ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 1 2015
Часть 8

Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
(двухлетний)
РИНЦ – 0,439

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 23.06.2015

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. 30,75.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2015/1
Подписной индекс
33297

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

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

Педагогические науки

к.п.н. Арутюнян Т.Г. (Красноярск)
д.п.н., профессор Голубева Г.Н. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Завьялов А.И. (Красноярск)
д.филос.н., профессор Замогильный С.И. (Энгельс)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (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» 2015

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 1 2015
Part 8
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

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОГЛОЩЕНИЯ КИСЛОРОДА И ВЫДЕЛЕНИЯ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРЕБЫВАНИИ КРОЛИКОВ И КРЫС В ЗАМКНУТОМ ПРОСТРАНСТВЕ ПРИ ДЫХАНИИ ВОЗДУХОМ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СМЕСЬЮ С АРГОНОМ
Ананьев В.Н. *1529*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДПК У БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
Блашенцева С.А., Супильников А.А., Ильина Е.А. *1534*

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ, ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
Важенин А.В., Шаназаров Н.А., Шунько Е.Л. *1539*

ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Подрезенко Е.С., Антюфриева Д.А., Никифорова А.А. *1544*

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПЕРИТУМОРАЛЬНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ – ТИМОЗИН-А1
Владимирова Л.Ю., Захарова Н.П., Подзорова Н.А. *1548*

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ
Воронова Е.А., Винник Ю.С., Пахомова Р.А. *1554*

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И СООТВЕТСТВУЮЩИХ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А., Рагожина С.Е., Каменских Н.А. *1558*

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН, УМЕРШИХ ОТ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА
Горбунов Н.С., Самотесов П.А., Горбунов Д.Н., Залевский А.А., Русских А.Н., Дробот Д.Б., Архипкин С.В., Кротова С.В. *1562*

ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ СЕМЕЙНО-ОРИЕНТИРОВАННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА
Грицань И.И., Павлов Ю.И., Холопов А.А., Анфимова И.А. *1566*

ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ КЛЕТОК МИКРООКРУЖЕНИЯ ТИМУСА У ПОТОМСТВА САМОК С ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ
Драндрова Е.Г. *1571*

ОСОБЕННОСТИ РЕСТРУКТУРИЗАЦИИ ХРОМАТИНА И АКТИВАЦИИ ЯДЕР НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ В ПРОЦЕССЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НР-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ
Евглевский А.А., Нестерова И.В., Фомичева Е.В. *1576*

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПОДРОСТКОВ 12–16 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ ТВЕРИ
Жуков С.В., Дербенев Д.П., Королюк Е.Г., Рыбакова М.В., Петров В.П., Беляева Е.В., Иванова Н.И., Шарый Н.В. *1581*

РАЗРАБОТКА СЕСТРИНСКОЙ ПОЛИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ ПРОБЛЕМ ПАЦИЕНТА
Журавлев Ю.И., Пальчук Е.В. *1586*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА SP-D ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
Калматов Р.К., Жолдошев С.Т., Каримова Н.А. *1591*

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ТЕМПЕРАТУРЫ КОЖИ НАД ТРЕПАНАЦИОННЫМ ОТВЕРСТИЕМ ДО И ПОСЛЕ ЕГО ЗАКРЫТИЯ ИМПЛАНТОМ
Касаткин А.А., Исрафилов Р.Р. *1596*

ВЗАИМОСВЯЗЬ АРГИРОФИЛЬНЫХ БЕЛКОВ ЯДРЫШКООБРАЗУЮЩИХ РАЙОНОВ В MIB-1 ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТКАХ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО
Кобяков Д.С., Авдалян А.М., Лазарев А.Ф., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. *1600*

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У КРЫС С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ В ЛЕГКОЕ КЛЕТКАМИ САРКОМЫ С-45
Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К., Каплиева И.В., Сергостьянц Г.З., Айрапетова Т.Г., Погорелова Ю.А. *1605*

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЧЕЛЮСТЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ПРИЕМА ДЕЗОМОРФИНА
Лебедянцев В.В., Шевлюк Н.Н., Кочкина Н.Н., Лебедянцева Т.В. *1611*

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В ГОРОДЕ МОСКВЕ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНЫХ И ВОЗРАСТНЫХ РАЗЛИЧИЙ
Ленкин С.Г. *1615*

ОЦЕНКА ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В СТОМАТОЛОГИИ
Мамедова Н.М. *1621*

ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ГЕЛЬМИНТНО-ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЙ
Манафова Н.К. *1625*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ
Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Назаралиева Н.А. *1629*

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ И НЕКОЛЛАГЕНОВЫХ БЕЛКОВ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В ПРОЦЕССЕ ОСТЕОРЕПАРАЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА «ВИНФАР»
Миханов В.А., Полякова В.С., Мхитарян Е.Е., Мещеряков К.Н., Бакаева Н.Р., Шурыгина Е.И. *1634*

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ
Мотин Ю.Г., Лапий Г.А., Лепилов А.В., Бгатова Н.П., Жариков А.Ю., Мотина Н.В., Непомнящих Л.М. *1639*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
Назаров А.М. *1645*

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАРОНА В КОМПЛЕКСЕ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III-IV СТАДИЙ
Неродо Г.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Арджа А.Ю. *1649*

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
Осипова О.А., Никитина В.В., Шеховцова Л.В., Нагибина А.И., Власенко М.А. *1655*

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ГОРОДА ОРЕНБУРГА
Павленко Т.Н., Головко О.В., Димова С.Г. *1659*

ЦИТОКИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК МАРКЕРЫ ОНКОГЕНЕЗА
И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС WISTAR
*Повещенко А.Ф., Казаков О.В., Орлов Н.Б., Повещенко О.В., Ким И.И.,
Бондаренко Н.А., Миллер Т.В., Соловьева И.Г., Стрункин Д.Н., Кабаков А.В.,
Райтер Т.В., Лыков А.П., Рогачев В.А., Богачев С.С., Коненков В.И.* *1664*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНДЕКСА W.L. REES – H.J. EYSENCK В ОЦЕНКЕ
ФИЗИЧЕСКОГО СТАТУСА МУЖЧИН ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА
Романенко А.А. *1671*

АКТУАЛЬНОСТЬ ОЦЕНКИ ПИЩЕВОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ
РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Левчук Л.В., Красилова А.В., Крылова Л.В. *1676*

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ СО СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ
НЕПРОХОДИМОСТЬЮ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ
Смоленцев М.М., Разин М.П. *1680*

ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕНТИНА ЗУБОВ
Суфиярова Р.М., Герасимова Л.П. *1685*

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ СРЕДЫ
НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА:
МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Усова С.В., Родионова Т.И. *1689*

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭСТРАДИОЛА С ДРОСПЕРИНОНОМ
У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ
Хафизьянова Р.Х., Мерзахмедова М.К., Бурыкин И.М. *1694*

