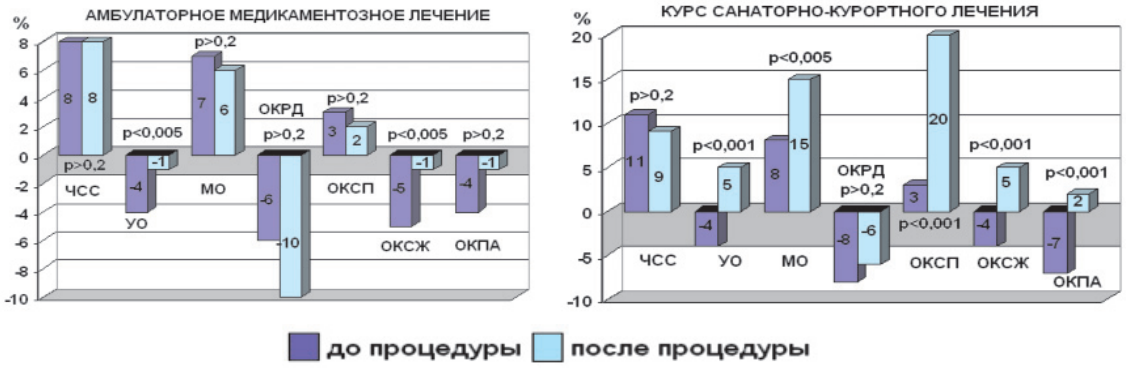
В последние годы значительно возрос интерес к изучению гемодинамики в условиях ортостатической пробы. В норме в ответ на минимальную физическую нагрузку, которую дает изменение положения тела, сердечно-сосудистая система реагирует повышением сократительной способности миокарда и тонуса аорты при

адекватном нарастании ЧСС. У больных с ССЗ пожилого возраста изменение барорецепторных механизмов и адренергической чувствительности сердца создают условия для возникновения ортостатических нарушений.

Влияние курса СКЛ на показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ (M ± m[1])

Показатели гемодинамики	Группа сравнения			Основная группа		
	До	После	m^2, p	До	После	m^2, p
ОКФРД (мл)	49,25 ± 2,96	48,77 ± 3,55	1,98; > 0,2	49,86 ± 2,61	49,94 ± 2,57	0,43; > 0,2
ОКФСП (мл)	29,42 ± 1,40	30,03 ± 2,72	1,78; > 0,2	29,33 ± 1,92	30,39 ± 2,19	0,45; < 0,05
ОКФД (мл)	78,67 ± 2,18	78,80 ± 3,13	1,88; > 0,2	79,19 ± 2,26	80,33 ± 2,38	0,44; < 0,05
ОКФБИ (мл)	47,77 ± 1,89	45,70 ± 1,95	0,93; < 0,05	47,16 ± 2,55	48,09 ± 2,65	0,41; < 0,05
ОКФМИ (мл)	32,71 ± 1,30	31,30 ± 1,33	0,64; < 0,05	32,60 ± 1,74	33,24 ± 1,80	0,28; < 0,05
ОКПА (мл)	11,19 ± 0,41	10,67 ± 0,40	0,24; < 0,05	11,55 ± 0,39	11,94 ± 0,37	0,12; < 0,01
УО (мл)	80,48 ± 3,19	77,00 ± 3,28	1,57; < 0,05	79,76 ± 4,28	81,33 ± 4,45	0,63; < 0,05
МО (л)	5,97 ± 0,17	5,73 ± 0,22	0,12; < 0,05	5,90 ± 0,31	6,02 ± 0,32	0,05; < 0,05
ЧСС (уд/мин)	74,15 ± 2,15	74,38 ± 1,94	1,43; > 0,2	73,07 ± 1,43	73,13 ± 1,02	0,73; > 0,2

Примечания: здесь и далее в таблицах: m^1 – ошибка ряда показателей до или после лечения; m^2 – ошибка ряда разницы между показателями до и после лечения, применяемая для статистической обработки связанных между собой величин.



Сравнение изменений показателей гемодинамики при ортопробе до и после лечения у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ

Установлено, что выраженность барорефлекторной дисфункции прямо коррелирует с жёсткостью аорты: снижение растяжимости стенки аорты и сонных артерий в барорецепторных зонах повышает порог их раздражения. Клинически это проявляется развитием ортостатической гипотензии, которая тесно связана с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [4].

В наших исследованиях, проведенных до начала лечения, у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ даже незначительная физическая нагрузка (переход из горизонтального в положение сидя) приводила к снижению на 4 % ударного объема сердца и на 4–5 % объемов крови систолы желудочков сердца. Компенсаторное увеличение ЧСС было чрезмерным (на 8–11 %), однако оно обеспечивало повышение минутного объема сердца (на 7–8 %). Наполнение кровью желудочков в диастолу уменьшалось за счет снижения объема крови, поступающего в фазу ранней диастолы (на 6–8 %), при этом объем крови фазы систолы предсердий возрастал незначительно (на 3 %). Снижался объем крови, перекачиваемый восходящей аортой (на 4–7 %), что указывает на уменьшение ее тонуса. Эти факты свидетельствуют о низких адаптационных возможностях сердечно-сосудистой системы и угнетении чувствительности барорецепторов, регулирующих сосудистый тонус.

Курс СКЛ оказывал положительное влияние на показатели ортопробы.

1. После СКЛ при изменении положения тела увеличивался минутный объем вследствие повышения ударного объема

сердца при сохранении на оптимальном уровне нарастания ЧСС.

2. Уменьшение систолического выброса желудочка, наблюдаемое до лечения, сменялось его повышением.

3. Предотвращалось снижение тонуса аорты, о чем свидетельствовало отсутствие падения объема крови, перекачиваемого восходящей аортой, отмеченное до лечения.

4. Регистрируемое при ортопробе после курса СКЛ значительное нарастание кровенаполнения желудочка в диастолу за счет чрезмерного повышения систолического выброса из предсердий можно рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на сохранение сниженного поступления крови в левый желудочек в фазу ранней диастолы.

Известно, что у лиц пожилого возраста нередко встречается лабильная АГ, характеризующаяся подъёмами АД, чередующимися с его падениями значительно ниже возрастной нормы, и ортостатическая гипотония, определяемая как снижение АД в ортостазе на 10–20 мм рт. ст. [15]. Высокая частота вариабельности АД рассматривается как показатель барорефлекторной дисфункции, приводящей к повышению вероятности сердечно-сосудистых осложнений. Наши исследования показывают, что изученная программа СКЛ улучшает чувствительность барорецепторов и восстанавливает механизмы адекватного повышения гемодинамических объемов в ответ на физическую нагрузку.

4. Оценка безопасности курса СКЛ.

Проблема безопасности СКЛ больных пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями остается чрезвычайно актуальной [5, 14]. В наших исследованиях перед началом СКЛ из 56 пациентов, которым проводилось исследование на аппарате «Кардиокод», отклонение объемных показателей от нормы было выявлено у 32 человек (58 %), из них 16 пациентов (50 %) имели повышение объемов внутрисердечной гемодинамики. У 12-ти человек за пределы нормы выходили все показатели, у 4-х регистрировалось увеличение объема крови, поступающего в левый желудочек в фазу ранней диастолы, и объема крови, перекачиваемого восходящей аортой. У 16-ти пациентов (50 %) имело место снижение отдельных объемных показателей гемодинамики. У 8-ми из них наблюдалось снижение объема крови, поступающего в левый желудочек в фазу систолы предсердий; у 4-х – уменьшение объема крови фазы систолы предсердий, и объема крови, перекачиваемого восходящей аортой; у 4-х – снижение объема крови фазы ранней диастолы, и объема крови, перекачиваемого восходящей аортой.

После курса СКЛ у всех 16-ти пациентов, у которых до лечения отмечалась гемодинамическая нагрузка, регистрировалось усугубление нарушений объемных показателей гемодинамики либо по всем, либо по отдельным оцениваемым параметрам. Напротив, у всех 16-ти пациентов со сниженными до лечения показателями гемодинамики наблюдалась или их нормализация или уменьшение отклонения от нормы. У 8-ми пациентов с показателями гемодинамики до лечения в пределах нормы после курса СКЛ выявлялось повышение всех регистрируемых внутрисердечных объемов крови, выходящее за пределы нормальных значений. Следовательно, изученная программа СКЛ лечения приводила к увеличению гемодинамической нагрузки на сердце у 24 пациентов (43 %) пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ.

Заключение

У больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ после курса СКЛ, включающего магнитотерапию, йодобромные ванны, массаж воротниковой зоны и аппликации бишофита на коленные суставы, повышается качество жизни по психологическому компоненту здоровья, снижается частота встречаемости и степень выраженности депрессии, уменьшается биологический возраст. Возрастает минутный объем за счет увеличения ударного объема при сохранении частоты сердечных сокращений, повышаются объемы крови систолы предсердия и желудочка и перекачиваемый восходящей аортой, улучшаются показатели ортостатической пробы.

После курса СКЛ у всех больных с исходно сниженными показателями гемодинамики происходит их нормализация или уменьшение степени отклонения от нормы. Однако в 43 % случаев регистрируется появление или усугубление имеющихся признаков гемодинамической нагрузки на сердце. Следовательно, изученный курс СКЛ показан больным с нормальными или сниженными исходными параметрами гемодинамики и противопоказан пациентам с признаками гемодинамической нагрузки. Для оценки эффективности и безопасности СКЛ у больных пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией рекомендуется определение в скрининговом режиме объемных параметров внутрисердечной и центральной гемодинамики. С этой целью как один из методов может быть использован прибор «Кардиокод».

Список литературы

1. Абрамович С.Г., Корякина А.В., Бродач Л.И. с соавт. Эффективность магнитотерапии у больных артериальной гипертонией пожилого возраста с различными типами старения // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2000. – № 6. – С. 14–15.

2. Андреева О.В., Фролов С.А., Болотнова Т.В. Современные методы реабилитации лиц пожилого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Тюменский медицинский журнал. – 2014. – Т. 16. – № 2. – С. 58–59.

3. Береснева В.Я. Динамика вариабельности ритма сердца при различных результатах реабилитации у больных инфарктом миокарда на санаторном этапе: автореф. дис. … к.м.н. – Новосибирск, 2005. – 13 с.

4. Головина Г.А., Дупляков Д.В. Ортостатическая гипотензия. Взгляд кардиолога // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20. – № 2. – С. 75–85.

5. Додонов А.Г. Порядок отбора и направления больных на санаторно-курортное лечение: современные проблемы // Заместитель главного врача. – 2012. – № 4 (71). – С. 17–23.

6. Мухарлямов Ф.Ю. Оптимизация программ восстановительной медицины в коррекции функционального состояния организма при постинфарктном кардиосклерозе и артериальной гипертензии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 47 с.

7. Оранский И.Е., Коневских Л.А. Как оценить и чем измерить результаты физиобальнеотерапии на санаторно-курортном этапе? //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2009. – № 2. – С. 54–55.

8. Панов А.А. Физиологическое обоснование методов коррекции возрастных изменений сердечно-сосудистой системы у пожилых, обследуемых в условиях кардиологического санатория: автореф. дис. ... ккнд. мед. наук. – М., 2005. – 29 с.

9. Петросян К.М. Первичная и повторная инвалидность вследствие ишемической болезни сердца в Российской Федерации // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 1 (115). – С. 26–28.

10. Поселюгина О.Б. Эндемия артериальной гипертонии в России // Тверской медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 31–37.

11. Рязанцев С.В., Гусаков Н.П., Маньшин Р.В. Проблемы старения населения России // Научное обозрение. Серия 1: Экономика и право. – 2014. – № 1. – С. 83–87.

12. Сучкова Ж. В. Вариабельность сердечного ритма как критерий оптимальности локальных физиотерапевтических воздействий // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2004. – № 1. – С. 32–37.

13. Усенко Е.А. Эффективность комплексного санаторно-курортного лечения больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с артериальной гипертензией // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2013. – № 1 (73). – С. 6–10.

14. Шахворостова С.А., Молчанова Г.Г. Аритмии у больных старческого возраста, направленных на санаторно-курортное лечение // Терапевт. – 2013. – № 4. – С. 15–20.

15. Mattace-Raso F.U., van den Meiracker A.H., Bos W.J. et al. Arterial stiffiies, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: The Rotterdam Study // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – № 7. – P. 1421–1426.

References

1. Abramovich S.G., Korjakina A.V., Brodach L.I. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK, 2000, no. 6, pp. 14–15.

2. Andreeva O.V., Frolov S.A., Bolotnova T.V. Tjumenskij medicinskij zhurnal, 2014, T. 16, no.2, pp. 58–59.

3. Beresneva V.Ja. Avtoref. dis. … k.m.n. Novosibirsk, 2005, 13 p.

4. Golovina G.A., Dupljakov D.V. Arterial'naja gipertenzija, 2014, T. 20, no. 2, pp. 75–85.

5. Dodonov A.G. Zamestitel' glavnogo vracha, 2012, no. 4 (71), pp. 17–23.

6. Muharljamov F.Ju. avtoref. dis. ...d.m.n. Moskva, 2009, 47 p.

7. Oranskij I.E., Konevskih L.A. Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija, 2009, no. 2, pp. 54–55.

8. Panov A.A. avtoref. dis. ...k.m.n. Moskva, 2005, 29 p.

9. Petrosjan K.M. Ural'skij medicinskij zhurnal, 2014, no. 1 (115), pp. 26–28.

10. Poseljugina O.B. Tverskoj medicinskij zhurnal, 2014, no. 1, pp. 31–37.

11. Rjazancev S.V., Gusakov N.P., Man'shin R.V. Nauchnoe obozrenie. Serija 1: Jekonomika i pravo, 2014, no. 1, pp. 83–87.

12. Suchkova Zh. V. Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija, 2004, no. 1, pp. 32–37.

13. Usenko E.A. Medicinskaja reabilitacija, kurortologija, fizioterapija, 2013, no. 1 (73), pp. 6–10.

14. Shahvorostova S.A., Molchanova G.G. Terapevt, 2013, no. 4, pp. 15–20.

15. Mattace-Raso F.U., van den Meiracker A.H., Bos W.J. J. Hypertens, 2007, Vol.25, no. 7, pp. 1421–1426.

Рецензенты:

Потапов В.Н., д.м.н., профессор кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва;

Ступаков Г.П., д.м.н., профессор, заведующий отделением этиологического лечения хронических заболеваний, ФГБУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 10.09.2014.

УДК 616.62.-008.22

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПОКСИ-ГИПЕРКАПНИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ДЫХАТЕЛЬНОМ ТРЕНАЖЕРЕ «КАРБОНИК» В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ

[1]Текутьева Н.А., [1]Сероштанова Е.В., [2]Михеева Н.М., [2]Выходцева Г.И., [2]Лобанов Ю.Ф.

[1]КГБУЗ «Детская городская больница № 1», Барнаул, e-mail: dgb1@barnaul.zdravalt.ru;
[2]ГБОУ ВПО «Алтайский иосударственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, e-mail: rector@agmu.ru

Учитывая высокую распространенность у детей нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (НДМП), необходимы внедрение и адаптация новых технологий. В комплексе лечебных мероприятий для детей с НДМП были применены гипокси–гиперкапнические тренировки на дыхательном аппарате «Карбоник», которые создают в организме гипоксию и гиперкапнию, что приводит к стремительному ноотропному эффекту, а также меняет характер метаболических процессов, что увеличивает общую резистентность нервных клеток. В обследование было включено 66 детей в возрасте от 5 до 16 лет, которым в среднем проведено 20 тренировок. Проявлений энуреза не было у 60% детей через 8 занятий, гиперрефлекторный мочевой пузырь проходил у 80% детей на 4–6 занятие, а нарушение сна у 75% на 4–6 занятие. При оценке качества жизни по опроснику Peds QL 4.0 (J. Varni, 1999) изменялось эмоциональное функционирование в сторону увеличения после лечения. Исследование памяти с помощью методики заучивания десяти слов, предложенное А.Р. Лурия, показало, что после тренировок увеличивался процент воспроизведения слов от 55 до 75%. Таким образом, можно говорить, что дыхательные гипокси-гиперкапнические тренировки меняют функциональную активность мозга, оптимизируя нейроэнергообмен, обеспечивая полноценность сна и подконтрольность функций мочеиспускания у данной группы детей, поэтому возможно включить процедуру по предложенной схеме в комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с нарушением мочеиспускания.

Ключевые слова: «карбоник», дети, нейрогенные дисфункции мочевого пузыря

APPLICATION OF HYPOXIC HYPERCAPNIC RESPIRATORY TRAINING ON THE SIMULATOR «CARBONIC» IN THE TREATMENT OF NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION IN CHILDREN

[1]Tekuteva N.A., [1]Seroshtanova E.V., [2]Mikheeva N.M., [2]Vykhodtseva G.I., [2]Lobanov Y.F.

[1]Children town hocpital №1, Barnaul, e-mail: dgb1@barnaul.zdravalt.ru;
[2]Altay state medical unyversyty, Barnaul, e-mail: rector@agmu.ru

Given the high prevalence in children neurogenic bladder dysfunction (NDMP) is necessary to adopt new technologies. The complex therapeutic interventions for children with NDMP were applied hypoxic hypercapnic exercise on breathing apparatus «Carbonic» that create the body hypoxia and hypercapnia, which leads to a rapid nootropic effect, as well as changing the nature of the metabolic processes, which increases the overall resistance of the nerve cells . In the survey included 66 children aged 5 to 16 years, which on average were 20 workouts. Manifestations of enuresis was not 60% of children over 8 sessions, giperreflektorny bladder held 80% of children in the 4–6 class, and sleep disturbance at 75% for 4–6 sessions. In assessing the quality of life questionnaire Peds QL 4.0 (J. Varni, 1999) varied emotional functioning upward after treatment. Examining memory using the technique of memorizing ten words proposed by Luria showed that after training increased the percentage of word recall from 55 to 75%. Thus, we can say that breathing hypoxic hypercapnic training changes the functional activity of the brain, optimizing neyroenergoobmen ensuring full accountability functions of sleep and urination in this group of children, so it is possible to include a procedure for the proposed scheme in the complex treatment and prevention in children with urinary.

Keywords: Carbonic, children, neurogenic bladder dysfunction

Внедрение и адаптация новых немедикаментозных технологий в комплексной терапии детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП) является актуальной в связи с высокой распространенностью данных нарушений [6], которые приводят к ограничению психической и физической активности ребенка, затрудняют его социальную адаптацию в обществе [5]. Чаще всего это проблемы в общении со сверстниками, нарушение процесса обучения в школе и дошкольных образовательных учреждениях и конфликтные ситуации в семье.

В лечении НДМП дополнительно применяли тренировки на дыхательном тренажере «Карбоник», который создает в организме повышенную концентрацию углекислого газа – гиперкапнию и недостаток кислорода – гипоксию.

Цель исследования – оценить эффективность применения новой технологии в виде гипокси-гиперкапнических тренировок на дыхательном аппарате «Карбоник» в комплексе лечебных мероприятий для детей с НДМП.

Материалы и методы исследования

В обследование было включено 66 детей в возрасте от 5 до 16 лет (средний возраст 9,5 ± 0,95), проходивших стационарное лечение в нефрологическом отделении КГБУЗ «Детская городская больница № 1», г. Барнаул с диагнозом «Нейрогенная дисфункция

мочевого пузыря» за период 2013–2014 гг. Из общего числа исследовательской группы 67% (44) составляли девочки и 33% (22) мальчики, при этом детей дошкольного возраста было – 30,3%, младшего школьного – 59,1% и старшего школьного возраста – 10,5%.

Было проведено общеклиническое обследование, функциональные пробы почек, УЗИ органов мочевой системы и по показаниям – экскреторная урография и микционная цистография. Анализировался генеалогический анамнез (наличие в семье и у родственников почечной и обменной патологии), выявлены сопутствующие заболевания органов мочевой системы и соматические нарушения. Было получено информированное согласие пациента на участие в исследовании. Статистическая обработка материала проведена методами вариационной статистики с использованием пакета статистической программы «Statistica 6,0 for Windows». Для описания распределений применяли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий количественных признаков, имеющих нормальное распределение, анализировали с помощью t-критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения вариационного ряда использовали χ^2 критерий Пирсона. Значения $p < 0,05$ рассматривали как значимые.

В дополнение к обследованию детям с НДМП было проведено тестирование для исследования памяти по методике А.Р. Лурия, а также оценка качества жизни с использованием опросника Peds QL 4.0 (J. Varni, 1999) для разных возрастных групп.

Оборудование. Эффект гипоксии – гиперкапнии в дыхательном тренажере «Карбоник» решается за счет включения дополнительного объема (ДОМП) «мертвого» пространства в акте дыхания у ребенка. Регулировка концентрации газов в альвеолярном воздухе достигается путем перемещения заслонки, что обеспечивает плавное изменение дополнительного объема «мертвого» пространства от 500 до 1000 мл, цена деления между этими значениями составляет 25 мл. Заслонка вращается вручную, нужное значение устанавливается путем совмещения риски требуемого параметра на вращающемся диске и контрольной отметки, нанесенной на корпус прибора. Оригинальная кассета ячеистой структуры обеспечивает разделение (сепарацию) выдыхаемого воздуха на порции, с сохранением и последующим вдыханием последней альвеолярной порции. Через одну минуту дыхания на «Карбонике» устанавливается заданное значение концентрации O_2 и O_2 в альвеолярном воздухе. Дефицит кислорода (гипоксия) и избыток углекислого газа (гиперкапния) во вдыхаемой газовой смеси приводит к возбуждению хеморецепторов синокаротидной рефлексогенной зоны. На первом этапе прогрессирующей гиперкапнии и гипоксии решающим фактором является гиперкапния. Углекислый газ учащает дыхание и увеличивает дыхательный объем, при этом он оказывает антагонистическое влияние на центральные и периферические механизмы, регулирующие сосудистый тонус, стимулирующее действие на сосудодвигательный центр и расслабляющее на мышечную стенку сосудов [1]. За счет увеличения артериовенозного различия по кислороду, снижается гемодинамический эквивалент, растет объем потребленного кислорода за один сердечный цикл – это первичная реакция объясняет стремительный ноотропный эффект вышеуказанной методики [2].

При гипоксическом возбуждении на тканевом уровне происходят снижение pH, накопление водородных ионов, лактата, изменение регуляции мембранных ионных насосов. В итоге – микрососуды, обладающие мышечной компонентой, теряют свой тонус, улучшается кровоснабжение и обеспечение кислородом митохондрий. Кроме того, исследованиями последних лет выделяется особый индуцируемый гипоксией фактор (HIF-1), который ускоряет транскрипцию генов синтеза белков (дыхательные ферменты), что повышает утилизацию кислорода в клетках. Эти процессы в свою очередь, активируют тканевые ферменты, меняют характер метаболических процессов, что увеличивает общую резистентность нервных клеток.

Сочетанное воздействие гипоксии и гиперкапнии на организм проявляется синергизмом этих двух дыхательных газов, причем гипоксическая среда уменьшает «блокирование» углекислого газа [1]. Подобные газовые смеси способствуют интенсификации физиологических функций без усиления мышечной деятельности [1].

Методика. Основным средством в нашем случае были физические статические дыхательные упражнения с сопротивлением [4]. Задачами тренировочного процесса являются повышение функционального резерва систем организма в целом, а также воздействие на основные точки патогенеза заболевания. В данной работе в качестве точек приложения рассматриваются в первую очередь церебральные и спинальные центры регуляции мочеиспускания.

Принципы тренировки в педиатрии подразумевают индивидуальный подход к ребенку психологический комфорт занятий, минимальные параметры дозирования нагрузок, систематичность и регулярность.

Показания. Нарушение мочеиспускания у детей.

Противопоказания. Острые соматические и инфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения и декомпенсации. Дыхательная недостаточность 3 степени, сопровождающаяся гипоксемией и гиперкапнией, рецидивирующие легочные кровотечения. Сердечная недостаточность 3–4 функционального класса. Врожденные аномалии сердца и крупных сосудов. Гипертонический криз. Имплантированный кардиостимулятор. Состояния, требующие интенсивной терапии (шок, отравление окисью углерода и т.п.). Индивидуальная непереносимость недостатка кислорода и избытка углекислого газа.

Возможные неблагоприятные эффекты. Страх у ребенка на фоне чувства «не хватает воздуха». Головная боль и головокружение. Повышение пульса более 12 по факту 1 минуты вдыхания газовой смеси.

При возникновении эффекта необходимо – прекратить процедуру, вернуться к свободному дыханию. Снизить время последующего занятия.

Общие рекомендации. Двигательный режим детей III, свободный. Содержание режима: свободная ходьба по отделению, ходьба по лестнице с 1-го по 3-й этажи с отдыхом.

*Порядок проведения занятий***.** Проводят в первую половину дня, через 2–3 часа после приема пищи, исходное положение – сидя на стуле, упор на спинку стула.

Вводный режим. Начинают с минимальных параметров (ДОМП 500, время 30 секунд), дыхание ребенка «как дышится», первая процедура «плацебо» – для устранения психологического дискомфорта новизны. Интенсивность занятий наращивают по-

степенно, за счет времени выполнения упражнения (+30 секунд).

В случае появления головной боли, чувства удушья, выраженного учащения сердцебиения, слабости у ребенка следует прекратить дыхание через тренажер. Процедура следующего дня выполняется на уменьшенном времени и остается таковой на 2–3 занятия.

Дыхательные упражнения необходимо делать ежедневно, продолжительность вводного этапа тренинга на «Карбонике» 8–13 дней. Оптимальные условия ведения вводного режима тренинга предполагают вдыхание газовой смеси на фоне стартового ДОМП 500, с изменением во времени от 30 секунд до 4 минут – 6 минут 30 секунд.

Инструментальный контроль пульса, учащение пульса допускается на 12 ударов после занятий. С нашей точки зрения, выбор последнего критерия обусловлен не столько теорией, сколько необычностью ощущений, предлагаемых ребенку – «не хватает воздуха».

Основной режим. Занятия по основному периоду ребенок выполняет после выписки из стационара, в домашних условиях под контролем родителей, по параметрам вводного этапа (например, ДОМП 500, максимально переносимое индивидуальное время ребенка), каждый день на протяжении 2 месяцев.

Тренирующий режим. Потребует повторной госпитализации ребенка, начинается по параметрам основного этапа тренировок, далее подбирается и контролируется специалистом.

Результаты исследования и их обсуждение

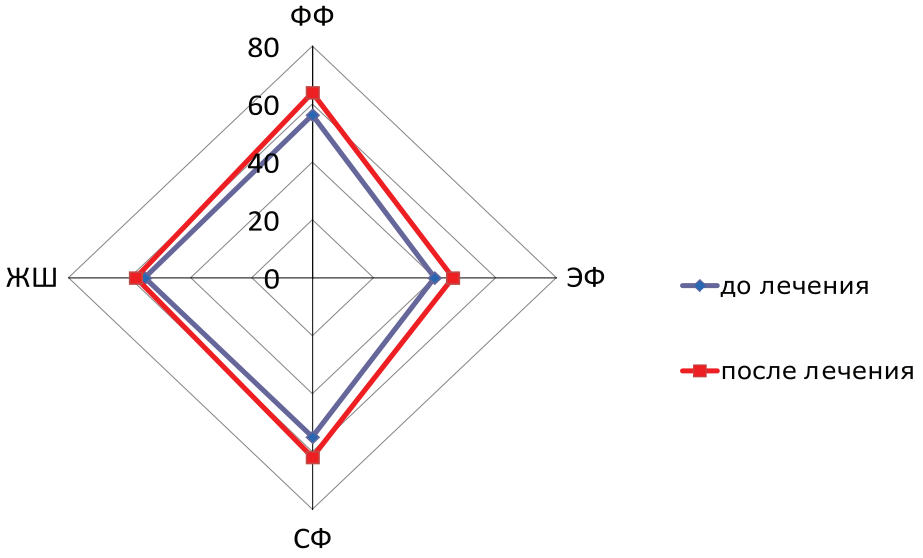
Клинически нейрогенная дисфункция мочевого пузыря проявлялась гипорефлекторным мочевым пузырем, гиперактивным мочевым пузырем, а также ночным недержанием мочи. Преобладали проявления энуреза (82 %).

Мочевой синдром выражался гиперстенурией (32 %), микрогематурией (20 %), лейкоцитурией (20 %), микропротеинурией (20 %) и кристаллурией (8 %). Сопутствующие заболевания органов мочевой системы – инфекция мочевой системы (54,5 %) и аномалия развития (43,9 %).

Отягощенная наследственность по патологии органов мочевой системы была выявлена в 100 % случаев.

Контрольная группа получила 20 тренировок, в результате чего проявлений энуреза не было у 60 % детей через 8 занятий. Гиперрефлекторный мочевой пузырь проходил на 4–6 занятие у 80 % детей, а нарушение сна у 75 % на 4–6 занятие.

При оценке качества жизни по опроснику Peds QL 4.0 (J. Varni, 1999) изменялось эмоциональное функционирование в сторону увеличения после лечения (рисунок).



Оценка качества жизни по опроснику Peds QL 4.0 (J. Varni, 1999)

Исследование памяти с помощью методики заучивания десяти слов, предложенное А.Р. Лурия, которая позволяет исследовать процессы памяти: запоминание, сохранение и воспроизведение – и используется для изучения динамики течения болезни и учета эффективности терапии, показало, что после тренировок увеличивался процент воспроизведения от 55 до 75 %.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что воздействие измененной газовой средой является фактором, тренирующим гомеостатические механизмы здорового человека на уровне отдельных органов и физиологических систем. Дыхательные гипокси-гиперкапнические трени-

ровки меняют функциональную активность мозга, оптимизируя нейроэнергообмен, обеспечивая полноценность сна и подконтрольность функций мочеиспускания у данной группы детей. Чувствительность реакций к гипоксии и гиперкапнии, отражающая общее состояние системы кислородного обеспечения организма в нашей работе оценивается положительно. Отсутствие отрицательных реакций и осложнений во время стационарных тренировок позволяет включить процедуры на дыхательном тренажере «Карбоник» по предложенной нами схеме (конспекту) в комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с нарушением мочеиспускания.

Работа будет продолжена с целью набора статистики и для отслеживания полученных эффектов в катамнезе у наших пациентов.

Список литературы

1. Агадженян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии // Медицина. – 1986. – 272 с., ил.

2. Курс лекций Москва Российский университет дружбы народов 2008 Утверждено рис ученого совета Российского университета Тема 9. Врачебно-педагогические исследования и самоконтроль занимающихся физическими упражнениями и спортом http://rudocs.exdat.com/docs/index-66737.html?page = 9.

3. Дубровский В.И. Лечебная физическая культура (кинезотерапия): учеб. для студ. высш. учеб, заведений. – 2-е изд., стер. – М.: Гума-нит. изд. центр ВЛАДОС, 2001. – 608 с.: ил.

4. Потапчук А.А., Матвеев С.В., Дидур М.Д. Лечебная физическая культура в детском возрасте. – СПб.: Речь, 2007. – 464 с.

5. Летифов Г.М., Хорунжий Г.В., Афонин А.А. Дисфункция мочевого пузыря при пиелонефрите и энурезе у детей. – Ростов-на-Дону, 2006. – 10 с.

6. Зоркин С.Н., Гусарова С.А., Борисова С.А. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. Возможности фармакотерапии // Лечащий врач 01. – 2009.

References

1. Agadzhenyan N.A., Elfimov A.I. Body functions in hypoxia and hypercapnia. Medicine, 1986. 72 p., Silt.

2. Course lectures Moscow Russian Peoples' Friendship University 2008 Approved by the Academic Council of the Russian Figure University Topic 9. Medical-pedagogical research and self-control exercise and sports http://rudocs.exdat.com/docs/index-66737.html, pp. 9.

3. Dubrovsky V.I. Therapeutic physical training (kinesitherapy): Proc. for stud. vyssh. educational, institutions. 2nd ed., Sr. M.: Guma-nit. ed. Centre VLADOS 2001. 608.: il.

4. Potapchuk A.A., Matveev S.V., Didur M.D. Therapeutic physical culture in childhood. St. Petersburg.: Speech, 2007. 464.

5. Letif G.M., Cornet G.V., Afonin A.A. Bladder dysfunction in pyelonephritis and enuresis in children. Rostov-on-Don, 2006. 10 p.

6. Zorkin S.N., Gusarova S.A., Borisova S.A. Neurogenic bladder in children. Opportunities pharmacotherapy. 01,2009, the attending physician.

Рецензенты:

Неймарк А.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии, Алтайский государственный медицинский университет, главный уролог Алтайского края, г. Барнаул;

Скударнов Е.В., д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 1 с курсом детских инфекций, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 15.09.2014.

УДК 579.843.1:579.26

ОЦЕНКА СПОСОБНОСТИ ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ К ОБРАЗОВАНИЮ БИОПЛЕНОК IN VITRO С ПОМОЩЬЮ НОВОГО МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА

Титова С.В., Кушнарева Е.В.

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, e-mail: svetatitova@bk.ru

На основе использования твердого субстрата (покровные стекла) разработан новый способ для изучения способности к формированию биопленок холерными вибрионами как III, так и II группы патогенности. Во всех экспериментальных системах регистрировались одни и те же стадии формирования холерными вибрионами биопленок на твердых субстратах. Проведено исследование биопленок с помощью прижизненного флуорохромирования от стадии обратимой адгезии до стадии сформированной биопленки. Использование сконструированного нами специального устройства позволяет проследить динамику образования биопленок в одной пробе, а также одновременно проводить микроскопию и получать рост культуры либо непосредственно из отпечатков на агаре, либо после обогащения в пептонной воде, что значительно повышает достоверность получаемых результатов. Экспериментальные данные свидетельствовали, что все 26 ctx^+ штаммов O1 и O139 серогруппы холерных вибрионов образовывали биопленки поэтапно. Адгезия к покровным стеклам (1–2 стадия) проходила в течение первых трех суток. Однако дальнейшие стадии биопленок проходили с разной скоростью. Отмечено, что, чем выше исходная концентрация холерных вибрионов в «планктоне», в нашем примере это 10^6 КОЕ/мл и выше, тем меньше вероятность микроскопически проследить за формированием 1–2 стадии адгезии.

Ключевые слова: штаммы холерных вибрионов, концентрация, биопленка, покровные стекла, пробы водных объектов

EVALUATION OF VIBRIO CHOLERAE ABILITY TO FORM BIOFILMS IN VITRO WITH THE USE OF THE NEW EXPERIMENTAL PROCEDURE

Titova S.V., Kusnaryova E.V.

Federal Governmental Health Institution «Rostov-on-Don Anti-Plague Institute» of the Federal Service on Supervision in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare of RF, Rostov-on-Don, e-mail: svetatitova@bk.ru

A new method based on the use of solid substrate (cover-glasses) was developed for investigating the ability for biofilm production by Vibrio cholerae of both III and II groups of pathogenicity. In all experimental systems the same stages of V. cholerae biofilm formation on solid substrates were recorded. The investigations of biofilms using intravital fluorochrome-labeling were carried out from the stage of reversible adhesion to the stage of completely formed biofilm. The use of special device designed by the authors made it possible to track out the dynamics of biofilm formation in one sample, as well as concurrently carry out the microscopy and obtain culture growth either directly by placing cover-glass on agar or after enrichment in peptone water, which significantly enhanced the reliability of results. The experimental data showed that all V. cholerae strains tested (26 ctx^+ strains of serogroups O1 and O139) were forming biofilms in a stepwise manner. Adhesion to cover-glasses (stages 1–2) took place within the first three days. However the next biofilm stages had different rates of formation. It was noted that the higher initial concentration of cholera vibrios in planktonic state (in this study 10^6 CFU/ml or more) lessened the possibility to follow the development of adhesion stages 1–2 by microscopy.

Keywords: Vibrio cholerae strains, concentration, biofilm, cover-glass, samples from water objects

Способность патогенных микроорганизмов к образованию биопленок является важнейшей составляющей не только их выживаемости в различных экологических нишах, но также механизмов передачи инфекции и колонизации организма хозяина [11, 2]. Способность факультативно патогенных для людей бактерий *Vibrio cholerae* формировать биопленки является ключевым фактором персистенции вибрионов в водных экосистемах; биопленки могут становиться источником новых вспышек холеры [7, 8] По этой причине более глубокое понимание процесса формирования биопленок имеет большое значение для борьбы с холерой. На сегодняшний день предложено несколько способов изучения биопленок *in vitro*. Самым распространенным является метод, основанный на использовании полистироловых планшетов с последующей окраской генцианвиолетом адгезированных к полистиролу сформировавших биопленку бактерий [4]. Количественный учет способности микроорганизмов к образованию биопленки проводят по фотометрическим показателям.

Другой подход состоит в применении пробирок из стекла или пластика (типа эппендорф) также с использованием для визуализации спиртового раствора генциан- либо кристалвиолета [4, 1]. Метод

позволяет визуально (качественно) оценить образование биопленки по наличию ободка на стенках пробирок.

В обоих случаях полученные биопленки практически не поддаются исследованию под микроскопом. Микроскопическое изучение биопленок, образовавшихся на других биотических (хитин, раковины моллюсков, натуральные почечные камни) и абиотических (камни, песок) поверхностях, возможно, но сопряжено с риском повреждения нативной структуры при искусственном отслаивании и приготовлении препаратов.

Наконец, предложено использовать в качестве подложки покровные стекла, расположенные на дне чашек Петри или флаконов, где в результате естественной адгезии клеток к стеклянной поверхности происходит формирование биопленок [10]. Анализ проводят с последующим извлечением стекол, отмывкой, фиксацией и окрашиванием генциан/кристалвиолетом [6, 4]. О формировании биопленок судят по пятнам на покровных стеклах и чашках Петри, а также по результатам их изучения под микроскопом. Этот способ показал хорошие результаты при изучении *Pseudomonas spp*., *Burkholderia spp*. (cepacia), *Stenotrophomonas, Staphylococcus aureus, Candida albicans и* др., т.е. микроорганизмов, относящихся к III–IV группам патогенности. Применение его к таким возбудителям II группы патогенности, как холерные вибрионы, крайне затруднено, поскольку при работе с ними необходимо соблюдать особые режимные условия согласно СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II группы патогенности (опасности)». На этапах внесения культуры микроорганизмов в лунки полистироловых планшетов, снятия фотометрических результатов, извлечения стекол со дна флаконов повышается вероятность аварий с разбрызгиванием заразного материала.

В связи с этим **целью** настоящей работы явилась разработка оптимального способа получения биопленок микроорганизмов II группы патогенности (холерных вибрионов) на стекле в условиях эксперимента для последующих морфофункциональных исследований.

Материалы и методы исследования

В ходе отработки метода моделирования образования биопленок использовали два нехолерогенных (не содержащих генов холерного токсина *ctx AB*) штамма: *V. cholerae El Tor P-5392* и *V. cholerae O139 17918. В* дальнейшем, после завершения создания протокола, исследовали предлагаемым методом по 13 ctx^+ штаммов *V. cholerae* El Tor (5 штаммов водного происхождения и 8 – выделены от человека) и O 139 серогруппы. Все штаммы получены из музея живых культур ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, где они хранились в ампулах в лиофилизированном состоянии.

В качестве твердого субстрата использовали покровные стекла (20×20), средой инкубации служила стерильная водопроводная либо речная вода. Эксперименты проводили при комнатной температуре в 100 мл флаконах.

Для исследования в динамике адгезии клеток холерных вибрионов к покровным стеклам в динамике нами было сконструировано специальное устройство, в которое помещали до 9 покровных стекол в вертикальном положении (рис. 1). Устройство со стеклами устанавливали на дне флакона, затем наливали экспериментальные среды в объеме 30–40 мл до полного погружения покровных стекол. В каждую емкость вносили суспензии клеток холерных вибрионов, приготовленные из 18-часовых агаровых культур, до конечной концентрации от 10^1 до 10^8 мк/мл. В качестве контроля использовали те же суспензии, но без покровных стекол.