К ВОПРОСУ ОБ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОМ УКРЕПЛЕНИИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СИНТЕТИЧЕСКИМИ МАТЕРИАЛАМИ,
ОБЛАДАЮЩИМИ РАЗНЫМИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ
Чистяков Д.Б., Мовчан К.Н., Ященко А.С. *1700*

СИНДРОМ РЕЙНО: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ
*Шилова Л.Н., Чернов А.С., Трубенко Ю.А., Красильников А.Н.,
Некрасова С.П., Левкина М.В.* *1712*

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ
Шульгинова А.А., Конопля А.И., Ласков В.Б., Воронина Е.Ю., Гаврилюк Е.В. *1717*

Научные обзоры

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ МАСКИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА
Лямина Н.П., Наливаева А.В., Котельникова Е.В. *1722*

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ТРИГЕМИНАЛЬНАЯ АРТЕРИЯ
Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Домбровский В.И., Суханова О.П., Блинов И.М., Чистолинова Л.И. *1730*

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ОНКОЛОГИИ
Шаназаров Н.А., Булекбаева Ш.А., Лисовская Н.Ю., Кусаинова К.К., Лисовский Е.В. *1735*

МИОСАТЕЛЛИТЫ КАК ИСТОЧНИК РЕГЕНЕРАЦИИ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ
Шурыгин М.Г., Болбат А.В., Шурыгина И.А. *1741*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ *1747*

CONTENTS

Medical sciences

DYNAMICS OF CHANGES OXYGEN UPTAKE AND CARBON DIOXIDE EMISSIONS FOR LONGER STAYS RABBITS AND RATS IN AN ENCLOSED SPACE WITH BREATHING AIR AND BREATHING MIXTURES WITH ARGON
Ananev V.N. *1529*

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF DIAGNOSTICS OF ULCER DISEASE OF STOMACH AND DUODENUM IN SURGICAL PATIENTS
Blashentseva S.A., Supilnikov A.A., Ilina E.A. *1534*

COMPARISON ANALYSIS OF THE PECULIARITIES OF DEVELOPING A SECOND TUMOR AFTER CHEMOTHERAPY, RADIOTHERAPY AND CHEMORADIOTHERAPY
Vazhenin A.V., Shanazarov N.A., Shunko E.L. *1539*

A POSSIBILITY OF RISK'S ESTIMATION PROGRESSIVE COURSE'S OF ATEROSCLEROSIS OBLITERANS OF LOWER EXTREMITIES VESSELS
Vinnik Y.S., Dunaevskaya S.S., Podrezenko E.S., Antyufrieva D.A., Nikiforova A.A. *1544*

CLINICAL AND RADIOLOGICAL RESULTS OF TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS WITH PERITUMORAL APPLICATION OF RECOMBINANT TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA-THYMOSIN-ALPHA1
Vladimirova L.Y., Zakharova N.P., Podzorova N.A. *1548*

SURGICAL TACTICS IN BENIGN MECHANICAL JAUNDICE DEPENDING ON ITS SPETENI GRAVITY
Voronova E.A., Vinnik Y.S., Pakhomova R.A. *1554*

THE LEVELS OF SEX STEROID HORMONES AND THE CORRESPONDING SPECIFIC ANTIBODIES IN THE SERUM OF HEALTHY WOMEN AND BREAST CANCER PATIENTS
Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E., Kamenskikh N.A. *1558*

ANATOMICAL FEATURES OF THE WOMEN DIED OF THE PATHOLOGY OF HEART
Gorbunov N.S., Samotesov P.A., Gorbunov D.N., Zalevskiy A.A., Russkikh A.N., Drobot D.B., Arkhipkin S.V., Krotova S.V. *1562*

ORGANIZATIONAL TECHNOLOGY OF THE FAMILY-FOCUSED REHABILITATION OF CHILDREN WITH CONGENITAL LOCOMOTOR DISEASES
Gritsan I.I., Pavlov Y.I., Kholopov A.A., Anfimova I.A. *1566*

IMMUNOPHENOTYPING OF THYMIC MICROENVIRONMENTS AT THE POSTERITY OF FEMALE RATS WITH SECONDARY IMMUNODEFICIENCY
Drandrova E.G. *1571*

FEATURES OF RESTRUCTURING OF HROMATIN AND ACTIVATION OF KERNELS OF NEYTROPHYLNY GRANULOCYTES IN THE COURSE OF SURGICAL TREATMENT OF HP-ASSOCIATED OF GASTRITIS, ASSOCIATED WITH ULCER OF THE DUODENUM
Evglevskiy A.A., Nesterova I.V., Fomicheva E.V. *1576*

MEDICO-SOCIAL PORTRAIT OF TEENAGERS OF 12-16 YEARS LIVING IN TVER
Zhukov S.V., Derbenev D.P., Korolyuk E.G., Rybakova M.V., Petrov V.P., Belyaeva E.V., Ivanova N.I., Sharyy N.V. *1581*

THE DEVELOPMENT OF NURSING POLYPARAMETRIC TECHNOLOGY OF ESTIMATION OF PATIENT'S PROBLEMS
Zhuravlev Y.I., Palchuck E.V. *1586*

PATHOGENETIC ROLE OF SURFACTANT PROTEIN SP-D AT DISEASES LUNGS AND AIRWAYS
Kalmatov R.K., Zholdoshev S.T., Karimova N.A. *1591*

DYNAMICS OF TEMPERATURE CHANGE OF THE SKIN OVER CRANIAL WINDOW BEFORE AND AFTER THE CLOSED IMPLANT
Kasatkin A.A., Israfilov R.R. *1596*

RELATION OF ARGYROPHILIC NUCLEOLAR ORGANIZER REGION ASSOCIATED PROTEINS IN MIB-1 POSITIVE CELLS TO CLINICAL MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND SURVIVAL IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER
Kobyakov D.S., Avdalyan A.M., Lazarev A.F., Lushnikova E.L., Nepomnyaschikh L.M. *1600*

STATE OF HORMONAL HOMEOSTASIS SYSTEM IN RATS WITH S45 SARCOMA CELLS TRANSPLANTED TO LUNGS
Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Kaplieva I.V., Sergostyants G.Z., Ayrapetova T.G., Pogorelova Y.A. *1605*

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS WITH LESIONS OF THE JAWS DUE TO RECEIVING DESOMORPHINE
Lebedyantsev V.V., Shevlyuk N.N., Kochkina N.N., Lebedyantseva T.V. *1611*

THE INCIDENCE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN MOSCOW IN GENDER AND AGE DIFFERENCES
Lenkin S.G. *1615*

EVALUATION ETIOLOGICAL STRUCTURE OF INFECTIOUS COMPLICATIONS PURULENT SEPTIC IN DENTISTRY
Mamedova N.M. *1621*

LABORATORY COURSE PREGNANCY AGAINST HELMINTHS DISTRIBUTED-PROTOZOAL INFESTATIONS
Manafova N.K. *1625*

COMPARATIVE ASSESSMENT OF VARIOUS MODIFICATIONS PREOPERATIVE POLYCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER
Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Frantsiyants E.M., Ushakova N.D., Nazaralieva N.A. *1629*

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF TRENDS IN THE COLLAGEN AND NON-COLLAGEN PROTEINS EXTRACELLULAR MATRIX IN THE PROCESS OF USING THE DRUG OSTEOREPARATION «VINFAR»
Mikhanov V.A., Polyakova V.S., Mkhitaryan E.E., Mescheryakov K.N., Bakaeva N.R., Shurygina E.I. *1634*

MORPHOLOGICAL STUDY OF RAT KIDNEY DURING EXPERIMENTAL OXALATE NEPHROLITIASIS
Motin Y.G., Lapiy G.A., Lepilov A.V., Bgatova N.P., Zharikov A.Y., Motina N.V., Nepomnyaschikh L.M. *1639*

THE EFFECTIVENESS OF REPERFUSION IN PATIENTS
WITH MYOCARDIAL INFARCTION
Nazarov A.M. *1645*

APPLICATION OF INGARON IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY
IN PATIENTS WITH STAGE III-IV OVARIAN CANCER
Nerodo G.A., Novikova I.A., Zlatnik E.Y., Ardzha A.Y. *1649*

NEUROHUMORAL MODULATORS IN THE TREATMENT
OF PATIENTS WITH CHRONIC-TION HEART FAILURE
Osipova O.A., Nikitina V.V., Shekhovtsova L.V., Nagibina A.I., Vlasenko M.A. *1655*

CURRENT STATE OF THE CHILDREN AND ADOLESCENT ACUTE
POISONING PROBLEM IN ORENBURG
Pavlenko T.N., Golovko O.V., Dimova S.G. *1659*

SERUM CYTOKINES OF WISTAR RATS – MARKERS OF CARCINOGENESIS
AND EFFECTIVENESS OF CANCER THERAPY
*Poveschenko A.F., Kazakov O.V., Orlov N.B., Poveschenko O.V., Kim I.I.,
Bondarenko N.A., Miller T.V., Soloveva I.G., Strunkin D.N., Kabakov A.V.,
Rayter T.V., Lykov A.P., Rogachev V.A., Bogachev S.S., Konenkov V.I.* *1664*

THE USE OF THE W.L. REES – N.J. EYSENCK BODY INDEX
FOR ASSESSING THE PHYSICAL STATE OF YOUNG MEN
Romanenko A.A. *1671*

THE RELEVANCE OF ASSESSING THE NUTRITIVE STATUS
OF EARLY AND PRESCHOOL AGE CHILDREN
Sannikova N.E., Borodulina T.V., Levchuk L.V., Krasilova A.V., Krylova L.V. *1676*

SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN
WITH ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION TODAY
Smolentsev M.M., Razin M.P. *1680*

DENSITOMETRIC ANALYSIS OF DENTINE
Sufiiarova R.M., Gerasimova L.P. *1685*

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF CONDITIONS OF THE PROFESSIONAL
ENVIRONMENT ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS
WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2: A MEDICO-SOCIOLOGICAL STUDY
Usova S.V., Rodionova T.I. *1689*

THERAPEUTIC EFFECTIVENESS AND PHARMACOECONOMIC DETERMINANTS
COMBINATION ESTRADIOL WITH DROSPIRENONE
IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH CLIMACTERIC SYNDROME
Khafizyanova R.K., Merzakhmedova M.K., Burykin I.M. *1694*

TO THE QUESTION OF INTRA-ABDOMINAL STRENGTHENING
OF THE ABDOMINAL WALL IN THE EXPERIMENT OF SYNTHETIC
MATERIALS WITH DIFFERENT PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES
Chistyakov D.B., Movchan K.N., Yaschenko A.S. *1700*

RAYNAND'S SYNDROME: CLINICAL AND IMMUNOLOGIC PATTERNS
IN DIFFERENT WAYS
*Shilova L.N., Chernov A.S., Trubenko Y.A., Krasilnikov A.N.,
Nekrasova S.P., Levkina M.V.* *1712*

CORRECTION OF METABOLIC DISTURBANCES AT PATIENTS
WITH DISCIRCULATION ENCEPHALOPATHY
Shulginova A.A., Konoplya A.I., Laskov V.B., Voronina E.Y., Gavrilyuk E.V. *1717*

Scientific reviews

PATHOGENETIC ASPECTS AND VEGETATIVE CONTROL FEATURES IN MASKED ARTERIAL HYPERTENSION IN MIDDLE AGED WOMEN POPULATION
Lyamina N.P., Nalivaeva A.V., Kotelnikova E.V. *1722*

PERSISTENT TRIGEMINAL ARTERY
Chaplygina E.V., Kaplunova O.A., Dombrovskiy V.I., Sukhanova O.P., Blinov I.M., Chistolinova L.I. *1730*

POSSIBILITIES AND PROBLEMS OF MODERN REHABILITATION IN THE ONCOLOGICAL AREA
Shanazarov N.A., Bulekbaieva S.A., Lisovskaya N.Y., Kusainova K.K., Lisovskiy E.V. *1735*

MYOGENIC SATELLITE CELLS AS A SOURCE OF MUSCLE TISSUE REGENERATION
Shurygin M.G., Bolbat A.V., Shurygina I.A. *1741*

RULES FOR AUTHORS *1747*

УДК 612.2.2

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОГЛОЩЕНИЯ КИСЛОРОДА И ВЫДЕЛЕНИЯ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРЕБЫВАНИИ КРОЛИКОВ И КРЫС В ЗАМКНУТОМ ПРОСТРАНСТВЕ ПРИ ДЫХАНИИ ВОЗДУХОМ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СМЕСЬЮ С АРГОНОМ

Ананьев В.Н.

ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru

Поток энергии в организме может быть описан с помощью значений потребления продуктов питания, потребления кислорода, количества выделенного углекислого газа и другими показателями. В процессе выживания в различной среде важную роль играет энергия, выделяющаяся в организме. Но вся энергия в организме в виде усвоенных питательных веществ пропорциональна количеству поглощенного кислорода. Этот фундаментальный закон, отражающий применение первого закона термодинамики к организму животного, является основой большинства методов для изучения энергетического обмена. Совершенно не исследованным является применение различных дыхательных смесей в замкнутом пространстве для управления процессом поглощения кислорода организмом, что важно знать при природных и производственных катастрофах. Поэтому в нашей работе мы изучили динамику изменения концентрации кислорода и углекислого газа при длительном максимальном пребывании в замкнутом пространстве кроликов и крыс. Нами показано, что пребывание в замкнутом пространстве уменьшает со временем потребление кислорода у крыс и кроликов. В кислородно-аргоновой газовой дыхательной среде (20% кислород, 80% аргон) в замкнутом пространстве потребление кислорода уменьшается у этих животных более интенсивно, чем в воздухе. Аргон значительно уменьшает потребление кислорода у крыс и кроликов при низком содержании кислорода в дыхательной смеси.