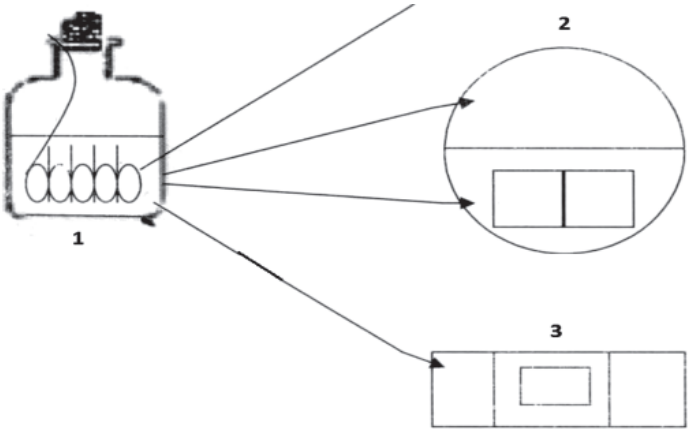


Рис. 1. Экспериментальная модель для изучения биопленок холерных вибрионов в динамике: 1 – стеклянная емкость, внутри которой размещено специальное устройство с покровными стеклами; 2 – чашка Петри с агаром для отпечатков на покровных стеклах и для высева планктонной культуры; 3 – предметное стекло, на которое помещены покровные стекла с биопленкой и накрыты покровным стеклом, большего размера (препарат раздавленная капля)

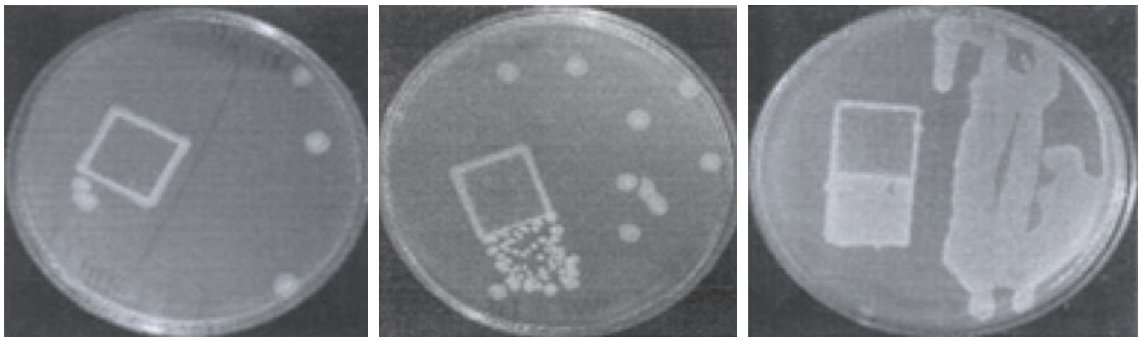
Для исследования динамики процесса адгезии клеток на поверхности покровных стекол, через определенные промежутки времени вынимали пинцетом по 2 стекла из каждой пробы, трехкратно промывали их в забуференном фосфатами физиологическом растворе (PBS) и в вертикальном положении помещали на листы фильтровальной бумаги для стекания с их поверхности оставшейся жидкости. После этого одно из стекол накладывали на поверхность агара Мартена и через 15 минут переворачивали на другую сторону, чашки с агаром помещали в термостат при 37 °С и на следующие сутки регистрировали наличие роста колоний холерных вибрионов в местах отпечатков. Второе стекло помещали на предметное стекло, добавляли раствор акридинового оранжевого (АО) в концентрации 20 мкг/мл (прижизненное флуорохромирование), накрывали покровным стеклом большего размера и исследовали методом люминесцентной микроскопии. Число адгезированных клеток определяли прямым подсчетом в ЛЮМ-микроскопе (МЛД-1) при увеличении 90×7.

Параллельно из опытных и контрольных образцов отбирали аликвоты суспензии («планктонная проба») и определяли в них концентрацию холерных вибрионов высевом десятикратных разведений на пластины агара Мартена с последующим подсчетом колониеобразующих единиц (КОЕ).

Все способы моделирования проводились согласно СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II группы патогенности (опасности)».

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе работы были использованы взвеси холерных вибрионов в концентрации 10^1–10^2 м.к./мл. Рис. 2 визуально иллюстрирует прямо пропорциональную зависимость между экспозицией нахождения покровных стекол (4, 10, 20 ч) в опытных пробах, концентрацией холерных вибрионов в образовавшихся биопленках (отпечатки) и в планктонной части проб (изолированные колонии и сливной рост).



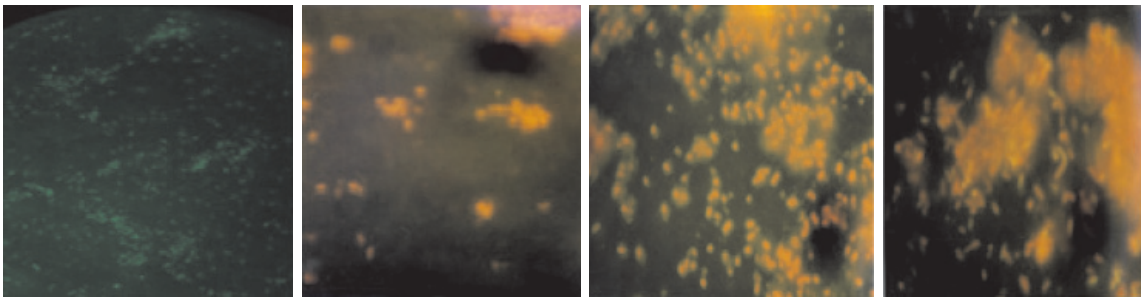
через 4 часа | через 10 часов | через 20 часов

Рис. 2. Результаты отпечаток на агаре Мартена покровных стекол и высевов планктонной части культуры холерных вибрионов (V. cholerae El Tor P-5392)

С первого дня эксперимента холерные вибрионы адгезировались на поверхности покровных стекол в виде отдельных клеток, цепочек и небольших скоплений. Возможно, эта стадия соответствует стадии 1, описанной в литературе, когда твердая поверхность покрывается первичной пленкой, или как стадия 2 – собственно микробная адгезия, когда микроорганизмы обратимо прикрепляются к твердой поверхности (рис. 3, а, б). Взаимодействие структур на поверхности микроорганизмов и твердого субстрата обусловлено, по-видимому, неспецифическими физико-химическими силами [13, 3]. Нельзя исключить и определенной роли двигательной активности холерных вибрионов, поскольку подвижные клетки активно перемещаются по направлению к поверхностям и окончательно удерживаются притягивающими силами, действующими вблизи поверхности [9].

Исследования в динамике показали, что к четвертым суткам на покровных стеклах скопления состояли из клеток с сохраненной подвижностью, а также скоплений из слипшихся друг с другом клеток, между которыми находилось аморфное вещество, по-видимому, это экзополисахарид, такие структуры занимали всю площадь покровных стекол (рис. 3, в). Описанная картина, согласно литературным данным, характеризует третью стадию, в свою очередь, состоящую из нескольких этапов и по времени занимающую от нескольких часов до четырех суток [12, 14]. Клетки сохраняют способность к передвижению по поверхности стекла и формируют внеклеточный матрикс. Затем клетки холерных вибрионов склеиваются друг с другом, образуя скопления разных размеров, расположенные в один слой. В этот период обратной адгезии клеток не происходит, об этом

свидетельствует уменьшение свободных мест на покровных стеклах. Образование матрикса – между клетками способствует их склеиванию друг с другом и образованию слоев, из которых формируются объемные фигуры.



а б в г

Рис. 3. Оценка формирования на покровных стеклах биопленок холерных вибрионов на разных стадиях V. cholerae El Tor P-5392 (увеличение 7×90, окраска АО 20 мкг/мл): а – 1 стадия; б – 2 стадия; в – 3 стадия; г – 4 стадия

Начиная с пятых суток исследования процесс образования многослойной/многомерной структуры продолжался. Четкие очертания клеток были видны в каждом отдельном слое, а в случае многослойности они выглядели «размытыми». Клетки были окружены аморфным веществом, представляющим, вероятно, матрикс, состоящий из полисахаридов, белков, липополисахаридов, гликопротеинов или полипептидов, которыми обеспечивается прочность связи бактериальных клеток с поверхностями, благодаря увеличению числа точек контакта [5]. Между скоплениями просматривались пустые места в виде дорожек (рис. 3, г).

Аналогичное описание приводится в литературе, как 4 стадия – вторичных колонизаторов. Микроорганизмы прикрепляются к тем, которые уже сформировали биопленку, на этой же стадии формируются полости, каналы, выросты, поры [15].

Продолжение исследований позволило установить, что в течение следующих двух месяцев микроскопические препараты отличались количеством скоплений клеток и их ростом, как в ширину, так и в высоту, между скоплениями образовывались свободные места в виде дорожек. В планктонной части опытных и контрольных проб концентрация холерных вибрионов через два месяца от начала эксперимента снизилась на два порядка и составляла 10^4 КОЕ/мл.

Экспериментальные данные свидетельствовали, что все токсигенные штаммы холерных вибрионов образовывали биопленки поэтапно. Адгезия к покровным стеклам (1–2 стадия) проходила в течение первых трех суток. Однако дальнейшие стадии биопленок проходили с разной скоростью. Формирование скоплений и вещества между клетками (третья стадия), с последующим формированием дорожек и многослойности (4 стадия) в основном (у 14 штаммов из них 8 – *V. cholerae El Tor и* 6 – *V. cholerae O139)* наблюдалось на 4–7 сутки. Исключение составили штаммы, сформировавшие биопленку четвертой стадии к третьим суткам (*V. cholerae El Tor 18210 и V. cholerae O139 17259).* Штаммы, не сформировавшие к 21 дню (срок наблюдения) четвертую стадию биопленки, *V. cholerae El Tor 18336* и *V. cholerae O139 16064, 16486, 16070. У* штамма *V. cholerae El Tor 18337* произошла только стадия адгезии. Ряд штаммов образовал четвертую стадию биопленки на второй неделе: *V. cholerae El Tor 18335, 18338* и *V. cholerae O139 16485, 16073 и* один штамм на третьей неделе *V. cholerae O139 16075.* В течение срока наблюдения пятой стадии (регрессии биопленки) не наблюдалось.

На втором этапе мы увеличили концентрацию холерных вибрионов до 10^6–10^8 м·кл./мл.

Для исследования динамики процессов не только адгезии холерных вибрионов к поверхности покровных стекол, но и их размножения в планктонной пробе, через 6, 9, 24, 48 часов, далее 1 раз в неделю, 1 раз в месяц исследовали покровные стекла, как описано выше, и делали высевы по 0,1 мл на пластины с агаром Мартена.

Начиная с 6 часов (начальный срок наблюдения) покровные стекла, извлеченные из всех проб, были покрыты налетом и выглядели мутными. Эти данные позволили предположить, что первая стадия образования биопленки происходит сразу после внесения культуры микроорганизмов. В микроскопических препаратах присутствовали подвижные и неподвижные палочковидные клетки зеленого и оранжевого цветов, цепочки клеток и скопления из 4–10 клеток. Как было отмечено выше, это вторая стадия – собственно микробная адгезия, когда

микроорганизмы обратимо прикрепляются к твердой поверхности. В конце первой недели во всех экспериментальных пробах биопленки соответствовали 3–4 стадиям, в течение второй недели во всех исследуемых пробах – четвертой стадии.

В «планктонных» пробах с начальной концентрацией 10^8 КОЕ/мл количество холерных вибрионов через две недели от начала эксперимента снизилось на два порядка, с начальной концентрацией 10^7 КОЕ/мл – на один порядок и осталось без изменений в пробах с начальной концентрацией 10^6 КОЕ/мл, снижение КОЕ произошло через три недели на порядок. Соотношение КОЕ в экспериментальных и контрольных пробах без покровных стекол было в пределах одного порядка.

В течение второго и к концу третьего месяцев (срок наблюдения) концентрация холерных вибрионов в планктонных пробах, как в экспериментальных, так и в контрольных, оставалась в пределах $2{\cdot}10^5$–$4{\cdot}10^6$ КОЕ/мл. На покровных стеклах в этот же период биопленки сохраняли свою многомерную/многослойную структуру с пустыми местами в виде дорожек.

Концентрация клеток холерных вибрионов в биопленках, формирующихся на покровных стеклах во всех экспериментальных пробах, не поддавалась подсчету, так как в отпечатках покровных стекол на пластинах агара Мартена наблюдался сливной рост.

Таким образом, при использовании разработанного нами способа во всех экспериментальных системах регистрировались одни и те же стадии формирования холерными вибрионами биопленок на твердых субстратах:

1. Адгезия клеток холерных вибрионов на поверхности покровных стекол.
2. Последовательное формирование скоплений клеток.
3. Изменение соотношения между единично адгезированными клетками и скоплениями клеток в сторону последних.
4. Формирование матрикса клетками холерных вибрионов в скоплениях.
5. Увеличение скоплений в ширину и в высоту и формирование пустых мест в виде дорожек.

Необходимо также отметить, что, чем выше исходная концентрация холерных вибрионов в «планктоне», в нашем примере это 10^6 КОЕ/мл и выше, тем меньше вероятность микроскопически проследить за формированием 1–2 стадии адгезии. Так как размножение холерных вибрионов, если и происходит, то из-за отсутствия свободного объема в планктонной части, возможно, происходит вынужденная адгезия к поверхностям.

Заключение

Итогом проведенных исследований является разработка способа для изучения способности к формированию биопленок холерными вибрионами как III, так и II группы патогенности. Предлагаемая схема исследования соответствует режимным требованиям и сводит к минимуму риск контаминации возбудителем окружающего пространства. Кроме того, использование сконструированного нами специального устройства позволяет проследить динамику образования биопленок в одной пробе, а также одновременно проводить микроскопию и получать рост культуры либо непосредственно из отпечатков на агаре, либо после обогащения в пептонной воде, что значительно повышает достоверность получаемых результатов.

Список литературы/References

1. Kulikalova E.S. Sposobnost kholernykh vibrionov O1 i O139 serogrupp k obrazovaniu bioplenok v eksperimente // Kholera I patogennye dlya cheloveka vibriony: Mater.probl. komis. 2009. Vyp. № 22. P. 90–92.

2. Polyakova E.M., Bozhkova S.A., Krasnova M.V. Fenotipicheskie I genotipicheskie aspekty bioplenkoobrazovaniya u shtammov S. aureus osnovnikh vozbuditeley implant-assotsiirovannikh infektsiy // Mater. VI ezhegod. Vseros. Kongr. po inf. Boleznyam. Moskva, 2014. P. 247–248.

3. Railkin A.I. Protsesy kolonizatsii I zaschita ot bioobrastaniya. SPb., 1998. 272 p.

4. Romanova Yu.M. Sposobnost k formirovaniyu bioplenok v iskusstvennykh sistemakh u razlichnykh shtammov *Salmonella tiphimurium* // Zhurn. mikrobiol.,epidemiol. i immunobiol. 2006. № 4. P. 38–42.

5. Smirnova T.A. Strukturno-funktsionalnaya kharakteristika bakterialnykh bioplenok // Mikrobiologiya. 2010. T.79. № 4. P. 435–446.

6. Tets G.V. Vliyanie ekzogennykh proteoliticheskikh fermentov na peredachu plazmidnykh genov v smeshannykh bakterialnykh bioplenkakh // Antibiotiki I khimioterapiya.2009. T. 54. № 9–10. P. 3–5.

7. Alam M., Sultana M., Nair G.B. et all Toxigenic Vibrio cholerae in the aquatic environment of Mathbaria, Bangladesh // Appl. Environ. Microbiol. 2006. Vol. 72, № 4. P. 2849–2855; 97.

8. Hall-Stoodley Z., Stoodley P. Biofilm formation and dispersal and the transmission of human pathogens // Trends Microbiol. 2005. Vol. 13. № 7–10.

9. Marschall K.C. Mechanisms of bacterial adhesion at solid-water interfaces // Bacterial adhesion (mechanisms and physiological significance) / Eds. Savage D.C., Fletcher M.NY-L.: Plenum Press, 1985. P. 133–155.

10. Mitik-Dineva N., Wang J., Mocanasu R.C. et al. Impact of nano-topography on bacterial attachment // Biotechnol. J. 2008, Vol. 3. P. 536–544.

11. O"Toole G.A., Kalpan H., Kolter R. Biofilm formationas microbial development// Ann.Rev. Microbiol. 2000. Vol. 54. P. 49–79.

12. O"Toole G.A., Kolter R. Flagellar and twitching motilitu are necessary for Pseudomonas aeruginosa biofilm development // Mol. Microbiol. 1998. Vol. 30. P. 295–304.

13. Van Loosdrecht M.C.H. Bacterial Adhesion. Wageningen, 1988. 200 p.

14. Watnick P.I., Kolter R. Steps in the development of a *Vibrio cholerae* biofilm // Mol. Microbiol. 1999. Vol. 34. P. 586–595.

15. Watnick P.I., Lauriano C.M., Klose K.E., Kolter R. The absence of a flagellum leads to altered colony morphology, biofilm development and virulence in *Vibrio cholerae* O139 // Mol. Microbiol. 2001. Vol. 39(2). P. 223–35.

Рецензенты:

Алексеева Л.П., д.б.н., профессор, руководитель группы гибридов, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону;

Водопьянов С.О., д.м.н., заведующий лабораторией биохимии микробов, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 16.09.2014.

УДК 616-092.9

СЕРОТОНИН В РАЗВИТИИ И ПОДДЕРЖАНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА У КРЫС

[1]Трубицина И.Е., [1]Абдулатипова З.М., [1]Васнев О.С., [1]Смирнова А.В., [2]Орлова Ю.М.

[1]Московский клинический научный центр ДЗ, Москва, e-mail: ie.trubitsyna@gmail.com;
[2]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, e-mail: ie.trubitsyna@gmail.com

В статье представлены данные о нарушении нейрогуморальной регуляции в зоне операционной раны желудка. Проведено экспериментальное исследование, которое позволило провести динамическое определение содержания серотонина в слизистой оболочке желудка в зоне оперативного вмешательства. Повышение уровня серотонина в ткани слизистой оболочки имеет место при различных повреждениях желудка. Нарушаются регуляторные механизмы, а следовательно, динамическое равновесие между нейрогуморальными агентами. Нарушение кровотока в месте повреждения и окружающих тканях вызывает гипоксию, некроз и прогрессирующую энергетическую недостаточность, приводящую к метаболическим нарушениям, которые влияют на качество заживления операционной раны. Приведены результаты содержания серотонина в слизистой оболочке желудка в зоне оперативного вмешательства. Доказано, что развитие воспалительной реакции происходит на фоне повышения агрессивных факторов, в том числе серотонина.

Ключевые слова: серотонин, желудок, операционная рана

SEROTONIN IN THE DEVELOPMENT AND MAINTENANCE OF INFLAMMATORY REACTIONS IN STOMACH MUCOUS OF RATS

[1]Trubitsina I.E., [1]Abdulatipova Z.M., [1]Vasnev O.S., [1]Smirnova A.V., [2]Orlova Y.M.

[1]Moscow Clinical Research Center Moscow Department of Healthcare, Moscow, e-mail: ie.trubitsyna@gmail.com;
[2]Sechenov`s First Moscow State Medical University, Moscow

The article presents data inappropriate neurohumoral regulation in the area of the surgical wound of stomach. An experimental study, which allowed for dynamic determination of serotonin in the gastric mucosa in the area of surgery. Increasing the level of serotonin in the mucosal tissue occurs at various gastric lesions. The development of an inflammatory response in the lesion is due to the fact that reduced defenses against increase aggressive factors, the regulatory mechanisms are damaged, broken dynamic equilibrium between neurohumoral agents. Violation of blood flow at the injury site and surrounding tissues, causing hypoxia, necrosis and progressive energy malnutrition, resulting in the metabolic disorders which affect the quality of the surgical wound. It is proved that the development of the inflammatory response occurs against increase aggressive factors, including serotonin.

Keywords: serotonin, stomach, operation wound

В развитии и поддержании повреждений, в частности слизистой оболочки желудка, первостепенное значение принадлежит центральной нервной системе, ее вегетативному отделу с их медиаторами и гистогормонами [2].

Особенностью является то, что эти активные вещества (ацетилхолин, адреналин, серотонин, цитокины и т.д.) участвуют в норме в физиологической регуляции различных функций органов системы пищеварения [4].

Повышение уровня серотонина в ткани слизистой оболочки имеет место при различных повреждениях желудка [5, 6]. Повышение серотонина сопровождается появлением в ткани протеолитической активности при pH 6,5–7,0. В этой связи вырисовывается патогенетическая цепочка серотонин → протеолитическая активность (при p 6,5–7,0) → повреждение. Прослеживается определенная последовательность событий в слизистой оболочке желудка при повреждении под воздействием избыточных доз провоспалительных факторов. Биогенные амины, гормоны и цитокины – активные соединения, в физиологических условиях обеспечивающие гомеостаз тканей организма, в условиях гиперпродукции и локального достижения критической концентрации из физиологических регуляторов превращаются в свою противоположность – в медиаторы раннего периода местного воспаления [4]. Происходит нарушение проницаемости лизосомных мембран с последующим высвобождением тканевых лизосомных гидролаз, обладающих цитотоксическим действием в толще ткани слизистой оболочки желудка. Выполняя роль фактора, инициирующего деструкцию клеток слизистой, воздействие лизосомальных ферментов, а также кислотно-пептического фактора самого желудка на слизистую оболочку желудка со стороны его просвета усугубляет начавшийся в глубине ткани

процесс повреждения и является дополнительным фактором развития и поддержания деструкции ткани. Эти сдвиги сопровождаются определенными изменениями содержания ацетилхолина, серотонина и цитокинов в слизистой оболочке и сыворотке крови [3]. Серотонин при экзогенном введении интактным животным (крысы) вызывает повреждение слизистой оболочки желудка.

Формирование деструкции происходит в том участке, где имеет место накопление избыточных количеств биогенных аминов, гистогормонов и цитокинов. Указанные биологически активные вещества в физиологических условиях участвуют в регуляции микроциркуляции, обеспечивая устойчивость клеточных и межклеточных мембран (к этому процессу причастны не только биогенные амины, но и цитокины).

Подводя итоги изложенным материалам, можно утверждать, что формирование деструкции в эксперименте и в клинике связано с высвобождением лизосомальных ферментов, которые проявляют внутритканевый аутолитический эффект и обеспечивают формирование деструкции, возникающей первоначально в толще слизистой оболочки желудка. Высвобождение указанных ферментов становится возможным, как указывалось выше, благодаря избыточной продукции биологически активных веществ, концентрация которых достигает в определенной точке слизистой оболочки желудка критического уровня. Именно благодаря этому в данной точке происходит дестабилизация гомеостаза слизистой оболочки с локальным нарушением микроциркуляции, проницаемости клеточных мембран и мембран клеточных органелл, что ведет к выходу ферментов за «дозволенные» в условиях нормы пределы, т.е. в цитозоль и далее в межклеточную среду, таким образом, развивается типичный воспалительный процесс.

Учитывая вышеизложенное, нами было проведено экспериментальное исследование по определению биологически активных веществ в экстрактах слизистой оболочки в зоне операционного шва у белых крыс после оперативного вмешательства – резекции 1/3 желудка по большой кривизне.

Цель исследования – определить содержание серотонина и его влияние на воспалительный процесс при операциях на желудке у крыс.

Материал и методы исследования

Животные. В качестве объекта исследований использовали белых крыс, массой 180,0–220,0, породы Wistar, полученных из НПП «Питомник лабораторных животных» при Филиале института биоорганической химии РАН. Животных содержали согласно соответствующим нормативам ГОСТа, с учетом общепринятых в мире стандартов гуманного использования животных при проведении экспериментального исследования. В России были приняты международные правила GLP (Приказ МЗ РФ от 19 июня 2003 г. № 267. Правила надлежащей лабораторной практики). Ранее была подписана Хельсинская декларация и приняты РФ принципы биоэтики (редакция 1964 г. и последующие редакции). Для обезболивания использовали эфирный наркоз. Эфир давали из расчета 3–5 мл на 1 кг массы тела через маску в смеси с атмосферным воздухом. Перед оперативным вмешательством крыс не кормили 18 часов, оставляя свободный доступ к воде. Под эфирным наркозом по срединной линии вскрывалась передняя брюшная стенка. Желудок брался на зажим. Производилась продольная резекция 1/3 желудка по большой кривизне. Послеоперационная рана желудка ушивалась двухрядным швом: первый серозно-мышечный, второй – серо-серозный, нитью Викрил 6-0. Желудок погружался в брюшную полость. Передняя брюшная стенка ушивалась непрерывным швом. Узловые швы на кожу.

Для проведения исследования животные были распределены на группы в зависимости от динамики развития и заживления операционной раны. Серотонин (5-НТ) определяли через 1 час, 72 часа и 10 суток. Иссекали 50 мг слизистой без серозной оболочки, тщательно промокали и гомогенизировали в подкисленном бутаноле, используя тефлоновый гомогенизатор. Конечный объем гомогената 4,0 мл. Все манипуляции проводили на холоде. Содержание серотонина определяли по методу Sadovanqvivad Ch. путем гомогенизации в охлажденном бутанол-солянокислом растворе [6]. Экстракт центрифугировали в течение 15 минут при 4000 об/мин. Прозрачную надосадочную жидкость сливали в пробирку с притертой пробкой.

При этом способе из тканей извлекается гистамин, серотонин, дофамин и норадреналин. Затем порцию бутанолового экстракта обрабатывали для определения в ней серотонина. Последующие этапы окисления проводили по модификации Бассалык Л.С. [7]. Все реактивы были приготовлены на трижды перегнанной воде.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамическое наблюдение изменений содержания 5-НТ в экстрактах слизистой оболочки желудка при экспериментальной операционной ране выявило определенную закономерность в развитии патологического процесса (табл. 1). Повышение содержания 5-НТ в экстрактах слизистой оболочки желудка в первый час после оперативного вмешательства достигает 3,9 ± 0,4 мкг/г ткани, в контроле 1,4 ± 0,2 мкг/г ткани ($p < 0,001$). При перерасчете на грамм сухого вещества содержание 5-НТ в отечный период (60 мин) надо умножать на 10. В период рубцевания раны (10 сутки) в окружающей ткани увеличено число тучных клеток, и уровень серотонина вновь повышается до 4,1 ± 0,5 мкг/г ткани ($p < 0,001$). В этот период при внешнем осмотре отек

ткани отсутствует, и содержание 5-НТ не имеет различий при расчете на грамм сухого вещества.

Первый час после воздействия сопровождается значительным повышением серотонина на 279 %, сочетаясь с нарушением проницаемости сосудов, стазом, наблюдается маятникообразный и обратный ток крови, застой в оттекающей части микроциркуляторного русла. Снижается кровоток и в притекающей части микроциркуляторного русла, вызывая спазм артерий и артериол, все это способствует развитию гипоксии ткани. С другой стороны, тромбообразование и спазм артериол предупреждает поступление биологически активных веществ с места повреждения в общий кровоток.

Таблица 1

Содержание серотонина в слизистой оболочке желудка крыс в норме и при экспериментальной послеоперационной ране

n = 5	Контроль	3 суток	5 суток	10 суток
Серотонин, мкг/г ткани	1,4 ± 0,2	4,3 ± 0,3	2,8 ± 0,2	3,1 ± 0,5
p		< 0,001	< 0,01	< 0,001

Анализ данных, полученных в условиях экспериментального исследования, позволяет считать, что развитие воспалительной реакции в зоне повреждения происходит из-за того, что снижены защитные механизмы на фоне повышения агрессивных факторов. Повреждены регуляторные механизмы, нарушается динамическое равновесие между нейрогуморальными агентами. Процесс дисрегуляторных нарушений является сложным переплетением гормональных и нервных регуляций. В более поздние сроки в процесс воспаления включается иммунная система. Таким образом, с первого часа после операции в зоне послеоперационного шва в ткани повышается содержание серотонина как медиатора воспаления. Воспаление — типический патологический процесс, который развивается при повреждении тканей и проявляется нарушением кровообращения [3].

В свете современных данных ясно, что воспалительный процесс является комплексом сложных реакций, каждая из которых может доминировать в клинико-патологической картине и которые приводят к расстройствам физического и биохимического равновесия в тканях. В начале острое воспаление, затем включаются механизмы с элементами заживления. Все это сопровождается биохимическими и клеточными изменениями, каждое из которых может доминировать в клинико-патологической картине. Три часа с начала формирования воспалительного процесса операционного шва у животных предшествует максимальным деструктивным процессам, и в этот период в поврежденной ткани происходит одновременное повышение содержание серотонина.

5-НТ, являясь медиатором воспаления, играет важную роль в развитии реакции воспаления в месте повреждения, способствуя нарушению кровотока. Микроциркуляторное русло слизистой оболочки построено по классическому типу, состоит из приводящей части, куда входят артерии, артериолы разного размера, прекапиллярные артериолы, метартериолы. Обменной части – прекапиллярный сфинктер, капилляры, сборная венула, переходящая в оттекающую часть – посткапиллярные венулы, венулы и вены.

Кровоток слизистой оболочки желудка разделяется на 3 отдела: серозный, подслизистый и собственно слизистой оболочки желудка. Во всех этих отделах кровообращение связано, но в то же время автономно. Емкость и распределение крови в разных отделах микроциркуляторного русла регулируется вазомоцией – спонтанным сужением и расширением метартериол и прекапиллярных сфинктеров. Обычно фазы сокращения и расслабления длятся от нескольких секунд до нескольких минут. Фаза дилятации более выражена – 30–260 с, фазы сокращения – 10–120 с. Интервал между фазами 2–5 с.

Наиболее значительные повреждения слизистой оболочки желудка происходят при нарушении кровотока в подслизистом слое, который одновременно обеспечивает кровоток слизистой. Снижение или повышение кровотока в серозной оболочке также компенсируется кровотоком подслизистого слоя, развитием коллатералей и открытием артериовенозных анастомозов.

На интактных животных была проведена серия исследований в которой были показаны доззависимые изменения архитектоники микроциркуляторного русла после введения серотонина (рис. 1, 2, 3, 4). Происходит сужение артериол, продолжается от 100 до 200 с (норма 10–120 с), было

зафиксировано их полное «исчезновение» Значительно расширены капилляры и сборные венулы, они полнокровны, нарушена проницаемость стенки сосудов, происходит выход форменных элементов крови в окружающую ткань с образованием обширных кровоизлияний и отека. Венулы расширены, полнокровны, стаз, наблюдается агрегация форменных элементов крови, образование тромбов, стенки сосудов легко повреждаются контактным объективом. Артерии и артериолы сужены, уменьшен приток крови, одновременно венулы и вены расширены, полнокровны, венозный застой.

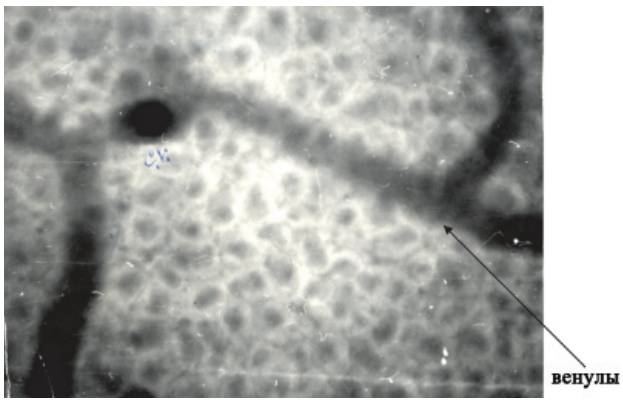


Рис. 1. Микрососуды подслизистого слоя слизистой оболочки желудка крыс после введения серотонина в дозе 15 мг/кг, артериолы в состоянии систолы, полностью «исчезают», агрегаты в венулах. Ув. 160

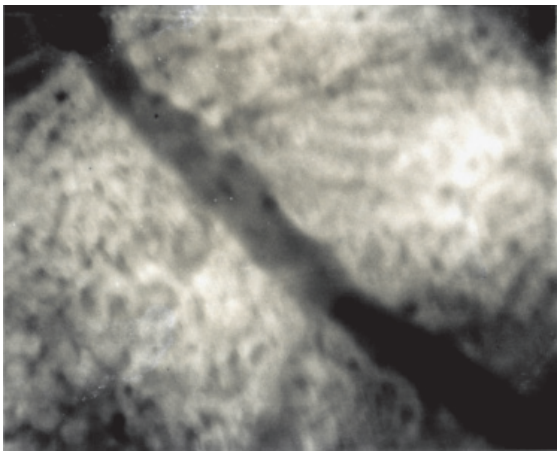


Рис. 2. Микрососуды подслизистого слоя слизистой оболочки желудка крыс после введения серотонина 30 мг/кг. Метартериолы отсутствуют, «прерывистый» кровоток в венулах, агрегация форменных элементов крови. Ув. 160

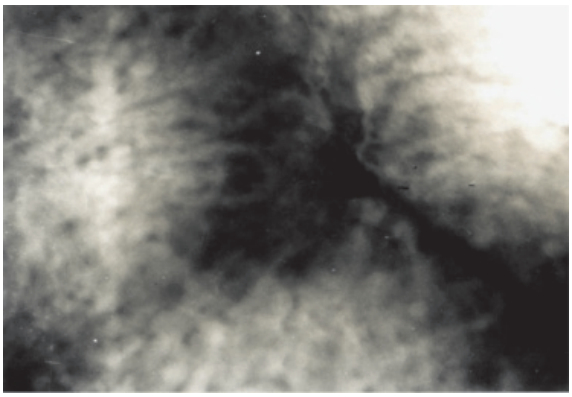


Рис. 3. Введение серотонина (30 мг/кг). Стаз в венулах и капиллярах, обширные, слитые кровоизлияния по ходу сосудов. Ув. 100

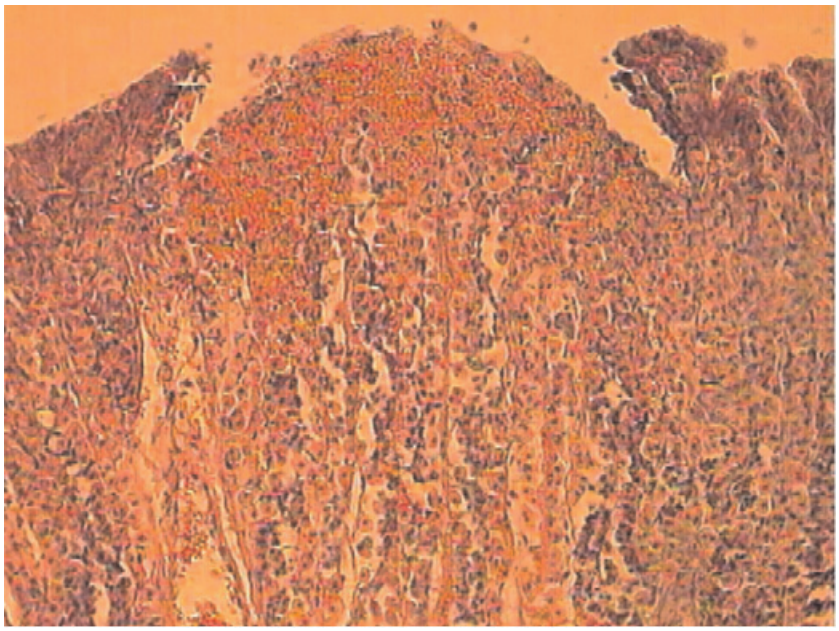


Рис. 4. Введение серотонина (30 мг/кг), образование эрозии слизистой оболочки желудка

Введение 5-НТ вызывает нарушение кровотока через 2–5 минут, продолжается оно 30–40 мин. Серотонин повреждает все три части микроциркуляторного русла (притекающую, обменную и оттекающую), способствует образованию повреждений слизистой оболочки желудка. При внешнем осмотре слизистая оболочка желудка отечна, слитые кровоизлияния по ходу сосудов, эрозии.

Таблица 2

Содержание серотонина (мкг/г ткани) в слизистой оболочке желудка у интактных животных и после внутрибрюшинного введения серотонина

Контроль	Введение серотонина в дозе 30 мг/кг, интактным животным	1 час после операции
1, 8 ± 0,4	2,9 ± 0,5	3,9 ± 0,4
P <	0,05	< 0,001

Исследования на интактных животных при введении им 5-НТ убедительно показали, что 5-НТ в вводимой дозе, которая вызывает повышение 5-НТ в слизистой оболочке желудка 2,9 ± 0,5 (табл. 2), способствует нарушению кровотока и образованию повреждений. У опытных животных в зоне операционного шва содержание 5-НТ значительно превышает его при экзогенном введении.

Вывод

При данной экспериментальной модели доказано, что длительное нарушение кровотока в месте повреждения и окружающих тканях вызывает гипоксию, некроз и прогрессирующую энергетическую недостаточность, приводящую к метаболическим нарушениям, которые влияют на качество заживления операционной раны. Таким образом, высокое содержание серотонина не только сочетается с повышением других агрессивных факторов, но и является пусковым моментом для запуска всех повреждающих факторов.

Список литературы

1. Бассалык Л.С. Гастрин и биогенные амины нейрогуморальной регуляции желудочной секреции в норме и патологии: автореф. дис. ... д-ра. – М., 1975.

2. Овсянников В.И. Нейромедиаторы и гормоны в желудочно-кишечном тракте (интегративные аспекты). – СПб., 2003.

3. Струков А.И. Воспаление // Общая патология человека; под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. – М., 2002. – С. 271–353.

4. Трубицына И.Е., Чикунова Б.З., Соколова Г.Н., Дубцова Е.А., Сперанский М.Д. Соотношение БАВ в норме и в период язвообразования // Научная конференция общества гастроэнтерологов: тез. докл. конференции. – Тверь, 2002. – С. 27–29.

5. Трубицына И.Е., Царегородцева Т.М., Соколова Г.Н., Серова Т.И., Чикунова Б.З. Содержание БАВ при язвенной болезни желудка // Медицинская иммун. – 2002, – т. 4, № 2. – С. 166–167.

6. Трубицына И.Е., Чикунова Б.З., Соколова Г.Н., Рудь М.В. Соотношение содержания ацетилхолина и холинестеразной активности у больных с патологией гастродуоденальной системы // Роль ошибок природы: труды 32 научной конференции природы, цивилизации и медицины в болезнях органов пищеварения, перспективы гастроэнтерологии. – Смоленск, 2004. – С. 294–297.

7. Фролов В.А., Зотова Т.Ю., Зотов А.К. Болезнь как нарушение информационного процесса. – М., 2006 – С. 188.

References

1. Bassalyk L.S. Gastrin i biogennye aminy nejrogumoral'noj reguljacii zheludochnoj sekrecii v norme i patologii // Avtoref. dokt. Dissertacii. – Moskva, 1975.

2. Ovsjannikov V.I. Nejromediatory i gormony v zheludochno-kishechnom trakte (integrativnye aspekty)., S-Pb., 2003.

3. Strukov A.I. //Vospalenie. v kn.: Obshhaja patologija cheloveka. Red. Strukov A.I., Serov V.V., Sarkisov D.S. M., 2002. pp. 271–353.

4. Trubicyna I.E., Chikunova B.Z., Sokolova G.N., Dubcova E.A., Speranskij M.D. Sootnoshenie BAV v norme i v period jazvoobrazovanija // Nauchnaja konferencija obshhestva gastrojenterologov: Tez. dokl. konferencii, 2002. Tver, 2002. pp. 27–29.

5. Trubicyna I.E., Caregorodceva T.M., Sokolova G.N., Serova T.I., Chikunova B.Z. Soderzhanie BAV pri jazvennoj bolezni zheludka // Medicinskaja immun. 2002, t. 4, no. 2. pp. 166–167.

6. Trubicyna I.E., Chikunova B.Z., Sokolova G.N., Rud' M.V. Sootnoshenie soderzhanija acetilholina i holinesteraznoj aktivnosti u bol'nyh s patologiej gastroduodenal'noj sistemy // Trudy 32 nauchnoj konferencii Rol' oshibok prirody prirody, civilizacii i mediciny v boleznjah organov pishhevarenija, perspektivy gastrojenterologii. Smolensk, 2004. pp. 294–297.

7. Frolov V.A., Zotova T.Ju., Zotov A.K. //Bolezn' kak narushenie informacionnogo processa. – M., 2006. pp. 188.

Рецензенты:

Белостоцкий Н.И., д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории доклинических исследований, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ, г. Москва;

Варванина Г.Г., д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории научно-диагностических исследований, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 08.09.2014.

УДК 616.379. – 008.64/ 577.118

О РОЛИ БИОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАТОСПЕРМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Шолохов Л.Ф., Власов Б.Я., Беленькая Л.В.