Ключевые слова: крысы, кролики, потребление кислорода, выделение углекислого газа, замкнутое пространство, воздух, кислород, азот, аргон

DYNAMICS OF CHANGES OXYGEN UPTAKE AND CARBON DIOXIDE EMISSIONS FOR LONGER STAYS RABBITS AND RATS IN AN ENCLOSED SPACE WITH BREATHING AIR AND BREATHING MIXTURES WITH ARGON

Ananev V.N.

Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, e-mail: noradrenlin1952@mail.ru

The flow of energy in the body can be described by the values of food consumption, the consumption of oxygen, the amount of carbon dioxide emissions and other indicators. While the survival of organisms in various environments important role played by the energy released in the body. But all of the energy in the body in the form of nutrient absorption is proportional to the amount of oxygen absorbed. This fundamental law, reflecting the application of the first law of thermodynamics to the body of an animal, is the basis of most of the methods for the study of energy metabolism. It is not explored is the use of different mixes in a confined space to manage the absorption of oxygen by the body, it is important to know in case of natural and industrial catastrophes. Therefore, in our work, we have studied the dynamics of change in the concentration of oxygen and carbon dioxide in the long-term maximum stay in the confined space of rabbits and rats. We have shown that being in a confined space reduces with time oxygen consumption in rats and rabbits. The oxygen-argon gas respiratory medium (20% oxygen, 80% argon) in an enclosed space decreases oxygen consumption in these animals more intensively than in the air. Argon is significantly reduced oxygen consumption in rats and rabbits with a low content of oxygen in the breathing mix.

Keywords: rats, rabbits, oxygen consumption, carbon dioxide, the enclosed space, air, oxygen, nitrogen, and argon

В процессе выживания организмов в различной среде важную роль играет энергия, выделяющаяся в организме [4]. Поток энергии в организме может быть описан величинами потребления пищи, потребления кислорода, количеством выделенного углекислого газа и другими показателями. Но вся энергия в организме в виде усвоенных питательных веществ пропорциональна количеству поглощенного кислорода. Эта фундаментальная закономерность, отражающая приложение первого начала термодинамики к организму животного, лежит в основе большинства методов изучения энергетического обмена. Потребление кислорода организмом является одной из главных функций живой природы. Изучение потребления кислорода в замкнутом пространстве может моделировать ситуации нахождения человека в космическом корабле, подводной лодке, ситуации после землетрясений при разрушении и изоляции человека, при производственных работах в емкостях и другие ситуации. Большее

потребление кислорода организмом при его адаптации к внешней среде приводит к выработке большего количества энергии и улучшает выживание [4, 5]. В различные периоды жизни на Земле количество кислорода в атмосфере значительно менялось. Поэтому можно предположить, что в организме остались работоспособными системы, которые включаются при низких концентрациях кислорода и переключают работу организма на особый, пока нам неизвестный режим работы. В настоящее время достаточно подробно изучен вопрос потребления кислорода в покое и при физической нагрузке. Но сравнительно мало данных о динамике потребления кислорода в заведомо замкнутом пространстве при его потреблении организмом до предельного уровня. Нет комплексных полных данных потребления кислорода в замкнутом пространстве камеры до его полного потребления организмом при заполнении камеры 20% кислородом и 80% аргоном [1, 2]. Эти данные могут иметь практическое значение, так как заполнение пространства менее 14% кислородом (остальное аргон) предотвращает горение в этой среде. Поэтому исследование потребления кислорода в инертных газах [1, 2, 3] может дать характеристику тех пределов выживаемости организма, которые могут встретиться в результате аварий, катастроф.

Материалы и методы исследования

В опытах использовались лабораторные животные: кролики, крысы. Животные помещались в изолированную газонепроницаемую камеру, которая имела штуцер входа газа и выхода. Камера заполнялась воздухом (у крыс 1850 мл, у кроликов 56 литров), воздух прокачивался воздушным насосом через датчики кислорода и углекислого газа и опять возвращался в камеру. Таким образом, концентрация кислорода постепенно уменьшалась, а углекислого газа увеличивалась. С датчиков газа напряжение преобразования подавалось на аналого-цифровой преобразователь (АЦП), проводилось измерение 100 величин и средняя величина показателей за 1 минуту вводилась и регистрировалась на компьютере. С помощью программного обеспечения (программы написаны были нами) определялось количество потребленного кислорода в (мл) и выделившегося углекислого газа в одну минуту на килограмм веса и другие параметры. Когда компьютер показывал, что потребление кислорода в течение 2–5 минут не возрастает, раздавался сигнал тревоги, в камеру закачивался воздух и опыт прекращался. В результате, мы полностью исключили потерю животных в опыте. Для исследования брали газовые смеси – воздух (азота 80%, кислорода 20%), кислородно-аргоновую смесь (кислорода 20%, аргона 80%). Животные по одному помещались в камеру, и проводился опыт. Количество кроликов и крыс составило по 15 животных в опытной и контрольной группах. После опытов все данные статистически обрабатывались и на графиках были представлены средние величины показателей по всем животным.

Результаты исследования и их обсуждение

Потребление кислорода животными в замкнутом пространстве ведет к уменьшению его концентрации пропорционально времени пребывания в камере животного. Одновременно происходит выделение углекислого газа и повышение его концентрации. В наших опытах, представленных в данной работе, углекислый газ не поглощался. Поэтому результаты опытов поглощения кислорода при возрастающей концентрации углекислого газа носят как фундаментальный характер изучения влияния разных концентраций газов на организм, так и являются важными при моделировании аварий с полной изоляцией человека.

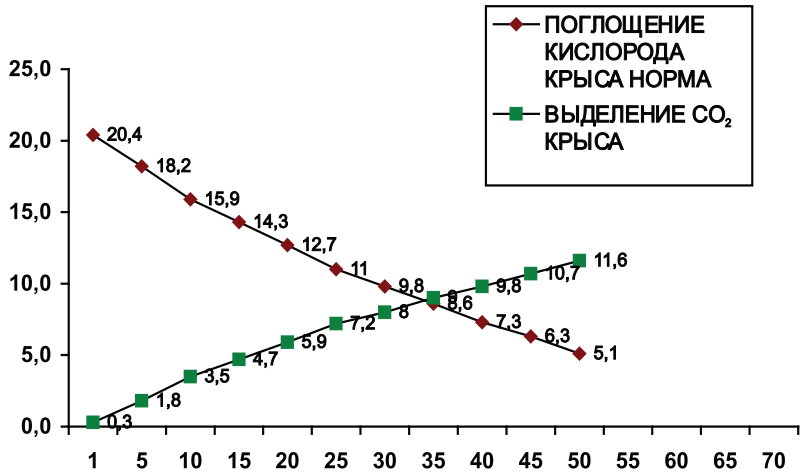


Рис. 1. Средние величины (n = 15) поглощения кислорода и выделения углекислого газа у крысы в замкнутой камере (1850 мл) в среде воздуха (азот 80%, кислород 20%) за 50 минут опыта. По оси абсцисс время опыта в минутах. По оси ординат концентрация кислорода и углекислого газа в процентах в камере, где находится животное

Анализ результатов опытов определения потребления кислорода у крыс при заполнении изолированной камеры воздухом показал, что в первые 1–10 минут опыта потребление кислорода (рис. 1) составило 25,7 мл/кг/мин. При дальнейшем продолжении опыта на 25–50 мин потребление кислорода уменьшилось в два раза и составило 13,8 мл/кг/мин. Средняя величина поглощения кислорода в воздухе за 50 минут составила 16,7 мл/кг/мин.