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

Было проведено обследование 30 здоровых мужчин молодого репродуктивного возраста и 40 мужчин сопоставимого возраста, которые страдали сахарным диабетом 1 типа (СД1) на фоне нормоспермии (22) и патоспермии (18). В сперме у всех мужчин после пробоподготовки, мокрого озоления с азотной кислотой и пероксидом водорода в тефлоновых бомбах определяли 10 микроэлементов с использованием масс-спектрометра с ионизацией в индуктивно-связанной плазме «VGPlasmaQuadPQ2Turbo» (Англия). Концентрацию микроэлементов выражали в мкг/л. Установлено, что патоспермия по сравнению с нормоспермией ассоциируется со снижением концентрации в семенной жидкости железа, алюминия, бора, брома и лития и повышением в 44 раза содержания мышьяка. По сравнению со здоровыми субъектами у больных обеих клинических групп отмечается в их семенной жидкости более чем 30-кратное повышение содержания йода. Нормоспермия по сравнению с контрольной группой отличается также высоким содержанием бора и лития. Таким образом, патоспермия у больных сахарным диабетом 1 типа может быть обусловлена комбинацией микроэлементов, находящихся в сперме, которые оказывают токсическое действие на сформированные сперматозоиды или путем конкуренции с биогенными элементами, экранируя их позитивные эффекты.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, нормоспермия, патоспермия, биогенные и токсические микроэлементы

ABOUT THE ROLE OF BIOELEMENTS IN THE PATHOGENESIS OF PATHOSPERMIA IN DIABETES MELLITUS TYPE 1

Sholokhov L.F., Vlasov B.Y., Belenkaya L.V.

Scientific center of problems of family health and human reproduction of Russian Academy of medical sciences, Irkutsk, e-mail: iphr@sbamstr.irk.ru

Thirty healthy young men of reproductive age and 40 men of comparable age who suffered from Diabetes Mellitus type 1 diabetes (DM1) on the background of normospermia (22) and pathospermia (18) were examined. Ten trace elements using the mass spectrometer with ionization in inductively coupled plasma «VG Plasma Quad PQ2 Turbo» (England) were found in semen of all men after sample preparation, wet ashing with nitric acid and hydrogen peroxide in Teflon bombs. The concentration of trace elements was expressed in mg/L. It was found that pathospermia compared to normospermia in the seminal fluid is associated with reduced concentrations of iron, aluminum, boron, bromine, and lithium and increased by 44 times the content of arsenic. Compared with healthy subjects, in patients of both clinical groups had more than 30-fold increase in the iodine content in their semen. Normospermia compared with the control group is characterized by a high content of boron and lithium. Thus, pathospermia in patients with Diabetes Mellitus type 1 can be caused by a combination of minerals found in the sperm that have toxic effects on the formed sperm or by competing with biogenic elements screening their positive effects.

Keywords: diabetes Mellitus type 1, normospermia, pathospermia, biogenic and toxic trace

Из разнообразных метаболических факторов, которые определяют стратегию обменных процессов и могут потенциально влиять на развитие патоспермии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД 1), существенный интерес вызывает роль биоэлементов, регулирующих активность подавляющего числа ферментов [7, 8, 11], содержание которых может не только быть маркером репродуктивных нарушений у мужчин с СД 1, но и оказывать влияние на их закрепление, прогрессирование или минимизацию.

Согласно этим представлениям, изменение гомеостаза биоэлементов может создавать (наряду с другими показателями метаболизма) тот преморбидный фон, на котором формируется патогенетически обусловленная картина многих нозологических форм, включая СД1, сопровождающийся патоспермией.

Приведенные выше теоретические представления о роли биоэлементов как потенциальных факторов в возникновении и развитии репродуктивных нарушений у мужчин при СД 1, тем не менее не могут дать ответ на вопрос о том, какое их сочетание и соотношение приводит к развитию патоспермии и при каких условиях тяжелая нейроэндокринная патология не сопровождается бесплодием.

Актуальность проблемы мужского бесплодия, его медико-социальная и гуманистическая значимость и пробелы в понимании этиопатогенеза с участием биоэлементов явились мотивацией в про-

ведении настоящего исследования и определили цель – выяснить особенности состояния некоторых биоэлементов для патогенетического обоснования принципов профилактики и лечения репродуктивных нарушений у мужчин с СД1.

Материалы и методы исследования

Клиническое обследование мужчин, больных сахарным диабетом 1 типа, проходивших стационарное лечение с целью компенсации уровня гликемии, подбора дозы адекватной инсулинотерапии и (или) лечения осложнений, проводилось в одном изэндокринологическом отделении г. Иркутска. Из них была сформирована основная группа из 40 мужчин в возрасте 27 ± 4,6 лет. Все пациенты были сравнимы по возрасту и получали в качестве заместительной терапии препараты инсулина по рекомендуемой схеме. Критериями исключения из основной группы были тяжелые осложнения сахарного диабета и соматической патологии, статистически значимые отклонения показателей эякулята от стандартов ВОЗ.

Параллельно была сформирована группа численностью 30 человек, в которую вошли мужчины в возрасте 28 ± 4,3 года с реализованной репродуктивной функцией и нормальными показателями подвижности сперматозоидов.

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (WorldMedi calAssociationDeclarationofHelsinki (1964, 2008 ред.).

На основании наличия или отсутствия нарушений в спермограмме все больные сахарным диабетом 1 типа были разделены на 2 подгруппы. 1 подгруппа – больные СД 1 типа в возрасте 27 ± 7,4 и с нормоспермией, 2 подгруппа – больные СД 1 типа в возрасте 28,2 ± 7,6 с патоспермией. Наибольшая доля нарушений показателей спермограммы в основной группе приходится на снижение подвижности и количества сперматозоидов (олигоастенозооспермия), их количество составило 25 %. Нарушения спермограммы по типу олигоспермии – 7 % и 7 % – астенозооспермии. Таким образом, основным группообразующим признаком в проведении настоящего исследования явились данные спермограммы.

Анализ показателей спермограммы у здоровых мужчин и больных СД1 типа проводился по унифицированной методике [6]. Подсчет количества сперматозоидов и оценка их подвижности осуществлялись в нативном препарате в камере МАКЛЕРА при 200-х кратном увеличении, морфологические формы сперматозоидов и другие клетки эякулята оценивались сначала в нативном препарате при увеличении х400, затем в окрашенных препаратах при увеличении х900.

Элементный состав спермы здоровых и больных мужчин определяли после пробоподготовки, мокрого озоления азотной кислотой и пероксидом водорола в тефлоновых бомбах с последующим анализом на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме «VG PlasmaQuad PQ2 Turbo» (Англия). Концентрацию биоэлементов (микроэлементов) в сперме выражали в мкг/л.

Статистическая обработка результатов проводилась параметрическими и непараметрическими методами с помощью ППП Statistica 6.1 Stat-SoftInc., USA (правообладатель лицензии – ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН).

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из данных представленной таблицы, суммарное содержание железа в пробах цельной семенной жидкости статистически значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе здоровых мужчин и у больных с СД 1 без нарушения репродуктивной функции. Эти результаты у мужчин с СД 1 с нарушением репродуктивной функции отражают прежде всего дефицит элемента в сперматозоидах, поскольку железо входит в состав большого количества гемопротеидов, прежде всего цитохромов и ферментов, участвующих в антиоксидантной (каталаза, пероксидазы, супероксиддисмутаза) и антибактериальной защите (НАДФН-оксидаза). Вполне вероятно, что указанный дефицит сопровождается нарушением клеточной биоэнергетики, которая затрагивает и биосинтез такого фактора, как ингибина В, который является одним из маркеров угнетения сперматогенеза, повышения пермеабельности гематотестикулярного барьера с повышенной выработкой Ig-антиспермальных тел [8, 11].

При исследовании йода в сперме и волосах у здоровых мужчин выяснилось, что этот показатель на порядок выше, чем соответствующий показатель у остальных двух обследованных групп. Это, вероятно, может служить маркером течения тяжелой эндокринной патологии, что согласуется с более низким уровнем Т4 и св. Т3 в крови у пациентов с нарушением сперматогенеза [2].

Измерение содержания цинка, который часто называют неорганическим гормоном [5], в сравниваемых группах спермы показало, что повышение концентрации биоэлемента от здоровых к пациентам с патоспермией отражает адаптивную реакцию, направленную на стабилизацию углеводного обмена и сохранение фертильности, которая, однако, до конца не реализуется. Отсутствие таких компенсаторных механизмов у мужчин другой клиническойгруппы, вероятно, является одним из факторов, приводящих к патоспермии [13].

Значительный интерес представляет обнаруженное нами кратное превышение концентрации марганца в сперме у мужчин с патоспермией по сравнению с другими группами (здоровые и с СД 1 с нормальным сперматогенезом). Как показывают данные зарубежных исследователей [7, 11, 15], при избытке марганца нарушение репродуктивной функции происходит отчасти из-за развития железодефицитной анемии вследствие хорошо известной конкуренции между железом и марганцем, а также вследствие ингибирования активности Mn-зависимых ферментов.

Концентрация биоэлементов в сперме у здоровых мужчин и больных СД 1 типа с нормо- и патоспермией (мкг/л), M ± δ

Биоэлементы	Контроль (N = 30)	СД1тип (нормоспермия) (N = 22)	СД1тип (патоспермия) (N = 18)	P_{2-3}
Fe	8,63 ± 0,40	6,40 ± 2,89	3,97 ± 3,40	< 0,05 (T)
Zn	17,48 ± 1,14	19,75 ± 7,11	21,64 ± 5,92	> 0,05
B	4,15 ± 1,78	7,55 ± 3,13	5,02 ± 2,39	< 0,01(T)
Li	0,15 ± 0,03	19,2 ± 16,6	9,37 ± 12,24	< 0,05(T)
Al	17,43 ± 4,03	9,28 ± 4,34	7,17 ± 3,44	> 0,05
Ba	0,4 ± 0,05	0,344 ± 0,229	3,409 ± 0,336	< 0,001(T)
Mn	0,39 ± 0,045	0,275 ± 0,162	1,312 ± 3,235	> 0,05
J	9,27 ± 5,79	0,260 ± 0,33	0,230 ± 0,20	> 0,05
Br	0,37 ± 0,287	0,19 ± 0,249	0,145 ± 0,129	< 0,05(U)
As	0,01 ± 0,0011	0,003 ± 0,003	0,443 ± 0,406	< 0,0001(T)

Исследование содержания мышьяка у больных СД 1 в сочетании с нарушением сперматогенеза выявило, что концентрация этого токсического элемента многократно превышает соответствующий показатель, измеренный у здоровых и у мужчин с СД 1 без патоспермии. Мышьяк в концентрации, наблюдаемой в семенной жидкости, оказывает токсический эффект на сперматозоиды, причем его негативное влияние на эти клетки обусловлено ингибированием мультиферментной системы окислительного декарбоксилирования пирувата с блокадой образования ацетил-КоА, а также связыванием АДФ и нарушением третичной структуры многих функциональных белков путем блокады тиоловых групп [16].

Анализ содержания бора в сперме у мужчин трех сравниваемых групп приводит к заключению о том, что некоторое превышение содержания в плазме этого биоэлемента у больных с СД 1 без нарушения репродуктивной функции можно рассматривать как компенсаторно-адаптивный механизм, позволяющий им, в отличие от пациентов с патоспермией, стимулировать обмен многих макро- и микроэлементов, стероидных горомонов, потенцировать функции клеточных мембран [15], что в итоге сопровождается сохранением фертильности.

Рассматривая результаты исследования содержания брома в сперме двух клинических групп, необходимо отметить, что самое низкое содержание этого микроэлемента определяется в серии исследований этих объектов у больных с СД 1, сочетающимся с патоспермией. Возможным объяснением этого факта являются известные данные о конкуренции брома [4] с йодом в процессе биосинтеза, что приводит к его более активному связыванию у пациентов с патоспермией, а в итоге сопровождается более низким уровнем Т4 и св. Т3.

Наблюдаемый уровень условно-эссенциального элемента лития в сперме у больных СД1 в сочетании с патоспермией, вероятно, обусловлен наличием у Li, единственного из всех щелочных металлов, образующего комплексы с координационным числом от 4 до 8, а также сходство его катиона и атома с катионом и атомом магния [1]. Такое сходство лежит в основе конкуренции этих элементов за соответствующие лиганды при их участии в различных метаболических процессов, в том числе и в тех, от которых зависит распределение других биоэлементов в сперме.

При анализе содержания алюминия в сперме было установлено, что накопления этого микроэлемента в сперме не происходит, но, учитывая его способность к накоплению в волосах, это не исключает значительное повышение его концентрации в более или менее отдаленном прошлом. Таким образом, несмотря на низкое содержание алюминия при однократном исследовании пробы спермы, в прошлом могли создаваться условия, когда микроэлемент в высоких концентрациях в семенной жидкости может индуцировать апоптоз, приводя к патоспермии [10].

Значительный вклад в развитие феномена патоспермии у больных СД 1 может сделать высокотоксичный барий [3], содержание которого у пациентов с СД 1 в сочетании с нарушением сперматогенеза превышает аналогичный показатель у здоровых и мужчин клинической группы более чем в 10 раз.

Таким образом, патоспермия у больных сахарным диабетом 1 типа может быть обусловлена комбинацией микроэлементов, находящихся в сперме, которые оказывают непосредственное токсическое действие на сформированные сперматозоиды, или путем конкуренции с биогенными элементами, экранируя их позитивные биологические эффекты.

Список литературы

1. Баатар Д., Власов Б.Я., Ильина О.П. Гормональная функция щитовидной железы при длительном потреблении воды, обогащенной литием // Объединенный научный журнал. – 2004. – Вып. 5. – С. 74–75.

2. Беленькая Л.В. [др.] Особенности состояния гормонального статуса у мужчин, больных сахарным диабетом I типа // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 5–6 – С. 3–5.

3. Бингам Ф.Г., Коста М., Эйхенберг Э. и др. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов. – М.: Медицина, 1993. – 368 с.

4. Верховская И.Н. Бром в животном организме и механизм его действия. – М., 1962.– 252 с.

5. Калетина Н.И., Калетин Г.И. Микроэлементы – биологические регуляторы // Наука в России. – 2007. – № 1. – С. 36– 42.

6. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, эякулят. – М.: КЛД, 2005. – С. 165–195.

7. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – 368 с.

8. Ребров В.Г., Громова О.А.. Витамины, макро- и микроэлементы // Обучающие программы РСЦ института ЮНЕСКО. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.

9. Тарасова М.Н., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А. К диагностике нарушений репродуктивной функции мужчин // Мед. журнал. – 2008. – № 5. – С. 52–55.

10. Шилько Т.А., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. и др. Апоптоз, микро- и макроэлементный состав лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких // Клин. лабор. диагностика. – 2008. – № 8. – С. 24– 26.

11. Чистяков Ю.В. Основы бионеорганической химии. – М.: КолосС, 2007. – 539 с.

12. Bates C.A. Antispermin antibodies and male subfertility // Br. J. Urol. – 1997. – № 5.– P. 691–697.

13. Behne D., Gessner H., Wolters G., Brotherton J. Selenium. Rubidium and zinc in human semen and semen fractions // Int. J. Fndrol. – 1988. – № 5.– P. 415–423.

14. Burtis C.A., Ashwood E.R. (eds.) Tietz textbook.- Philadelfia, London, Toronto, Montreal, Sydney. – Tokyo: W.D. Saunders Company, 1999. – P. 982–1054.

15. Greger J.L. Dietary standart for manganese: overlap between nutritional and toxicological stadies // J. nutr. – 1998. – Vol. 128. – P. 368S–371S.

16. Moseman R.E. Chemical disportion of boron in animals and humans // Environ. Health perspect. – 1994. – Suppl. – Vol. 102. – P. 113–117.

References

1. Baatar D., Vlasov B.YA., Il›ina O.P. Gormonal›naya funkciya shchitovidnoj zhelezy pri dlitel›nom potrebleniivody, obogashchennoj litiem // Ob»edinennyj nauchnyj zhurnal. 2004. vyp. 5. pp. 74–75.

2. Belen›kaya L.V. [dr.] Osobennosti sostoyaniya gormonal›nogo statusa u muzhchin, bol›nyh saharnym diabetom I tipa // Byul. VSNC SO RAMN. 2009. no. 5 6. S.3 5.

3. Bingam F.G., Kosta M., EHjhenberg EH. i dr. Nekotorye voprosy toksichnosti ionov metallov. M.: Medicina, 1993. 368 p.

4. Verhovskaya I. N. Brom v zhivotnom organizme i mekhanizm ego dejstviya. M., 1962. 252 p.

5. Kaletina N.I., Kaletin G.I. Mikroehlementy biologicheskae struktura // Naukav Rossii 2007. no. 1. pp. 36–42.

6. Mironova I.I., Romanova L.A., Dolgov V.V. Obshchekliniceskie issledovaniya: mocha, kal, likvor, ehyakulyat. M.: KLD, 2005. pp. 165–195.

7. Panchenko L.F., Maev I.V., Gurevich K.G. Klinicheskaya biohimiya mikroehlementov. M.: GOU VUNMC MZ RF,2004. 368 p.

8. Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitaminy, makro- i mikroehlementy. Obuchayushchie programmy RSC instituta YUNESKO. M: GEHOTAR-Media, 2008. 960 p.

9. Tarasova M.N., CHistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A. K diagnostike narushenij reproduktivnoj funkcii muzhchin // Med. zhurnal. 2008. no. 5. pp. 52–55.

10. SHil›ko T.A., Urazova O.I., Novickij V.V., Strelis A.K. idr. Apoptoz, mikro- i makroehlementnyj sostav limfocitovkrovi u bol›nyh tuberkulezom legkih // Klin. labor. diagnostika. 2008. no. 8. pp. 24–26.

11. CHistyakov YU.V. Osnovy bioneorganicheskoj himii. M.: KolosS, 2007. 539 p.

12. Bates C.A. Antisperminanti bodies and male sub fertility // Br. J. Urol. 1997. no. 5. pp. 691–697.

13. Behne D., Gessner H., Wolters G., Brotherton J. Selenium. Rubidium and zinc in human semen and semen fractions // Int. J. Fndrol. 1988. no. 5. pp. 415–423.

14. Burtis C.A., Ashwood E.R. (eds.) Tietz textbook. Philadelfia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.D. Saunders Company, 1999. pp. 982–1054.

15. Greger J.L. Dietary standart for manganese: overlap between nutritional and toxicological stadies // J. nutr. 1998. Vol. 128. pp. 368S–371S.

16. Moseman R.E. Chemical disportion of boron in animals and humans // Environ. Health perspect. 1994. Suppl. Vol. 102. pp. 113–117.

Рецензенты:

Корытов Л.И., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Иркутский медицинский университет, г. Иркутск;

Гребенкина Л.А., д.б.н., заведующая лабораторией патофизиологии репродукции, ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 10.09.2014.

УДК 616-092:612.43:616.36-02.1

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ А

Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Чудинова Е.Л., Власов Б.Я., Федоров Б.А., Рашидова М.А.

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

Проведена оценка функционального состояния гипофизарно-тиреоидного звена системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных острым гепатитом А. Были исследованы концентрации гормонов гипофизарно-тиреоидной системы: тироксина, свободного тироксина, трийодтиронина, свободного трийодтиронина, тиреотропного гормона. Также были рассчитаны универсальные тиреоидные индексы: индекс периферической конверсии, индекс прогрессирующей периферической конверсии, интегральный тиреоидный индекс и другие. Анализ полученных данных показал, что увеличение периферических гормонов гипофизарно-тиреоидной системы при заболевании вирусным гепатитом А идет в большей степени за счет тироксина. Также установлено, что наиболее выраженная конверсия периферических гормонов смещается в сторону образования наиболее активного метаболита – свободного трийодтиронина. Несмотря на выявленные значимые изменения периферической конверсии тиреоидных гормонов, интегральный тиреоидный индекс не изменяется. Полученные данные свидетельствуют об особенностях перестройки в функционировании гипофизарной-тиреоидной системы в условиях острого воздействия вируса гепатита А, что необходимо учитывать при коррекции данных нарушений системы нейроэндокринной регуляции.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, гипофизарно-тиреоидная система, тиреоидные индексы

ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE PITUITARY-THYROID SYSTEM AT WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ACUTE HEPATITIS A

Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I., Chudinova E.L., Vlasov B.Y., Fedorov B.A., Rashidova M.A.

Establishment of Russian academy of medical sciences Scientific Centre of the family health and human reproduction problems of Siberian branch Russian academy of medical sciences, Irkutsk, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

We did analysis of the functional state of the pituitary-thyroid system at women of reproductive age with acute hepatitis A. We conducted a medical examination 47 women of reproductive age – 19 patients with acute hepatitis A and 28 healthy women without endocrine pathology. Concentration of hormones of the pituitary-thyroid system (total and free thyroxine, total and free triiodthyronine, thyroid-stimulating hormone) were investigated. We calculated thyroid indices: index of peripheral conversion, index progressive peripheral conversion, integral thyroid index and other. Analysis of the data showed that the increase in peripheral hormones of the pituitary-thyroid system in hepatitis A disease is largely due to thyroxine. It is also established that the most pronounced conversion of peripheral hormones is displaced towards education free triiodothyronine. Despite the significant changes identified by peripheral conversion of thyroid hormones, thyroid integral index is not changed. The obtained data testify to features of the restructuring in the functioning of the pituitary-thyroid system at a disease of an acute hepatitis A. These changes influence reproductive function of young women, therefore we consider they need to be corrected.

Keywords: hepatitis A, pituitary-thyroid system, thyroid indices

Вирусный гепатит А (ВГА) – это классический антропоноз, когда единственным резервуаром возбудителя инфекции является сам человек [11]. Несмотря на тот факт, что в большинстве случаев ВГА представляет собой острую, но доброкачественную инфекцию, протекающую без тяжелых осложнений, появились сведения о фульминантной форме инфекции и учащении случаев ВГА с затяжным течением и возвратными формами [6]. Следует отметить, что патогенетические механизмы многоволновых и возвратных форм до настоящего времени недостаточно изучены. В последние годы, благодаря активному развитию инновационных технологий расширились наши представления о патогенезе данного заболевания, апробированы и внедрены алгоритмы его лечения с применением современных лекарственных средств, однако проблема вирусных гепатитов является одной из сложнейшей как с экономической, так и с общемедицинской точек зрения [3]. При анализе многолетней динамики заболеваемости как по Российской Федерации (РФ), так и по Иркутской области установлено ее снижение. Средний показатель заболеваемости ВГА в Иркутской области по сравнению с таковым показателем по РФ на протяжении 2002–2011 гг. статистически значимо был выше [2].

Эпидемиологический анализ данного процесса показал значительные изменения возрастной структуры пациентов с ВГА, заключающийся в заметном «старении» этой инфекции: если удельный вес взрослых увеличился до 65–85 %, то детей дошкольного возраста уменьшился до 6–7 % [7, 8], что, возможно, свидетельствует о новых путях передачи гепатита А и факторов, способствующих этому.

При ВГА печень является единственным органом, где происходит репликация вируса. Учитывая, что в печени происходит метаболизм многих гормонов, включая гормоны гипофизарно-тиреоидной системы, то, следовательно, при ее воспалении может измениться функциональное состояние данного звена системы нейроэндокринной регуляции. При несвоевременной и/или неэффективной его коррекции произойдет нарушение гормонального гомеостаза, выполняющего важную роль в поддержании репродуктивной функции организма [5].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилась оценка функционального состояния гипофизарно-тиреоидного звена системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных острым гепатитом А, для разработки принципов персонифицированной ее коррекции и профилактики репродуктивных нарушений.

Материалы и методы исследования

Всего было обследовано 47 женщин репродуктивного возраста. Основную группу составили 19 пациенток (средний возраст 23,6 ± 1,6 лет), больных острым вирусным гепатитом А, находящиеся в периоде разгара заболевания, протекавшего в желтушной форме средне тяжелой и тяжелой степени тяжести. Желтуха при ВГА нарастает быстро, обычно достигая максимума через 3–5 дней, в последующие 5–10 дней держится на одном уровне, затем ее интенсивность уменьшается. В среднем продолжительность желтушного периода составляет около 2 недель. В контрольной группе обследовано 28 практически здоровых женщин без эндокринной патологии (средний возраст 30,8 ± 0,5 лет).

Концентрации таких гормонов гипофизарно-тиреоидной системы (ГТС), как трийодтиронин (T_3), тироксин (T_4), свободный трийодтиронин (св. T_3), свободный тироксин (св. T_4) и тиреотропный гормон (ТТГ) были определены с помощью иммуноферментного метода с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Cobos ELL» (США). Для системной диагностической оценки функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы рассчитывали вспомогательные универсальные индексы с использованием системы автоматизированной обработки данных [4]. Формулы для вычисления были следующие:

– Индекс периферической конверсии (ИПК): ИПК = T_4/T_3.

– Индекс прогрессирующей периферической конверсии (ИППК): ИППК = св.T_4/св.T_3.

– Интегральный тиреоидный индекс (ИТИ): ИТИ = (св. T_3 + св. T_4)/ТТГ.

– Соотношение T_3/св.T_3.

– Соотношение T_4/св.T_4.

Исследования проводились в лабораториях физиологии и патологии эндокринной системы и гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН и в гепатологическом отделении городской инфекционной клинической больницы г. Иркутска.

В оценке результатов исследований использована интегрированная система для комплексного статистического анализа и обработки данных в среде Statistica 6.1 Stat-Soft ® Inc., США (правообладатель лицензии – ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН). Статистическая значимость сравниваемых показателей с нормальным распределением, которое определялось по критерию согласия Колмогорова – Смирнова, устанавливалась с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ВГА в функционировании гипофизарного звена гипофизарно-тиреоидной системы, определяемого по содержанию тиреотропного гормона (ТТГ), изменений не выявлено (таблица). Это свидетельствует, возможно, о стабильном функционировании регуляторного звена щитовидной железы, что может быть отражением перестройки метаболизма гормонов-эффекторов (T_4, T_3). При оценке состояния периферического звена гипофизарно-тиреоидной системы было установлено увеличение основного гормона щитовидной железы (T_4) на 54 % и наиболее активного гормона (T_3) на 26 %. Полученные данные свидетельствуют о том, что происходит активация деятельности самой щитовидной железы, поскольку увеличение тироксина, являющегося продуктом секреции самой щитовидной железы, более значительно по сравнению с увеличением T_3, являющегося продуктом периферической конверсии T_4 в других органах (в основном в печени, а также в меньшей степени в почках, жировой ткани и других органах). В связи с этим следует отметить, что индекс периферической конверсии (T_4/T_3) является большим у пациентов с ВГА (68,9 ± 30,7 нМ/л) по сравнению со здоровыми женщинами (53,3 ± 10,3 нМ/л). Таким образом, увеличение периферических гормонов T_4 и T_3 идет в большей степени за счет T_4.

Метаболически активными тиреоидными гормонами являются их свободные фракции, т.е. гормоны, освобожденные от белков-переносчиков. В норме свободная фракция T_4 (св. T_4) составляет 0,05 % от общего T_4. У больных ВГА отмечается увеличение ее по сравнению с контролем

на 15%. В норме свободная фракция T_3 (св. T_3) составляет 0,3% от общего T_3. У больных ВГА увеличение содержания св. T_3 происходит на 58% по сравнению с контролем. Соотношение T_4/св. T_4 у больных ВГА увеличивается на 33%, в то время как соотношение T_3/св. T_3 уменьшается на 22%. Оценивая данный показатель прогрессирующей конверсии периферических гормонов, можно утверждать, что наиболее выраженная конверсия периферических гормонов идет в сторону образования св. T_3, который является наиболее активным (активность св. T_3 превышает таковую св. T_4 в 10 раз). Кроме этого, необходимо подчеркнуть, что период полужизни тироксина составляет 6,5 суток, а T_3 – 1,5 суток, т.е. несмотря на более длительный период циркуляции тироксина по сравнению с трийодтиронином, свободные фракции T_3 больше на 58%, что еще раз подчеркивает более значительное увеличении периферической конверсии наиболее активного гормона T_3 в св. T_3.

Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы и тиреоидные индексы у женщин репродуктивного возраста, больных острым гепатитом А

Гормоны гипофизарно-тиреоидной системы	Группы обследованных пациенток	
	Контрольная группа, *n* = 28	ВГА, *n* = 19
ТТГ (мЕД/мл)	1,8 ± 0,7	1,9 ± 0,8
Т4 (нМ/л)	109,1 ± 16,2	167,5 ± 36,3*
Т3 (нМ/л)	2,1 ± 0,4	2,6 ± 0,6*
св. Т4 (пМ/л)	12,7 ± 2,4	14,6 ± 2,7*
св. Т3 (пМ/л)	3,9 ± 1,4	6,1 ± 1,9*
Т3/св. Т3	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2*
Т4/св. Т4	8,7 ± 1,5	11,6 ± 2,5*
ИПК	53,3 ± 10,3	68,9 ± 30,7*
ИпПК	3,6 ± 1,3	2,6 ± 0,8*
ИТИ	11,3 ± 5,9	13,5 ± 7,0

Примечание. * – $p < 0,05$.

Несмотря на выявленные значимые изменения периферической конверсии тиреоидных гормонов, интегральный тиреоидный индекс (св. T_3 + св. T_4)/ТТГ) не меняется. Это свидетельствует о том, что происходящие изменения в гипофизарно-тиреоидной системы у больных вирусным гепатитом А, отражают адаптационно-приспособительные механизмы организма, выражающиеся в переходе функционирования данной системы на более высокий уровень за счет как повышения выработки T_4 щитовидной железой, так и в повышении уровня св. T_3, отражающего повышенную конверсию T_3 в св. T_3.

Заключение

Литературные данные свидетельствуют, что для срочной адаптации организма к действию стрессорных факторов, каковым является и вирус гепатита А, в результате эволюции сформировался механизм оптимизации функционировании щитовидной железы с преобладанием наиболее метаболически активного св. T_3 [9, 10]. Это особенно важно в связи с тем, что Иркутская область относится к эндемически неблагоприятным районам по йоду [1]. В связи с необходимым поддержанием функционирования гипофизарно-тиреоидной системы на более высоком уровне, данный механизм обеспечивается за счет T_3, в структуре которого находится на 25% йода меньше, чем в T_4. Полученные данные свидетельствуют об особенностях перестройки в функционировании гипофизарной-тиреоидной системы в условиях острого воздействия вируса гепатита А, что необходимо учитывать при коррекции данных нарушений системы нейроэндокринной регуляции.

Список литературы

1. Аппельганс Т.В. Диагностическое значение лабораторных параметров при зобной эндемии у различных этнических групп Юго-Западной Сибири: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.46. – М., 2009. – 42 с.

2. Астафьев В.А. Оценка заболеваемости острым вирусным гепатитом А населения Иркутской области / В.А. Астафьев, Л.А. Степаненко, В.И. Погорелов // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2013. – Т. 121, № 6. – С. 110–113.

3. Каира А Н. Особенности ВГА в Московской области / Центр ГСЭН Московской области, г. Мытищи // Материалы международной конференции: Инфекции, обусловленные иерсениями (иерсениоз, псевдотуберкулез) и другие актуальные инфекции. Избранные тезисы по гепатиту А

и Е. МЗ РФ (Санкт-Петербург 29–31 мая 2000 г.). – СПб., 2000. – С. 45.

4. Кублов А.А. Особенности тиреоидного статуса у спортсменов-мужчин: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.51. – М., 2005. – 92 с.

5. Курбанов Ш.М. Современные представления об острых вирусных гепатитах А и Е во время беременности / Ш.М. Курбанов, Д.М. Рахматуллоева // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2009. – № 2. – С. 64–71.

6. Латышева И.Б. Клинико-патогенетические особенности вирусного гепатита А и его сочетанных форм / И.Б. Латышева, А.Н. Емельянова, В.С. Едемская, Т.Т. Литвиненко // Забайкальский медицинский вестник. – 2005. – № 1. – С. 21–27.

7. Михеева И.В. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита А – стратегический выбор // Доктор.Ру. – 2012. – № 9 (77). – С. 53–60.

8. Толоконская Н.П. Вирусный гепатит А у взрослых: совершенствование клинической диагностики и терапии / Н.П. Толоконская, Е.Н. Усолкина, Н.И. Хохлова, Н.М. Василец // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7–1. – С. 199–203.

9. Чудинова Е.Л. Перестройка гипофизарно-тиреоидного звена регуляции репродуктивной системы у женщин с хроническими вирусными гепатитами / Е.Л. Чудинова, Л.Ф. Шолохов, Л.И. Колесникова, Б.А. Федоров // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 2–2. – С. 63–66.

10. Чудинова Е.Л. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы при острых вирусных гепатитах // Экологические и медицинские проблемы Сибири: Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых (Ангарск, 1–2 марта 2012 г.). – Ангарск, 2012. – С. 202.

11. Ющук Н.Д. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение / Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко, Г.Н. Кареткина, С.Л. Максимов, И.В. Маев. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2012. – 160 с.

References

1. Appelgans T.V. Diagnosticheskoe znachenie laboratornykh parametrov pri zobnoy endemii u raslichykh etnicheskikh grupp Yugo-Zapadnoy Sibibri. Avtoref. diss. dok. med. nauk: 14.00.46. Moscow, 2009, 42 p.

2. Astafev V.A., Stepanenko L.A., Pogorelov V.I. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk), 2013, T. 121, no. 6, pp. 110–113.

3. Kaira A.N. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii «Infektsii, obuslovlennye ierseniyami (iersenioz, psevdotuberkulez) i drugie aktualnye infektsii». S.-Petersburg, 2000, pp. 45.

4. Kublov A.A. Osobennosti tireoidnogo statusa u sportsmenov-muzhchin. Diss. kand. med. nauk: 14.00.51. Moscow, 2005, 92 p.

5. Kurbanov Sh.M., Rakhmatulloeva D.M. Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadzhikistan. Otdelenie biologicheskich i medizinskich nauk, 2009, no. 2, pp. 64–71.

6. Latysheva I.B., Emelyanova A.N., Edemskaya V.S., Litvinenko T.T. Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik, 2005, no. 1, pp. 21–27.

7. Mikheeva I.V. Doktor.Ru, 2012, no. 9 (77), pp. 53–60.

8. Tolokonskaya N.P., Usolkina E.N., Khokhlova N.I., Vasilets N.M. Fundamentalnye issledovaniya, 2012, no. 7–1, pp. 199–203.

9. Chudinova E.L., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I., Fedorov B.A. Bulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN, 2012, no. 2–2, pp. 63–66.

10. Chudinova E.L. Materialy mezhregionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh «Ekologicheskie i meditsinskie problemy Sibiri». Angarsk, 2012, pp. 202.

11. Yuschuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Maev I.V. Virusnye gepatity. Klinika, diagnostika, lechenie. Moscow, 2012, 160 p.

Рецензенты:

Семинский И.Ж., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологии с курсами клинической иммунологии и аллергологии, ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск;

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии, ГБОУ ВПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 15.09.2014.

УДК 616.728.2:616-002.4:616.71-003.93

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ МЕТОДИКЕ ЛЕЧЕНИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

[1]Шушарин А.Г., [1]Половинка М.П., [2]Прохоренко В.М.

[1]ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru;

[2]ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии», Новосибирск

Выполнено клиническое исследование оценки эффективности консервативного лечения асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК), включающего инфузии бисфосфонатов и курсы внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом в тазобедренный сустав (ТБС) под контролем УЗИ по авторской методике. В клиническом исследовании участвовали 56 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении по поводу АНГБК в стадиях I A-C и II A-C в соответствии с классификацией ARCO. У 34 (60,7%) пациентов, по данным КТ, МРТ или рентгенологического исследования, локализация процесса была двухсторонней. Препараты группы бисфосфонатов вводили в виде в/в инфузий за неделю до начала курса инъекций ПФ + ДМСО. Смесь перфторана с димексидом вводили в полость сустава по 4–5 мл под контролем УЗИ курсом по 3–5 инъекций в неделю в течение 1,5–2-х месяцев. Сроки наблюдения 3 года. После проведения двух курсов внутрисуставных инъекций средний показатель выраженности боли в покое снизился от 63,5 ± 1,5 до 18,3 ± 2,0 мм ВАШ; интенсивность боли при движении – от 78,1 ± 2,8 до 29,1 ± 3,1 мм ВАШ; болезненность при пальпации сустава – от 56,9 ± 1,9 до 19,2 ± 1,9 мм ВАШ. По данным МРТ у 42 пациентов (75,0%) наблюдали улучшение, процесс деструкции был остановлен, в том числе у 22 (39,3%) больных по данным МРТ отмечали АНГБК на стадии восстановления.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, консервативное лечение, бисфосфонаты, перфторан, димексид

EXPERIENCE OF USING BISPHOSPHONATES IN INTEGRATED METHOD OF ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD TREATMENT

[1]Shusharin A.G., [1]Polovinka M.P., [2]Prokhorenko V.P.

[1]Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru;

[2]Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk

Performed a clinical study evaluating the effectiveness of conservative treatment of avascular necrosis of the femoral head (ANFH), including the infusion of bisphosphonates and courses with the intra-articular injections Perftoran and Dimexidum in the hip joint under ultrasound guidance by the author's method. A clinical study involved 56 patients who were on outpatient treatment for ANFH in stages I A-C and II A-C, in accordance with the ARCO classification. In 34 (60,7%) patients by CT, MRI or X-ray examination, the localization process was bilateral. Preparations of bisphosphonates administered as an intravenous infusion over a week before the start of the course of injections Perftoran and Dimexidum. Mixture of Perftoran and Dimexidum injected into the joint cavity of 4–5 ml under ultrasound, 3–5 injections per week with courses of 1,5–2 months. The periods of observation of 3 years. According to MRI in 42 patients (75,0%) observed an improvement, the process of degradation has been stopped, including 22 (39,3%) patients according to MRI ANFH noted in the reduction step.

Keywords: aseptic necrosis of the femoral head, non-operative treatment, bisphosphonates, perftoran, dimexidum

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) представляет собой заболевание, при котором некротические поражения обычно приводят к распаду головки бедренной кости и коксартрозу, болезнь поражает в основном людей в возрасте от тридцати до шестидесяти лет. Асептический некроз, как правило, связывают с одним или несколькими факторами риска, такими как травма, злоупотребление алкоголем, долговременное применение кортикостероидов, гемоглобинопатии, болезнь Гоше, беременность, коагулопатии, кессонная болезнь, трансплантация органов, воспалительные и аутоиммунные заболевания, однако по данным разных авторов от 30 до 40% АНГБК определяется как идиопатический [11]. Диагностика начальной стадии АНГБК клинически чрезвычайно трудна, боли в суставе непостоянны и имеют различную иррадиацию. Обратимая стадия АНГБК, так называемая стадия предколлапса, лечение которой возможно безоперационным способом, характеризуется наличием очагов некроза определенной локализации в отсутствие глубокой деструкции кости. Несмотря на внедрение новых высоких технологий в лечение пациентов с АНГБК, полное восстановление головки бедренной кости, как правило, не достигается; целью проводимого лечения является отсрочка проведения операции

эндопротезирования, особенно у молодых пациентов и пожилых больных с тяжелыми сопутствующими патологиями.

Ранее нами был разработан способ лечения больных с АНГБК, включающий на ключевой стадии внутрисуставное введение перфторана в полость тазобедренного сустава (ТБС) прямой навигацией под контролем УЗИ [3]. Перфторан (ПФ) – плазмозамещающее средство на основе перфторорганических соединений, которое обладает выраженной способностью осуществлять эффективный газообмен в ишемизированных тканях [2]. До наших публикаций данные по введению ПФ в суставную щель тазобедренного сустава (ТБС) для лечения пациентов с АНГБК в медицинской литературе отсутствовали. Хотя проведение курсов инъекций перфторана позволяло замедлить развитие некроза, приводило в ряде случаев к регенерации тканей, лечение незначительно снижало болевой синдром при проведении первых курсов лечения, поэтому пациенты были вынуждены принимать анальгетики и противовоспалительные препараты (НПВП). Для улучшения результатов консервативного лечения АНГБК нами был разработан способ с применением внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом [4]. В процессе лечения, уже при проведении первого курса инъекций в ТБС под контролем УЗИ, снимался болевой синдром, обезболивающий эффект сохранялся длительно, что значительно улучшало качество жизни пациентов. Выбор сопутствующего препарата – димексида (ДМСО) – был не случаен. ДМСО является противовоспалительным средством и обычно применяется наружно для лечения ушибов, растяжения связок, воспалительных отеков, гнойных ран, при болевых синдромах различной этиологии. Однако в медицинской литературе описан широкий спектр фармакологических эффектов, которые проявляет ДМСО при различных патологических состояниях. Препарат характеризуется различными авторами как вещество с низкой токсичностью и высокой синергетической активностью, противовоспалительными и анальгезирующими свойствами, используется при пероральном, внутривенном, подкожном и других способах введения. Внутридисковые инъекции глюкозамин гидрохлорида и хондроитин сульфата в сочетании с декстрозой и ДМСО значительно уменьшают хроническую боль у пациентов с остеохондрозом [9].

Целью настоящего исследования являлось улучшение результатов консервативного лечения АНГБК за счет дополнения курсов внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом инфузиями бисфосфонатов.