Выделение углекислого газа у крыс в камере было пропорционально поглощению кислорода, но величина выделения углекислого газа была меньше величины поглощения кислорода.

Соотношение максимального поглощения кислорода в начале опыта и в конце опыта составило 25,7/12,88 = 1,99 раза (уменьшилось потребление кислорода у крыс в конце опыта в воздухе в 2 раза).

Анализ результатов опытов определения потребления кислорода у крыс при заполнении изолированной камеры аргоном показал, что в первые 1–10 минут опыта потребление кислорода (рис. 2) составило 21,04 мл/кг/мин. При дальнейшем продолжении опыта на 50–60 минуте потребление кислорода уменьшилось в три раза и составило 7 мл/кг/мин. Средняя величина поглощения кислорода за 60 минут (весь опыт) в аргоне составила 14,82 мл/кг/мин.

Поглощение кислорода за первые 10 минут опыта было 21,06 мл/кг/мин (начало 1–10 минут). Поглощение кислорода в аргоне у крыс за 60 минут опыта было 14,82 мл/кг/мин (1–60 мин). Поглощение кислорода в конце опыта с аргоном на 50–60 минуте было 7 мл/кг/мин (50–60 мин). Соотношение максимального поглощения кислорода в аргоне в начале опыта и в конце опыта составило 21/7 = 3 раза (в конце опыта уменьшилось потребление кислорода у крыс с аргоном в 3 раза по сравнению с началом опыта).

Результаты опытов с кроликами

Анализ результатов опытов определения потребления кислорода у кроликов при заполнении изолированной камеры воздухом показал, что в первые 30 минут опыта потребление кислорода (рис. 3) составило 12,61 мл/кг/мин. При дальнейшем продолжении опыта на 70–120 мин потребление кислорода уменьшилось и составило 9,1 мл/кг/мин.

Таблица 1

Поглощение кислорода и выделение углекислого газа, мл/кг/мин, при измерении в разных интервалах опыта в воздухе у крыс

Время интервала, мин	Кислород, мл/кг/мин	Углекислый газ, мл/кг/мин	Дыхательный коэффициент
1–10 мин	25,7	20,48	0,797
1–50 мин	16,7	13,57	0,81
25–50 мин	13,8	10,28	0,74
40–50 мин	12,8	10,5	0,815

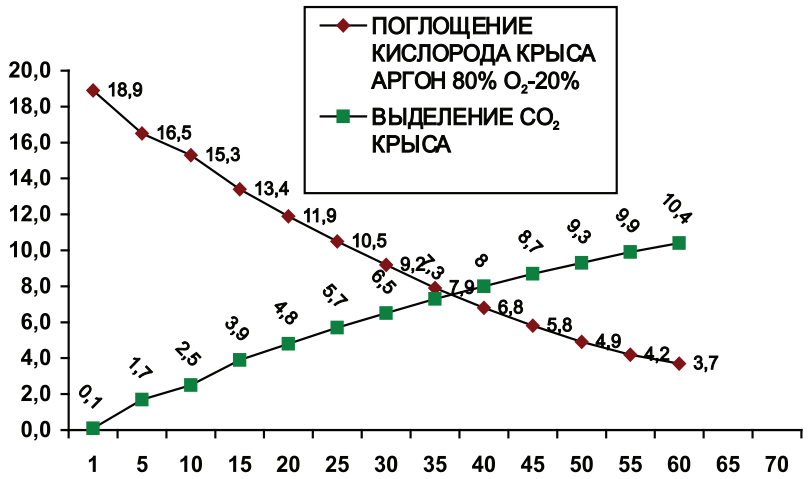


Рис. 2. Поглощение кислорода и выделение углекислого газа у крыс в замкнутой камере в среде аргона (аргон 80%, кислород 20%) за 60 минут опыта. По оси абсцисс время опыта в минутах. По оси ординат концентрация кислорода и углекислого газа в процентах в камере, где находится животное

Таблица 2

Поглощение кислорода и выделение углекислого газа мл/кг/мин при измерении в разных интервалах времени опыта в газовой смеси с аргоном у крыс

Время интервала, мин	Кислород, мл/кг/мин	Углекислый газ, мл/кг/мин	Дыхательный коэффициент
1–10 мин	21,06	15,8	0,752
1–60 мин	14,82	10,14	0,684
25–50 мин	13,1	8,42	0,64
40–50 мин	11,11	7,6	0,68
50–60 мин	7,02	6,43	0,91

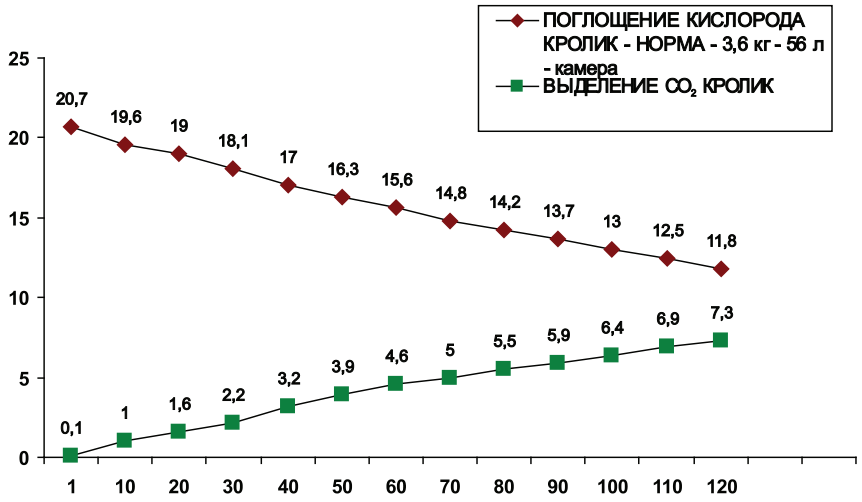


Рис. 3. Средние величины поглощения кислорода и выделения углекислого газа у кроликов в замкнутой камере (56 литров) в среде воздуха (азот 80%, кислород 20%) за 120 минут опыта. По оси абсцисс время опыта в минутах. По оси ординат концентрация кислорода и углекислого газа в процентах в камере, где находится животное

Средняя величина поглощения кислорода в воздухе у кролика за 120 минут опыта была 11,41 мл/кг/мин (1–120 мин). Поглощение кислорода у кроликов за первые 30 минут опыта было 12,61 мл/кг/мин (начало 1–30 минут). Поглощение кислорода в воздухе на 70–120 минуте опыта было 9,1 мл/кг/мин (70–120 мин). Соотношение максимального поглощения кислорода в воздухе в начале опыта и в конце опыта составило 11,41/9,1 = 1,25 раза, что соответствует уменьшению потребления кислорода на 20,2%.

Анализ результатов опытов определения потребления кислорода у кроликов (рис. 4) при заполнении изолированной камеры аргоном (аргон 80%, кислород 20%) показал, что за первые 15 минут опыта было 10,27 мл/кг/мин. Поглощение кислорода на 120–190 минуте опыта было 4,37 мл/кг/мин. Соотношение максимального поглощения кислорода в аргоне в начале опыта и в конце опыта составило 12,37/3,17 = 3,9 раза.

Таблица 3

Поглощение кислорода и выделение углекислого газа, мл/кг/мин, при измерении в разных интервалах опыта в воздухе у кроликов

Время интервала, мин	Кислород, мл/кг/мин	Углекислый газ, мл/кг/мин	Дыхательный коэффициент
1–20 мин	12,36	11,64	0,942
1–30 мин	12,61	10,67	0,846
1–120 мин	11,41	8,85	0,77
70–120 мин	9,2	8,1	0,88
90–120 мин	9,2	6.79	0,738

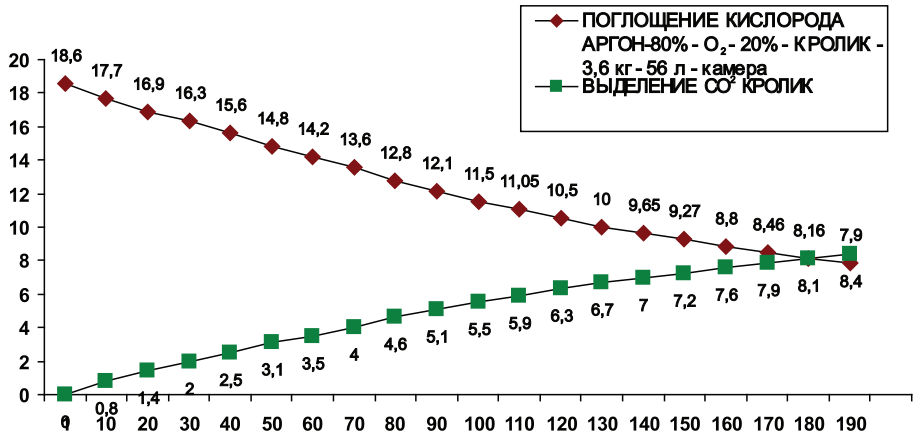


Рис. 4. Средние величины поглощения кислорода и выделения углекислого газа у кроликов в замкнутой камере (56 литров) в среде аргона (аргон 80%, кислород 20%) за 190 минут опыта. По оси абсцисс время опыта в минутах. По оси ординат концентрация кислорода и углекислого газа в процентах в камере, где находится животное

Таблица 4

Поглощение кислорода и выделение углекислого газа, мл/кг/мин, при измерении в разных интервалах опыта в газовой смеси с аргоном у кроликов

Время интервала, мин	Кислород, мл/кг/мин	Углекислый газ, мл/кг/мин	Дыхательный коэффициент
1–20 мин	12,37	10,1	0,81
1–190 мин	7,81	6,05	0,774
120–190 мин	4,37	3,32	0,759
150–190 мин	3,17	2,54	0,8

Поглощение кислорода в замкнутой камере у кроликов в среде аргона (аргон 80%, кислород 20%) за первые 20 минут опыта было 12,3 мл/кг/мин (начало 1–20 минут), поглощение кислорода на 120–190 минуте опыта было 4,37 мл/кг/мин.

Заключение

Результаты проведенных исследований позволили получить новые данные по эффектам действия измененных газовых сред (кислородно-азотной и кислородно-аргоновой среды). В результате проведенного исследования установлено, что аргон способствует более продолжительному выживанию в замкнутом пространстве при утилизации кислорода до минимума за счет уменьшения потребления кислорода, на фоне соответствующего увеличения углекислого газа. Полученные данные могут составить основу для исследования уменьшения потребления кислорода у человека при гипобиозе, что является одним из базовых элементов значительного продления жизни человека. Эффекты уменьшения потребления кислорода у человека в различных газовых средах могут понадобиться при длительных космических полетах при освоении Вселенной, при освоении Мирового океана.

Список литературы

1. Вдовин А.В., Ноздрачева Л.В., Павлов Б.Н. Показатели энергетического метаболизма мозга крыс при дыхании гипоксическими смесями, содержащими азот или аргон // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – № 6. – С. 618–619.
2. Зальцман Г.Л., Кучук Г.А., Гургенидзе А.Г. Основы гипербарической физиологии. – Л.: Медицина, 1970. – С. 320.
3. Лазарев Н.В. Биологическое действие газов под давлением. – Л.: Изд-во Военно-мед. акад., 1941. – С. 219.
4. Проссер Л. Сравнительная физиология животных. – М., 1977. – № 1. – С. 606.
5. Тимофеев Н.Н. Гипобиоз и криобиоз. – М., 2005. – С. 256.

References

1. Vdovin A.V., Nozdracheva L.V., Pavlov B.N. Pokazateli jenergeticheskogo metabolizma mozga krys pri dyhanii gipoksicheskimi smesjami, soderzhashhimi azot ili argon // Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny. 1998. no. 6. pp. 618–619.
2. Zalcman G.L., Kuchuk G.A., Gurgenidze A.G. Osnovy giperbaricheskoj fiziologii. L.: Medicina, 1970. pp. 320.
3. Lazarev N.V. Biologicheskoe dejstvie gazov pod davleniem. L.: Izd-vo Voenno-med. akad., 1941. pp. 219.
4. Prosser L. Sravnitelnaja fiziologija zhivotnyh. M., 1977. no. 1. pp. 606.
5. Timofeev N.N. Gipobioz i kriobioz. M., 2005. pp. 256.

Рецензенты:

Торшин В.И., д.б.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии Медицинского института, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва;

Северин А.Е., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Медицинского института, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

УДК 61.617

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДПК У БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Блашенцева С.А., Супильников А.А., Ильина Е.А.

ЧУОО ВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ», Самара, e-mail: svalb63@yandex.ru; ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, Самара

В статье «Морфологические аспекты диагностики язвенной болезни желудка и ДПК у больных хирургического профиля» (С.А. Блашенцева, А.А. Супильников, Е.А. Ильина) представлены результаты исследований морфологической структуры слизистой желудка у пациентов с язвенной болезнью желудка и ДПК. Авторами статьи подробно обсуждается характер макроскопических изменений язвенного дефекта в различных стадиях заболевания, в том числе и при рубцевании (стадия белого рубца, стадия красного рубца). Отдельно обсуждаются особенности морфологических изменений при язве ДПК и при язве желудка. Приведены результаты собственных гистологических исследований, выполненных больным, в том числе с учетом изменений числа лимфоцитов, плазматических клеток в эпителиальном пласте и собственной пластинке слизистой в стадии обострения и ремиссии. Морфологические изменения слизистой желудка при язвенной болезни ДПК обсуждаются как результат реакции на воспаление в луковице ДПК. Авторами также проанализированы факторы риска развития язвенной болезни.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и ДПК, морфологическая структура слизистой желудка, клеточный состав инфильтрата, факторы риска развития язвенной болезни

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF DIAGNOSTICS OF ULCER DISEASE OF STOMACH AND DUODENUM IN SURGICAL PATIENTS

Blashentseva S.A., Supilnikov A.A., Ilina E.A.