Материалы и методы исследования

В клиническом исследовании участвовали 56 пациентов (табл. 1), находившихся на амбулаторном лечении по поводу АНГБК в отделении лаборатории восстановительной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

Таблица 1

Характеристика больных АНГБК (n = 56)

Показатель	Значение
Пол м/ж, n (%)	20/36 (35,7/64,3)
Средний возраст, годы, M ± σ	49,8 ± 9,7
Локализация АНГБК двухсторонняя/односторонняя, *n*, (%)	34/22 (60,7/39,3)
Стадии АНГБК I A-C/II A-C, *n* (%)	40/16 (71,4/29,6)
Коксартроз *n* (%)	36 (64,3 %)
Ожирение *n* (%)	37 (66,1 %)
Гипертоническая болезнь *n* (%)	34 (60,7 %)

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 16 (28,6 %) пациентов наблюдались множественные очаги субхондральной деструкции с мелкокистозными изменениями в структуре. По данным денситометрии значение Т-критерия у 46 человек (82,1 %) находилось в диапазоне –1...–2,5, что позволяло сделать вывод о наличии остеопении; у остальных пациентов значение Т-критерия было незначительно выше –1. Критерием включения в группу исследования было наличие у пациентов АНГБК в стадиях I A-C (40 пациентов, 72 %) и II A-C (16 пациентов, 28 %) в соответствии с классификацией ARCO (Association Research Circulation Osseous) [12]. Критериями исключения были: беременность, острая инфекция и хроническая инфекция в стадии обострения, онкологические заболевания, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 16 от 14.04.2009). Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Препараты акласта или резокластин вводили в виде в/в инфузий за неделю до начала курса инъекций ПФ + ДМСО. Инъекции эмульсии перфторана с димексидом (15 % по массе) в ТБС осуществляли,

как описано ранее [4], под контролем УЗИ (EUB-8500, «Hitachi», Япония) из двух позиций, выбор доступа определяли индивидуализированно. Препарат вводили в полость сустава с латерального или медиального доступа, учитывая данные рентгеновских снимков и МРТ, как можно ближе к очагу некроза. Боль в месте инъекции исчезала самопроизвольно через 10–30 мин после процедуры. Смесь ПФ с ДМСО вводили в полость сустава по 4–5 мл курсом по 3–5 инъекций в неделю в течение 1–2-х месяцев. В сроки наблюдений 3 года основное количество пациентов (46 больных, 82,1 %) прошли 2 курса инъекций ПФ + ДМСО; 10 пациентов с АНГБК прошли 3 курса.

Оценка эффективности лечения производилась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки боли [1] при движении, в покое и при пальпации. Эти показатели регистрировались до начала лечения, после проведения первого и второго курсов лечения.

Клинико-функциональное состояние ТБС оценивалось по шкале Харриса (Harris Hip Score) [7]. Объективизация морфологических изменений ТБС до и после лечения проводилась по данным МРТ или рентгенологических снимков.

Количественные данные обрабатывали методами параметрической статистики с использованием пакета программ «Microsoft Excel». Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Разработанная нами методика решает задачу повышения эффективности безоперационного лечения АНГБК за счет введения в схему лечения препаратов разнонаправленного действия. Проведение инфузии акласты или резокластина и далее – курсов внутрисуставных инъекций смеси ПФ + ДМСО под контролем УЗИ стимулирует регенеративные процессы в головке бедренной кости, подвергшейся некрозу, и в значительной степени снижает болевой синдром, что позволяет пациентам обходиться без анальгетиков и НПВП. В сроки наблюдения 3 года только 2 (3,6 %) пациентам со стадией АНГБК II С была проведена операция эндопротезирования. У этих пациентов, несмотря на купирование болевого синдрома в результате разработанного нами комплексного подхода к лечению, не удалось остановить развитие деструктивных процессов в ТБС.

Бисфосфонаты являются наиболее клинически важной группой препаратов, выражено ингибирующих костную резорбцию. Бисфосфонаты широко используется в клинической практике для лечения постменопаузального остеопороза, болезни Педжета, в онкологии, в том числе при костных метастазах, и гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях. Бисфосфонаты для орального применения используются в первую очередь в терапии остеопороза, в то время как внутривенные формы чаще используются в онкологии. Предполагаемым механизмом действия препаратов этой группы является ингибирование активности остеокластов, что приводит к уменьшению отека костного мозга и стимуляции регенеративных процессов. Как следствие, это приводит к повышению минеральной плотности костной ткани и задерживает прогрессирование распада кости и способствует сохранению конфигурации головки ТБС. Активность бисфосфонатов для предотвращения коллапса головки бедренной кости изучалась на животных моделях индуцированного АНГБК [8, 10]. В клинических испытаниях наиболее изучен препарат этой группы – алендронат, который применялся, в том числе и при лечении ранних стадий АНГБК [5, 6]. Однако хороший лечебный эффект у пациентов с АНГБК исследователи наблюдали только при постоянном приеме алендроната не менее 3 лет. Инфузию препаратов золедроновой кислоты проводят при лечении состояний, связанных со сниженной минеральной плотностью костной ткани, как правило, один раз в год. На основании вышесказанного, инфузии препаратов золедроновой кислоты (акласта, резокластин) были введены нами в схему консервативного лечения пациентов с ранними стадиями АНГБК.

В результате проведенного лечения у 40 пациентов (71,4 %) болевой синдром был значительно снижен уже после первого курса инъекций ПФ с ДМСО, что отразилось на показателях визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) по оценке боли. Динамика показателей ВАШ для оценки боли и оценки функционального состояния ТБС по шкале Харриса приведена в табл. 2. После инфузии бисфосфоната и двух курсов инъекций ПФ + ДМСО функциональное состояние ТБС по шкале Харриса у пациентов с АНГБК значительно улучшилось, в среднем на 40,35 баллов ($p < 0,05$); такие результаты лечения могут быть оценены как хорошие.

При оценке морфологического состояния суставов по рентгенологическим данным и данным МРТ у 42 пациентов (75,0 %) наблюдали улучшение, процесс деструкции был остановлен, в том числе у 22 (39,3 %) больных по данным МРТ отмечали АНГБК на стадии восстановления. Ни один из пациентов в сроки наблюдения не сообщил о каких-либо серьезных побочных эффектах проведенного лечения. Нами не зафиксировано какой-либо разницы при использовании для инфузий акласты или резокластина; бисфосфонаты за счет проявления антирезорбтивных свойств сдерживают деструкцию костной ткани при АНГБК. Внутрисуставное введение смеси

ПФ/ДМСО под контролем УЗИ позволяет в короткие сроки снижать болевой синдром, что приводит к улучшению качества жизни пациентов. Эффект лечения обеспечивается анальгетическими, противовоспалительными и синергетическими свойствами ДМСО, усиливающими противоишемическую активность ПФ.

Таблица 2

Показатели визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и шкалы Харриса в процессе лечения у пациентов с АНГБК

Сроки наблюдений	ВАШ, боль в покое, мм	ВАШ, боль при движении, мм	ВАШ, боль при пальпации, мм	Баллы по шкале Харриса
До лечения	63,5 ± 1,5	78,1 ± 2,8	56,9 ± 1,9	39,56 ± 1,32
После первого курса ПФ + ДМСО	25,1 ± 3,3	34,1 ± 2,8	27,1 ± 2,8	–
После второго курса ПФ + ДМСО	18,3 ± 2,0	29,1 ± 3,1	19,2 ± 1,9	79,91 ± 5,31

Примечание. Достоверность отличий ($p < 0,05$) от исходных данных.

Положительный эффект лечения характеризуют данные о том, что в сроки наблюдений (3 года) 14 пациентов со стадией АНГБК II A-C по классификации ARCO (87,5% от пациентов с II стадией АНГБК) отказались от ожидаемой операции эндопротезирования.

Выводы

Полученные результаты достоверно показывают, что эффективность консервативного лечения АНГБК возрастает при применении комплексных методик, с использованием препаратов разнонаправленного действия, снижающих болевой синдром и влияющих на процессы остеогенеза и ангиогенеза.

Список литературы

1. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилиталогии. –М.: Антидор, 2001. – 439 с.
2. Сухоруков В.П., Рагимов А.А., Пушкин С.Ю. и др. Перфторан – перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией: пособие для врачей. – 2-е изд. – М., 2008. – 79 с.
3. Шушарин А.Г., Куликов В.Г., Лифшиц Г.И. и др. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости. Патент РФ № 2426564. Опубликовано 20.08.2011, бюлл. № 23.
4. Шушарин А.Г., Половинка М.П., Морозов В.В. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости. – Патент РФ № 2487736. – Опубликовано 20.07.2013. – Бюлл. 20.
5. Agarwala S., Shah S., Joshi V.R. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years // J. Bone Joint Surg. Br. – 2009. – Vol. 91. – № 8 – P. 1013–1018.
6. Agarwala S., Shah S.B. Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years // J. Arthroplasty. – 2011. – Vol. 26. – № 7. – P. 1128–1134.
7. Harris W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation // J. Bone Joint. Surg. Am. – 1969. – № 51 (4). – P. 737–55.
8. Hofstaetter J.G., Wang J., Yan J. et al. The effects of alendronate in the treatment of experimental osteonecrosis of the hip in adult rabbits // Osteoarthritis Cartilage. – 2009. – Vol. 17. – № 3. – P. 362–370.
9. Klein R.G., Eek B.C.J., O'Neill C.W., Elin C., Mooney V., Derby R.R. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study // The Spine Journal. – 2003. – Vol. 3. – № 3. – P. 220–226.
10. Little D.G., Peat R.A., McEvoy A. et al. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats // J. Bone Miner. Res. – 2003. – Vol. 18. – № 11. – P. 2016–2022.
11. Rajpura A., Wright A.C., Board T.N. Medical management of osteonecrosis of the hip: a review // Hip Int. – 2011. – Vol. 21. – № 4. – P. 385–392.
12. Steinberg M.E., Steinberg D.R. Classification systems for osteonecrosis: an overview // Orthop. Clin. N. Am. – 2004. – Vol. 35. – № 3. – P. 273–283.

References

1. Belova A.N., Schepetova O.N. Shkaly, testy i oprosnili v meditsinskoy reabilitologii. M.: Antidor. 2001. 439 p.
2. Sukhorukov V.P., Ragimov A.A., Pushkin S.Yu. et al. Perftoran perftoruglerodniy krovezamenitel s gazotransportnoy funktsiey: posobie dlya vrachey. 2-e izd. M., 2008. 79 p.
3. Shusharin A.G., Kulikov V.G., Lifshits G.I. et al. Sposob lechenia asepticheskogo nekroza golovki bedrennoy kosti. Patent RF no. 2426564. Opublikovano 20.08.2011. Byull. no. 23.
4. Shusharin A.G., Polovinka M.P., Morozov V.V. et al. Sposob lechenia asepticheskogo nekroza golovki bedrennoy kosti. Patent RF no. 2487736. Opublikovano 20.07.2013. Byull. no. 20.
5. Agarwala S., Shah S., Joshi V.R. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years // J. Bone Joint Surg. Br. 2009. Vol. 91. no. 8 pp. 1013–1018.
6. Agarwala S., Shah S.B. Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years // J. Arthroplasty. 2011. Vol. 26. no. 7. pp. 1128–1134.
7. Harris W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation // J. Bone Joint. Surg. Am. 1969; 51 (4): 737–55.
8. Hofstaetter J.G., Wang J., Yan J. et al. The effects of alendronate in the treatment of experimental osteonecrosis of the hip in adult rabbits // Osteoarthritis Cartilage. 2009. Vol. 17. no. 3. pp. 362–370.
9. Klein R.G., Eek B.C.J., O'Neill C.W., Elin C., Mooney V., Derby R.R. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study // The Spine Journal. 2003. Vol. 3. no. 3. pp. 220–226.
10. Little D.G., Peat R.A., McEvoy A. et al. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats // J. Bone Miner. Res. 2003. Vol. 18. no. 11. pp. 2016–2022.
11. Rajpura A., Wright A.C., Board T.N. Medical management of osteonecrosis of the hip: a review // Hip Int. 2011. Vol. 21. no. 4. pp. 385–392.
12. Steinberg M.E., Steinberg D.R. Classification systems for osteonecrosis: an overview // Orthop. Clin. N. Am. 2004. Vol. 35. no. 3. pp. 273–283.

Рецензенты:

Жукова Н.А., д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск;

Майбородин И.В., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории стволовой клетки отдела ЦНМТ, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 04.09.2014.

УДК 616.33-022:578.822-053.5

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

Щербак В.А.

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Целью работы явилось изучение содержания цитокинов у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГ). Обследованы 54 больных ХГ в возрасте 9–15 лет в периоде обострения и 16 здоровых в качестве контрольной группы. Цитокины сыворотки определяли методом ИФА. Всем детям для подтверждения диагноза проведена фиброгастродуоденоскопия с биопсией. Уровень всех изучаемых провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, TNF-α, If-α) в период обострения был повышен в 4,5–6,1 раза. Содержание IL-4 было в пределах нормы, что приводило к резкому росту соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами, особенно IL-2 к IL-4. У больных с хеликобактер-ассоциированными ХГ зарегистрировано более высокое содержание IF-α (147,83 [123,12; 169,45] против 80,81 [63,14; 95,37] у неинфицированных пациентов). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем антител к *H.pylori* и концентрацией TNF-α ($r = +0,41$; $p < 0,05$). Следовательно, *H.pylori* стимулирует синтез провоспалительных цитокинов. Таким образом, уровень цитокинов может служить достаточно информативным диагностическим критерием активности патологического процесса при хроническом гастродуодените у детей.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, дети, цитокины, Helicobacter pylori

SUMMURY CYTOKINE LEVELS IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

Scherbak V.A.

Chita state medical academy, Chita, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Aim of this work was to study the content of cytokines in children with chronic gastroduodenitis (CG). The study included 54 patients with CG aged 9–15 years in the period of exacerbation and 16 healthy as the control group. Serum cytokines were measured by ELISA. All children were confirmed the diagnosis with a biopsy performed fibrogastroduodenoscopy. The level of all the studied proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-2, TNF-α, If-α) in the period of exacerbation was raised in 4,5–6,1 times. IL-4 levels were within the normal range, which resulted in a sharp increase in the ratio between pro-and anti-inflammatory cytokines, especially IL-2 to IL-4. In patients with Helicobacter pylori-associated chronic gastroduodenitis reported higher levels of IF-α (147,83 [123,12; 169,45] versus 80,81 [63,14; 95,37] in uninfected patients). There was a direct correlation between the level of antibodies to H. pylori and the concentration of TNF-α ($r = +0,41$; $p < 0,05$). Thus, H.pylori stimulates the synthesis of pro-inflammatory cytokines. Cytokine levels may serve as an informative diagnostic criterion of activity of the pathological process in chronic gastroduodenitis of children.

Keywords: chronic gastroduodenitis, children, cytokines, Helicobacter pylori

Хронические гастродуодениты (ХГ) широко распространены среди детей и подростков [7]. В то же время результаты лечения данной группы больных не всегда являются удовлетворительными [11, 13], поэтому необходим поиск новых механизмов развития заболевания. При ХГ возникает воспалительная реакция в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако некоторые механизмы её развития не вполне понятны. Так, не исследована роль цитокинов в патогенезе ХГ у детей. Цитокины – информационные молекулы, продуцируемые различными клонами макрофагов, моноцитов и лимфоцитов и обеспечивающие кооперацию и ответ клеток в процессе реализации их функций. Клетки, принимающие участие в иммунном ответе, делятся на две группы цитокинов – монокины и лимфокины. К монокинам относятся интерлейкины 1, 3, 6, 8, 10, 12, 15, TNF. К лимфокинам – интерлейкины 2, 4, 5, 7, 9, 14 и интерфероны.

Целью работы стало изучение содержания цитокинов у детей с ХГ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 54 больных ХГ в возрасте 9–15 лет в периоде обострения и 16 здоровых в качестве контрольной группы. Больные ХГ по эндоскопической картине разделены на 2 группы (первая – с эрозивным гастродуоденитом – 26 пациентов и вторая – с поверхностным – 28 детей).

Цитокины сыворотки определяли методом ИФА. Всем детям для подтверждения диагноза проведена фиброгастродуоденоскопия с биопсией и определены антитела IgG к *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) наборами фирмы Diagnostic System Laboratories (США). Выбор класса антител связан с тем, что согласно консенсусу Маастрихт-IV, «учитывая хронический характер инфекции, следует определять только IgG» [15]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8,0 (StatSoft). Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова – Смирнова, а также методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариа-

ционных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Определялись медиана (Me) и межквартильный интервал (от 25 до 75 процентиля). Группы попарно сравнивались при помощи критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Ведущей жалобой при поступлении в стационар были боли в животе, на них указывали 92,6% пациентов. Боли в основном локализовались в эпигастрии (77,8%), хотя нередко распространялись на левое и правое подреберье, околопупковую зону и подвздошную область (21,3%). Среди жалоб желудочно-кишечной диспепсии доминировали тошнота (38,12%), изжога (25,2%) и отрыжка (19,6%). Некоторые дети отмечали неустойчивость стула, при этом склонность к запорам была у 18,2%, а на разжижение стула указывали 21,4% пациентов.

Невротические расстройства отмечали 43,5% больных, это были симптомы вегетососудистой дистонии: плаксивость, неустойчивость эмоционального статуса, раздражительность, головные боли, повышенная потливость или, наоборот, сухость кожи.

У всех больных был значительно отягощен преморбидный фон. Генетическую предрасположенность по гастродуоденальной патологии имели 40,3% детей, причем по линии матери (мать и бабушка по материнской линии) она прослеживалась у 71,2% случаев. Раннее искусственное вскармливание, как один из факторов, провоцирующих ХГ, отмечали 37,7% человек.

Аллергологический анамнез (пищевая или лекарственная аллергия) был отягощен у 30,5% детей, также каждый третий ребенок перенес кишечную инфекцию (дизентерия), гепатит А и паразитарную инвазию. Детскими инфекциями болели 100% пациентов, у каждого шестого ребенка в анамнезе отмечали перенесенное оперативное вмешательство.

Биопсия выполнена у 39 детей. *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка выявлен у 28 пациентов (71,8%).

Одним из показателей гомеостаза является содержание различных видов цитокинов. Мы обнаружили, что у больных эрозивным гастродуоденитом уровень IL-1β повышен в 7,1 раза, IL-2 – в 4,0 раза, TNF-α – в 5,9 раза, IF-α – в 5,2 раза по сравнению с контролем (таблица). При поверхностном ХГ эти показатели были больше, чем у здоровых детей, также в несколько раз. Содержание противовоспалительного IL-4 при обеих формах патологии не отличалось от нормы. Таким образом, развитие воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки сопровождается значительной продукцией цитокинов, что свидетельствует о высокой антигенной стимуляции клеток-продуцентов. Эти факты позволяют заключить, что «цитокиновая атака» при ХГ мобилизует не только иммунную систему для борьбы с инфекционным процессом, но и сопряженные защитные механизмы.

С целью более объективной оценки состояния иммунитета нами использованы коэффициенты отношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительному IL-4. Коэффициенты свидетельствуют о значительном преобладании провоспалительных цитокинов над IL-4.

Затем мы проанализировали уровень цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H.pylori*. У больных с хеликобактер-ассоциированными ХГ зарегистрировано более высокое содержание IF-α (147,83 [123,12; 169,45] против 80,81 [63,14; 95,37] у неинфицированных пациентов). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем антител к *H. pylori* и концентрацией TNF-α ($r = +0,41$; $p < 0,05$). Следовательно, *H.pylori* стимулирует синтез провоспалительных цитокинов.

Еще более показательные результаты зарегистрированы при анализе отношения цитокинов к IL-4. Коэффициенты были выше при хеликобактер-ассоциированных гастритах. Так, отношение IL-2/IL-4 у инфицированных больных было 10,53 [9,23; 11,45], а при хеликобактер-негативных формах 5,40 [4,91; 6,02]. Соответствующие коэффициенты для IF-α/IL-4 были 5,22 [4,89; 6,02] и 2,52 [2,27; 2,89]. Следовательно, *H.pylori* инициирует местную воспалительную реакцию. Первым звеном активации иммунного ответа при ХГ является усиленная продукция цитокинов, преимущественно провоспалительных, поэтому определение их уровня может служить критерием для диагностики патологического процесса у детей с хроническим гастродуоденитом.

Комплексное исследование системы иммунитета, проведенное ранее нами у детей с ХГ, свидетельствовало о наличии дисбаланса клеточного и гуморального звеньев [9, 12]. Основным этиологическим фактором развития гастродуоденита у детей является *H. pylori* [14], хотя некоторые исследователи указывают на роль вирусов Эпштейна – Барр в развитии данной патологии [1, 4]. Анализ гуморального ответа на *H. pylori* выявил снижение CD22 + , повышение концентрации IgM и IgG при

сохранном уровне IgA. Для ХГ характерны относительный лимфоцитоз, снижение процентного содержания CD3 + и CD4 + , повышение абсолютного числа натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов. Уменьшение CD4 + при одновременном росте CD8 + приводило к значительному снижению соотношения CD4 + /CD8 + [12].

Содержание цитокинов (пкг/мл) в сыворотке у детей с хроническим гастродуоденитом (медиана [25; 75 перцентили])

Показатель	Здоровые (*n* = 16)	Эрозивный ХГ (*n* = 26)	Поверхностный ХГ (*n* = 28)
IL-1ß	20,25 [19,23; 21,63]	142,07* [130,52; 159,23]	130,97* [118,32; 145,06]
IL-2	32,08 [31,00; 33,12]	127,20* [104,12; 151,56]	200,73*# [180,59; 221,43]
TNF-α	20,04 [18,93; 21,27]	118,67* [102,45; 132,96]	142,16* [130,15; 162,54]
IF-α	25,37 [21,42; 28,51]	132,80* [108,23; 154,86]	104,01*# [88,26; 110,22]
IL-4	24,14 [22,42; 27,02]	28,07 [23,52; 30,12]	19,96 [16,52; 22,09]
IL-1ß/IL-4	0,87 [0,65; 1,01]	5,60* [4,96; 6,01]	7,24* [6,23; 8,01]
IL-2/IL-4	1,38 [1,02; 1,60]	5,38* [5,02; 6,13]	10,22*# [9,02; 11,63]
TNFα/IL-4	0,87 [0,73; 1,03]	5,45* [4,63; 6,92]	7,10* [6,42; 7,56]
IF-α/IL-4	1,13 [1,03; 1,45]	5,64* [4,96; 6,63]	4,85* [4,02; 5,72]

Примечания: * – статистически значимые различия по сравнению с контролем; # – статистически значимые различия по сравнению с эрозивным гастродуоденитом.

Значительный интерес исследователей вызывает проблема межклеточного взаимодействия, осуществляемая цитокинами. Показано, что CD4 + лимфоциты и макрофаги, инфильтрирующие слизистую оболочку желудка, а также клетки эпителия вырабатывают интерлейкины 1 и 2, интерферон-γ и др. [10]. Так формируется пул провоспалительных цитокинов, который поддерживает воспалительную реакцию в инфицированной *H. pylori* слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Развивающийся при этом иммунный ответ с участием, в первую очередь, CD3+ и цитотоксических лимфоцитов приводит к дальнейшей деструкции эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки и не обеспечивает элиминацию *H. pylori* . Проблема усугубляется развивающими метаболическими нарушениями [5, 6, 8].

В наших исследованиях уровень всех изучаемых провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, TNF-α, If-α) в период обострения был повышен в 4,5–6,1 раза. Содержание IL-4 было в пределах нормы, что приводило к резкому росту соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами, особенно IL-2 к IL-4. В.М. Дудник о соавт. [2] выявлено увеличение провоспалительного IL-8 на 55 % у детей, инфицированных CagA(+) штаммами *H. pylori,* по сравнению с CagA(–). А.В. Кононовым и соавт. установлена зависимость морфологических особенностей слизистой оболочки желудка от полиморфизма генов цитокинов [3]. Зарегистрирована ассоциация аллели T локуса 511C гена IL-1β с более выраженным воспалением слизистой желудка. Генотипирование пациентов, по-видимому, позволит формировать группы риска неблагоприятного течения с целью профилактики гастродуоденальной язвы и рака желудка.

Выводы

1. В период обострения хронического гастродуоденита выявлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-2, TNFα, If-α в 4,5–6,1 раза.

2. Содержание IL-4 было в пределах нормы, что приводило к резкому росту соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами.

3. *H.pylori* стимулирует синтез провоспалительных цитокинов.

Список литературы

1. Волынец Г.В. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей // Российский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 18. – С. 1208–1212.

2. Дудник В.М., Руденко Г.Н. Оценка содержания интерлейкина-8 в сыворотке крови детей с хронической гастродуоденальной патологией в зависимости от наличия цитотоксических штаммов Helicobacter pylori // Перинатология и педиатрия (Киев). – 2011. – Т. 47, № 3. – С. 98.

3. Кононов А.В., Поморгайло Е.Г., Потрохова Е.А., Филиппенко М.Л. Полиморфизм генов цитокинов в развитии Helicobacter pylori инфекции // Вестник РАМН. – 2010. – № 2. – С. 8–12.

4. Павленко О.А., Щербак В.А. Роль вируса Эпштейна-Барр в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 53–55.

5. Щербак В.А. Значение селена в патогенезе и лечении детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т.6, № 1. – С. 5–8.

6. Щербак В.А. Перекисное окисление липидов желудочного сока при хроническом гастродуодените у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 14–17.

7. Щербак В.А. Современные проблемы детской гастроэнтерологии [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 128–137. – Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv (2 ноября 2012).

8. Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 54–57.

9. Щербак В.А. Терапия Helicobacter pylori-ассоциированного эрозивного гастродуоденита у детей с использованием цитаминов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С. 180–187.

10. Щербак В.А., Витковский Ю.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита, ассоциированного с H. Pylori, у детей // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2005. – № 5. – С. 11–13.

11. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 6. – С. 342–344.

12. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Иммунные нарушения и обоснование их коррекции при хроническом гастродуодените у детей // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 59–66.

13. Щербак В.А., Хышиктуев Б.С., Аксенова Т.А., Малежик Л.П. Влияние вентрамина на перекисное окисление липидов у детей, больных эрозивным гастродуоденитом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 1. – С. 12–14.

14. Iwańczak F., Iwańczak B. H. pylori infections in children: clinical, diagnostic and treatment implications // Pol. Merkur. Lekarski. – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 187–190.

15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV / Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646–664.

References

1. Volynets G.V. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal (Russian Medical Journal). 2005; 13(18): 1208–12.

2. Dudnik V.M., Rudenko G.N. Perinatology and pediatrics (Kiev). 2011; 47 (3): 98.

3. Kononov A.V., Pomorgaylo E.G., Potrohova E.A., Filippenko M.L. Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk (Bulletin of Russian Medical Sciences Academy). 2010; 2: 8–12.

4. Pavlenko OA, Shcherbak V.A. Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal (Fareastern medical journal). 2009; (3): 53–5.

5. Shcherbak V.A. Voprosy detskoi dietologii (Issues of child dietology). 2008; 6 (1): 5–8.

6. Shcherbak V.A. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Clinical Laboratory Diagnostics). 2006; (4):14–7.

7. Shcherbak V.A. Zabaikalskiy Medical Vestnik. 2012; (2): 128-37. [electronic resource] http://medacadem.chita.ru/zmv (accessed 2 November 2012).

8. Shcherbak V.A. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics). 2007; (6): 54–7.

9. Shcherbak V.A. Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastoenterologiya (Experimental and Clinical Gastroenterology); 2004 (1):180–7.

10. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speranskiy). 2005; (5): 11–3.

11. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A., Kuznik B.I. Immunologiya (Immunology). 2005; 26(6): 342–4.

12. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A., Kuznik B.I. Meditsinskaya immunologiya (Medical immunology). 2008; 10(1): 59–66.

13. Shcherbak V.A., Khyshiktuyev B.S., Aksenova T.A., Malezhik L.P. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Clinical Laboratory Diagnostics). 2005; (1): 12–4.

14. Iwańczak F., Iwańczak B. H pylori infections in children: clinical, diagnostic and treatment implications. Pol. Merkur. Lekarski. 2013; 35(2): 187–90.

15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012; 61(5): 646–64.

Рецензенты:

Богомолова И.К., д.м.н., зав. кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита;

Гаймоленко И.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита.

Работа поступила в редакцию 09.09.2014.

УДК 616.5-003.829.85:616-085

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО

Юсупова Л.А., Юнусова Е.И.

Казанская государственная медицинская академия, Казань,
e-mail: kdvk@kgma.info, yuluizadoc@hotmail.com, elenaiu@mail.ru

В статье приводятся данные изучения эффективности наружной терапии больных витилиго с включением узкополосного средневолнового излучения длиной волны 311 нм и витискина. Для выявления динамики течения витилиго была использована шкала индекса Виман, расчёт которой основан на объективной оценке перифолликулярной и периферической репигментации в процессе терапии. Результатами исследования установлено, что применение геля витискин у больных витилиго, получающих наружную терапию UVB TL01, привело к более раннему началу репигментации кожи в очагах витилиго. Полученные клинические результаты свидетельствуют, что при лечении больных витилиго комбинация геля Витискин и UVB TL01 (311 нм) более эффективна, чем монотерапия гидрогелем, и позволяют рекомендовать комплексную терапию в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: витилиго, узкополосное средневолновое излучение длиной волны 311 нм, витискин, наружная терапия, индекс тяжести поражения кожи Виман

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF MALE PATIENTS VITILIGO

Yusupova L.A., Yunusova E.I.

Kazan State Medical Academy, Kazan,
e-mail: kdvk@kgma.info, yuluizadoc@hotmail.com, elenaiu@mail.ru

The article presents data studying the effectiveness of topical treatment of vitiligo patients with the inclusion of a narrow-band medium wave radiation wavelength of 311 nm and vitiskina vitiligo patients. To identify the dynamics of the flow was used vitiligo scale index Wyman payment which is based on an objective assessment of perifollicular and peripheral repigmentation during therapy. Results of the study found that the use of gel vitiskin vitiligo patients receiving therapy outer UVB TL01, led to earlier outbreaks of skin repigmentation of vitiligo. The clinical results show that the treatment of vitiligo patients and a combination of gel Vitiskin UVB TL01 (311 nm) is more effective than monotherapy with hydrogel and can recommend the combined therapy on an outpatient basis.

Keywords: vitiligo, medium-narrow-band emission wavelength of 311 nm, vitiskin, external therapy, skin lesion severity index Wyman

Одной из актуальных проблем современной дерматологии является терапия витилиго. Актуальность витилиго определяется чрезвычайной распространенностью этого дерматоза – среди населения земного шара заболевание встречается с частотой до 8,8 %. Поражаются преимущественно открытые участки кожи, что приносит пациентам эстетический дискомфорт. Витилиго может возникать в любом возрасте, поражает как мужчин, так и женщин, чаще проявляется в возрастной группе 10–30 лет, у людей с тёмной кожей. Имеются наблюдения увеличения числа витилиго у детей, при этом в 25 % случаях дерматоз начинается в первые 12 лет жизни, у половины больных – до 20-летнего возраста. Витилиго является мультифакториальным, полигенным расстройством с комплексным патогенезом, возникает при сочетании генетических и предрасполагающих факторов, приводящих к исчезновению эпидермальных и/или фолликулярных меланоцитов в коже [1, 4, 5]. В ряде исследований показано, что общим для всех групп пациентов с витилиго является повышение активности перекисного окисления липидов, что приводит к накоплению гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в крови. Выявлены изменения и среди ферментов антиокислительной системы, контролирующих уровень активных форм кислорода. У пациентов с витилиго установлено также снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы. Ряд авторов подтверждают снижение активности этих экзогенных ферментов при различных патологических процессах [2, 3, 6]. В связи с этим изучение патогенетических механизмов развития депигментации и поиск адекватных терапевтических мер для больных витилиго является одним из актуальных направлений современной дерматологии.

Витискин является гидрогелем, действующим на всех уровнях регулирования депигментации. Механизм лечебного действия данного топического препарата помогает сбалансировать клеточный метаболизм с помощью антиоксидантов. Витискин состоит из компонентов супероксиддисмутазы (Дисмутин – ВТ), меди, цинка, витамина В12 и пантотената кальция. В составе Витискина супероксиддисмутаза высокой

концентрации, являясь быстродействующим и самым стабильным ферментом устраняет цепочки свободных радикалов, не разрушаясь в процессе, повышая тем самым эффективность терапии, обладает противовоспалительным действием, замедляет липидное пероксидирование. Медь и цинк способствуют защите от окислительных повреждений. Витамин B12 участвует в синтезе меланина, незаменим в метаболизме. Пантотенат кальция участвует в синтезе меланина, является необходимым для усвоения меди. Наружная терапия с применением топического геля с супероксиддисмутазой и каталазной активностью, действующего на всех этапах процесса регулирования депигментации, может быть более эффективной с применением узкополосного средневолнового излучения длиной волны 311 нм у больных витилиго.

Целью данного исследования было изучение клинической эффективности и переносимости геля с супероксиддисмутазой и каталазной активностью для наружного применения Витискин по сравнению с нейтральным гелем на фоне и без UVB TL01 терапии на двух симметричных зонах больных витилиго.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 24 пациента в возрасте от 15 до 48 лет с диагнозом генерализованное витилиго. Продолжительность исследования в зависимости от группы составила 10 и 14 недель. В исследовании приняли участие 45,8% пациентов мужского пола, 37,5% пациентов женского пола и 16,7% подростков. Средний возраст обследованных составил 24,5 ± 7,8 года. Все пациенты (24 человека) в случайном порядке были разделены на три группы по 8 человек в каждой, рандомизированные по форме заболевания, полу и возрасту. Больные получали наружную терапию гелем Витискин и нейтральным гелем на очаги поражения не более 1/2 ладони пациента. В первой группе больные получали 4-недельное лечение в виде местного применения геля Витискин и нейтрального геля по симметричным зонам 2 раза в день утром и вечером. Затем трижды в неделю в течение 10 недель дополнительно применяли терапию узкополосным средневолновым излучением с длиной волны 311 нм (UVB TL01). Доза УФО подбиралась индивидуально в щадящем режиме в зависимости от фоточувствительности. Во второй группе больные наружно использовали 2 раза в день гель Витискин и нейтральный гель по симметричным зонам в комбинации с терапией узкополосным средневолновым излучением с длиной волны 311 нм (UVB TL01) с первого дня терапии трижды в неделю в течение 10 недель. В третьей группе больные наружно применяли только гель Витискин и нейтральный гель по симметричным зонам 2 раза в день в течение 14 недель без UVB TL01 терапии. Перед началом и после лечения у каждого больного проводилось измерение площади очагов депигментации, определялся индекс тяжести поражения кожи Виман.

Алгоритм обследования пациентов до начала лечения и в конце терапии (через 10 и 14 недель) включал следующие мероприятия: проверка критериев включения/исключения; подписание информированного согласия; сбор медицинского анамнеза (длительность основного заболевания, перенесенные и сопутствующие заболевания, предшествующая терапия, аллергологический анамнез, принимаемые в данный момент препараты (системные и местные); проведение клинической оценки дерматологического статуса; выбор двух тестовых зон; клиническая оценка по шкале Виман по одной анатомической области; фотографирование с унифицированной меткой (линейка).

Клиническое обследование больного витилиго включало оценку жалоб, изучение анализа основного заболевания, исследование состояния дерматологического статуса, при этом оценивалась окраска, форма, четкость границ очагов поражения. Для выявления динамики течения витилиго была использована шкала индекса Виман, расчёт которой был основан на объективной оценке перифолликулярной и периферической репигментации в процессе терапии на симметричных очагах по одной анатомической области. Прогрессирование пятен витилиго оценивалось по 7-балльной шкале: без изменений – 0; легкая репигментация диффузная – 1; легкая репигментация равномерная – 2; средняя репигментация диффузная – 3; средняя репигментация равномерная – 4; почти полная репигментация, но не покрывающая полностью зону поражения – 5; полное восстановление пигмента – 6.

Для оценки клинической эффективности терапии на завершающем этапе (10 и 14 недель) по отношению к выбранной зоне использовали критерии: ухудшение – отрицательная динамика со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием; отсутствие изменений – отсутствие динамики со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием; незначительное улучшение – репигментация кожи на площади, составляющей менее чем на 15% по сравнению с исходными данными; улучшение – репигментация кожи на 15–50% по сравнению с исходными данными; значительное улучшение – репигментация кожи на 51–95% по сравнению с исходными данными; клиническая ремиссия – репигментация 96–100% площади очагов.

В качестве оценки эффективности лечения больных витилиго использовалась оценка дерматологического статуса, индекса терапевтического эффекта (ИТЭ), проведенного до и после лечения.

Через 10 и 14 недель от начала исследования проводилась оценка индекса терапевтического эффекта. Оценку ИТЭ лечения проводили по проценту снижения степени тяжести витилиго, выраженной в баллах, после проведения терапии. Для этого использовали формулу

$$\text{ИТЭ} = \frac{(A1 - A2)}{A1} \cdot 100,$$

где $A1$ – исходная степень тяжести витилиго; $A2$ – степень тяжести витилиго после проведенного лечения.

Косметические свойства гидрогеля производилась пациентами при помощи следующих параметров: текстура (мягкая/жесткая); нанесение (удобное/требующее опыта); время впитывания (до 5 минут/до 20 минут/до 40 минут); запах (приятный/нейтральный/резкий).

Для оценки состояния кожи при одинаковых условиях у больных витилиго до начала и после

терапии проводилось фотографирование с унифицированной меткой (стандартная метрическая линейка) очагов поражения.

Результаты исследования и их обсуждение

Под нашим наблюдением находились 24 пациента витилиго в возрасте от 15 до 48 лет. Среди них было 4 подростка в возрасте от 15 до 18 лет с давностью заболевания от года до 7 лет. Значительный процент обследованных (20 человек) составили больные в возрастной группе от 18 до 48 лет (83,3 %) с давностью заболевания от 2 до 28 лет. У мужчин средняя продолжительность заболевания составила 6,4 ± 2,6 лет, у женщин этой возрастной группы – 11,8 ± 1,3 года. Среди вероятных причин развития витилиго наиболее часто пациенты отмечали перенесенный стресс (55,0 % случаев). После проведенного анкетирования установлено, что проводимые ранее различные виды терапии больными витилиго никакого положительного влияния на репигментацию не оказывали.

По результатам нашего исследования среди взрослых обследованных больных витилиго вульгарная форма наблюдалась – у 8 (40,0 % мужчин и у 6 (30,0 %) женщин, смешанная у 2 (10,0 %) мужчин и у 1 (5,0 %) женщин. Витилиго акрального типа наблюдалось у 1 (5,0 %) мужчин и у 2 (10,0 %) женщин. Стационарная стадия заболевания констатирована у 5 пациентов (20,8 %), стадия прогрессирования – у 19 больных (79,2 %). Среди пациентов витилиго наблюдалось 19 человек (79,2 %) со II фототипом, 5 человек (20,8 %) с III фототипом кожи по Фитцпатрику.

В ходе исследования эффективности наружной терапии больных витилиго были выбраны симметричные анатомические области: плечо у 2 пациентов, предплечье – 6, колени – 1, кисти – 3, бедро – 4, грудь – 3, живот – 4, стопы у 1 обследуемого. Средний клинический индекс больных витилиго до лечения составил 30,8 баллов, признаков перифолликулярной и периферической репигментации не было выявлено.

Лечение завершили все 24 пациента. Нежелательных реакций, требующих отмены гидрогеля, за указанный период выявлено не было. Однако эффективность терапии значительно отличалась в зависимости от применяемой методики терапии, локализации очагов витилиго и продолжительности заболевания. Наилучший результат терапии был отмечен во 2 группе пациентов при «полной комбинации» местного применения Витискин с УФО.

В итоге проведенного лечения положительный результат был достигнут у 22 (91,7 %) пациентов и проявлялся сглаживанием границ участков витилиго периферическая репигментация 17 (70,8 %), появлением в очагах вкраплений пигмента от 1/3 до 2/3 очага (перифолликулярная репигментация) 14 (58,3 %), потемнением пятна (диффузной репигментацией) 19 (79,2 %) (из них лёгкая диффузная – у 8 (42,1 %), средняя диффузная у 11 (57,8 %) человек), почти полная репигментация 2 (8,3 %), у одного человека равномерной репигментации не было.