PO HE «Medical University «REAVIZ», Samara, e-mail: svalb63@yandex.ru; Samara Regional Clinical hospital named by V.D. Seredavin, e-mail: Samara

In the article «The morphological aspects of diagnosis of gastric ulcer and duodenal surgical patients» (Blashentseva S.A., Supilnikov A.A., Iliina E.A.) presented the results of studies of the morphological structure of the gastric mucosa in patients with gastric and duodenum ulcer. The authors discussed in detail the nature of the macroscopic changes of the ulcer in various stages of the disease, including those with scarring (white scar stage, the stage of red scar). Separately the features of morphological changes in gastric and duodenal ulcer had discussed. The results of histological studies performed by the patients, including taking into account the changes in the number of lymphocytes, plasma cells in the epithelial layer and lamina propria in the stage of exacerbation and remission have showed. Morphological changes of gastric mucosa in patiens with duodenal ulcer were discussed as a result of reaction to inflammation in the duodenal bulb. The authors also have analyzed the risk factors for peptic ulcer.

Keywords: stomach and duodenum ulcer disease, the morphological structure of the gastric mucosa, the cellular composition of the infiltrate, risk factors for peptic ulcer

В настоящее время эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта у больных с язвенной болезнью желудка и ДПК, как правило, дополняется взятием биопсии с последующим морфологическим исследованием ткани, поскольку при наличии любого язвенного или инфильтративного поражения необходима гистологическая и цитологическая верификация эндоскопических данных.

Язва представляет собой дефект тканей стенки желудка или ДПК с перифокальными изменениями воспалительного или дегенеративного характера. В 85,3% случаев язвы желудка являются одиночными и в 14,7% – множественными. В ДПК одиночные язвы встречаются в 94,5%. В 2,9% случаев отмечается сочетание язвы желудка и ДПК.

Цель исследования – изучение особенностей морфологической структуры слизистой желудка у пациентов с язвенной болезнью желудка и ДПК в стадии обострения и ремиссии заболевания.

Материалы и методы исследования

На основании эндоскопического определения локализации язвенного дефекта, данных анамнеза, учета клинических проявлений заболевания все больные (пациенты отделения хирургии) были разделены на четыре группы. Первую группу составили 64 больных с ЯБ ДПК; вторую группу – 33 пациента с ЯБ желудка; в третьей группе было 13 больных с сочетанием ЯБ желудка и ДПК. К четвертой группе нами были отнесены пациенты с осложненным течением заболевания – 26 человек (в анамнезе у этой категории больных имеются ссылки на осложненное течение ЯБ – перфорации, кровотечения). Все группы были сопоставимы по возрасту, факторам риска, сопутствующей патологии и характеру течения заболевания.

Больным выполняли эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которое дополняли взятием материала для гистологического

анализа, в том числе для изучения клеточного состава инфильтрата в стадию обострения и ремиссии.

Брали не менее 5 биоптатов: по два из антрального и фундального отделов и один из области угла желудка.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования установлено, что характер микроскопических изменений язвы зависит от стадии заболевания. При обострении дно язвы состоит из четырех слоев. Первый, самый верхний слой представлен бесструктурными некротическими массами, слизью, фибрином, десквамированными эпителиальными клетками, лейкоцитами и эритроцитами. Второй слой – зона фибриноидного некроза. Толщина его прерывиста и составляет 1–1,5 мм. При быстро прогрессирующем процессе альтерации слой фибриноидного некроза резко утолщен, так как образование этого слоя связано с пропитыванием коллагеновых волокон фибриногеном плазмы, а выраженность экссудации зависит от интенсивности и длительности обострения. Третий слой дна язвы определяется не всегда. Он представлен грануляционной тканью и большим числом сосудов. Здесь отмечается выраженная в различной степени плазмолимфоцитарная инфильтрация и склероз. При прогрессировании альтерации этот слой подвергается фибриноидному некрозу, а при заживлении язвы – рубцеванию. Четвертый слой представлен соединительной тканью различной степени зрелости, которая распространяется далеко за пределы макроскопически определяемого края язвенного дефекта. Значительным изменениям подвергаются кровеносные сосуды (чаще артерии), расположенные в области язвы. Отмечается воспалительная инфильтрация и фибриноидный некроз стенок, тромбоз.

Морфологические изменения могут быть различными в зависимости от стадии развития язвенного процесса. При прогрессировании язвы дефект увеличивается в размерах в ширину и в глубину. Это увеличение размеров происходит за счёт разрушения краев язвы. Кроме того, в окружности язвы могут образовываться новые острые язвы и эрозии, которые, сливаясь, могут увеличивать размеры первичного язвенного дефекта. Процесс заживления язвы начинается с отторжения некротических масс дна язвы. Вслед за этим начинается процесс эпителизации. Активный рост эпителия с проникновением его под слой некротизированных тканей способствует более быстрому и окончательному отторжению некроза. Постепенно при заживлении язвы эпителий становится более высоким, клетки его начинают продуцировать слизь. В дальнейшем начинают формироваться желудочные ямки, а затем и железы. В отличие от нормального строения слизистой оболочки они имеют более примитивное строение.

Регенерировать могут и элементы мышечной пластинки слизистой оболочки. При этом образуются крупные гладкомышечные клетки, формирующие неравномерные утолщения. В регенерировавших участках отсутствуют эластические волокна, что даже при полном восстановлении слизистой оболочки маркирует зону имевшегося ранее изъязвления. Грануляционная ткань замещается волоконной соединительной тканью, и рубец становится белесоватым (стадия белого рубца), признаки воспаления в биопсийном материале отсутствуют. Мышечная оболочка стенки желудка или ДПК в области язвы не восстанавливается. Она замещается фиброзной тканью, в которой можно обнаружить отдельные мышечные клетки.

Слизистая оболочка регенерирует без образования рубца. Макроскопически вначале сформированный рубец характеризуется образованием на месте язвы участка покрытого палисадообразным эпителием с выраженной гиперплазией капилляров (стадия красного рубца). В этой стадии наблюдается появление в регенерировавшей слизистой оболочке незрелых псевдопилорических желез. В дальнейшем новообразованная слизистая оболочка приобретает более бледную окраску за счёт уменьшения количества капилляров и их запустения (стадия белого рубца).

При язве ДПК слизистая оболочка желудка отличается гиперплазированными желудочными железами с увеличением числа главных и париетальных клеток. Наряду с увеличением их числа происходит ускоренная дифференциация этих клеток. При дуоденальных язвах отмечается также гиперплазия клеток, продуцирующих гастрин. У больных с язвами ДПК в области дна желудка, как правило, наблюдаются морфологические признаки хронического гастрита.