Установлено статистически значимое снижение величины индекса Виман с 270 до 168 баллов после курса узкополосной (311 нм) фототерапии совместно с гелем Витискин (вторая группа), что свидетельствует об уменьшении активности заболевания под действием проводимого лечения. Индекс терапевтического эффекта составил 37,8 %. В первой группе до лечения клинический индекс Виман на симметричных очагах составил 300 баллов, а после лечения с использованием активного гидрогеля – 207 баллов. Показатель индекса терапевтического эффекта у больных составил 31,0 %. В третьей группе показатели клинического индекса до лечения составили 270 баллов, а после терапии – 228 баллов (индекса терапевтического эффекта –15,5 %).

В результате проведенной терапии гелем Витискин у 22 больных (91,7 %) больных к концу 10-й и 14-й недели отмечалась положительная динамика. Значительное улучшение было достигнуто во II группе у 2 больных (8,3 %), улучшение – у 17 пациентов (70,8 %), из них в I и II группе по 6 (25,0 %), соответственно, в III группе – 5 (20,8 %), незначительные улучшения у 3 (12,5 %): в I группе – 1(4,2 %), и II группе – 2 (8,3 %), отсутствие изменений у 2 (8,3 %) в I и II группе по 1 (4,2 %) соответственно. При оценке общей эффективности после проведенной терапии нейтральным гелем полное отсутствие эффекта выявлено на левой стороне симметричного очага поражения у 12 больных (22,2 %), незначительные улучшения наблюдалось у 7 испытуемых (29,2 %), улучшение наступило у 5 (20,8 %).

Все пациенты, участвующие в исследовании, отметили хорошие косметические свойства Витискина: мягкую структуру, определяющую комфортность нанесения, хорошую впитываемость с быстротой за 5 минут, отсутствие жирного блеска и приятного запаха.

Комбинированная наружная терапия с применением геля Витискин и UVB TL01 терапии привела более раннему началу репигментации кожи в очагах витилиго на стороне с нанесением активного действующего вещества. Контрольная сторона

с нанесением нейтрального геля в качестве сравнения не показала ярких положительных изменений. Такой эффект, вероятно, был связан как с применением топического геля с супероксиддисмутазой и каталазной активностью, действующего на всех этапах процесса регулирования депигментации, так и с механизмом действия узкополосного средневолнового излучения длиной волны 311 нм у больных витилиго. Следует также подчеркнуть, что результаты терапии зависят от локализации очагов витилиго и продолжительности заболевания, что указывает на необходимость более ранней диагностики и лечения пациентов с данной патологией. Целью наружной терапии больных витилиго является достижение клинического выздоровления или значительного улучшения процесса на коже. Результаты проведенного лечения показали, что комбинация наружного средства – геля Витискин и узкополосного средневолнового излучения с длиной волны 311 нм (UVB TL01) более эффективна, чем монотерапия гелем Витискин в течение 14 недель и 4-недельная монотерапия гелем Витискин с последующим подключением UVB TL01 терапии в течение 10 недель – 37,8 и 15,5; 31,0% соответственно.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют говорить о достаточно высокой эффективности применения геля Витискин для лечения больных витилиго, позволяющего добиться наилучших результатов в комбинации с УФО.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования указывают на значительную клиническую эффективность и хорошую переносимость геля Витискин.

2. Применение геля Витискин у больных витилиго, получающих наружную терапию UVB TL01, приводит к более раннему началу репигментации кожи в очагах витилиго.

3. Полученные клинические результаты свидетельствуют, что при лечении больных витилиго комбинация геля Витискин и UVB TL01 (311нм) более эффективна, чем монотерапия гидрогелем.

Список литературы

1. Батюк Л. Поражения кожи при эндокринных заболеваниях // Журн. косм. и мед. – 2006. – № 2. – С. 8–12.

2. Блюмина В.А., Хаирова О.А. Современные представления о роли оксидативного стресса в процессе меланогенеза и возможности восстановления антиоксидантного баланса с помощью препаратов супероксиддисмутазы на примере Дисмутина (DISMUTIN-J PF) // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 25. – С. 36–40.

3. Исмаилов Р.Г. Состояние компонентов системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной системы у больных витилиго // Мир медицины и биологии. – 2011. – № 4. – С. 89–90.

4. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г., Котельникова Л.А. Современные методы лечения витилиго // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2013. – № 2. – С. 30–38.

5. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И. Алгоритм применения УФ-В-излучения с длиной волны 311 нм при витилиго // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 2 – С. 28–31.

6. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Саломыков Д.В. Узкополосная УФ Б терапия больных витилиго // Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Казань, 2014. – С. 67–72.

References

1. Batsyuk L. Skin lesions in endocrine diseases. Journal of cosmetology and medicine. 2006, no. 2, pp. 8–12.

2. Blyumin V.A. Hairova O.A. Modern views on the role of oxidative stress in the process of melanogenesis and recoverability antioxidant balance with drugs on superoxide dismutase example Dismutina (DISMUTIN-J PF). Effective pharmacotherapy, 2013, no. 25, pp. 36–40.

3. Ismailov P.G. State of the components of lipid peroxidation – antioxidant system in patients with vitiligo. The world of medicine and biology, 2011, no. 4, pp. 89–90.

4. Olisova O.Y., Garanyan L.G., L.A. Kotelnikov Modern methods of treatment of vitiligo. Experimental and Clinical dermatocosmetology, 2013, no. 2, pp. 30–38.

5. Yusupova L.A., Yunusov E.I. Algorithm for applying UV-B radiation with a wavelength of 311 nm in vitiligo. Effective pharmacotherapy, 2014, no. 2, pp. 28–31.

6. Yusupova L.A., Yunusov E.I. Salomykov D.V. Narrowband UVB therapy vitiligo patients. All-Russian Scientific and Practical Conference Kazan dermatological reading: the synthesis of science and practice. Kazan, 2014, pp. 67–72.

Рецензенты:

Абдрахманов Р.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии, ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, г. Казань;

Поздняк А.О., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и семейной медицины, ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 10.09.2014.

УДК 616-001

ПРАКТИКА СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ РУБЛЕНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

[1]Ягмуров О.Д., [2]Исмаилов М.Т.

[1]ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: sudmedspb@mail.ru;
[2]ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Махачкала, e-mail: sudmedspb@mail.ru

Повреждения, полученные в результате действия рубящего орудия, занимают одно из значимых мест в структуре судебно-медицинской экспертизы. Они выполняются по резонансным уголовным делам и по этой причине имеют важное значение в раскрытии преступлений. В то же время практика их производства далека от идеала. В работе приведен анализ практики судебно-медицинской экспертизы повреждений, причиняемых рубящими предметами. Авторы последовательно оценили оформление этого вида экспертиз, их смысловую сторону, использование различных инструментальных методов для установления свойств повреждаемого предмета и механизма его действия, особенности формирования диагноза, обоснование выводов и применение технических средств при осмотре трупа на месте происшествия. На основании проведенного исследования авторы отмечают важность выявления и систематизации ошибок при производстве судебно-медицинской экспертизы рубленых повреждений, весьма полезных не только судебным медикам, изучающим теоретические проблемы судебной медицины, но и практикующим судебно-медицинским экспертам, а также следователям осуществляющим раскрытие и расследование соответствующей категории уголовных дел.

Ключевые слова: рубящие предметы, отложение металлов, топор, рана, рентгеноспектрально-флуоресцентный анализ, рубленая рана

THE PRACTICE OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATION WHICH WERE CAUSED BY CHOPPED INJURIES

[1]Yagmurov O.D., [2]Ismailov M.T.

[1]GBOU VPO «First St. Petersburg State Medical University of a Name of the Academician I.P. Pavlov» of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, e-mail: sudmedspb@mail.ru;
[2]GBOU VPO «Dagestan State Medical Academy» of Ministry of Health of Russia, Makhachkala, e-mail: sudmedspb@mail.ru

Injuries received by the actions of the chopping objects, occupies one of the most important places in the structure of the forensic medical examination. They are carried out on resonant criminal cases and for this reason are important in disclosure of crimes. At the same time of the practician of their production it is far from an ideal. Authors took the trouble to analyse practice of medicolegal examination of the injuries caused by chopping objects. They consistently estimated registration of this type of examinations, their semantic aspect, use of various tool methods for establishment of properties of a damaging object and the mechanism of its action, feature of formation of the diagnosis, justification of conclusions and application of technical means of the corpse's place of its discovery. The most valuable in this article is identification and systematization of mistakes by production of a forensic medical examination of chopping injuries. These conclusions are very useful not only to the judicial physicians studying theoretical problems of forensic medicine, but also practicing forensic scientists, and also investigators carrying out disclosure and investigation of the corresponding category of criminal cases.

Keywords: cutting objects, adjournment of metals, axe, wound, X-ray – fluorescence analysis, a chopped wound

В последние годы отмечается увеличение числа повреждений, причиненных различными видами острых предметов. Если в 80-е годы среди случаев насильственной смерти удельный вес повреждений острыми предметами составлял 2,6–4,9 %, то в конце 90-х годов он достиг 5,9–10,6 %. В Москве и Санкт-Петербурге частота смертельных исходов от ранений острыми предметами при механической травме приблизилась к 11–12 % [6]. Второе место среди повреждений, причиненных острыми предметами, устойчиво занимают рубленые повреждения, возникшие от действия топора [4].

При проведении судебно-медицинской экспертизы рубленых повреждений важное значение приобретают вопросы определения групповой принадлежности травмирующего предмета и его отождествление [5].

Рубленые повреждения занимают заметное место в структуре судебно-медицинской экспертизы [1, 2]. Они выполняются, как правило, по резонансным уголовным делам и по этой причине имеют иногда решающее значение в раскрытии преступлений.

Каждый случай смерти от рубленых повреждений в изученных материалах является убийством и по этой причине имел не

только широкий общественный резонанс, но и расследовался в рамках уголовного дела.

Целью исследования явился анализ материалов судебно-медицинских заключений (актов) с точки зрения их доказательственной ценности для раскрытия и расследования преступления.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 112 судебно-медицинских экспертиз (исследований), в ходе которых исследовались рубленые повреждения.

Экспертиза начиналась производством не позднее трех дней после вынесения постановления. В 15 случаях исследование трупа проводилось до назначения экспертизы в связи с возможностью утраты важной доказательной информации.

85% экспертиз (исследований) выполнены по назначениям следователей прокуратуры (следственного комитета), 15% – по направлениям органов внутренних дел.

В 93% ситуаций смерть наступала на месте происшествия и трупы доставлялись в морг в одежде, остальные, после получения травмы попавшие в стационар и позднее погибшие в стационаре, были без одежды.

Во всех изученных случаях исследование одежды фактически не проводилось. Эксперты ограничивались перечислением предметов одежды, снятой с трупа, и указанием на локализацию повреждений. Отсутствие сведений об ориентации длинника повреждения и его длине делало невозможным впоследствии устанавливать возможность причинения повреждений на теле и одежде одним ударом. Решение этого вопроса было допустимо при сопоставлении локализации повреждений и его длинника на одежде и теле погибшего, но эксперты и этой возможностью не пользовались. Поэтому важная диагностическая информация утрачивалась уже на начальной стадии экспертизы трупа.

Наличие посторонних наслоений (следов) на одежде имело место в 24 случаях. Описание этих следов не отвечало требованиям регламентирующих приказов МЗиСР РФ. Как правило, отмечался лишь факт наличия «грязи», «загрязнений», «грунта», «пыли», «крови». Не указывались размеры, точная локализация, количество, форма, взаимное расположение следов (например, крови) между собой и по отношению к повреждению. Отсутствие этой информации не позволяло реконструировать условия нанесения травмы и судить о положении тела пострадавшего непосредственно после начала кровотечения и изменении этого положения. Если на вскрытии трупа присутствовал следователь, он не мог получить важной информации для построения следственных версий.

Фотографирование повреждений одежды не проводилось. На трупе повреждения фотографировались лишь в 52 наблюдениях. Однако при этом во всех случаях были нарушены те или иные правила судебной фотографии: неверно выбран масштаб съемки (слишком малый размер изображения повреждений); неверный ракурс съемки (под углом к поверхности, на которой находилось повреждение, что вело к перспективным искажениям разных участков повреждения); отсутствие масштабной линейки (что исключало или существенно затрудняло объективное суждение об истинных размерах повреждения), малоконтрастное или гиперконтрастное изображение, не позволявшее рассмотреть частные признаки повреждения; расположение масштабной линейки вдали от повреждения, что нарушало масштабное соответствие фотографируемого объекта (повреждения) и измерительного средства (линейки) и др. Указанные недостатки лишали судебную фотографию ее объективно фиксирующей роли и не позволяли оценить соответствие описания повреждения его изображению, зафиксированному на фотографии.

Локализация повреждения описана во всех заключениях (актах) эксперта. Однако локализация описывалась по-разному. В части случаев эксперты ограничивались указанием на анатомическую область: «на волосистой части головы слева», «в левой теменной области», «на затылке слева» и т.п. В отдельных описаниях дополнительно было измерено расстояние «от ушной раковины», от «правой надбровной дуги» или «правой брови», «от наружного края орбиты». Такие описания локализации должны были затруднить решение ситуационных задач по определению взаимного расположения нападавшего и жертвы, возможности получения повреждения при конкретно предлагаемых следствием обстоятельствах, так как размерные характеристики анатомических образований – ориентиров не являются стандартными и отличаются у разных людей.

Лишь в 14 заключениях (актах) были указана удаленность повреждения от передней (или задней) срединной линии тела и подошвенной поверхности стоп. В то же время ни разу не было оговорено, от какой точки повреждения проводилось измерение (от центра повреждения, одного или другого его конца). Эти неточности также могли отрицательно повлиять на возможность решения вышеприведенных задач.

В 82 случаях описана ориентация длинника повреждения относительно расположения цифр часового циферблата, что является одним из признаков установления взаимного положения поврежденной части тела и травмирующего предмета. Очевидно, что в оставшихся наблюдениях отсутствие этой информации лишало эксперта возможности ответить на приведенные вопросы.

Форма раны описана у всех пострадавших: «веретенообразная», «продолговатая», «линейная». Однако не во всех случаях делалось уточнение о том, была ли таковой форма раны при зиянии или при сведенных краях раны. Сопоставление ран, описанных как «веретенообразные», с фотоснимками этих ран не подтверждалось, так как «веретенообразная» форма предполагает наличие двух или хотя бы одного удлиненного прямолинейного концевого участка (форма истинного «веретена»). На фотографиях же раны, отмеченные как «веретенообразные», имели форму неправильного овала с одним или двумя заостренными концами или концами с дополнительными разрывами кожи (возможное действие носка или пятки топора). Поэтому остается предположить, что танатологи не имели представления о реальной форме «веретена» и достаточно рискованно пользовались этим термином, поскольку «веретенообразная» форма является признаком не столько рубленой, сколько резаной раны. Исключения могут составить рубленые раны, образующиеся от сочетанного действия, включающего первичный удар с последующим «протягиванием» лезвия (однако такие повреждения на изученном материале не встретились).

Обозначение раны как «продолговатой» дает лишь самое общее представление о ее форме: о том,

что продольный размер раны существенно превышает ее поперечник. По-видимому, для зияющей раны это является вполне достаточной характеристикой.

Описание формы раны как «линейной» нельзя признать точной по отношению к зияющей ране, так как линия (как геометрическая характеристика) имеет только один размер – длину, что никак не соответствует представлению о зияющей ране.

68 раз встретилось описание формы раны как зияющей, так и при сведении ее краев. При последнем варианте форма раны представлена как «линейная», «продолговатая», «линейно-вытянутая». Ни одна из этих характеристик не дает объективного представления об истинной форме раны при сведенных краях. «Продолговатая» форма раны указывает лишь на превалирование размеров ее длинника над другими размерами, т.е. в какой-то мере характеризует относительные размерные параметры раны. Обозначение раны как «вытянуто-линейной» воспринимается либо как неопределенное, либо как тавтология, поскольку в любой линии нет других размеров кроме ее длины (протяженности), то есть линия всегда вытянута, независимо от того какова форма этой линии.

Термин «линейная» (по отношению к ране), на первый взгляд, представляется однозначно понятным, особенно в сопоставлении с прилагаемыми фотоприложениями, так как имеется в виду «прямая линия». Однако в понятие «линейная» могут быть включены кроме прямой линии дугообразная, волнистая, зигзагообразная линии и т.п. Поэтому в рассматриваемых материалах судебно-медицинских документов наиболее правильно следовало обозначать форму раны при сведенных краях как «прямолинейная».

Размеры раны указывались во всех случаях, при этом в большинстве наблюдений эксперты указывали размеры как зияющих ран, так и после сопоставления их краев, в одной трети – только при зиянии, в одной четверти – только после сопоставления краев. В половине случаев размеры длинников ран при зиянии и при сведенных краях раны совпали, что представляет собой очевидный нонсенс, так как длинник раны со сведенными краями всегда больше длинника той же, но зияющей раны.

Только в 85% наблюдений эксперты подчеркивали, что края раны сопоставляются без дефекта ткани, в 15% случаев эта оговорка отсутствовала. Однако при отсутствии такой оговорки теряется дифференциально-диагностический признак, позволяющий отличить рубленую рану от касательной пулевой раны, либо рубленую рану, нанесенную одним ударом, от раны, образовавшейся от нескольких рубящих воздействий.

Края раны описывались как «ровные», «неровные» и «волнистые». Нет оснований считать, что эти термины не соответствовали форме краев раны. При этом следует обратить внимание на диагностическое значение этих терминов. «Ровные» края, в сочетании с другими признаками, могут свидетельствовать от остро заточенном лезвии или остром угле заточки клинка топора, «неровные» края – о затупленном лезвии и более «тупом» угле заточки. Ни в одном случае эти признаки не использованы экспертами при обосновании характеристики травмирующего предмета. Термин «волнистая» в приведенном контексте представляется наименее определенным.

Кровоподтечность краев описана 75 раз, отсутствие кровоподтечности (края «некровеподтечны») отмечены 24 раза, 13 раз наличие или отсутствие кровоподтечности в тексте заключения (акта) не приведено, что лишало возможности (и при первичной, и тем более, при дополнительной и повторной экспертизе) судить о размере лезвия и угле заточки топора.

Наличие осаднения приведено в 68 документах, его отсутствие (края «неосаднены») – в 18. Наличие или отсутствие этого признака не было указано во всех остальных заключениях (актах). Отсутствие сведений об этом признаке, как и двух предыдущих, не позволяло составить представление об упомянутых характеристиках клина топора.

Форма углов раны отмечена в 90% наблюдений: «острые» – 40%, «один острый», «другой «П-образный» (или «закругленный») 55%.

Наличие двух «острых» концов указывало на действие только лезвия топора, но это обстоятельство в выводах (заключений) ни разу не использовалось. Описание одного из концов раны как «П-образного» или «закругленного» представляется весьма неудачным, т.к. «закругленная» форма одного из концов является признаком входного конца касательной пулевой раны и без дополнительных оговорок (исчезновение закругленной формы и отсутствие дефекта конца при сведенных краях раны) исключает рубленый характер исследованного повреждения. «П-образная» форма конца раны предполагает наличие дефекта ткани. Истинность П-образной формы должна быть подтверждена дополнительным описанием этого конца, форма которого может быть обусловлена двумя травмирующими воздействиями рубящего предмета. Между тем «П-образная» форма может оказаться ложной, в чем легко можно убедиться, рассмотрев форму спорного угла с небольшим увеличением (лупа, стереомикроскоп типа МБС-2, операционный микроскоп и т.п.): в случае, если угол образован действием пятки или носка клина топора он будет обязательно сформирован одним или двумя разрывами ткани. Попутно заметим, что ни в одном случае не замечено, что эксперт во время вскрытия пользовался какими-то дополнительными техническими средствами.

Характеристика стенок встретилась всего лишь 29 раз. Эксперты обращали внимание на их рельеф (во всех случаях «стенки гладкие») и ориентацию по отношению к поверхности кожи («скошена», «подрыта», «отвесная»). Обе «отвесные» (перпендикулярные к поверхности кожи) стенки свидетельствовали об ударе под прямым углом. «Скошенность» одной и «подрытость» противоположной стенки указывала на действие плоскости клинка топора под углом. Однако ни в одном случае степень «скошенности» («подрытости») стенок не отражена, что исключало возможность определение угла воздействия и решение соответствующих ситуационных задач.

Глубина раны не измерена ни в одном наблюдении, т.е. утрачивался такой признак рубленой раны, как соотношение ее длины, ширины и глубины. Косвенно о глубине раны можно было бы судить о том, что составляет дно раны. Только в 36 случаях было отмечено, что дном раны является кость. Между тем состояние кости или хотя бы надкостницы не было указано, хотя никаких технических трудностей это не представляло, т.к. достаточно было развести края раны.

Кости в проекции раны были повреждены у 32 погибших. Состояние надкостницы ни разу не было описано. Переломы характеризовались как «трещина», «линейный перелом», «продольно-дырчатый перелом». Во всех случаях была описана длина

перелома. Ширина перелома не измерялась, что является недочетом при описании, в особенности «продольно-дырчатых переломов». Не описан перелом со стороны внутренней костной пластины (наличие или отсутствие осколков кости, их число и размеры). Описание краев перелома ограничивалось указанием «ровные». Сведений о рельефе стенок перелома ни разу не проведено. Также нет сведений о характеристиках концов перелома.

Характер повреждений мягких тканей (в основном головного мозга и его оболочек) не приведен, глубина повреждения (мозговой раны) отсутствует.

Результаты исследования и их обсуждение

Таким образом, проведенный анализ показал, что ни в одном случае не было представлено полноценное описание рубленой раны, начиная с повреждения на коже, и послойного описания травмированных костей и надлежащих мягких тканей и суставов.

В связи с этим существенно повышается значение результатов лабораторных исследований и в первую очередь медико-криминалистических.

Медико-криминалистическое исследование проводилось во всех случаях. Объектами исследования были кожа с повреждением и без повреждения кости.

При медико-криминалистическом исследовании применялись методы лабораторного наблюдения и описания, бинокулярная микроскопия, наблюдение в отраженных инфракрасных лучах и люминесценции, возбужденной ультрафиолетовыми лучами. Кожные лоскуты обрабатывались по методу А.Н. Ратневского.

Медико-криминалистическим исследованием доказывались: рубленый характер повреждения, действие лезвия, носка или пятки клинка топора, их качественные характеристики, угол (направление) действия топора по отношению к кожному лоскуту. Продолжительность медико-криминалистического исследования (от момента вскрытия трупа) составляла: от 10 дней до 11–20 дней.

В ряде случаев проводился рентгеноспектральный флуоресцентный анализ. Объектами исследования была кожа. В ходе исследования выявлялось железо. Предполагаемые орудия травмы не исследовались.

Рентгенография в мягких лучах, выявление и исследование инородных частей в ране не проводились.

Результаты лабораторных исследований приводились в заключениях (актах) экспертов-танатологов в виде цитирования выводов заключений (актов) лабораторных исследований. Исследовательская часть этих документов и раздел обоснования выводов не приводились. Иначе говоря, в заключении (акте) эксперта-танатолога приводились только выводы медицинского криминалиста в декларативной форме, без их обоснования.

Диагноз в заключении эксперта-танатолога строился по патогенетическому принципу с использованием терминологии нозологических форм. Лишь в отдельных случаях в диагнозе не отражались такие последствия рубленых ран, как острая (массивная или обильная) кровопотеря.

Ни в одном диагнозе не были приведены сопутствующие заболевания, хотя в анализируемом материале были пожилые люди, страдающие хроническими заболеваниями системы кровообращения.

Выводы (заключения) строились по схеме ответа на вопросы правоохранительных органов. В актах эксперты довольствовались установлением причины смерти, наличия или отсутствия алкогольной интоксикации.

В выводе о причине смерти эксперты часто ограничивались указанием на основное повреждение, не прибегая к изложению танатогенеза. Иногда указывались основное повреждение и начальные этапы танатогенеза – шок, кровопотеря. Однако морфологического обоснования последних не приводилось.

Выводы о свойствах травмирующего предмета были повторением выводов заключений (актов) медицинских криминалистов. Поскольку выводы медицинского криминалиста в заключении (акте) эксперта-танатолога приводились в декларативной форме, выводы эксперта-танатолога нельзя было считать мотивированными (обоснованными, аргументированными).

Выводы о механизме травматического воздействия сводились к определению места приложения силы и направления удара. Эти выводы были обоснованы. Эксперты-танатологи охотно отвечали на вопрос о возможности причинения повреждений при обстоятельствах, изложенных в постановлении, даже если эти «обстоятельства» ограничивались фразой: «такого-то числа гр. N. получил удар топором по голове».

В ряде случаев экспертам-танатологам предлагалось ответить на вопрос о возможности причинения рубленых повреждений при обстоятельствах, рассказанных и показанных на допросе или во время следственного эксперимента. В таких ситуациях эксперты-танатологи приводили пространные тексты протоколов допросов или следственных экспериментов, не проводя никакого анализа этих документов и не проводя никакого экспертного резюме по результатам этого анализа. По существу, собственно исследований, направленных на решение поставленного вопроса, не было. В этой ситуации выводы эксперта воспринимались как сугубо умозрительные, необоснованные.

Заключение

Таким образом, квалификационный уровень проанализированных судебно-медицинских экспертиз (исследований) невысок. Он характеризуется:

а) неполным описанием (а следовательно, и неполным экспертным исследованием);

б) некорректным использованием дополнительных лабораторных исследований, в частности медико-криминалистического;

в) процессуально невыдержанным использованием результатов дополнительных исследований;

г) неиспользованием всех возможностей современных инструментальных методов (применительно к судебно-медицинской экспертизе рубленых повреждений – это рентгеноспектральный флуоресцентный анализ).

Список литературы

1. Леонов С.В. Дифференциальная диагностика рубленых повреждений кожи и плоских костей черепа по признаку остроты лезвия: автореф. дис. .... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 29 с.

2. Попов В.Л. Судебная медицина. – М.: Изд. Юрцентр-пресс, 2006. – 622 с.

3. Саркисян Б.А. Морфологические признаки повреждений материалов одежды и кожи человека в зависимости от особенностей заточки лезвия рубящих предметов / Б.А. Саркисян, К.Б. Каширин, Д.А. Карпов // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской науки и практики: материалы VI Всероссийского съезда судебных медиков, посвященного 30-летию Всероссийского общества судебных медиков. – М.-Тюмень, 2005. – С. 254–255.

4. Скопин И.В. Судебно-медицинское исследование повреждений рубящими орудиями. – Саратов, 1960. – 212 с.

5. Томилина Л.А. Установление давности наступления смерти при экспертизе расчлененного трупа // Экспертиза повреждений тупыми предметами: Материалы научно-практической конференции судебно-медицинских экспертов Алтайского края. – Барнаул, 1978. – С. 69–71.

6. Тучик Е.С. Структура причин смерти при убийствах в г. Москве / Е.С. Тучик, В.В, Жаров // Проблемы идентификации в теории и практике судебной медицины: материалы IV Всероссийского съезда судебных медиков. Часть П. – М.; Владимир, 1996. – 3–4 с.

References

1. Leonov S.V. Differentsialnaya diagnostika rublenykh povrezhdeniy kozhi i ploskikh kostey cherepa po priznaku ostroty lezviya: avtoref. dis. .... d-ra med. nauk. Moskva, 2007. 29 p.

2. Popov V.L. Sudebnaya meditsina. Izd. Yurtsentrpress. 2006. 622 p.

3. Sarkisyan B.A. Morfologicheskie priznaki povrezhdeniy materialov odezhdy i kozhi cheloveka v zavisimosti ot osobennostey zatochki lezviya rubyashchikh predmetov / B.A. Sar-kisyan, K.B. Kashirin, D.A. Karpov // Perspektivy razvitiya i sovershenstvovaniya su-debno-meditsinskoy nauki i praktiki. (Materialy VI Vserossiyskogo sezda sudeb-nykh medikov, posvyashchennogo 30-letiyu Vserossiyskogo obshchestva sudebnykh medikov). Moskva-Tyumen, 2005. pp. 254–255.

4. Skopin I.V. Sudebno-meditsinskoe issledovanie povrezhdeniy rubyashchimi orudiyami. Saratov, 1960. 212 p.

5. Tomilina L.A. Ustanovlenie davnosti nastupleniya smerti pri ekspertize raschle-nennogo trupa // Ekspertiza povrezhdeniy tupymi predmetami: Mate-rialy nauchno-prakticheskoy konferentsii sudebno-meditsinskikh ekspertov Altay-skogo kraya. Barnaul, 1978. pp. 69–71.

6. Tuchik Ye.S. Struktura prichin smerti pri ubiystvakh v g.Moskve / Ye.S. Tuchik, V.V, Zha-rov // Problemy identifikatsii v teorii i praktike sudebnoy meditsiny: Materialy IV Vserossiyskogo sezda sudebnykh medikov. Chast P. M.; Vladimir, 1996. 3–4 p.

Рецензенты:

Железнов Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», г. Оренбург;

Полякова В.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 09.09.2014.

УДК 616.002.364-06-089-097.3:615.03

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ

[1]Глухов А.А., [2]Бражник Е.А.

[1]ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко», Воронеж;
[2]БУЗ ВО ГКБ № 2 им. К.В. Федяевского, Воронеж, e-mail: elena-0550@yandex.ru

В данной статье представлены актуальные сведения об этиологических факторах, распространённости и способах лечения рожистого воспаления различной локализации в зависимости от формы и тяжести течения воспалительного процесса. Подробно изложен современный взгляд на этиотропную терапию с учетом смены возбудителя заболевания, а также способы повышения эффективности антибактериальных препаратов. Особое внимание уделено вопросам лечения осложнённых форм рожистого воспаления в условиях хирургического стационара. Представлена оценка эффективности применения существующих методов лечения гнойных ран с учетом фаз течения раневого процесса применительно к больным рожистым воспалением. Проанализированы преимущества и недостатки наиболее часто используемых антисептических растворов и мазевых форм. Рассмотрены новые препараты, содержащие молекулы металлов, среди которых особое внимание уделено аквакомплексу титана глицеросольвата. Аквакомплекс титана глицеросольвата обладает противовоспалительным, противоотёчным, анальгезирующим дествием и ускоряет репаративные процессы в ране.

Ключевые слова: рожистое воспаление, способы лечения, гнойные раны

MODERN APPROACH TO THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF ERYSIPELAS

[1]Glukhov A.A., [2]Brazhnik E.A.

[1]Voronezh State Medical Academy n.a. N.N. Burdenko, Voronezh;
BUZ VO GKB № 2 n.a. K.V. Fedjaevskogo, Voronezh, e-mail: elena-0550@yandex.ru

This article presents the relevant information on the etiology and modern methods of treatment of erysipelas depending on the form and severity of illness. In this article is presented a modern point of view about therapy assuming the fact of pathogens modification. There is also information about ways of improving the effectiveness of antibiotics. Special attention is paid to the treatment of surgical erysipelas. The current treatment of necrotic soft tissue diseases was reviewed according to phase of wound process. This article includes the information about advantages and disadvantages of the most frequently used antiseptic solutions and ointments. The new drugs containing molecules metals, among which special attention is paid to akvakompleks titana glicerosolvat. Akvakompleks titana glicerosolvat has anti-inflammatory, anti-edema action, analgesic endpoint and accelerates reparative processes in the wound.

Keywords: erysipelas, methods of treatment, septic wound

Рожистое воспаление традиционно считается инфекционной болезнью, протекающей с тяжелыми осложнениями и высокой летальностью [5, 33].

Сегодня болезнь характеризуется стабильно высоким уровнем заболеваемости, не имеющим тенденции к значительному снижению. Официально случаи рожистого воспаления не регистрируют, поэтому фактически точные сведения о заболеваемости отсутствуют. По выборочным данным средняя заболеваемость рожистым воспалением в России составляет 12–20:10 000, а в странах Европы – 4,3:10 000 взрослого населения. В структуре инфекционной патологии рожистое воспаление занимает четвертое место после заболеваний дыхательного тракта и вирусных гепатитов. Заболевание регистрируется преимущественно в старших возрастных группах [7, 15, 23].

В последнее десятилетие клиническими и эпидемиологическими наблюдениями многих авторов отмечено изменение клинической симптоматики и течения рожистого воспаления. Наблюдается тенденция резкого увеличения числа пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления (около 19% случаев заболеваний осложняется гнойно-некротическими процессами, протекающими по типу некротического фасциита или распространенного целлюлита). Такие пациенты подлежат комплексному, в том числе и оперативному, лечению в условиях общехирургического стационара [12, 14, 23].

Лечение больных рожистым воспалением комплексное и проводится дифференцированно с учетом характера местных проявлений, тяжести течения заболевания и наличия осложнений [17].

Больные с легким течением первичной рожи могут лечиться в амбулаторно-поликлинических условиях. Показаниями к госпитализации в стационар является среднетяжелое или тяжелое течение, локализация воспалительного процесса на лице, рецидивы заболевания [17, 20, 22].

Неосложнённые формы рожистого воспаления находятся в компетенции клиники инфекционных болезней. Больные с гнойными осложнениями или некрозами, а также с буллезной и геморрагической формами госпитализируются в хирургические стационары.

Комплекс лечебных мероприятий обычно включает этиотропную, десенсибилизирующую, дезинтоксикационную, симптоматическую терапию [17, 9].

Традиционно, исходя из стрептококковой природы заболевания, препаратами выбора для лечения больных рожей считаются β-лактамы (пенициллины и цефалоспорины) [17, 33]. Однако при деструктивных формах заболевания эти препараты малоэффективны.

В развитии осложнённых форм рожистого воспаления основную роль играет не монокультура β-гемолитического стрептококка группы А, а ассоциация бактериальных патогенов (золотистый стафилококк, коагулазонегативный стафилококк и бактерии сем. Enterobacteriace) [25, 29]. Такой набор возбудителей требует включения в антибактериальную терапию препаратов более широкого спектра или их комбинаций, например препаратов группы фторхинолонов и макролидов [30].

В последние годы наблюдается постепенное снижение эффективности линкомицинотерапии, которая традиционно считалась эффективной в отношении L-форм стрептококков [10].

Для повышения результативности антибактериальных препаратов и одновременного снижения числа и выраженности аллергических реакций рекомендуется осуществлять эндолимфатическое введение антибиотиков. Однако этот метод применим лишь для ограниченного круга пациентов без нарушения периферического лимфо- и кровообращения.

С целью оптимизации антибактериальной терапии ряд исследователей считает перспективным применение системной энзимотерапии. Сочетанное применение антибактериальных препаратов с Вобэнзимом и Флогэнзимом повышает концентрацию антибиотиков в очаге воспаления, а также снижает их токсичность и побочные действия [26].

Имеются публикации, посвященные использованию комплекса природных цитокинов (перфузата ксеноселезенки) методом непрямой эндолимфатической терапии [10]. Однако широкого применения в клинике данный метод не нашёл.

Таким образом, ведущее место в лечении больных рожистым воспалением занимает антибактериальная терапия. Выбор препарата и способ его введения зависят от индивидуальной переносимости, чувствительности возбудителя и условий лечения.

С другой стороны, с развитием иммунологии меняется представление о роли иммунитета в патогенезе инфекционных и гнойно-септических заболеваний. Меняется и качественный подход к лечению данной категории больных.

При рожистом воспалении наблюдается дисбаланс в системе клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета. В остром периоде заболевания происходит достоверная супрессия Т-зависимого звена иммунитета. В отношении состояния В-зависимого звена данные весьма противоречивы. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что в период разгара заболевания количество иммуноглобулинов классов А, М, G снижено, особенно у пациентов с рецидивирующими и осложнёнными формами. В периоде рековалесценции концентрация иммуноглобулинов без дополнительной стимуляции не достигает показателей здоровых лиц [2, 3, 20]. С целью устранения этих нарушений весьма перспективным является применение препаратов иммуномодулирующего и иммунокорректирующего действия. Получены положительные результаты при включении в комплексное лечение больных рожистым воспалением таких препаратов, как нуклеинат натрия, левомизол, пентоксил, глутоксим, продигиозан, иммунофан и др. [11, 17, 31].

Обращает на себя внимание новый на отечественном фармакологическом рынке иммуномодулятор Деринат. В литературных источниках имеется единственное сообщение об использовании препарата Деринат в комбинации с фторхинолонами у пациентов с различными формами рожи. По мнению авторов, включение дерината в комплекс лечения больных рожей повышает активность комплемента, β-лизинов, бактерицидной активности сыворотки крови [15].

Рожистое воспаление характеризуется выраженной интоксикацией, которая нередко возникает раньше местной эритемы и во многом определяет последующее течение заболевания. Поэтому дезинтоксикационную терапию назначают с первых дней заболевания. Объем инфузионной терапии подбирается индивидуально, учитывая форму заболевания и степень выраженности симптомов интоксикации [2, 4, 9,17].

В качестве десенсибилизирующей терапии при легком и среднетяжелом течении заболевания показаны антигистаминные препараты. Сегодня из этой группы наиболее эффективными препаратами являются супрастин, кларотадин, цетиризин и лоратадин [17].

При рецидивирующей форме рожистого воспаления на фоне выраженного лимфостаза целесообразно применение глюкокортикоидов. Назначается дексаметазонил и преднизолон внутрь или внутривенно в зависимости от тяжести течения болезни [25, 34].

С целью коррекции микроциркуляторных расстройств целесообразно применение антиагрегантов (пентоксифиллин, тиклопидин, плавикс) [8, 17].

Определённые положительные результаты получены при применении озонотерапии. Целью этой методики является подавление свободнорадикальных реакций в очаге воспаления и запуск антиоксидантных механизмов. Озонотерапия способствует улучшению трофики в очаге воспаления, восстановлению структурной и функциональной полноценности клеток, а также нормализации показателей перекисного окисления липидов [10, 16].

Для купирования процессов перекисного окисления липидов также известно назначение антигипоксантов и антиоксидантов (мексидол, актовегин, эмоксипин).

Местное лечение рожистого воспаления следует проводить лишь при наличии обширных буллезных элементов, некрозов и гнойных осложнений [12, 14, 33].

В остром периоде при эритематозно-буллезной форме рожистого воспаления неповрежденные пузыри вскрывают, после выхода экссудата накладывают повязки с жидкими антисептиками (фурацилин, риванол, димексид и др). Наложение на эритематозную поверхность ихтиоловой мази, мази Вишневского приводит к образованию обширных булл, поверхностных некрозов и контактных дерматитов [12, 14, 33].

Больные с осложнёнными формами рожистого воспаления подлежат хирургическому лечению. Вскрытие гнойника с иссечением некротизированных тканей следует проводить в кратчайшие сроки с момента поступления больного в стационар. Радикальное пособие рассматривается как единственный метод предупреждения инфекционно-токсического шока у этой категории больных. Сочетание хирургического вмешательства с местными аппликациями противовоспалительных средств позволяет добиться быстрой регрессии воспаления [9, 10, 24, 27].

Интересным представляется вопрос о выборе препарата для местных аппликаций. Выбор лекарственного средства зависит от конкретной фазы течения раневого процесса [15, 36].

По-прежнему в практике гнойной хирургии для санации гнойных очагов широко используются антисептические средства, такие как мирамистин и диоксидин, 0,05% раствор хлоргексидина или 3% раствор перекиси водорода [15, 28].

Однако в литературе стали встречаться данные о наличии ряда побочных эффектов у данных препаратов. Растёт резистентность микроорганизмов к диоксидину, а 3% перекись водорода оказывает цитолитический эффект на грануляционную ткань [15, 37].

Кроме того, применение жидких антисептиков в фазу активной экссудации требует 2–3 перевязок в сутки. Известно, что тампоны, помещенные в рану, быстро высыхают и теряют свои осмотические свойства, необходимые для очищения раны от гноя [29].

Для местного лечения ран мягких тканей активно используются и мазевые лекарственные средства на основе диоксидина, мирамистина, левомицетина. Особую группу препаратов составляют лекарственные средства на основе соединений металлов. В хирургической практике успешно используются сетчатые материалы, содержащие ионы серебра, например Atrauman Ag, Physiotulle Ag, Biatain Ag. Применительно к ранам на фоне рожистого воспаления хорошо зарекомендовал себя аквакомплекс титана глицеросольвата. Препарат обладает противовоспалительным, противоотёчным, анальгезирующим действием, не вызывая побочных эффектов [39].

Положительный местный эффект оказывает применение физиотерапевтических методов. В клинике активно назначают ультрафиолетовое облучение и ультравысокочастотную терапию очага воспаления в остром периоде заболевания [1, 19, 34]. Эффективно ультрафиолетовое облучение аутологичной крови, которое проводится в зависимости от тяжести течения заболевания от 2 до 12 сеансов с интервалами 1–2 суток.

Широкое распространение в медицине получило применение лазерной терапии. Она обладает выраженным противовоспалительным эффектом, нормализует микроциркуляцию в очаге воспаления, восстанавливает реологические свойства крови, усиливает репаративные процессы. Методы низкоинтенсивной лазеротерапии неинвазивны, поэтому легко переносятся пациентами [21, 30, 35].

Таким образом, сегодня в арсенале практикующих врачей находится огромное количество современных препаратов в различных комбинациях и способах применения. Сочетание симптомов общего и местного воспаления требует особого комплексного подхода с учетом характера и тяжести заболевания.

Список литературы

1. Абузярова Е.Н. Комплексное лечение рожи с использованием низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – С. 25.

2. Амбалов Ю.М. Патогенетические и прогностические аспекты рожи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – С. 36.

3. Бала М.А. Рожа: клиника, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика / М.А. Бала, А.П. Иванова // Информационно-медицинское обозрение. – Курск, 1999. – № 3. – С. 3–4.

4. Белов Б.С. Современные аспекты А-стрептококковых инфекций // Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. Инфекция и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3. – № 4. – С. 104–108.

5. Гальперин Э.А. Рожа: учебное пособие /Э.А. Гальперин, Р.Р. Рыскинд. – М.: Медицина, 1976. – 176 с.

6. Глухов А.А. Клинико-морфологическое обоснование применения гидропрессивной санации и поляризованного облучения при лечении ран мягких тканей в эксперименте /А.А. Глухов, Н.Т. Алексеева, А.В. Лобцов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3. – № 2. – С. 133–145.

7. Ефремова О.А., новые подходы к комплексному лечению рожи в хирургической клинике: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2010. – С. 22.

8. Еровиченков А.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостаза и их коррекция у больных геморрагической рожей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – С. 34.

9. Ерюхин И.А. Хирургические инфекции, руководство для врачей. – СПб., 2003. – С. 386–389.

10. Жаров М.А. Клинико-лабораторная характеристика и эффективность лечения рожи с применением галавтилина. автореф. дис. ... канд, мед. наук. – Нальчик, 2003. – С. 46.

11. Земсков А.М. Клиническая эффективность применения иммунотропных препаратов при гнойных инфекциях /А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.И. Токмаков // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 4–10.

12. Канорский И. Лечение флегмонозно-некротической рожи /И. Канорский, К. Липатов // Врач. – 2002. – С. 35–37.

13. Карман А.Д. Лечение гнойных ран, рожистого воспаления с использованием «гидрогелевых пластин мирамистина» // Медицинский журнал. – 2007. – № 1 (19). – С. 48–50.

14. Королёв М.П. Комплексное лечение больных с осложнёнными формами рожи / М.П. Королёв, Ю.А. Спесивцев, О.А. Толстов // Вестник хирургии. – 2000. – № 4 – С. 64–69.

15. Конопля А.И. Влияние дерината и его сочетанного применеия с фторхинолонами на факторы врождённого иммунитета у пациентов с различными формами рожи / А.И. Конопля, В.И. Хмелевой // Курский научно-практический вестник. – 2002. – № 2. – С. 93–96.

16. Кузнецов В.П. Влияние эмоксипина на клинические проявления и показатели оксидантно-антиоксидантной системы крови у больных рожей, леченных с применением и без применения гемолизатааутокрови: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 1998. – С. 24.

17. Миноранская Н.С., Рожа: учебное пособие для послевузовской подготовки врачей /Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская, П.В. Сарап. – Красноярск 2011.

18. Мохов Е.М. Оценка эффективности местного применения перфторана при лечении нагноительных процессов мягких тканей /Е.М. Мохов, А.Р. Армасов, Г.А. Амруллаев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4. – № 1. – С. 90–93.

19. Нагоев Б.С., Князев Р.П. Новые подходы в лечении рожистого воспаления // Бюллетень эсперим. биол. и медицины. – 1999. – Прилож. № 2. – С. 31–32.

20. Погорельская Л.В. Рожа: клиника, диагностика, лечение, фитотерапия : учебное методическое пособие /Л.В. Погорельская, М.Х. Турьянов., В.Ф. Корсун и др. – М., 1996. – 49 с.

21. Притулина Ю.Г. Комплексное лечение рожи с использованием низкоинтенсивной лазеротерапии /Ю.Г. Притулина, И.В. Криворучко, В.В. Шенцова // Актуальные проблемы инфекционной и неинфекционной патологии. – Ростов–на-Дону, 2005. – С. 140–142.

22. Пшеничная Н.Ю. Анализ диагностических ошибок, совершаемых врачами амбулаторно-поликлинического звена (АПЗ) при распознавании рожи /Н.Ю. Пшеничная, Ю.М. Амбалов, Д.В. Донцов, Г.В. Кузнецова, А.Г. Суладзе // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 5. – С. 64–65.

23. Пшеничная Н.Ю. Рожа: программа оптимизации диагностики и лечения, фармакоэкономический анализ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов на Дону, 2005 – С. 36.

24. Рыбалко А.Е. Активная хирургическая тактика при лечении тяжелых форм рожи / А.Е. Рыбалко, П.М. Лаврешин, Е.В. Милосердова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Приложение № 15. – С. 154.

25. Рыбалко А.Е. Опыт лечения больных с осложнёнными формами рожи / А.Е. Рыбалко, П.М. Лаврешин, М.П. Лаврешин // Инфекции в хирургии: материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов. – Пятигорск, 2001 – С. 127.

26. Сальников Е.В. Аппликационная раневая сорбция в комплексном лечении рожистого воспаления: автореф. дис. ... канд. мед наук. – Ярославль, 1999. – С. 22.

27. Тетерин И.И. Опыт лечения флегмонозно-некротической формы рожи / И.И. Тетерин, Г.К. Жердин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 3 (41).

28. Шабловская Т.А. Современные подходы к комплексному лечению гнойно-некротических заболеваний мягких тканей / Т.А. Шабловская, Д.Н. Панченков // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. VI. – № 4 (21). – С. 498–517.

29. Фролов А.П. Этиопатогенетические особенности развития некротической рожи, её прогнозирования и принцип комплексного лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2003. – 23 с.

30. Фролов В.М., Лечение больных рожей нижних конечностей, сочетанной с микозами стоп, экземой и сахарным диабетом /В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Ю.Г. Пустовой // Вестник дерматологии и венерологии. – 1993. – № 6. – С. 53–56.26.

31. Фролов В.М. Иммуномодулирующий эффект нуклеината натрия и спленина при рецидивах рожистой инфекции / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Ю.Г. Пустовой, Ю.Н. Коробка // Иммунология. – 1991. – № 1. – С. 60–61.

32. Фролов В.М. О возможности повышения антибактериальной терапии рожи комбинацией метилурацила с продигиозаном / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев // Антибиотики и мед. биотехнология. – 1985. – Т. 30. – № 5. – С. 375–378.

33. Черкасов В.Л. Рожа. – Л.: Медицина, 1986. – 199 с.

34. Черкасов В.Л., Еровиченков А.А. Рожа: клиника, диагностика, лечение // РМЖ. – 1999. – Т. 7; № 8. – С. 5–8.

35. Crickx B. Erysipelas: evolution under treatment, complications and hospital // Ann. Dermatol. Venereol. – 2001. – Vol. 128. – P. 358–362.

36. DiNubile M.J., Lipsky B.A.Complicated infections of skin and skin structures: When the infection is more than skin deep // AntimicrobChemother. – 2004. – № 53 (Suppl. S2). – P. 37–50.

37. Doerler M., Reich-Schupke S., Altmeyer P., Stücker M. Impact on wound healing and efficacy of various leg ulcer debridement techniques // JDDG: Journal der Deutschen Der matologischen Gesellschaft. – 2012. – № 10 (9). – P. 624–631.

38. Sweeney I.R., MiraftabM., Collyer G.A critical review of modern and emerging absorbent dressings used to treat exuding wounds // Int. Wound J. – 2012. – № 9 (6). – P. 601–612.

References

1. Abuzjarova E.N. Kompleksnoe lechenie rozhi s ispol'zovaniem nizkointensivnogo infrakrasnogo lazernogo izluchenija: avtoref. dis. kand. med. nauk / Abuzjarova E.N., Moskva 1999. pp. 25.

2. Ambalov Ju.M. Patogeneticheskie i prognosticheskie aspekty rozhi: avtoref. dis. kand. med. nauk / Moskva 1996. pp. 36.

3. Bala M.A. Rozha: klinika, diagnostika, lechenie, reabilitacija, profilaktika / M.A. Bala, A.P. Ivanova // Informacionno-medicinskoe obozrenie. Kursk , 1999. no. 3 pp. 3–4.

4. Belov B.S. Sovremennye aspekty A-streptokokkovyh infekcij // Al'jans klinicheskih himioterapevtov i mikrobiologov. Infekcija i antimikrobnaja terapija, 2001. T. 3. no. 4. pp. 104–108.

5. Gal'perin Je.A. Rozha: uchebnoe posobie / Gal'perin Je.A., Ryskind P.P. // M.: Medicina, 1976, 176 p.

6. Gluhov A.A. Kliniko-morfologicheskoe obosnovanie primenenija gidropressivnoj sanacii i poljarizovannogo obluchenija pri lechenii ran mjagkih tkanej v jeksperimente / Gluhov A.A., Alekseeva N.T., Lobcov A.V. // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2010. T. 3. no. 2. pp. 133–145.

7. Efremova O.A., Novye podhody k kompleksnomu lecheniju rozhi v hirurgicheskoj klinike: avtoref. dis. kand. med. nauk / Ufa 2010. pp. 22.

8. Erovichenkov A.A. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie narushenij gemostaza i ih korrekcija u bol'nyh gemorragicheskoj rozhej: avtoref. dis. dok. med. nauk / Moskva 2003. pp. 34.

9. Erjuhin I.A. Hirurgicheskie infekcii, rukovodstvo dlja vrachej / S.-Peterburg 2003. pp. 386–389.

10. Zharov M.A. Kliniko-laboratornaja harakteristika i jeffektivnost' lechenija rozhi s primeneniem galavtilina. avtoref. dis. kand, med. nauk / Nal'chik 2003. pp. 46.

11. Zemskov A.M. Klinicheskaja jeffektivnost' primenenija immunotropnyh preparatov pri gnojnyh infekcijah / Zemskov A.M., Zemskov V.M., Tokmakov A.I.// zhurn. Hirurgija no. 2 2011 pp. 4–10.

12. Kanorskij I. Lechenie flegmonozno-nekroticheskoj rozhi / Kanorskij I., Lipatov K. // zhurn. Vrach 2002. pp. 35–37.

13. Karman A.D. Lechenie gnojnyh ran, rozhistogo vospalenija s ispol'zovaniem «gidrogelevyh plastin miramistina» / Karman A.D. // Medicinskij zhurnal. 2007. no. 1 (19). pp. 48–50.

14. Koroljov M.P. Kompleksnoe lechenie bol'nyh s oslozhnjonnymi formami rozhi/ Koroljov M.P., Spesivcev Ju.A., Tolstov O.A. // Vestnik hirurgii 2000. no. 4 pp. 64–69.

15. Konoplja A.I. Vlijanie derinata i ego sochetannogo primeneija s ftorhinolonami na faktory vrozhdjonnogo immuniteta u pacientov s razlichnymi formami / rozhi. Konoplja A.I., Hmelevoj V.I. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik 2002. no. 2 pp. 93–96.

16. Kuznecov V.P. Vlijanie jemoksipina na klinicheskie projavlenija i pokazateli oksidantno-antioksidantnoj sistemy krovi u bol'nyh rozhej, lechennyh s primeneniem i bez primenenija gemolizataautokrovi. // Avtoref. diss. kand. med. nauk. 1998. pp. 24.

17. Minoranskaja N.S., Rozha: uchebnoe posobie dlja poslevuzovskoj podgotovki vrachej/ Minoranskaja N.S., Minoranskaja E.I., Sarap P.V. // Krasnojarsk 2011.

18. Mohov E.M. Ocenka jeffektivnosti mestnogo primenenija perftorana pri lechenii nagnoitel'nyh processov mjagkih tkanej / Mohov E.M., Armasov A.R., Amrullaev G.A. // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2011. T. 4. no. 1. pp. 90–93.

19. Nagoev B.S., Knjazev R.P. Novye podhody v lechenii rozhistogo vospalenija // Bjulleten' jesperim. biol. i mediciny. 1999. Prilozh. no. 2. pp. 31–32.

20. Pogorel'skaja L.V. Rozha: klinika, diagnostika, lechenie, fitoterapija: uchebnoe metodicheskoe posobie / Pogorel'skaja L.V., M.H. Tur'janov., V.F. Korsun i dr. M., 1996. 49

21. Pritulina Ju.G. Kompleksnoe lechenie rozhi s ispol'zovaniem nizkointensivnoj lazeroterapii / Pritulina Ju.G., Krivoruchko I.V., Shencova V.V. // Aktual'nye problemy infekcionnoj i neinfekcionnoj patologii Rostov-na-Donu, 2005. pp. 140–142.

22. Pshenichnaja N.Ju. Analiz diagnosticheskih oshibok, sovershaemyh vrachami ambulatorno-poliklinicheskogo zvena (APZ) pri raspoznavanii rozhi / Pshenichnaja N.Ju., Ambalov Ju.M., Doncov D.V., Kuznecova G.V., Suladze A.G // Uspehi sovremennogo estestvoznanija. 2006 no. 5. pp. 64–65.

23. Pshenichnaja N.Ju. Rozha: programma optimizacii diagnostiki i lechenija, farmakojekonomicheskij analiz: avtoref. dis. dok. med. nauk / Rostov na Donu, 2005 pp. 36.

24. Rybalko A.E. Aktivnaja hirurgicheskaja taktika pri lechenii tjazhelyh form rozhi / Rybalko A.E., Lavreshin P.M., Miloserdova E.V. // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii, Prilozhenie no. 15, 2001 pp.154.

25. Rybalko A.E. Opyt lechenija bol'nyh s oslozhnjonnymi formami rozhi/ Rybalko A.E., Lavreshin P.M., M.P. Lavreshin // Materialy Vserosijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii hirurgov «Infekcii v hirurgii» Pjatigorsk, 2001 pp. 127.

26. Sal'nikov, E.V. Applikacionnaja ranevaja sorbcija v kompleksnom lechenii rozhistogo vospalenija. Avtoref. dis. kand. med nauk: 14.00.27 // Jaroslavl', 1999. pp. 22.

27. Teterin I.I. Opyt lechenija flegmonozno-nekroticheskoj formy rozhi / I.I. Teterin, G.K. Zherdin // Bjulleten' VSNC SO RAMN, 2005. no. 3 (41).

28. Shablovskaja T.A. Sovremennye podhody k kompleksnomu lecheniju gnojno-nekroticheskih zabolevanij mjagkih tkanej / Shablovskaja T.A., Panchenkov D.N. // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2013. T. VI. no. 4 (21). pp. 498–517.

29. Frolov A.P. Jetiopatogeneticheskie osobennosti razvitija nekroticheskoj rozhi, ejo prognozirovanija i princip kompleksnogo lechenija. // Avtoref. diss. kand. med. nauk. Irkutsk. 2003. 23 p.

30. Frolov V.M., Lechenie bol'nyh rozhej nizhnih konechnostej, sochetannoj s mikozami stop, jekzemoj i saharnym diabetom / Frolov V.M., Peresadin N.A., Pustovoj Ju.G. // Vestnik dermatologii i venerologii. 1993. no. 6. pp. 53–56.26.

31. Frolov V.M. Immunomodulirujushhij jeffekt nukleinata natrija i splenina pri recidivah rozhistoj infekcii / Frolov V.M., Peresadin N.A., Pustovoj Ju.G., Korobka Ju.N. // Immunologija, 1991. no. 1. pp. 60–61.

32. Frolov V.M. O vozmozhnosti povyshenija antibakterial'noj terapii rozhi kombinaciej metiluracila s prodigiozanom / Frolov V.M., Rychnev V.E. // Antibiotiki i med. biotehnologija. 1985. T. 30. no. 5. pp. 375–378.

33. Cherkasov V.L. Rozha. L., Medicina 1986. 199 p.

34. Cherkasov V.L., Erovichenkov A.A. Rozha: klinika, diagnostika, lechenie // RMZh. 1999. T. 7; no. 8. pp. 5–8.

35. Crickx B. Erysipelas: evolution under treatment, complications and hospital // Ann. Dermatol. Venereol. 2001. Vol. 128. pp. 358–362.

36. DiNubile M.J., Lipsky B.A.Complicated infections of skin and skin structures: When the infection is more than skin deep. AntimicrobChemother. 2004; 53 (Suppl. S2): 37-50.

37. DoerlerM., Reich-Schupke S., Altmeyer P., Stücker M. Impact on wound healing and efficacy of various leg ulcer debridement techniques. JDDG: Journal der Deutschen Der matologischen Gesellschaft. 2012; 10 (9): 624–631.

38. Sweeney I.R., MiraftabM., Collyer G.A critical review of modern and emerging absorbent dressings used to treat exuding wounds. Int. Wound J. 2012; 9 (6): 601–612.

Рецензенты:

Чередников Е.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж;

Ходарковский М.А., д.м.н., профессор, заведующий отделением микрохирургии, ГУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», ВГМА им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 10.09.2014.

УДК 616.71-007.64-018-089.818.3

РЕАКЦИЯ НЕРВНЫХ СТРУКТУР НА ДОЗИРОВАННОЕ РАСТЯЖЕНИЕ ТКАНЕЙ ПРИ УДЛИНЕНИИ КОНЕЧНОСТИ

[1]Кудрявцева И.П., [2]Сафонова Г.Д., [1]Бердюгин К.А.

[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» Минздрава России, Екатеринбург

Представленный обзор посвящен анализу литературы по актуальному вопросу современной травматологии и ортопедии – реакции нервных структур двигательного анализатора на длительное дозированное растяжение в условиях чрескостного остеосинтеза по методике Г.А. Илизарова при удлинении сегментов конечности при лечении заболеваний и последствий повреждения опорно-двигательной системы. Показано, что в исследуемых тканях наблюдается выраженная реакция со стороны нервных окончаний, волокон периферических и спинномозговых нервов, первых сенсорных нейронов, мотонейронов, глиоцитов. В обзоре представлены сведения об изменении морфофункционального состояния нервных клеток спинномозговых ганглиев в ответ на различную интенсивность, дробность и длительность дозированного растяжения. Наличие структурных изменений в периоде после снятия аппарата внешней фиксации свидетельствует о длительности адаптационно-приспособительных процессов в удлиненном сегменте конечности.

Ключевые слова: удлинение конечности, нервные волокна и окончания, сенсорные нейроны, мотонейроны

REACTION OF NEURAL STRUCTURES FOR DOSATED NERVOUS TISSUES SPRAIN DURING LIMB LENGTHENING

[1]Kudryavtseva I.P., [2]Safonova G.D., [1]Berdyugin K.A.

[1]Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. V.D. Chaklin, Health Ministry of Russia, Yekaterinburg, e-mail: berolga73@rambler.ru;
[2]Ural Scientfic Research Institute of Dermatovenerology Health Ministry of Russia, Yekaterinburg

The presented overview concerns to the literature analysis of topical issues in the modern traumatology and orthopedics, namely the reaction of motor analyzer's nervous structures to the long measured strain under transosseous osteosynthesis by Ilizarov technique for lengthening limb segments at the treatment of musculoskeletal system diseases and injuries consequences. It is shown that in the studied tissues there was observed pronounced reaction of the nerve endings, peripheral and spinal nerves fibers, the first sensory neurons, motoneurons and glial cells. The article presents information about modifying morphofunctional state of the spinal ganglia nerve cells in response to various intensity, granularity and duration of the measured stretching. The presence of structural changes in the period after removal external fixation device evidenced the duration adaptive processes in the lengthened limb segment.

Keywords: limb lengthening, nerve fibers and endings, sensory neurons, motoneurons

Изучение проблемы опосредованного воздействия дозированного растяжения при увеличении длины конечности на мягкотканные компоненты удлиняемого сегмента представляет значительный научный и практический интерес. В монографии Р. Гранит «Основы регуляции движений» (1973) подробно представлены сведения из области морфологии и физиологии экстрафузальной мускулатуры, мышечных веретен и сухожильных рецепторов, а также вопросы участия спинного мозга, мозгового ствола, мозжечка и сенсомоторной коры, механизмы центральной регуляции чувствительности мышечных рецепторов [1]. В регуляции импульсной активности спинальных мотонейронов непосредственное участие принимают различные структурные компоненты конечности, включающие сенсорный аппарат кожного покрова, скелетных мышц, надкостницы. Механорецепторы функционально и морфологически тесно связаны с системой экстрафузальных мышечных волокон, сухожилий, соединительнотканных перегородок и фасций. Особенно важная роль в восприятии происходящих изменений в процессе удлинения конечности принадлежит первым сенсорным нейронам в составе двигательного анализатора – чувствительным клеткам спинномозговых ганглиев. При этом наблюдаемые изменения морфофункционального состояния нейроцитов спинномозговых ганглиев, непосредственно получающих проприоцептивную, болевую и прочие виды информации от анатомических компонентов удлиненного сегмента конечности, является адекватным отражением происходящих регенераторных и адаптационных процессов, наличия дополнительной нагрузки в периодах до снятия аппарата, а также вследствие изменения двигательного режима в процессе удлинения конечности [11]. Механизмы формирования постди-

стракционной сенсомоторной недостаточности, связанной с глубокими перестройками в периферической части двигательных единиц, обусловлены возникновением и развитием несоответствия генетически предопределенных и сформированных в онтогенезе центральных моторных программ исполнительным возможностям эффекторов при хроническом дозированном растяжении мягких тканей, а также формированием дефицита адекватного сенсорного обеспечения движений с участием удлиненной конечности [16]. Прослеживается корреляция между нейрофизиологическими характеристиками выраженности неврологических расстройств, возникающих в процессе дистракционного остеосинтеза, величиной удлинения и темпами дистракции. В начале становления метода Илизарова (1972–1978), наряду с изучением строения костного регенерата, формируемого в процессе дистракции, проведены исследования нервных структур, расположенных в параоссальных тканях [2, 6, 7, 8]. Установлено, что в мышцах беспородных собак и их структурных компонентах развивается комплекс реактивных изменений и микротравматизации с явлениями гетерогенной деструкции и новообразования мышечных волокон [2]. Известно, что различные типы мышечных волокон неодинаково реагируют на дозированное растяжение. Наиболее чувствительны к механическому воздействию и ишемии толстые мякотные волокна, соответствующие афферентам мышечных веретен и сухожильных рецепторов Гольджи, а также эфферентам быстрых двигательных единиц [1]. При удлинении конечности в зоне синаптических бляшек наблюдается как деструкция, так и реактивные изменения, прослеживаются аналогичные изменения претерминалей и мышечных веретен [2, 6, 8, 12]. При этом присутствуют и репаративные процессы в зоне терминального ветвления аксонов с образованием синапсов эмбрионального типа [14]. Наиболее подробно изучено состояние периферических нервов удлиняемого сегмента конечности при различных режимах дистракции. В большей части нервных волокон прослеживались умеренные изменения контуров, однако уже в конце периода дистракции наблюдались проявления варикозности в части нервных волокон стволов периферических нервов, вплоть до формирования четкообразности [2, 3, 5, 6, 7]. Известно, что высокая чувствительность нервов к растяжению обусловлена их слабыми эластическими свойствами. В нервных стволах в процессе дистракции изменение проводниковой функции прослеживается не только в зоне непосредственного растяжения, но в дистальном и в проксимальном направлениях. Морфометрические исследования позволили выявить удлинение интернодальных интервалов в процессе дистракции [4]. С точки зрения подбора режима дистракции особенно важно изучение морфофункционального состояния чувствительных нейроцитов спинномозговых ганглиев, принимающих участие в иннервации конечности [11, 12]. Так, в составе дорсальных корешков спинномозговых нервов, состоящих преимущественно из центральных отростков первых сенсорных клеток, в периоде дистракции прослеживались изменения функционального характера. В периоде фиксации наблюдалось некоторое усиление данных проявлений как в ипси-, так и контралатеральных корешках, частично нивелировавшееся в периоде после снятия аппарата с конечности экспериментального животного. Г.Д. Сафоновой и В.И. Калякиной (1991) показаны изменения морфофункционального состояния нейроцитов спинномозговых ганглиев взрослых беспородных собак при удлинении голени на 5 см – до 30% от исходной длины. Выявлено, что в процессе удлинения до 3 см изменения состояния нейронов носят функциональный характер, в последующем, при использовании постоянного режима дистракции в перикарионе части нейронов прослеживаются необратимые преобразования [10]. В экспериментально-морфологических исследованиях Л.Н. Кочутиной (1992) и И.П. Кудрявцевой (1992) отражены вопросы регенерации мышц и сухожилий, состояния эфферентной части рефлекторной дуги при больших удлинениях методами моно– и билокального дистракционного остеосинтеза по Илизарову. Отмечено, что в процессе увеличения голени до 50% от исходной длины выявляются значительные изменения структуры мотонейронов, нервных волокон большеберцового нерва, отражена роль гипокинезии и недостаточности кровообращения в условиях чрезмерного растяжения нервных стволов, показаны преимущества билокального остеосинтеза [3, 5]. Дистрофические изменения мотонейронов сопровождались признаками внутриклеточной регенерации, которые появлялись в начале растяжения голени, нарастали к середине периода дистракции в обеих сериях эксперимента и были наиболее выражены в периоде фиксации, после прекращения растяжения. Они проявлялись в виде большого количества рибосом на мембранах эндоплазматической сети, обнаруживались свободно лежащие рибосомы,

формирующие полисомы, отмечалась гиперплазия митохондрий, конденсация хроматина на отдельных участках под оболочкой ядра, гипертрофия пластинчатого комплекса Гольджи. Наблюдалась и клеточная форма регенерации (увеличение количества эпендимоцитов, скопление клеток микроглии вокруг нейронов). Нейрогистологические и количественные исследования, выполненные с использованием материала экспериментов, в которых выполнено удлинение конечности на 16–18 % с применением различных режимов дистракции, позволили установить, что морфофункциональное состояние сенсорных нейроцитов, воспринимающих информацию от различных анатомических компонентов удлиненного сегмента конечности, изменяется в течение эксперимента. Наиболее значительные преобразования структуры большинства чувствительных нервных клеток прослеживаются после выполнения дистракции, при этом наблюдается снижение в 2–3 раза количества нейроцитов различных популяций, имеющих нормальную структуру, в сочетании с соразмерным увеличением количества клеток с наиболее выраженными структурными преобразованиями, функционирующих в режиме напряжения. Они отражают последовательность и нарастание изменений – от возникновения признаков аксональной реакции в периоде дистракции (смещение ядерно-ядрышкового аппарата при нормохромии) до появления максимального количества крупных клеток с умеренным периферическим хроматолизом и центральным положением ядерно-ядрышкового аппарата в периоде фиксации, что связано функционированием клеток в режиме напряжения длительный период времени. Наличие сочетанных структурных изменений в 33–38 % сенсорных нейроцитов свидетельствует о максимальной нагрузке на рецепторный аппарат данных клеток в периодах дистракции и фиксации. Присутствие описанных морфофункциональных изменений в периоде после снятия аппарата также является свидетельством подвижности структуры нейрона в соответствии с выраженностью и временем воздействия на рецепторный аппарат, обусловлено длительностью адаптационных процессов и изменением двигательного режима с необходимостью использования конечностей неравной длины, о чем свидетельствует, в частности, некоторое увеличение количества данных клеток в популяции крупных, проприорецептивных нейронов [11, 12]. Установлено, что глиальная реакция на дозированное растяжение тканей прослеживается во все периоды эксперимента – дистракции, фиксации, после снятия аппарата, как на стороне удлинения конечности, так и контралатерально [14]. Наиболее значительные преобразования обнаружены в ипсилатеральных ганглиях при темпе удлинения 3 мм в сутки через 30 суток фиксации конечности в аппарате, включающие изменения компенсаторного характера и максимально выраженную глиальную реакцию. Достоверное увеличение количества глиоцитов выявлено как в составе капсулы, так и в межнейрональных пространствах, что свидетельствует о возможности деления глиоцитов и перемещения их к нервным клеткам, функционирующим в режиме усиления трофических взаимодействий [11]. Имеются единичные исследования, в которых показано, что при переломах костей в спинномозговых ганглиях, иннервирующих поврежденный сегмент конечности, изменения в состоянии нейроцитов сопровождаются увеличением количества сателлитов [15]. Наряду с проявлением компенсаторных и регенераторных процессов на уровне клетки прослеживается увеличение количества перинейрональных глиоцитов в сочетании с изменением либо сохранением структуры нейронов. Усиление глиальной реакции происходит в условиях, требующих повышенного трофического взаимодействия в системе «нейрон – глия», связанного с увеличением функциональной активности нейроцита [9].

Таким образом, при удлинении конечности прослеживаются морфофункциональные изменения в единой системе двигательного анализатора, отражающие как воздействие длительного дозированного растяжения тканей, так и компенсаторные возможности нервных клеток при необходимости усиления трофических взаимодействий.

Список литературы

1. Гранит Р. Основы регуляции движений: пер. с англ. / под ред. В.С. Гурфинкеля. – М.: Мир, 1973. – 367 с.

2. Динамика изменений в мышцах, их внутриорганных кровеносных сосудах и нервах при удлинении голени дистракционно-компрессионным аппаратом / Ю.Ю. Колонтай. Л.И. Смирнова, В.И. Стецула, В.М. Яковлев // Теоретические и практические аспекты чрескостного компрессионного и дистракционного остеосинтеза. – Курган, 1976. – С. 60–62.

3. Кочутина Л.Н., Кудрявцева И.П. Изменения нервных проводников и их концевых аппаратов в мышцах и коже при больших одноэтапных удлинениях конечности по Илизарову // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – Т. 98, № 4. – С. 24–31.

4. Карымов Н.Р. Изменения нервов удлиняемого сегмента конечности при разной дробности дистракции (морфофункциональное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук. – Пермь, 1995. – 24 с.

5. Кудрявцева И.П. Морфологические изменения нейроструктур эфферентной части рефлекторной дуги при

одноэтапном удлинении голени методами моно- и билокального дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Челябинск, 1995. – 24 с.

6. Кузнецова А.Б., Берко В.Г. Влияние дистракции по методу Илизарова на состояние нервного аппарата мышц в эксперименте // Теоретические и практические аспекты чрескостного компрессионного и дистракционного остеосинтеза. – Курган, 1976. – С. 62–64.

7. Мажара Н.Н. Изменения нервных стволов и кровеносных сосудов голени при ее удлинении: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Днепропетровск, 1974. – 22 с.

8. Морфологические изменения крупных нервных стволов и нервно-мышечного аппарата голени при ее дозированном удлинении / Л.А. Смирнова, Л.И. Беленко, Н.Н. Мажара. В.М. Яковлев // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1972. – № 8. – С. 37–44.

9. Ройтбак А.И. Глия и ее роль в нервной деятельности. – СПб.: Наука, 1993. – 352 с.

10. Сафонова Г.Д., Калякина В.И. Влияние разных режимов дистракции на состояние нейроцитов чувствительных узлов при больших удлинениях голени в эксперименте по Илизарову // Дистракционный остеосинтез в клинике и эксперименте: сб. науч.тр. – Курган, 1988. – С. 100–104.

11. Сафонова Г.Д., Коваленко А.П. Характеристика морфофункционального состояния нейроцитов спинномозговых ганглиев собак в постдистракционном периоде // Морфология. – 2005. – Т. 127, Вып. 2. – С. 44–47.

12. Сафонова Г.Д., Коваленко А.П. Динамика структурных изменений нейроцитов спинномозговых ганглиев после удлинения конечности собак аппаратом Илизарова с применением интрамедуллярных спиц // Российские морфологические ведомости. – 2006. – № 1–2. – Приложение № 1. – С. 258–260.

13. Сафонова Г.Д., Чикорина Н.К. Влияние длительных дистракционных воздействий при удлинении конечности на состояние рецепторного аппарата икроножной и большеберцовой мышц // Системные и клеточные механизмы в физиологии мышечной деятельности: сб. науч. тр. РАН, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, 1–4 февраля 2011 г. – М., 2011. – С. 86.

14. Сафонова Г.Д. Характеристика трофических взаимодействий в системе «нейрон-глия» поясничных спинномозговых ганглиев при различных условиях удлинения голени в эксперименте // Илизаровские чтения: материалы науч.-практ. конф. с межд. участием, посвящ. 90-летию со дня рождения академика Г.А. Илизарова, 40-летию РНЦ «ВТО», 8-10 июня 2011 г. – Курган, 2011. – С. 498.

15. Смирнова Л.А. Травма костных нервов и репаративная регенерация. – Киев: Здоров'я, 1970. – 215 с.

16. Шеин А.П., Сайфутдинов М.С., Криворучко Г.А. Локальные и системные реакции сенсомоторных структур на удлинение и ишемию конечностей. – Курган: ДАММИ, 2006. – 284 с.

References

1. Granit R. Osnovy reguljacii dvizhenij: per. s angl. / pod red. V.S. Gurfinkelja. M.: Mir, 1973. 367 p.

2. Dinamika izmenenij v myshcah, ih vnutriorgannyh krovenosnyh sosudah i nervah pri udlinenii goleni distrakcionno-kompressionnym apparatom / Ju.Ju. Kolontaj. L.I. Smirnova, V.I. Stecula, V.M. Jakovlev // Teoreticheskie i prakticheskie aspekty chreskostnogo kompressionnogo i distrakcionnogo osteosinteza. Kurgan, 1976. pp. 60–62.

3. Kochutina L.N., Kudrjavceva I.P. Izmenenija nervnyh provodnikov i ih koncevyh apparatov v myshcah i kozhe pri bol'shih odnojetapnyh udlinenijah konechnosti po Ilizarovu // Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii. 1990. T.98, no. 4. pp. 24–31.

4. Karymov N.R. Izmenenija nervov udlinjaemogo segmenta konechnosti pri raznoj drobnosti distrakcii (morfofunkcional'noe issledovanie): avtoref. dis. … kand. med. nauk. Perm', 1995. 24 p.

5. Kudrjavceva I.P. Morfologicheskie izmenenija nejrostruktur jefferentnoj chasti reflektornoj dugi pri odnojetapnom udlinenii goleni metodami mono- i bilokal'nogo distrakcionnogo osteosinteza apparatom Ilizarova: avtoref.dis. … kand.med.nauk. Cheljabinsk, 1995. 24 p.

6. Kuznecova A.B., Berko V.G. Vlijanie distrakcii po metodu Ilizarova na sostojanie nervnogo apparata myshc v jeksperimente // Teoreticheskie i prakticheskie aspekty chreskostnogo kompressionnogo i distrakcionnogo osteosinteza. Kurgan, 1976. pp. 62–64.

7. Mazhara N.N. Izmenenija nervnyh stvolov i krovenosnyh sosudov goleni pri ee udlinenii: avtoref.dis. … kand.med. nauk. Dnepropetrovsk, 1974. 22 p.

8. Morfologicheskie izmenenija krupnyh nervnyh stvolov i nervno-myshechnogo apparata goleni pri ee dozirovannom udlinenii / L.A. Smirnova, L.I. Belenko, N.N. Mazhara. V.M. Jakovlev // Ortopedija, travmatologija i protezirovanie. 1972. no. 8. pp. 37–44.

9. Rojtbak A.I. Glija i ee rol' v nervnoj dejatel'nosti. SPb.: Nauka, 1993. 352 p.

10. Safonova G.D., Kaljakina V.I. Vlijanie raznyh rezhimov distrakcii na sostojanie nejrocitov chuvstvitel'nyh uzlov pri bol'shih udlinenijah goleni v jeksperimente po Ilizarovu // Distrakcionnyj osteosintez v klinike i jeksperimente: sb.nauch. tr. Kurgan, 1988. pp. 100–104.

11. Safonova G.D., Kovalenko A.P. Harakteristika morfofunkcional'nogo sostojanija nejrocitov spinnomozgovyh gangliev sobak v postdistrakcionnom periode // Morfologija. 2005. T. 127, Vyp.2. pp. 44–47.

12. Safonova G.D., Kovalenko A.P. Dinamika strukturnyh izmenenij nejrocitov spinnomozgovyh gangliev posle udlinenija konechnosti sobak apparatom Ilizarova s primeneniem intramedulljarnyh spic // Rossijskie morfologicheskie vedomosti. 2006. no. 1-2. Prilozhenie no. 1. pp. 258–260.

13. Safonova G.D., Chikorina N.K. Vlijanie dlitel'nyh distrakcionnyh vozdejstvij pri udlinenii konechnosti na sostojanie receptornogo apparata ikronozhnoj i bol'shebercovoj myshc // Sistemnye i kletochnye mehanizmy v fiziologii myshechnoj dejatel'nosti: sb. nauch. tr. RAN, fakul'tet fundamental'noj mediciny MGU im. M.V. Lomonosova, 1–4 fevralja 2011 g. M., Rossija, 2011 g. pp. 86.

14. Safonova G.D. Harakteristika troficheskih vzaimodejstvij v sisteme «nejron-glija» pojasnichnyh spinnomozgovyh gangliev pri razlichnyh uslovijah udlinenija goleni v jeksperimente: materialy nauch.-prakt. konf. s mezhd. uchastiem «Ilizarovskie chtenija», posvjashh. 90-letiju so dnja rozhdenija akademika G.A. Ilizarova, 40-letiju RNC «VTO», 8–10 ijunja 2011 g. Kurgan, 2011. pp. 498.

15. Smirnova L.A. Travma kostnyh nervov i reparativnaja regeneracija. Kiev: Zdorov'ja, 1970. 215 p.

16. Shein A.P., Sajfutdinov M.S., Krivoruchko G.A. Lokal'nye i sistemnye reakcii sensomotornyh struktur na udlinenie i ishemiju konechnostej. Kurgan: DAMMI, 2006. 284 p.

Рецензенты:

Герасимов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Екатеринбург;

Борзунов И.В., д.м.н., зам. декана лечебно-профилактического факультета, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 09.09.2014.

УДК 616-07:576.53:618.14-002.28

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ И НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Махина Е.В., Пичигина А.К., Колдышева Е.В., Молодых О.П., Лушникова Е.Л.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии» Сибирского отделения РАМН, Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru

Исследование пролиферативной активности клеток имеет большое значение для установления диагноза и прогноза широкого спектра патологических процессов. Особое значение имеет изучение пролиферативной активности разных клеточных популяций в тканях, для которых в физиологических условиях свойственны циклические и интенсивные процессы обновления (физиологической регенерации). Нарушения в таких тканях, к которым относится слизистая оболочка матки (эндометрий), соотношений между интенсивностью пролиферации и дифференцировкой может быть одним из механизмов нарушения неопластической трансформации. Появление в последние десятилетия значительного количества методов и еще большего числа маркеров пролиферации вызвало дополнительные трудности в выборе оптимального набора для достоверной и объективной оценки характера гиперпластических и неопластических процессов, в том числе и в эндометрии. В кратком обзоре отечественной и иностранной литературы рассматриваются основные подходы к исследованию уровня пролиферативной активности клеток и тканей, а также некоторые маркеры этого процесса, используемые в современных клинических и экспериментальных исследованиях. Подчеркивается важность комплексного подхода как для дифференциальной диагностики пролиферативных процессов в эндометрии, так и для их прогноза и выбора наиболее эффективной тактики лечения.

Ключевые слова: эндометрий, гиперпластические и неопластические процессы, маркеры пролиферации, иммуногистохимия, радиоавтография

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF ASSESSMENT OF ENDOMETRIAL CELL PROLIFERATIVE ACTIVITY IN HYPERPLASTIC AND NEOPLASTIC PROCESSES

Makhina E.V., Pichigina A.K., Koldysheva E.V., Molodykh O.P., Lushnikova E.L.

Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS, Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru

The study of the proliferative activity of cells is of great importance for the diagnosis and prognosis of a wide range of pathological processes. Of particular importance is the study of the proliferative activity of different cell populations in tissues, which in physiological conditions are subjected to cyclic and intensive renewal processes (physiological regeneration). Abnormalities in these tissues, which include endometrium, breakdown correlations between the intensity of cell proliferation and differentiation can be one of the mechanisms of neoplastic transformation. Considerable number of methods and a greater number of markers of proliferation, which were introduced in research practice in recent decades, caused additional difficulties in the selection of the optimal set for accurate and objective assessment of the nature of hyperplastic and neoplastic processes, including the endometrium. In a brief review the main approaches to the study of the level of proliferative activity of cells and tissues are examined, as well as some markers of this process used in modern clinical and experimental studies. Importance of a complex approach for differential diagnosis of proliferative processes in endometrium is emphasized, as well as for prognosis and selection of the most effective course of treatment.

Keywords: endometrium, hyperplastic and neoplastic processes, proliferation markers, immunohistochemistry, autoradiography

Вопросы диагностики и лечения пролиферативных процессов матки являются наиболее сложными и актуальными в медицине. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) относятся к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний, встречающиеся с частотой от 30 до 55 % [5, 22]. ГПЭ представляют собой чрезвычайно сложную проблему практической гинекологии, которая связана, прежде всего, с тем, что при длительном течении без лечения может явиться фоном для развития рака эндометрия [21]. Согласно литературным данным, частота «озлокачествления» гиперпластических процессов эндометрия колеблется в достаточно широких пределах (0,25–50 %) и определяется морфологическими особенностями заболевания, длительностью его рецидивирования, а также возрастом пациенток. По данным эпидемиологических исследований, ежегодно в мире выявляют примерно 150 тыс. новых больных раком тела матки, 42 тыс. из которых погибает.

В соответствии с классификацией ISGP, FIGO и ВОЗ эндометриальные гиперплазии

делят на типичную и атипическую (аденоматозную) формы, которые включают в себя как простые, так и сложные (комплексные) варианты [24, 43, 46], а также полипы эндометрия [15]. Особого внимания заслуживает проблема раннего выявления предраковых заболеваний, к которым относят атипическую гиперплазию эндометрия, аденоматозные полипы, железисто-кистозную гиперплазию в менопаузе [16].

Поиск оптимального сочетания неинвазивных и малоинвазивных методик для получения достаточной информации о состоянии эндометрия, выявления его начальных изменений продолжает оставаться актуальной задачей. К числу неинвазивных диагностических подходов следует отнести в первую очередь ультразвуковое исследование. Причем для оценки состояния эндометрия более информативной является трансвагинальная эхография, позволяющая визуализировать даже минимальные структурные нарушения. Однако следует заметить, что чувствительность и специфичность этих методов колеблется в пределах 60–80%. Гистологическое исследование соскобов слизистой оболочки матки – наиболее информативный метод диагностики ГПЭ в сравнении с УЗИ. Однако данный метод является инвазивным, требующим госпитализации, ограниченность получаемых образцов не позволяет в ряде случаев ставить достоверный диагноз. Поэтому одной из основных задач патоморфологии на современном этапе развития морфологических исследований является поиск наиболее эффективных диагностических и прогностических критериев патологических процессов, включая биомолекулярные маркеры, и разработка воспроизводимых стандартизированных технологий обработки и исследования биопсийного и операционного материала.

Одним из подходов к оценке выраженности гиперпластических процессов в эндометрии, получившим распространение в последние годы не только в научно-исследовательской, но и клинической практике, стало использование, наряду с визуальным исследованием (оценкой митотического индекса), методов иммуногистохимии. Следует отметить, что гистохимические методы и радиоавтография в настоящее время используются реже.

Современные методы оценки пролиферативной активности клеток в клинических и экспериментальных исследованиях и маркеры пролиферации. Классическим методом определения активно пролиферирующих клеток является прямой подсчет количества митозов в гистологическом препарате (митотический индекс), который позволяет выявить клетки в фазе конденсации и расхождения хромосом, когда видны характерные фигуры митоза. Этот метод до сих пор широко применяется для оценки уровня пролиферации клеток в быстро обновляющихся тканях [11, 20, 26].

Другой возможностью исследовать пролиферацию клеток является радиоавтография с использованием ^{3}H-тимидина. Меченая таким образом вновь синтезированная молекула ДНК стабильна, и «разбавление» метки возможно лишь в ходе последующих клеточных делений [7, 10]. Основным недостатком этого метода считается ограничение его использования в клинических исследованиях и необходимость строгого соблюдения норм радиационной безопасности при работе с источниками ионизирующих излучений.

При использовании гистохимических методов, основанных на избирательной окраске молекулы ДНК (например, с помощью реактива Фельгена) и ее транскрипционно активных участков, с помощью цитофотометрии (или цитофлюорометрии) проводят количественную оценку ДНК в клетках.

Для оценки некоторых параметров пролиферативной активности клеток применяют также гистохимические методы выявления белков (аргентофильных) ядрышковых организаторов (AgNOR) [2, 27, 32]. Количество AgNOR возрастает после того как клетка вступает в клеточный цикл – в период от ранней G1-фазы до поздней S-фазы. Наименьшее содержание AgNOR выявлено в G1-фазе, а наиболее высокое – в S – G2-фазах клеточного цикла [47]. При анализе пролиферативной активности клеточных линий в культуре установлено, что количество AgNOR в интерфазе соотносится со временем удвоения количества клеток: чем больше количество AgNOR в интерфазном ядре, тем выше скорость пролиферации клеток.

Наибольшее распространение получили методы иммуногистохимического выявления экспрессии молекулярно-биологических маркеров пролиферации в операционном и биопсийном материале, основанные на реакции специфического связывания маркированных антител с выявляемым агентом. При этом основными оцениваемыми параметрами являются интенсивность и распространенность экспрессии. В этой связи прежде всего следует упомянуть три наиболее используемых в клинической и экспериментальной практике маркера пролиферативной активности – Ki-67, PCNA и BdrU.

Наиболее изученным и, возможно, перспективным является ген MKI67, кодирующий ядерный белок Ki-67, его рассматривают как «золотой стандарт» оценки пролиферативной активности клетки. Он отражает количество митотически активных клеток, так как экспрессируется во всех фазах клеточного цикла (G1, S, G2, M), кроме G0. Экспрессия Ki-67 начинается в конце G1 фазы клеточного цикла и достигает максимума в его митотическую фазу, т.е. интенсивность ядерного окрашивания может быть весьма вариабельной. Белок Ki-67 в основном связан с хромосомами, выявляется в области теломер, центромер, в ядрышках. Для оценки пролиферативной активности клеток эндометрия чаще всего используют именно маркер Ki-67, несмотря на то, что истинная роль этого белка в регуляции клеточного цикла до конца не ясна. В связи с этим не исключена возможность выявления ложнопозитивной экспрессии Ki-67. Кроме того, иммунореактивность Ki-67 во многом зависит от давности фиксации образцов, условий их хранения и методов демаскировки антигена [14].

Еще одним широко используемым маркером пролиферации является так называемый ядерный антиген пролиферирующих клеток – PCNA, ядерный белок массой 29 кДа. Благодаря экспрессии в S и G2 фазах клеточного цикла он считается хорошим маркером пролиферации. В дополнение к своей роли скользящего белка-фиксатора ДНК и вспомогательного фактора ДНК-полимеразы PCNA взаимодействует с рядом других белков, вовлеченных в транскрипцию, реконструкцию хроматина, рекомбинацию, апоптоз и другие формы репарации ДНК. Синтез PCNA в ходе клеточного цикла коррелирует с синтезом ДНК-полимеразы дельта, однако содержание PCNA стабильно увеличивается и остается высоким до границы фаз G2/M [31, 45]. Относительным недостатком PCNA является его медленный катаболизм после завершения S-фазы цикла, однако это можно использовать для более полного выявления пролиферирующих клеток в медленно обновляющихся тканях [7].

5-бром-2'-дезоксиуридин (BrdU) можно назвать специфическим маркером S-фазы, он включается в ДНК, замещая собой тимидин в процессе репликации ДНК, встраиваясь в новую молекулу ДНК. Особенность использования этого вещества заключается в том, что больному перед операцией необходимо ввести BrdU; при экспериментальном исследовании производится интраперитонеальное или пероральное введение с последующей гистохимической оценкой. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к BrdU позволяет обнаружить пролиферирующие клетки [1]. Для успешного иммуногистохимического выявления инкорпорированного BrdU требуется денатурировать ДНК. В клинических и экспериментальных целях нередко используется двойное (dual-stain) иммуногистохимическое окрашивание PCNA – BdrU, или Ki-67 – BdrU, иногда производится параллельное окрашивание серийных срезов с использованием PCNA, BdrU и Ki-67 [29, 42, 48, 49]. К недостаткам BrdU можно отнести его токсичность для включающих это вещество клеток и достаточно сильный мутагенный эффект, что может привести к возникновению точечных мутаций и /или блокировке репликации ряда генов [50].

К высокоспецифичным маркерам пролиферации относят гистон H3, фосфорилирование которого по Ser(10) и Ser(28) в клетках эукариот происходит во время митоза, что играет важную роль для конденсации хромосом [34, 35]. Фосфорилирование H3 по Ser(28) является более специфичным в отношении маркирования митоза, поэтому этот маркер используют для выявления клеток в M-фазе клеточного цикла. К положительным свойствам этого маркера относится стабильность при фиксации формальдегидом и заливке образца в парафин [10].

Регуляторные субъединицы циклин-зависимых киназ – циклины также представляют определенный интерес в качестве маркеров пролиферативного процесса. Чаще всего используется маркирование циклинов D_1 и B_1, что позволяет разделять клетки, находящиеся в G1 и G2 фазах клеточного цикла. Особенностью выявления циклинов является обязательная тепловая демаскировка препаратов [10].

В последнее время для определения пролиферативной активности клеток используют молекулярный маркер MCM2 (Mini Chromosome Maintenance Protein 2), увеличение экспрессии которого обнаружено при цервикальной интраэпителиальной неоплазии, плоскоклеточных раках шейки матки, кожи, легких, пищевода, переходноклеточном раке мочевого пузыря, аденокарциномах эндометрия и простаты, муцинозной аденокарциноме яичников, почечноклеточном раке, лимфомах, олигодендроглиоме. Величина экспрессии MCM2 коррелирует со степенью дифференцировки опухолей.

В качестве альтернативы иммуногистохимического исследования, в том случае если нужное для исследования количество ткани получить невозможно по социальным или техническим причинам, может быть предложен метод определения экспрессии

молекулярных маркеров на цитологических препаратах – метод иммуноцитохимии. Однако при этом следует учитывать известные разночтения в результатах, связанные со временем и способом фиксации, а также другими техническими особенностями методов. Основным недостатком иммуноцитохимического метода считается невозможность использования архивного материала [44]. Методами иммуноцитохимии определяют такие маркеры пролиферативной активности, как FEN-1 (флэпэндонуклеаза-1) – фермент, принимающий участие в репликации и репарации ДНК, кроме того FEN-1 тесно взаимодействует с ядерным антигеном пролиферирующих клеток (PCNA) [18].

Значение оценки пролиферативной активности клеток эндометрия в диагностике и прогнозе доброкачественных и злокачественных гиперпластических процессов в эндометрии. В настоящее время большинство исследователей и клиницистов считают, что диагностика и особенно прогноз пролиферативных процессов в матке невозможны без комплексного подхода, который заключается не только в применении комплекса клинико-инструментальных и морфологических методов, но и в использовании комплекса морфологических и молекулярно-биологических методов при анализе биопсийного и операционного материала. Применение широкого спектра морфометрических, гистохимических и иммуноморфологических методов диагностики позволяет более точно верифицировать сложные в морфологическом плане гиперпластические процессы эндометрия, сводить к минимуму количество диагностических ошибок [17].

Сложности в диагностике и прогнозе доброкачественных и злокачественных пролиферативных процессов в эндометрии определяются несоответствием между экспрессией ряда ключевых молекулярных маркеров, морфологической картиной и выраженностью клинических симптомов.

В качестве диагностических и прогностических маркеров, свидетельствующих о нарушениях в соотношениях процессов пролиферации и дифференцировки и функционировании эндометрия, позволяющих провести дифференциальный диагноз, подобрать наиболее адекватную терапию, сделать прогноз по поводу течения заболевания и его исхода, в клинической и экспериментальной практике изучают рецепторный гормональный статус (по экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону – ER, PR), маркеры пролиферации (PCNA, Ki-67, белки, связанные с клеточным циклом – cyclin D1, cyclin E, p21/WAF1 и др.), онкогены (c-ErbB-2), продукты генов-супрессоров (pRb, p53), антиапоптотические белки (Bcl-2), адгезивные молекулы (CD44s), маркеры ангиогенеза (VEGF), протеолитические ферменты (катепсин D), белки теплового шока (hsp27), матриксные металлопротеиназы (MMT) [2, 40, 49].

Оценка пролиферативной активности клеток эндометрия при разных формах гиперплазий, аденомиозе и раке является лишь составной частью комплексного патоморфологического исследования, имеет преимущественно прогностическое значение, а также может использоваться при дифференциальной диагностике. Такой подход обусловлен рядом обстоятельств.

Данные об экспрессии маркеров пролиферации – PCNA и Ki-67 – в клетках эндометрия при разных формах гиперплазий носят противоречивый характер. Наряду с сообщениями о возрастании пролиферативной активности клеток эндометрия при типической и атипической гиперплазии [9, 30], многие исследователи отмечают снижение экспрессии PCNA и Ki-67 как при типичной, так и при атипической гиперплазии [13, 23, 25] по сравнению с нормальным эндометрием в стадии пролиферации. Другие авторы при использовании метода ОТ-ПЦР не выявили достоверных различий в экспрессии маркеров пролиферации между простой, комплексной и атипической гиперплазией эндометрия. Результаты иммуногистохимического исследования свидетельствуют о повышении уровня экспрессии Ki-67 и снижении экспрессии опухолевого супрессора PTEN при атипической гиперплазии по отношению к простой и комплексной гиперплазии эндометрия [6]. Полученные данные о снижении экспрессии маркеров пролиферации клеток эндометрия при типичной и атипической гиперплазии в значительной мере противоречат традиционному пониманию генеза гиперпластических процессов, при которых избыточный рост желез рассматривается как следствие усиленной пролиферации эпителиоцитов.

При оценке пролиферативной активности эпителиальных и стромальных клеток эндометрия при различных вариантах его гиперплазии и интраэпителиальной неоплазии установлено, что экспрессия маркера Ki-67 в эпителии желез выше, чем в строме, исключение составляет простая гиперплазия эндометрия, где наблюдается высокая экспрессия этого антигена в строме [4].

При исследовании разных вариантов аденомиоза также получены сходные противоречивые данные о пролиферативной

активности различных клеточных популяций как эутопического, так и эктопического эндометрия [8, 9, 12, 38]. В основном исследователи отмечают тенденцию к повышению пролиферативной активности железистого и стромального компонентов эутопического эндометрия, что связано, по-видимому, с включением в анализируемые группы наблюдений с гиперпластическими изменениями [9, 12]. По данным проведенного нами иммуногистохимического исследования, пролиферативная активность секреторных эпителиоцитов при очаговом и стромальном вариантах аденомиоза была значительно ниже (соответственно на 70 и 89 %, $p < 0,05$), чем в нормальном эутопическом эндометрии [19]. Наиболее высокий индекс меченых клеток выявлен нами в эпителиоцитах желез при очаговом аденомиозе (23,2 ± 2,9 %), при стромальном варианте этот показатель был в 2,8 раза меньше ($p < 0,05$), несмотря на то, что данный вариант в 100 % случаев сопровождался железистой гиперплазией эндометрия.

Противоречивые данные об интенсивности пролиферативных реакций в железистых эпителиоцитах при разных вариантах гиперплазий и аденомиоза могут объясняться исходными индивидуальными различиями в группах наблюдений и различными методическими подходами к оценке данного параметра. Некоторые авторы рассчитывают не индекс мечения, а интенсивность окраски клеток с вычислением коэффициента экспрессии на основе полуколичественного морфометрического метода [9]. Следует отметить, что для такого подхода необходима высокая стандартизация микротомирования и окрашивания срезов при проведении иммуногистохимического анализа, а также использование фотоденситометрических приборов для объективной оценки интенсивности окрашивания. Полуколичественный метод определения интенсивности окрашивания тех или иных структур всегда носит выраженный субъективный характер.

Анализ характера распространения метки не выявил существенных различий в пролиферативной активности эпителиоцитов секреторных и кистозно трансформированных эндометриальных желез. В последних интенсивность мечения может быть даже выше, чем в простых эндометриальных железах. Эти данные не позволяют однозначно относить кистозно трансформированные железы как в эутопическом, так и эктопическом эндометрии к неактивным (регрессивным) только на основании их структурных характеристик. Показано, в частности, что в очагах регрессирующего аденомиоза с кистозной трансформацией и в кистах возможно возобновление пролиферации эпителия с увеличением экспрессии ароматазы цитохрома P-450 [3].

При анализе интенсивности пролиферативных реакций в клетках эндометриальной стромы при аденомиозе установлено, что индекс меченых клеток стромы ниже, чем в нормальном эндометрии (на 72 и 44 % соответственно при очаговом и стромальном вариантах, $p < 0,05$) [19]. При стромальном варианте аденомиоза этот показатель был в 2 раза выше, чем при очаговом. Следует отметить, что интенсивность метки была высокой в очагах псевдодецидуализации и в пограничных с миометрием зонах. По мере удаления от эндометрия в глубь миометрия интенсивность метки клеток стромы снижалась. Это обстоятельство (возможную неравномерность распределения пролиферирующих клеток, своеобразную стратификацию) следует учитывать при количественной оценке пролиферативной активности стромальных клеток.

Рак эндометрия в подавляющем большинстве случаев развивается на фоне гиперэстрогении и целого ряда эндокринных нарушений, нарушений липидного и углеводного обменов. Эндометриальные карциномы подразделяют на две широкие категории: I тип – эстроген-зависимые аденокарциномы с эндометриоидной морфологией; II тип – эстроген-независимые аденокарциномы с папиллярной или только клеточной структурой [33, 39, 49]. Эти типы различаются по молекулярному профилю. В аденокарциномах I типа инактивация PTEN-генов совместно с дефектами генов, отвечающих за репарацию ДНК или мутации в генах K-ras и/или β–катенина, вызывают большинство изменений, которые обусловливают прогрессию гиперплазии, эндометриальной интраэпителиальной неоплазии и затем развитие карциномы. В аденокарциномах II типа выявляются мутации в генах TP53 и Her-2/neu, и эти карциномы часто возникают на фоне атрофированного эндометрия.

Инвазивный рост, гематогенная или лимфогенная диссеминация с последующим метастазированием могут определяться сверхэкспрессией ряда транскрипционных факторов, таких как RUNX1 ETV5/ERM. Поведение опухолей во многих случаях остается непредсказуемым для пациентов с одинаковым распространением и типом опухолевого процесса, в связи с чем авторами подчеркивается особая роль иммуногистохимических маркеров для прогноза течения и исхода заболевания. По данным клинико-морфологических исследований,

пролиферативная активность опухолевых клеток прямо коррелирует со степенью гистологической злокачественности [36], степенью инвазии и наличием метастазов и имеет обратную зависимость с наличием рецепции к стероидным гормонам [30]. Индекс пролиферации рассматривают также в качестве независимого прогностического признака, определяющего вероятность возникновения рецидива и общую выживаемость.

Ретроспективная оценка прогностического значения экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER и PR), онкобелка HER-2 и пролиферативного маркера Ki-67 с помощью иммуногистохимического исследования при эндометриоидной аденокарциноме показало, что положительный гормональный рецепторный статус свидетельствует о менее злокачественном течении опухолевого процесса и более высокой выживаемости, тогда как сверхэкспрессия HER2 и высокий пролиферативный индекс по Ki-67 выявляются в опухолях с высокой степенью злокачественности. Особенно неблагоприятное течение аденокарцином наблюдается при сочетании этих двух показателей [20].

В последнее время в изучении молекулярных профилей гиперплазий эндометрия, аденомиоза и аденокарциномы эндометрия и разработке прогностических критериев течения этих заболеваний наметился комплексный подход, основанный на оценке выраженности экспрессии ряда генов, кодирующих как белки, участвующие в процессе пролиферации и дифференцировки клеток, так и белки, индуцирующие или ингибирующие апоптоз. Наиболее часто в этом аспекте анализируют экспрессию и корреляционные связи продуктов генов Ki-67, PCNA, генов-супрессоров опухолей p53 и pRb, онкогена c-erbB-2, антиапоптотического белка Bcl-2, рецепторов половых стероидных гормонов [40]. В частности, установлено, что гиперплазия эндометрия (типичная и атипическая) и эндометриальная аденокарцинома характеризуются различной выраженностью пролиферации и апоптоза клеток, которые оцениваются как по экспрессии маркерных белков, так и визуально. Как правило, более высокий уровень пролиферативной активности сочетается с более высоким уровнем апоптотической гибели клеток [41].

Подводя общий итог, можно сказать, что сведения о механизмах развития пролиферативных процессов в эндометрии остаются фрагментарными и недостаточно систематизированными. Развитие пролиферативных процессов связывают не только с гиперэстрогенией, нарушениями экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов, но и с избыточным влиянием биологически активных веществ, обладающих пролиферативной активностью, а также с дисбалансом процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Следует подчеркнуть, что количество методов исследования пролиферативной активности клеток постоянно увеличивается, с еще большей скоростью увеличивается количество маркеров этого процесса, что связано с расширением и углублением знаний о механизмах регуляции клеточного цикла. Поэтому исследование и интерпретация полученных данных о пролиферативной активности клеток требует пристального внимания как к отдельным маркерам и их экспрессии, так и ко всему спектру реакций, в которых они принимают участие.

Список литературы

1. Авдалян А.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Лазарев А.Ф. Активность Topoisomerase IIб и уровень пролиферативной активности по степени бромдезоксиуридиновой (BrdU) метки в лейомиосаркоме тела матки // Арх. патол. – 2011. – № 1. – С. 24–29.

2. Авдалян А.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Круглова Н.М. Прогностическое значение исследования плотности сосудов микроциркуляторного русла в опухоли и перитуморозной зоне по данным выявления белка CD31 и количества аргирофильных белков области ядрышкового организатора (AgNOR) в эндотелии при лейомиосаркоме тела матки // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 5. – С. 12–20.

3. Аничков Н.М., Печеникова В.А., Костючек Д.Ф. Клинико-морфологические особенности эндометриоидной болезни: аденомиоза, эндометриоза яичников, экстрагенитального эндометриоза // Арх. патол. – 2011. – № 4. – С. 5–10.

4. Бантыш Б.Б., Пауков В.С., Коган Е.А. Иммуноморфологические особенности эпителиально-стромальных взаимоотношений при гиперплазии и раке эндометрия // Арх. патол. – 2012. – № 3. – С. 22–25.

5. Давыдов А.И. Атипическая гиперплазия эндометрия: вопросы морфогенеза, классификация, диагностика и лечение // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 3. – С. 93–96.

6. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Бурменская О.В. и др. Особенности экспрессии маркеров пролиферации в гиперплазированном эндометрии // Гинекология. – 2013. – № 2. – С. 4–8.

7. Епифанова О.И., Терских В.В., Захаров А.Ф. Радиоавтография. – М.: Высшая школа, 1977. – 248 с.

8. Зайратьянц О.В., Адамян Л.В., Андреева Е.Н. и др. Молекулярно-биологические особенности эктопического и эутопического эндометрия при генитальном эндометриозе // Арх. патол. – 2010. – № 5. – С. 6–12.

9. Зайратьянц О.В., Адамян Л.В., Сонова М.М. и др. Экспрессия ароматозы цитохрома P450 в эктопическом и эутопическом эндометрии при эндометриозе // Арх. патол. – 2008. – № 5. – С. 16–19.

10. Кирик О.В., Безнин Г.В, Коржевский Д.Э. Маркеры пролиферации, применяемые в гистологических исследованиях // Морфология. – 2009. – № 6. – С. 95–100.

11. Киселев В.И., Ляшенко Л.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Димитрейд График Групп, 2005. – 347 с.

12. Коган Е.А., Унанян А.Л., Демура Т.А. и др. Клинико-морфологические параллели и молекулярные аспекты морфогенеза аденомиоза // Арх. патол. – 2008. – № 5. – С. 8–12.

13. Кондриков Н.И., Могиревская О.А. Гиперпластические процессы эндометрия: Иммуногистохимическое исследование // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – 2004. – С. 380–381.

14. Коршунов А.Г., Шишкина Л.В., Голанов А.В. Пролиферативные маркеры в гемангиомах: иммуногистохимическое исследование и анализ прогностической значимости // Арх. патол. – 2001. – № 1. – С. 29–33.

15. Красильников Р.Г., Абдуллаев Р.Я. Трансвагинальное ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 113–117.

16. Курбанова М.Х., Хушвахтова Э.Х., Толибова Л.Х., Умарова З.З., Сайфиддинова Л.М. Значение эхографии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия // Доклады академии наук Республики Таджикистан. – 2007. – Т.5, № 2. – С. 473–478.

17. Метельская М.А., Рогов Ю.И., Григорьева Е.Е. Кобаль П.М., Шорец О.П. Иммуногистохимический статус гиперпластических процессов эндометрия и эндометроидных аденокарцином // Фундаментальные науки – медицине: Материалы международной науч. конф. – Минск: Беларус. навука, 2013. – С. 40–42.

18. Назаркина Ж.К., Лаврик О.И., Ходырева С.Н. Флэпэндонуклеаза-1 и ее роль в процессах метаболизма ДНК в клетках эукариот // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42, № 3. – С. 405–421.

19. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Молодых О.П., Пичигина А.К. Иммуноцитохимический анализ пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия и миометрия при очаговом и стромальном аденомиозе // Бюл. экспер. биол. – 2013. – Т. 155, № 4. – С. 511–516.

20. Пожарисский К.М., Самсонова Е.А., Тен В.П. и др. Иммуногистохимический профиль эндометриоидной аденокарциномы тела матки: ER, PR, HER-2, Ki-67 и их прогностическое значение // Арх. патол. – 2005. – № 2. – С. 13–17.

21. Сагиндыкова Р.Р., Аскольская С.И., Коган Е.А., Чупрынин В.Д. Молекулярно-генетические механизмы гиперплазии и интраэпителиальной неоплазии эндометрия у женщин перименопаузального периода // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 7. – С. 22–28.

22. Сидорова И.С., Унанян А.Д., Власов Р.С. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: Особенности клиники и терапии // Врач. – 2011. – № 3. – С. 40–42.

23. Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е., Сметник В.П. и др. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 25–29.

24. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 9–15.

25. Чернуха Г.Е., Сухих Г.Т., Сметник В.И. и др. Состояние процессов пролиферации в гиперплазированной ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. – 2004. – № . 4. – С. 30–34.

26. Чернышова А.Л., Коломиец Н.В., Бочкарева Н.В., Крицкая Н.Г. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 79–84.

27. Шмаров Д.А., Погорелов В.М., Козинец Г.И. Современные аспекты оценки пролиферации и апоптоза в клинико-лабораторной диагностике // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 1. – С. 36–39.

28. Bozdogan O., Atasoy P., Erekul S. et al. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2002. – Vol. 21 (4). – P. 375–382.

29. Chan R.W., Kaitu'u-Lino T., Gargett C.E. Role of label-retaining cells in estrogen-induced endometrial regeneration // Reproduct. Sci. – 2012. – Vol. 19. – P. 102–114.

30. Cinel L., Polat A., Aydin O. et al. Bcl-2, iNOS, p53 and PCNA expression in normal, disodered proliferative, hyperplastic and malignant endometrium // Pathol. Int. – 2002. – Vol. 52. – P. 384–389.

31. Cox L.S. Who binds wins: competition for PCNA rings out cell-cycle changes // Trends Cell Biol. – 1997. – Vol. 7. – P. 493–498.

32. Derenzini M., Trere D. AgNOR proteins as a parameter of the rapidity of cell proliferation // Zentralbl. Pathol. – 1994. – Vol. 140. – P. 7–10.

33. Doll A., Abal M., Rigau M. et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer – new light through old windows // J. Steroid Biochem. & Mol. Biol. – 2008. – Vol. 108. – P. 221–229.

34. Goto H., Tomono Y., Ajiro K. et al. Identification of a novel phosphorylation site on histone H3 coupled with mitotic chromosome condensation // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274 (36). – P. 25543–25549.

35. Hirata A., Inada K., Tsukamoto T. et al. Characterization of a monoclonal antibody, HTA28, recognizing a histone H3 phosphorylation site as a useful marker of M-phase cells // J. Histochem. Cytochem. – 2004. – Vol. 52. – P. 1503–1509.

36. Horree N., van Diest P. J., van der Groep P. et al. Progressive derailment of cell cycle regulators in endometrial carcinogenesis // J. Clin. Pathol. – 2008. – Vol. 61. – P. 36–42.

37. Ioachin E. Immunohistochemical tumor markers in endometrial carcinoma // Eur. J. Gynaecolog. Oncol. – 2005. – Vol. 26 (4). – P. 363–371.

38. Khan M.S., Dodson A.R., Heatley M.K. Ki-67, oestrogen receptor, and progesterone receptor proteins in the human rete ovarii and in endometriosis // J. Clin. Pathol. – 1999. – Vol. 52. – P. 517–520.

39. Liu F.S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer // Taiwanese J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 46 (1). – P. 26–32.

40. Mitselou A., Ioachin E., Vougiouklakis T. Immunohistochemical study of apoptosis-related Bcl-2 protein and its correlation with proliferation indices (Ki67, PCNA), tumor suppressor genes (p53, pRb), the oncogene c-erbB-2, sex steroid hormone receptors and other clinicopathological features, in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium // In Vivo. – 2003. – Vol. 17 (5). – P. 469–477.

41. Mora L.B., Diaz J.I., Cantor A.B., Nicosia S.V. Differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma by computerized image cytometry of cell proliferation, apoptosis and Dcl-2 expression // Ann. Clin. Lab. Sci. – 1999. – Vol. 29 (4). – P. 308–315.

42. Muskhelishvili L., Latendresse J.R., Kodell R.L., Henderson T.B. Evaluation of cell proliferation in rat tissues with BrdU, PCNA, Ki-67(MIB-5) immunohistochemistry and in situ hybridization for histone mRNA // J. Histochem. Cytochem. – 2003. – Vol. 51 (12). – P. 1681–1688.

43. Narges I.M., Yarmohammadi M., Ahmadi S.A. Reproducibility determination of WHO classification of endometrial hyperplasia/well differentiated adenocarcinoma and comparison with computerized morphometric data in curettage specimens in Iran // Diagn. Path. – 2009. – Vol. 4. – P. 4–10.

44. Risberg B., Karlsson K., Abeler V. et al. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: Diagnostic and histogenetic implications // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2002. – Vol. 21 (2). – P. 155–160.

45. Schurtenberger P., Egelhaaf S.U., Hindges R. et al. The solution structure of functionally active human proliferating cell nuclear antigen determined by small-angle neutron scattering // J. Mol. Biol. – 1998. – Vol. 275. – P. 123–132.

46. Sherman M.E., Ronnett B.M., Joffe O.B. et al. Reproducibility of biopsy diagnoses pf endometrial hyperplasia: Evodemnce supporting a simplified classification // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2008. – Vol. 27 (3). – P. 318–325.

47. Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D. The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle // Micron. – 2000. – Vol. 31. – P. 121–126.

48. Tanaka R., Tainaka M., Ota T. et al. Accurate determination of S-phase fraction in proliferative cells by dual fluorescence and peroxidase immunohistochemistry with 5-bromo-2′-deoxyuridine (BdrU) and Ki-67 antibodies // J. Histochem. Cytochem. – 2011. – Vol. 59 (8). – P. 791–798.

49. Wei J.J., Paintal A., Keh P. Histologic and immunohistochemical analyses of endometrial carcinomas: Experiences from endometrial biopsies in 358 consultation cases // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2013. – Vol. 137 (11). – P. 1574–1583.

50. Xu F.M., Greenspan J.A., Davidson R.L. Replication-dependent mutagenesis by 5-bromodeoxyuridine: identification of base change and sequence effects on mutability // Somat. Cell. Mol. Genet. – 1990. – Vol. 16 (5). – P. 477–486.

References

1. Avdalyan A.M., Bobrov I.P., Klimachev V.V., Lazarev A.F., *Arkhiv patologii,* 2011, no. 1, pp. 24–29.

2. Avdalyan A.M., Bobrov I.P., Klimachev V.V., Lazarev A.F., Kruglova N.M., *Fundamental'nye issledovaniya,* 2010, no. 5, pp. 12–20.

3. Anichkov N.M., Pechenikova V.A., Kostyuchek D.F., *Arkhiv patologii,* 2011, no. 4, pp. 5–10.

4. Bantysh B.B., Paukov V.S., Kogan E.A., *Arkhiv patologii,* 2012, no. 3, pp 22–25.

5. Davydov A.I. *Voprosy gynekologii, akusherstva i perinatalogii,* 2009, no. 3, pp. 93–96.

6. Dumanovskaya M.R., Chernukha G.E., Burmenskaya O.V. et al., *Ginekologiya,* 2013, no. 2, pp. 4–8.

7. Epifanova O.I., Terskikh V.V., Zakharov A.F. *Radioavtografiya.* Moscow, Vysshaya shkola, 1977. 248 p.

8. Zairat'yants O.V., Adamyan L.V., Andreyeva E.N. et al., *Arkhiv patologii,* 2010, no. 5. pp. 6–12.

9. Zairat'yants O.V., Adamyan L.V., Sonova M.M. et al., *Arkhiv patologii,* 2008, no. 5. pp. 16–19.

10. Kirik O.V., Beznin G.V., Korzhevskii D.E., *Morfologiya,* 2009, no. 6. pp. 95–100.

11. Kiselev V.I., Lyashenko L.A. *Molekultarnye mekhanizmy regulyatsii giperplasticheskikh protsessov.* Moscow, Dimitreid Grafik Grupp, 2005. 347 p.

12. Kogan E.A., Unanyan A.L., Demura T.A. et al., *Arkhiv patologii,* 2008, no. 5. pp. 8–12.

13. Kondrikov N.I., Mogirevskaya O.A., *Materialy VI Rossiiskogo foruma «Mat i ditya»,* 2004, pp. 380–381.

14. Korshunov A.G., Shishkina L.V., Golanov A.V. *Arkhiv patologii,* 2001, no. 1, pp. 29–33.

15. Krasil'nikov R.G., Abdullaeyev R.Ya., *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal,* 2013, no. 1, pp. 113–117.

16. Kurbanova M.Kh., Khushvakhtova E.Kh., Tolibova L.Kh., Umarova Z.Z., Saifiddinova L.M., *Doklady akademii nauk Respubliki Tadzhikistan,* 2007, no. 2, pp. 473–478.

17. Metel'skaya M.A., Rogov Yu.I., Grigor'eyva E.E., Kobal P., Shorets O.P., *Fundamental'nye nauki – meditsine. Materialy mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii.* Minsk, Belarusskaya nauka, 2013, pp. 40–42.

18. Nazarkina Zh.K., Lavrik O.I., Khodyreva S.N., *Molekulyarnaya biologiya,* 2008, Tom 42, no. 3, pp. 405-421.

19. Nepomnyashchikh L.M., Lushnikova E.L., Molodykh O.P., Pichigina A.K., *Bulleten eksperimental'noi biologii i meditsiny,* 2013, Tom 155, no. 4, pp. 511–516.

20. Pozharisskii K.M., Samsonova E.A., Ten V.P. et al., *Arkhiv patologii,* 2005, no. 2, pp. 13–17.

21. Sagindykova R.R., Askol'skaya S.I., Kogan E.A., Chuprynin V.D., *Akusherstvo i ginekologiya,* 2014, no. 7, pp. 22–28.

22. Sidorova I.S., Unanyan A.D., Vlasov R.S. et al., *Vrach,* 2011, no. 3, pp. 40–42.

23. Sukhikh G.T., Chernukha G.E., Smetnik V.P. et al., *Akusherstvo i ginekologiya,* 2005, no. 5, pp. 25–29.

24. Chepik O.F. *Prakticheskaya onkologia,* 2004, Tom 5, no. 1, pp. 9–15.

25. Chernukha G.E., Sukhikh G.T., Smetnik V.P. et al., *Problemy reproduktsii,* 2004, no. 4, pp. 30–34.

26. Chernyshova A.L., Kolomiets N.V., Bochkareva N.V., Kritskaya N.G., *Sibirskii onkologicheskii zhurnal,* 2010, no. 1, pp. 79–84.

27. Shmarova D.A., Pogorelov V.M., Kozinets G.I., *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika,* 2013, no. 1, pp. 36–39.

28. Bozdogan O., Atasoy P., Erekul S. et al. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2002, Vol. 21 (4), pp. 375–382.

29. Chan R.W., Kaitu'u-Lino T., Gargett C.E. *Reproduct. Sci.*, 2012, Vol. 19, pp. 102–114.

30. Cinel L., Polat A., Aydin O. et al. *Pathol. Int.,* 2002, Vol. 52, pp. 384–389.

31. Cox L.S. *Trends Cell Biol.*, 1997, Vol. 7, pp. 493–498.

32. Derenzini M., Trere D. *Zentralbl. Pathol.,* 1994, Vol. 140, pp. 7–10.

33. Doll A., Abal M., Rigau M. et al. *J. Steroid Biochem. & Mol. Biol.,* 2008, Vol. 108, pp. 221–229.

34. Goto H., Tomono Y., Ajiro K. et al. *J. Biol. Chem.,* 1999, Vol. 274 (36), pp. 25543–25549.

35. Hirata A., Inada K., Tsukamoto T. et al. *J. Histochem. Cytochem.,* 2004, Vol. 52, pp. 1503–1509.

36. Horree N., van Diest P. J., van der Groep P. et al. *J. Clin. Pathol.,* 2008, Vol. 61, pp. 36–42.

37. Ioachin E. *Eur. J. Gynaecolog. Oncol.,* 2005, Vol. 26 (4), pp. 363–371.

38. Khan M.S., Dodson A.R., Heatley M.K. *J. Clin. Pathol.,* 1999, Vol. 52, pp. 517–520.

39. Liu F.S. *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.,* 2007, Vol. 46 (1), pp. 26–32.

40. Mitselou A., Ioachin E., Vougiouklakis T. *In Vivo,* 2003, Vol. 17 (5), pp. 469–477.

41. Mora L.B., Diaz J.I., Cantor A.B., Nicosia S.V. *Ann. Clin. Lab. Sci.,* 1999, Vol. 29 (4), pp. 308–315.

42. Muskhelishvili L., Latendresse J.R., Kodell R.L., Henderson T.B. *J. Histochem. Cytochem.,* 2003, Vol. 51 (12), pp. 1681–1688.

43. Narges I.M., Yarmohammadi M., Ahmadi S.A. *Diagn. Path.,* 2009, Vol. 4, pp. 4–10.

44. Risberg B., Karlsson K., Abeler V. et al. *Int. J. Gynecol. Pathol.,* 2002, Vol. 21 (2), pp. 155–160.

45. Schurtenberger P., Egelhaaf S.U., Hindges R. et al. *J. Mol. Biol.,* 1998, Vol. 275, pp. 123–132.

46. Sherman M.E., Ronnett B.M., Joffe O.B. et al. *Int. J. Gynecol. Pathol.,* 2008, Vol. 27 (3), pp. 318–325.

47. Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D. *Micron,* 2000, Vol. 31, pp. 121–126.

48. Tanaka R., Tainaka M., Ota T. et al. *J. Histochem. Cytochem.,* 2011, Vol. 59 (8), pp. 791–798.

49. Wei J.J., Paintal A., Keh P. Arch. Pathol. *Lab. Med.,* 2013, Vol. 137 (11), pp. 1574–1583.

50. Xu F.M., Greenspan J.A., Davidson R.L. *Somat. Cell. Mol. Genet.,* 1990, Vol. 16 (5), pp. 477–486.

Рецензенты:

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии, ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Гуляева Л.Ф., д.б.н., профессор, зав. лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза, ФГБУ «НИИ молекулярной биологии и биофизики» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 10.09.2014.

УДК 616.728.2:616-002.4:616.71-003.93

АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ: ВАРИАНТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ

[1]Шушарин А.Г., [1]Половинка М.П., [2]Прохоренко В.М.

[1]ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru;

[2]ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии», Новосибирск

Остеонекроз, или асептический некроз головки бедренной кости, является прогрессирующим заболеванием с преимущественным поражением взрослого населения на третьем, четвертом или пятом десятилетии жизни. Хроническая боль и потеря функциональной подвижности тазобедренного сустава приводят к существенному ограничению двигательной активности и, как следствие, инвалидности. Изучение истории развития патологии показывает, что коллапс головки бедренной кости в результате дегенеративных изменений происходит в среднем в течение 2–3 лет, и на этом этапе наиболее оптимальным является проведение операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Лучшее понимание патогенеза остеонекроза привело исследователей к созданию безоперационных технологий лечения на ранних стадиях заболевания, в том числе с применением современных фармакологических и физиотерапевтических подходов. Основное направление развития таких технологий направлено на снижение болевого синдрома и профилактику прогрессирования костной деструкции с помощью нехирургических методов. Необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе исследований, сравнивающих результаты консервативного лечения с хирургическим вмешательством.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, ранние стадии, консервативное лечение

ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD: CONSERVATIVE OPTIONS AND OUTCOMES

[1]Shusharin A.G., [1]Polovinka M.P., [2]Prokhorenko V.M.

[1]Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru;

[2]Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk

Osteonecrosis or aseptic necrosis of the femoral head is a progressive disease mainly affecting adults in their third, fourth or fifth decade of life. Chronic pain and loss of hip joint range of motion characterize this disease and substantially limit the productivity of these individuals. Studies into the natural history of the disease suggest that femoral head collapse occurs within 2–3 years with associated degenerative changes and at that stage arthroplasty is the most reliable treatment option. Greater understanding of the pathogenesis of osteonecrosis has led to research into non-surgical management of early stages of the disease, including pharmacological and biophysical treatments. There may be a reduction in symptoms and evidence of prevention of disease progression following some non-surgical treatments. Further studies are needed, including trials comparing medical management with surgical intervention.

Keywords: aseptic necrosis of the femoral head, early stages, non-operative treatment

Остеонекроз тазобедренного сустава, или асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК), с его разнообразными причинами и плохо изученным патогенезом является одной из малоизученных ортопедических патологий, которая поражает преимущественно социально активное население на третьем и четвертом десятилетии жизни, приводит к разрушению костной ткани и остеоартрозу (ОА) в более чем 80% случаев у нелеченных пациентов [40, 35, 29, 37].

Точная распространенность АНГБК неизвестна. В США ежегодно диагностируется от 10000 до 20000 новых случаев АНГБК, что по данным различных авторов, составляет от 10 до 15% от всех патологических нарушений тазобедренного сустава (ТБС). По приблизительным оценкам от 5 до 18% из более чем 500000 случаев операций эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭТС) проводится ежегодно по причине АНГБК [16]. Эпидемиология заболевания в России изучена мало: на долю АНГБК, по данным различных авторов, приходится от 1,2 до 4,7% всей ортопедической патологии ТБС [6, 7]. Двустороннее поражение встречается, по данным различных авторов, практически в 50–60% случаев [5].

Этиология АНГБК многофакторна, связывается как с генетической предрасположенностью, так и с воздействием определенных факторов риска. Этот патологический процесс в ТБС либо вторичный, обусловленный различными факторами, либо идиопатический, неизвестной этиологии (таблица) [16, 32].

Терапия кортикостероидами рассматривается как наиболее распространенный

фактор риска, на который приходится почти от 10 до 30% случаев АНГБК [46, 45, 30]. Тем не менее, только у 8–10% пациентов, принимающих кортикостероиды, развивается АНГБК [30]. При этом необходимо учитывать дозы и длительность применения препаратов этой группы, а также с особым вниманием относиться к пациентам из группы риска развития АНГБК, которым кортикостероиды назначаются как системная терапия при ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ), рассеянном склерозе (РС) [2].

Этиологические факторы АНГБК

Этиологические факторы АНГБК	Литературные ссылки
Травма	12
Кортикостероиды	46, 45, 30
Употребление алкоголя, курение	29,25
Гемоглобинопатии: серповидно-клеточная анемия, гемоглобин SC, бета-талассемия	29
Нарушение коагуляции: тромбофилия, гипофибринолиз	21, 29
Миелопролиферативные заболевания: лейкемия, болезнь Гоше	35, 38
Химиотерапия, лучевая нагрузка	35, 38
Декомпрессия или кессóнная болезнь	35
Гиперурикемия, подагра	20, 8
Трансплантации	27, 15
ВИЧ инфекция	13
Беременность	24, 43
Наследственные факторы: мутации гена коллагена II типа, мутации алкоголь-метаболизирующих ферментов	33
Идиопатический	16

Чрезмерное потребление алкоголя и курение также были определены в качестве этиологических факторов АНГБК [29]. Различные исследования показали, что курение подавляет остеогенез и способствует разрушению кости [25].

АНГБК связывают с несколькими гемоглобинопатиями, включая серповидно-клеточную анемию, гемоглобин SC, бета-талассемию гемоглобина SS; по литературным данным, распространенность остеонекроза у таких пациентов от 4 до 20% [29].

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), также подвергаются повышенному риску заболевания АНГБК [13], причем до сих пор неясно, является ли первопричиной АНГБК именно ВИЧ или проводимая в соответствии с данным заболеванием химиотерапия.

Рассмотренные выше этиологические причины развития АНГБК (таблица), безусловно, относятся к наиболее изученным, но не представляют собой исчерпывающий список факторов риска. Анализируя рассмотренные факторы возникновения АНГБК, следует отметить, что теория патогенеза АНГБК должна фокусироваться прежде всего на роли ишемии в суставе, которая возникает в результате травмы, какой-либо патологии или фармакотерапии [35, 38] и приводит к нарушению процесса остеогенеза.

Ранняя обратимая стадия асептического некроза, лечение которой возможно безоперационным способом, характеризуется наличием очагов некроза определенной локализации в отсутствие деструкции кости, стадии «импрессионный перелом». Однако диагностика начальной стадии АНГБК клинически чрезвычайно трудна. Боли в суставе непостоянны и имеют различную иррадиацию: в коленный сустав, в пояснично-крестцовый отдел позвоночника. Из-за неясной картины клинико-рентгенологического исследования больным часто ставится неправильный диагноз: миозит, менисцит, артралгия и по этой причине проводится неадекватное лечение [3]. Точная ранняя диагностика АНГБК возможна, как правило, только с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [35, 1].

В настоящее время используется ряд классификационных систем для АНГБК [42]. Использование различных систем часто приводит к путанице и затрудняет сравнение результатов различных методов лечения. Поскольку схема лечения остеонекроза определяется в значительной степени стадией болезни, важно использовать эффективный и надежный способ постановки диагноза и классификации патологии. Две наиболее часто используемые специалистами классификации – Фиката и Арлета и ARCO (Ассоциации исследования обращения кости) – учитывают в стадийности не только степень деструкции сустава, но и расположение некротического очага и объем поражения. На ранних стадиях АНГБК по классификации Фиката и Арлета (стадии 1–3) и ARCO (стадии 0–2) современные подходы к консервативному лечению дают хорошие результаты, уменьшают дискомфорт в суставе и замедляют прогрессирование болезни.

При консервативном лечении АНГБК обычно используют комплексный подход,

включающий: соблюдение оптимального ортопедического режима и лечебной гимнастики; медикаментозную терапию; внутрисуставную инъекционную терапию; коррекцию ходьбы, в том числе с применением многоканальной электромиостимуляции; ударно-волновую терапию; физиотерапию (КВЧ терапия, лазеротерапия, магнитотерапия). Исторически консервативное лечение предусматривает разгрузку сустава, например с использованием трости или палки. Уменьшение нагрузки должно в достаточной степени замедлить прогрессирование АНГБК, чтобы провести комплекс лечебных мероприятий, которые могли бы сохранить головку бедренной кости. Монт и соавт. [37] отмечают, что прогрессирование распада головки ТБС происходит со значительно более высокой скоростью у пациентов с серповидно-клеточной анемией, чем у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) при соблюдении одинакового ортопедического режима. Появление серповидных эритроцитов значительно повышает вязкость крови, что в свою очередь уменьшает скорость кровотока и приводит к закупорке мелких капилляров. Этот факт еще раз подтверждает значимость изменения реологических свойств крови в прогрессировании АНГБК.

Бисфосфонаты

Прогрессирование ранней стадии АНГБК, приводящее к импрессионному перелому субхондральной кости, как известно, связано с повышенной активностью остеокластов в области некроза. Бисфосфонаты подавляют активность остеокластов, стимулируют активность остеобластов и таким образом ингибируют резорбцию костной ткани, а потому в последнее время их активно используют для лечения пациентов с ранними стадиями АНГБК [31, 9, 10].

По мнению ряда авторов, длительное использование бисфосфонатов улучшает минеральную плотность костной ткани в головке ТБС и может предотвратить или хотя бы отсрочить развитие коллапса. По данным Агарвала и сотр. [9] в сроки наблюдения среднем 4 года (от 1 до 8 лет) рентгенографическое прогрессирование АНГБК в большой группе пациентов (395 ТБС), получавших 10 мг алендроната ежедневно в течение 3 лет, было замедлено. Деструктивные процессы с развитием коллапса головки ТБС зафиксированы у 12,6% больных (27 из 215 ТБС) с АНГБК в стадии I, Фикат и Арлет, и у 55,8% пациентов (72 из 129 ТБС) с АНГБК в стадии II, Фикат и Арлет. Среднее время до коллапса ТБС составило 3,5 года для пациентов с I стадией и 2,9 года у пациентов со II стадией АНГБК. Те же авторы в недавней публикации [10] приводят результаты 10-летних исследований, в которых показано, что назначение аледроната пациентам с АНГБК в стадии предколлапса в количестве 70 мг в неделю непрерывно в течение трех лет дает удовлетворительный клинический результат. В указанные сроки на 46 ТБС (87%) из 53-х удалось избежать операции по замене сустава.

Однако не все исследователи отводят столь важную роль бисфосфонатам по отношению к другим фармакологическим объектам в терапии АНГБК. Чэн и сотр. сообщили о своих результатах, полученных в недавнем проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (I уровень доказательности; 65 ТБС, пациенты с АНГБК в стадии IIC и IIIC, классификация Университета Пенсильвании, группы лечения аледронатом и плацебо) [18]. Пациенты в группах получали препарат Фосамакс 70 мг или плацебо 1 раз в неделю в течение 104 недель. Кроме того, все больные получали препараты кальция (500 мг) и витамин D (400 МЕ) в качестве дополнительной фармакотерапии. Авторы сообщили об отсутствии существенной разницы в рентгенографическом и МРТ прогрессировании заболевания в группах (61% против 66%, аледронат и плацебо соответственно), улучшении качества жизни пациентов и проведения операции тотального эндопротезирования ТБС (12,5% против 15,2% соответственно) в сроки наблюдения 2 года. По результатам исследования не удается выявить существенное фармакологическое влияние алендроната на результаты лечения пациентов с АНГБК.

В патенте Миронова и соавт. [4] опубликованы результаты лечения пациентов с ранними стадиями АНГБК (стадии не указаны, начальная диагностика суставов по МРТ). На фоне ортопедической разгрузки пациентам в/в вводили ибандронат – 2–4 мг/2–4 мл один раз в 3 месяца. А также ежедневно перорально назначали курантил – 75–400 мг/сутки, активный метаболит витамина D_3 – 0,5–1 мкг/сутки и оссеино-гидроксиапатитный комплекс – 0,6–3,6 г/сутки. Курс лечения проводили в течение 6-12 месяцев. На клинических примерах авторы указывают, что у пациентов регистрируется полное выздоровление клинически и рентгенологически. Безусловно, комплексное применение вышеуказанных препаратов может привести к улучшению клинического состояния пациентов. Однако если до начала лечения АНГБК диагностировался по МРТ, а после

проведенного консервативного лечения говорится о полном выздоровлении по данным рентгенологических снимков, можно заявлять лишь об отсутствии прогресса деструктивных процессов в ТБС в сроки наблюдений.

Антикоагулянты

Гипофибринолиз и тромбофилия приводят к нарушению венозного тока, тромбоз при этих коагулопатиях отмечается исследователями как патогенный фактор в развитии АНГБК. Системное применение антикоагулянтов может задержать или даже обратить вспять процесс ишемического АНГБК, предотвращая распространение тромбов и образования фибриновых сгустков [22]. Глюк и сотр. [23] в рамках проспективного исследования 25 пациентов (35 ТБС, АНГБК, Фикат и Арлет, стадия I и II) с диагностированной тромбофилией, показали, что в 95% случаях (19 ТБС из 20) у больных с первичным АНГБК и в 20% случаев (3 ТБС из 15) у больных с вторичным АНГБК (на фоне приема кортикостероидов) не было отмечено прогрессирования заболевания в минимальные сроки наблюдения 2 года (в среднем 3 года, диапазон 2–4 лет) при терапии эноксапарином (60 мг/сут в течение 3 месяцев). Таким образом, терапия эноксапарином или другими прямыми антикоагулянтами может предотвратить прогрессирование ранних стадий АНГБК и эффективно отсрочить проведение операции ЭТС у пациентов с нарушением гемостаза.

Гиполипидемические препараты

АНГБК, как было упомянуто выше, является осложнением при системном применении кортикостероидов [46, 45, 30]. В ретроспективном анализе данных по 284 пациентам, получавшим высокие дозы кортикостероидов на фоне терапии статинами, Притчетт отмечает развитие АНГБК только у 3 больных (1%) в средние сроки наблюдения 7,5 лет (5–11 лет) [39]. Такая распространенность развития патологии значительно ниже, чем у пациентов, получавших высокие дозы кортикостероидов без статинов – от 3 до 20% в такие же сроки.

Данные о применении статинов для предотвращения развития АНГБК на фоне применения кортикостероидов весьма ограничены. Аджмал и сотр. [11] проанализировали результаты лечения 2881 пациента после трансплантации почек, принимавших высокие дозы кортикостероидов. В сроки наблюдений в среднем 7,5 лет развитие АНГБК диагностировано у 15 (4,4%) пациентов из 338, которые получали статины на фоне терапии кортикостероидами. В группе пациентов, не получавших статины (2543 пациента), АНГБК развился у 180 человек (7%). Авторы пришли к выводу, что среди пациентов после трансплантации почек терапия статинами дает незначительные преимущества для снижения риска развития АНГБК.

Вазодилататоры

Вазодилататоры – производные простациклина, например илопрост, как известно, улучшают кровоток в периферических сосудах, и до недавнего времени их потенциальная эффективность была определена только в лечении вазоспастических состояний, таких как васкулит, легочная гипертензия, СКВ, болезнь Рейно и серповидно-клеточная анемия.

Опираясь на собственные предварительные данные о том, что илопрост может играть роль в регенерации костной ткани на клеточном уровне, Джагер и сотр. [28] провели проспективное исследование (42 ТБС), чтобы оценить обезболивающий и лечебный потенциал препарата илопрост в лечении отека костного мозга ТБС и АНГБК. Пациентам проводили в/в инфузии препарата в течение 5 дней. Болевой синдром оценивали по шкале ВАШ до лечения, сразу после курса инъекций, через 3 и 6 месяцев. Качество жизни оценивали по опроснику SF-36 до и после лечения. Функциональную подвижность сустава оценивали по шкале Харриса (Harris Hip Score, HHS), МРТ и рентген-снимки для оценки морфологических изменений в суставах фиксировали до лечения, через 3 и 6 месяцев после применения илопроста.

По данным авторов, средний уровень боли по шкале ВАШ снизился с 5,26 (до лечения) до 1,63 (через 6 месяцев), и увеличение баллов по шкале Харриса в течение периода наблюдения оценивалось как хорошее. Кроме того, баллы по опроснику SF-36 увеличились с 353,2 (до лечения) до 560,5 (через 6 месяцев). По МРТ и рентгенографическим данным замедление деструктивных процессов отмечено у 56% пациентов со стадией АНГБК I и II по классификации АРКО, у всех пациентов отмечено исчезновение отека костного мозга через 6 месяцев после курса в/в инфузий илопроста. Однако улучшения не было видно у пациентов на поздних стадиях АНГБК, несмотря на проявление обезболивающего эффекта у некоторых пациентов.

Диш и сотр. [19] также сообщили о значительном снижении болевого синдрома, улучшении функции ТБС и уменьшении отека костного мозга ТБС (по МРТ) у 33 пациентов, из которых у 16 больных

наблюдался только отек костного мозга ТБС, а у 17 больных – отек костного мозга в сочетании с АНГБК после курса внутривенных инъекций препарата илопрост в сроки наблюдений в среднем 2 года. В настоящее время, по-видимому, необходимо проведение дополнительных рандомизированных контролируемых исследований по применению аналогов простациклина и получение новых данных, прежде чем эти препараты могут быть рекомендованы для консервативного лечения ранних стадий АНГБК.

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ЭУВТ)

ЭУВТ для врачей и пациентов сразу ассоциируется со способом дробления камней при мочекаменной болезни. Позже этот метод стали использовать при лечении ложных суставов и дегенеративно-дистрофических заболеваниях костно-мышечной системы. Хотя механизм, с помощью которого ЭУВТ оказывает свое благотворное воздействие при лечении АНГБК в настоящее время неизвестен, считается, что ЭУВТ приводит к стимуляции процессов ангиогенеза и остеогенеза [14]. Людвиг и сотр. [34] в рамках проспективного исследования группы из 21 пациента с АНГБК ($n = 5$ стадия I, $n = 8$ стадия II, $n = 8$ стадия III по классификации ARCO), отметили снижение болевого синдрома (ВАШ) и повышение баллов по шкале Харриса в оценке ТБС в 66,6 % (14 больных) случаев через год после проведенного лечения. Оценка состояния суставов по МРТ показала либо уменьшение размера некротических очагов (6 пациентов) или заживление поражений (4 больных), в то время как область некроза осталась неизменной у оставшихся 4 пациентов. Авторы исследования считают эти результаты значимыми и предлагают применять метод ЭУВТ для лечения АНГБК как альтернативу более инвазивным методам лечения.

В свете вышесказанного интересно представить результаты рандомизированного исследования Вана и сотр. [44], в котором проведена сравнительная оценка эффективности лечения АНГБК в стадии предколлапса в группах ЭУВТ и хирургического лечения. В исследовании участвовали 48 пациентов с АНГБК (57 ТБС), включая 23 пациента (29 ТБС), которым проводилось лечение методом ЭУВТ, и 25 пациентов (28 ТБС), которым проводилось хирургическое лечение. Пациентам в группе хирургического лечения проводилась декомпрессия очага или костная ауто- или аллопластика. Оценка эффективности проведенного лечения проводилась с использованием шкалы ВАШ, шкалы Харриса, по результатам рентгенографии и МРТ. Клинические результаты были оценены как хорошие у 76 % пациентов и как плохие у 24 % пациентов в группе ЭУВТ; 21 % – хорошие и 79 % – плохие в группе хирургического лечения. Операция ЭТС была проведена 3 % и 21 % пациентам в течение года, 10 и 32 % пациентам в течение двух лет, 24 и 64 % пациентам в сроки наблюдения 8–9 лет в группах ЭУВТ и хирургического лечения соответственно. Таким образом, по результатам долгосрочного наблюдения ЭУВТ представляется более эффективным методом, чем декомпрессия головки ТБС и костная пластика для лечения пациентов с ранними стадиями АНГБК.

Сюй и сотр. [26] в проспективном рандомизированном исследовании лечения АНГБК на ранних стадиях предколлапса (98 ТБС) сравнили результаты терапии в группах: лечение ЭУВТ (группа А) и «коктейльной» терапии, включающей сеансы ЭУВТ, гипербарической оксигенации (ГБО) и аледроната (группа Б). В сроки наблюдений 2 года отмечено улучшение клинического состояния пациентов в обеих группах: 74 % улучшение, 16 % без изменения, а 10 % ухудшение в группе А; 79,2 % улучшение, 10,4 % без изменения, а 10,4 % ухудшение в группе В. Операция ЭТС была проведена за этот период 10 % пациентов группы А и 10,4 % пациентов группы В. Данные снимков МРТ показали значительное снижение отека костного мозга и тенденцию к уменьшению размера поражений в обеих группах, однако никаких различий не было отмечено между двумя группами. Из приведенных результатов можно сделать вывод, что «коктейльная терапия», то есть комплексная методика – ЭУВТ + ГБО + аледронат – эффективна для лечения ранних стадий АНГБК, но результаты лечения сопоставимы с терапией ЭУВТ.

Импульсная электромагнитная терапия

Импульсная электромагнитная терапия (ИЭТ), как полагают, благоприятно влияет на раннюю стадию АНГБК через стимуляцию остеогенеза и ангиогенеза, подобно ЭУВТ. Массари и сотр. [36] в их ретроспективном анализе результатов лечения пациентов с АНГБК (76 ТБС, стадии I-III по Фикат) с применением ИЭТ показали, что проведение ежедневных сеансов, длительное время (8 часов в день в течение в среднем 6 месяцев), приводит к снижению болевого синдрома и позволяет отсрочить операцию ЭТС. Эффект лечения проявляется достаточно медленно, 35 (53 %) пациентов отмечают снижение болевого синдрома через 60 дней от начала терапии. В сроки

наблюдения 2 года проведение длительных сеансов ИЭТ позволило отсрочить проведение операции ЭТС у 50 (94 %) из 53 пациентов с АНГБК в стадии Фикат I–II. Проведение такого лечения у пациентов со стадией АНГБК Фикат III не привело к торможению деструктивных процессов.

Гипербарическая оксигенация (ГБО)

Принцип действия ГБО основан на значительном возрастании кислородной емкости крови за счет увеличения количества растворенного в крови кислорода; увеличение внеклеточной концентрации кислорода, уменьшение внутриклеточной ишемии приводит к ликвидации регионарной гипоксии и, как следствие, улучшению регенеративных процессов при АНГБК.

Рейс и сотр. [41] сообщили об улучшении состояния ТБС по МРТ у 81 % пациентов со стадией АНГБК I по Стейнбергу при проведении сеансов ГБО ежедневно в течение 100 дней. Кампореси и сотр. [17] также сообщили об уменьшении боли и увеличении объема движений в ТБС, улучшении состояния сустава по МРТ у пациентов с АНГБК в стадии II по Фикат после проведения сеансов ГБО и гипербарической оксигенации воздухом. Значительное снижение болевого синдрома пациенты отмечали после 20-й процедуры; улучшение подвижности ТБС – между 20-й и 30-й процедурами. Общий курс лечения составил 30 процедур в течение 6 недель; в сроки наблюдения 7 лет ни одному из пациентов из группы ГБО не была проведена операция ЭТС.

Заключение

Импрессионный перелом субхондральной кости с формированием зоны коллапса и последующий коллапс субхондральной кости с нарушением формы суставной поверхности являются поворотным моментом в лечении АНГБК. Период времени от постановки диагноза до распада головки ТБС, как правило, определяется стадией, на которой пациенту выставлен диагноз АНГБК. На стадии предколлапса некротические поражения ТБС могут быть обратимыми. К сожалению, МРТ диагностика на данный момент времени не является рутинным методом, а потому диагноз АНГБК не всегда выставляется пациентам при спутанной клинической картине и отсутствии рентгенологических изменений в ТБС, а потому проведение операции ЭТС является основной рекомендацией травматологов-ортопедов.

При разработке плана лечения АНГБК необходимо рассмотреть такие индивидуальные для каждого пациента факторы, как общее состояние здоровья, возраст, ожидаемую длительность жизни, сопутствующие болезни и уровень активности. Полное эндопротезирование сустава и другие хирургические процедуры, вероятно, не подходят для пациентов с тяжелой хронической патологией. Кроме того, молодых или активных пациентов, морально не готовых к операции ЭТС и с остеонекрозом в стадии предколлапса, также следует рассматривать в качестве кандидатов на консервативное лечение, которое отсрочит проведение хирургического лечения.

Результаты исследований, приведенные в данной статье, показывают, что некоторые консервативные методы лечения АНГБК могут уменьшить симптомы патологии и замедлить прогрессирование болезни. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность различных консервативных методов лечения АНГБК. Понимание молекулярных механизмов развития патологии позволит создать новые комплексные методики безоперационного лечения, эффективные и безопасные для пациентов, с применением препаратов и методов разнонаправленного действия, влияющих на определенные звенья патологического процесса развития АНГБК.

Список литературы

1. Брюханов А.В., Васильев А.Ю. МРТ-диагностика остеонекроза // Мед. Визуализация. – 2009. – № 4. – С. 13–19.

2. Гончарова З.А., Мегерян В.А. Асептический некроз головки бедренной кости у больных рассеянным склерозом – редкое осложнение терапии глюкокортикостероидами // Практич. медицина. – 2014. – Т. 78. – № 2. – С. 129–132.

3. Макушин В.Д., Сафонов В.А., Данилова И.М., Митина Ю.Л. К вопросу о ранней диагностике асептического некроза головки бедра у взрослых // Гений ортопедии. – 2003. – № 1. – С. 125–129.

4. Миронов С.П., Родионова С.С., Шумский А.А. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости // Патент РФ № 2392942. – Опубликовано: 27.06.2010. – Бюл. № 18.

5. Прохоров В.П. Идиопатический асептический некроз головки бедра у взрослых // Казан. мед. жур. – 1981. – Т. 62. – № 6. – С. 48–52.

6. Ревенко Т.А., Астахова Е.И., Новикова В.Г. Артроз и некроз тазобедренного сустава у взрослых // Ортопедия, травматология. – Киев. – 1978. – Вып.8. – С. 12–17.

7. Самучков М.Л., Смирнова И.Л. Дегенеративно-дистрофические заболевания тазобедренного сустава (этиология, патогенез, лечение). – М., 1989. – Ч. 1. – С. 1–65.

8. Abraham R., Malkani A.L. The etiology and pathogenesis of osteonecrosis // Semin. Arthropl. – 2004. – Vol. 15. – № 3. – P. 132–139.

9. Agarwala S., Shah S., Joshi V.R. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. // J. Bone Joint Surg. Br. – 2009. – Vol. 91. – № 8 – P. 1013–1018.

10. Agarwala S., Shah S.B. Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years. // J. Arthroplasty. – 2011. – Vol. 26. – № 7. – P. 1128–1134.

11. Ajmal M., Matas A.J., Kuskowski M., et al. Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? // Orthop. Clin. North. Am. – 2009. – Vol. 40. – № 2. – P. 235–239.

12. Aldridge J.M., Urbaniak J.R. Avascular necrosis of the femoral head: etiology, pathophysiology, classification, and current treatment guidelines // Am. J. Orthop. 2004. – Vol. 33. – № 7. – P. 327–332.

13. Allison G.T., Bostrom M.P., Glesby M.J. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management // AIDS. – 2003. – Vol. 17. – № 11–19.

14. Alves E.M., Angrisani A.T., Santiago M.B. The use of extracorporeal shock waves in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review // Clin Rheumatol. – 2009. – Vol. 28. – № 11. – P. 1247–1251.

15. Asano T., Takahashi K.A., Fujioka M., et al. Relationship between postrenal transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to the coagulation and fibrinolytic systems in Japanese subjects // Transplantation. – 2004. – Vol. 77. – № 2. – P. 220–225.

16. Babis G.C., Sakellariou V., Parvizi J. et al. Osteonecrosis of the Femoral Head // Orthopedics. – 2011. – Vol. 34. – № 1. – P. 39–47.

17. Camporesi E.M., Vezzani G., Bosco G., et al. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis // J. Arthroplasty. – 2010. – Vol. 25. – № 6. – P. 118–123.

18. Chen C.H., Chang J.K., Lai K.A., et al. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Arthritis Rheum. – 2012. – Vol. 64. – № 5. – P. 1572–1578.

19. Disch A.C., Matziolis G., Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost // J. Bone Joint Surg. Br. – 2005. – Vol. 87. – № 4. – P. 560–564.

20. Glasnović M. Gout as a systemic disease: systemic manifestations and comorbidities of hyperuricaemia // Reumatizam. – 2012. – Vol. 59. – № 2. – P. 119-132.

21. Glueck C.J., Freiberg R.A., Fontaine R.N. et al. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2001. – Vol. 386. – P. 19–33.

22. Glueck C.J., Freiberg R.A., Wang P. Role of thrombosis in osteonecrosis // Curr. Hematol. Rep. – 2003. – Vol. 2. – № 5. – P. 417–422.

23. Glueck C.J., Freiberg R.A., Sieve L. et al. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2005. – Vol. 435. – P. 164–170.

24. Gribble R.K., Berres E.L. Idiopathic osteonecrosis of the hip during pregnancy: outcome in a subsequent gestation // Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 98. – № 5. – Pt. 2. – P. 911–913.

25. Gullihorn L., Karpman R., Lippiello L. Differential effects of nicotine and smoke condensate on bone cell metabolic activity // J. Orthop. Trauma. – 2005. – Vol. 19. – № 1. – P. 17–22.

26. Hsu S.L., Wang C.J., Lee M.S. et al. Cocktail therapy for femoral head necrosis of the hip // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2010. – Vol. 130. – № 1. – P. 23–29.

27. Inoue S., Horii M., Asano T. et al. Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation // J. Orthop. Sci. – 2003. – Vol. 8. – № 6. – P. 751–756.

28. Jager M., Tillmann F.P., Thornhill T.S., et al. Rationale for prostaglandin I2 in bone marrow oedema–from theory to application // Arthritis Res. Ther. – 2008. – Vol. 10. – № 5. – R120.

29. Jones L.C., Hungerford D.S. Osteonecrosis: etiology, diagnosis and treatment // Curr. Opin. Rheumatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 443–499.

30. Koo K.H., Kim R., Kim Y.S. et al. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment // Clin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 21. – № 4. – P. 299–303.

31. Lai K.A., Shen W.J., Yang C.Y. et al. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study // J. Bone Joint Surg. Am. – 2005. – Vol. 87. – № 10. – P. 2155–2159.

32. Lieberman J.R., Berry D.J., Mont M. A. et al. // Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century // Instr. Course Lect. – 2003. – Vol. 52. – P. 337–355.

33. Liu Y.F., Chen W.M., Lin Y.F. et al. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head // N. Eng. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – № 22. – P. 2294–2301.

34. Ludwig J., Lauber S., Lauber HJ, et al. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2001. – Vol. 387. – P. 119–126.

35. Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S. E. et al. Osteonecrosis of the femoral head: Etiology, imaging and treatment // Eur. J. Radiol. – 2007. – Vol. 63. – № 1. – P. 16–28.

36. Massari L., Fini M., Cadossi R. et al. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head // J. Bone Joint Surg. Am. – 2006. – Vol. 88 – Suppl. 3. – P. 56–60.

37. Mont M.A., Zywiel M.G., Marker D.R. et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review // J. Bone Joint Surg. Am. – 2010. – Vol. 92. – № 12. – P. 2165–2170.

38. Parsons S.J., Steele N. Osteonecrosis of the femoral head: Part 1 – Aetiology, pathogenesis, investigation, classification // Cur. Orthop. – 2007. – Vol. 21. – № 6. – P. 457–463.

39. Pritchett J.W. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2001. – Vol. 386. – P. 173-178.

40. Rajpura A., Wright A.C., Board T.N. Medical management of osteonecrosis of the hip: a review // Hip Int. – 2011. – Vol. 21. – № 4. – P. 385–392.

41. Reis N.D., Schwartz O., Militianu D. et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head // J. Bone Joint Surg. Br. – 2003. – Vol. 85. – № 3. – P. 371–375.

42. Steinberg M.E., Steinberg D.R. Classification systems for osteonecrosis: an overview // Orthop. Clin. N. Am. -2004. – Vol. 35. – № 3. – P. 273–283.

43. Ugwonali O.F., Sarkissian H., Nercessian O.A. Bilateral osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy: four new cases and a review of the literature // Orthopedics. 2008. – Vol. 31. – № 2. – P. 183.

44. Wang C.J., Huang C.C., Wang J.W. et al. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy and core decompression in osteonecrosis of the femoral head with eight- to nine-year follow-up // Biomed. J. – 2012. – Vol. 35. – № 6. – P. 481–485.

45. Wolverton S.E. Can short courses of systemic corticosteroids truly cause osteonecrosis? // Dermatol. Ther. – 2009. – Vol. 22. – № 5. – P. 458–464.

46. Zhao F.C., Li Z.R., Guo K.J. Clinical analysis of osteonecrosis of the femoral head induced by steroids // Orthop. Surg. – 2012. – Vol. 4. – № 1. – P. 28–34.

References

1. Bryukhanov A.V., Vasilev A.Yu. MRT-diagnostika osteonekroza // Zh. Med. Vizualizatsia. 2009. no. 4. pp. 13–19.

2. Goncharova Z.A., Megeryan V.A. Asepticheskiy nekroz golovki bedrenoy kosti u bolnikh rasseyannym sklerozom redkoe oslozhnenie terapii glukokortikosteroidami // Prakticheskaya meditsina. 2014. T. 78. no. 2. pp. 129–132.

3. Makushin V.D., Safonov V.A., Danilova I.M. i dr. K voprosu o ranney diagnostike asepticheskogo nekroza golovki bedra u vzroslykh // Zh. Geniy ortopedii. 2003. no. 1. pp. 125–129.

4. Mironov S.P., Rodionov S.S., Shumskiy A.A. Sposob lechenia asepticheskogo nekroza golovki bedrennoy kosti // Patent RF no. 2392942. Opublikovano: 27.06.2010. Byul. no. 18.

5. Prokhorov V.P. Idiopaticheskiy asepticheskiy nekroz golovki bedrennoy kosti u vzroslykh // Kazan. Med. Zhur. 1981. T. 62. no. 6. pp. 48–52.

6. Revenko T.A., Astakhova E.I., Novikova V.G. Artroz I nekroz tazobedrennogo sustava u vzroslyh // Ortopedia, travmatologia. Kiev. 1978. Vyp. 8. pp. 12–17.

7. Samuchkov M.L., Smirnova I.L. Degenerativno-distroficheskie zabolevania tazobedrennogo sustava (etiologia, patogenez, lechenie). M. 1989. Ch. 1. pp. 1–65.

8. Abraham R., Malkani A.L. The etiology and pathogenesis of osteonecrosis // Semin. Arthropl. 2004. Vol. 15. no. 3. pp. 132–139.

9. Agarwala S., Shah S., Joshi V.R. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. // J. Bone Joint Surg. Br. 2009. Vol. 91. no. 8 pp. 1013–1018.

10. Agarwala S., Shah S.B. Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years. // J. Arthroplasty. 2011. Vol. 26. no. 7. pp. 1128–1134.

11. Ajmal M, Matas AJ, Kuskowski M, et al. Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? // Orthop. Clin. North. Am. 2009. Vol. 40. no. 2. pp. 235–239.

12. Aldridge J.M., Urbaniak J.R. Avascular necrosis of the femoral head: etiology, pathophysiology, classification, and current treatment guidelines // Am. J. Orthop. 2004. Vol. 33. no. 7. pp. 327–332.

13. Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management // AIDS. 2003. Vol. 17. no. 11–19.

14. Alves E.M., Angrisani A.T., Santiago M.B. The use of extracorporeal shock waves in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review // Clin Rheumatol. 2009. Vol. 28. no. 11. pp. 1247–1251.

15. Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, et al. Relationship between postrenal transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to the coagulation and fibrinolytic systems in Japanese subjects // Transplantation. 2004. Vol. 77. no. 2. pp. 220–225.

16. Babis G. C., Sakellariou V., Parvizi J. et al. Osteonecrosis of the Femoral Head // Orthopedics. 2011. Vol. 34. no. 1. pp. 39–47.

17. Camporesi E.M., Vezzani G., Bosco G., et al. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis // J. Arthroplasty. 2010. Vol. 25. no. 6. pp. 118–123.

18. Chen C.H., Chang J.K., Lai K.A., et al. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. no. 5. pp. 1572–1578.

19. Disch A.C., Matziolis G., Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost // J. Bone Joint Surg. Br. 2005. Vol. 87. no. 4. pp. 560–564.

20. Glasnović M. Gout as a systemic disease: systemic manifestations and comorbidities of hyperuricaemia // Reumatizam. 2012. Vol. 59. no. 2. pp. 119–132.

21. Glueck C.J., Freiberg R.A., Fontaine R.N. et al. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2001. Vol. 386. pp. 19–33.

22. Glueck C.J., Freiberg R.A., Wang P. Role of thrombosis in osteonecrosis // Curr. Hematol. Rep. 2003. Vol. 2. no. 5. pp. 417–422.

23. Glueck C.J., Freiberg R.A., Sieve L. et al. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip // Clin. Orthop. Relat. Res. 2005. Vol. 435. pp. 164–170.

24. Gribble R.K., Berres E.L. Idiopathic osteonecrosis of the hip during pregnancy: outcome in a subsequent gestation // Obstet Gynecol. 2001. Vol. 98.- no. 5. Pt. 2. pp. 911–913.

25. Gullihorn L., Karpman R., Lippiello L. Differential effects of nicotine and smoke condensate on bone cell metabolic activity // J. Orthop. Trauma. 2005. Vol. 19. no. 1. pp. 17–22.

26. Hsu S.L., Wang C.J., Lee M.S. et al. Cocktail therapy for femoral head necrosis of the hip // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2010. Vol. 130. no. 1. pp. 23–29.

27. Inoue S., Horii M., Asano T. et al. Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation // J. Orthop. Sci. 2003. Vol. 8. no. 6. pp. 751–756.

28. Jager M., Tillmann F.P., Thornhill T.S., et al. Rationale for prostaglandin I_2 in bone marrow oedema–from theory to application // Arthritis Res. Ther. 2008. Vol. 10. no. 5. pp. 120.

29. Jones L.C., Hungerford D.S. Osteonecrosis: etiology, diagnosis and treatment // Curr. Opin. Rheumatol. 2004. Vol. 16. pp. 443–499.

30. Koo K.H., Kim R., Kim Y.S. et al. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment // Clin. Rheumatol. 2002. Vol. 21. no. 4. pp. 299–303.

31. Lai K.A., Shen W.J., Yang C.Y. et al. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study // J. Bone Joint Surg. Am. 2005. Vol. 87. no. 10. pp. 2155–2159.

32. Lieberman J. R., Berry D. J., Mont M. A. et al. // Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century // Instr. Course Lect. 2003. Vol. 52. pp. 337–355.

33. Liu Y.F., Chen W.M., Lin Y.F. et al. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head // N. Eng. J. Med. 2005. Vol. 352. no. 22. pp. 2294–2301.

34. Ludwig J, Lauber S, Lauber HJ, et al. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults // Clin. Orthop. Relat. Res. 2001. Vol. 387. pp. 119–126.

35. Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S. E. et al. Osteonecrosis of the femoral head: Etiology, imaging and treatment // Eur. J. Radiol. 2007. Vol. 63. no. 1. pp. 16–28.

36. Massari L., Fini M., Cadossi R. et al. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head // J. Bone Joint Surg. Am. 2006. Vol. 88 Suppl. 3. pp. 56–60.

37. Mont M.A., Zywiel M.G., Marker D.R. et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review // J. Bone Joint Surg. Am. 2010. Vol. 92. no. 12. pp. 2165–2170.

38. Parsons S.J., Steele N. Osteonecrosis of the femoral head: Part 1 – Aetiology, pathogenesis, investigation, classification // Cur. Orthop. 2007. Vol. 21. no. 6. pp. 457–463.

39. Pritchett J.W. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids // Clin. Orthop. Relat. Res. 2001. Vol. 386. pp. 173–178.

40. Rajpura A., Wright A.C., Board T.N. Medical management of osteonecrosis of the hip: a review // Hip Int. 2011. Vol. 21. no. 4. pp. 385–392.

41. Reis N.D., Schwartz O., Militianu D. et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head // J. Bone Joint Surg. Br. 2003. Vol. 85. no. 3. pp. 371–375.

42. Steinberg M.E., Steinberg D.R. Classification systems for osteonecrosis: an overview // Orthop. Clin. N. Am. 2004. Vol. 35. no. 3. pp. 273–283.

43. Ugwonali O.F., Sarkissian H., Nercessian O.A. Bilateral osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy: four new cases and a review of the literature // Orthopedics. 2008. Vol. 31. no. 2. pp. 183.

44. Wang C.J., Huang C.C., Wang J.W. et al. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy and core decompression in osteonecrosis of the femoral head with eight- to nine-year follow-up // Biomed. J. 2012. Vol. 35. no. 6. pp. 481–485.

45. Wolverton S.E. Can short courses of systemic corticosteroids truly cause osteonecrosis? // Dermatol. Ther. 2009. Vol. 22. no. 5. pp. 458–464.

46. Zhao F.C., Li Z.R., Guo K.J. Clinical analysis of osteonecrosis of the femoral head induced by steroids // Orthop. Surg. 2012. Vol. 4. no. 1. pp. 28–34.

Рецензенты:

Морозов В.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией инвазивных медицинских технологий отдела Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск;

Толстикова Т.Г., д.б.н., профессор, зав. лабораторией фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН; профессор медицинского факультета Новосибирского государственного университета, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 08.09.2014.

(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.

Примеры, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (**http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&**). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESSID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) –организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry,* 2008, no. 11, pp. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

http://www.easybib.com/

http://www.bibme.org/

http://www.sourceaid.com/

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

П р и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011).

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация –перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;

2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний –авторов и источник.

3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.

4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.

5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

Оплата издательских расходов составляет:

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.