При локализации язвы в желудке в зоне язвенного дефекта и в антральном отделе обнаруживается лимфоидно-клеточная инфильтрация собственной пластинки. Увеличено число клеток, продуцирующих иммуноглобулины, преимущественно класса G. Эти изменения являются свидетельством активации иммунной системы, связанной с антигенными свойствами продуктов распада тканей в зоне некроза, вирусов и микроорганизмов и образованием аутоантител. Морфологические изменения при гастродуоденальных язвах лежат в основе развития осложнений. Эти осложнения

могут быть связаны с процессами деструкции тканей и носить язвенно-дегенеративный характер: пенетрация, перфорация, кровотечение. С сопутствующим воспалением связаны перигастрит, перидуоденит.

Результаты собственных исследований показали, что наиболее выраженные изменения в клеточном составе инфильтрата слизистой желудка по сравнению с данными контрольной группы отмечаются при язвенной болезни ДПК и сочетанной локализации язвенных дефектов в желудке и ДПК. Обострение язвенной болезни приводит к значительному увеличению числа клеток в инфильтрате слизистой.

Во всех группах наблюдения были установлены достоверные отличия с высоким уровнем значимости ($p < 0,01$) по степени лимфоцитарной инфильтрации. У больных второй, третьей и четвертой групп установлены отличия по числу нейтрофилов. У больных второй и четвертой групп, по сравнению с первой группой, были установлены отличия по количеству межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ). И, наконец, третья группа имела отличия от первой и второй по содержанию плазмоцитов. Полученные данные позволяют говорить о том, что язвенная болезнь с локализацией в ДПК и сочетанные поражения желудка и ДПК характеризуются наиболее активным участием клеток в воспалительной реакции. Характер изменения клеточного состава в стадии ремиссии практически не отличим от картины воспалительной инфильтрации, характеризующей обострение ЯБ. Увеличение числа МЭЛ в клеточном инфильтрате слизистой антрального отдела желудка до уровня, соответствующего их нормальному содержанию в слизистой ДПК, позволяет говорить о том, что при данных формах язвенной болезни регенераторные процессы протекают наиболее активно.

В целом наибольшие патоморфологические изменения слизистой антрального отдела желудка у всех больных ЯБ были представлены выраженным активным воспалением, нарушением микроциркуляции и дисбалансом пролиферативно-регенераторных процессов.

Анализ изменений эпителиального пласта слизистой антрального отдела желудка позволил выделить четыре преобладающих признака: наличие массивной воспалительной инфильтрации (нейтрофильной и лимфоплазмоцитарной), повреждение апикальных частей эпителиоцитов, выраженная пролиферация эпителия и наличие внутриэпителиальных эрозий в 15,5 % случаев. Кроме этого, для биоптатов при язве ДПК было характерно изменение высоты покровно-ямочного эпителия и появление очагов кишечной метаплазии.

Учитывая то, что процессы воспаления в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни в зависимости от стадии (обострение и ремиссия) различаются по характеру изменений покровно-ямочного эпителия, отдельно исследовали состояние покровно-ямочного эпителия и собственной пластинки слизистой при обострении и ремиссии.

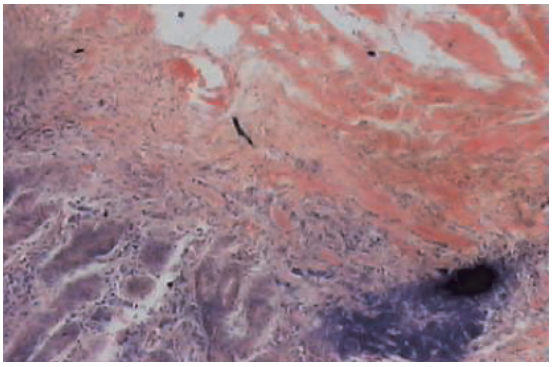


Рис. 1. Микропрепарат слизистой оболочки антрального отдела желудка. (ЯБ ДПК, обострение). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение×600. Выражена атрофия желез, отек собственной пластинки, полнокровие. Умеренная лимфоидная инфильтрация. На границе с мышечной пластинкой лимфоидный фолликул (собственные исследования)

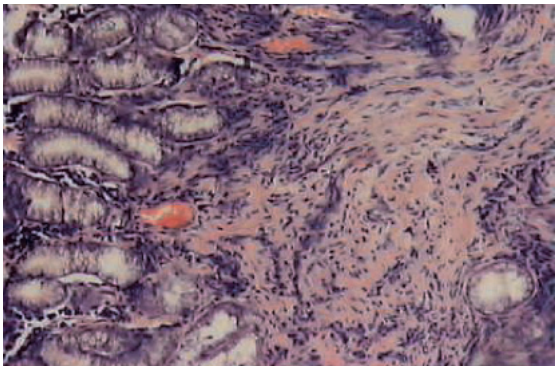


Рис. 2. Микропрепарат слизистой оболочки антрального отдела желудка (ЯБ ДПК, обострение). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение×600. Атрофия желез, фиброзирование и инфильтрация собственной пластинки слизистой лимфоцитами, эозинофилами, плазмоцитами (собственные исследования)

При обострении язвенной болезни наибольшие изменения покровно-ямочного эпителия касаются воспалительной инфильтрации, повреждения апикальных мембран, внутрислизистого эрозирования и пролиферации клеток. Выраженность этих процессов

значительно снижается при ремиссии, однако даже по достижении ремиссии в микропрепаратах нами отмечались наличие воспалительной инфильтрации и активно протекающие пролиферативные процессы. Изменения в собственной пластинке при обострении проявлялись не только в виде отека и инфильтрации, но и в виде микроциркуляторных нарушений, истончения и появления рубцовых изменений (рис. 1, 2, 3, 4). Эти же признаки, хотя и менее выраженные, регистрировали при ремиссии.

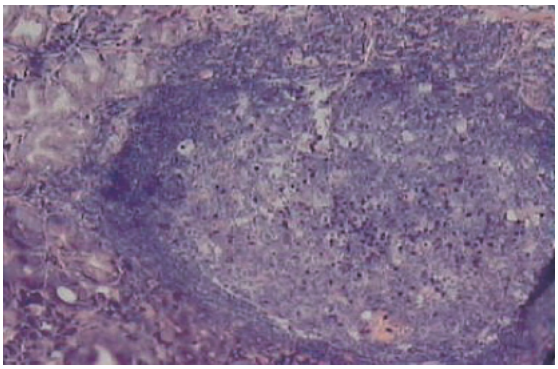


Рис. 3. Микропрепарат слизистой оболочки антрального отдела желудка. (ЯБ ДПК, обострение). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение×600. Выражен отек собственной пластинки, полнокровие, лимфоплазмоцитарная инфильтрация. В центре собственной пластинки слизистой крупный лимфоидный фолликул со светлым центром размножения (собственные исследования)

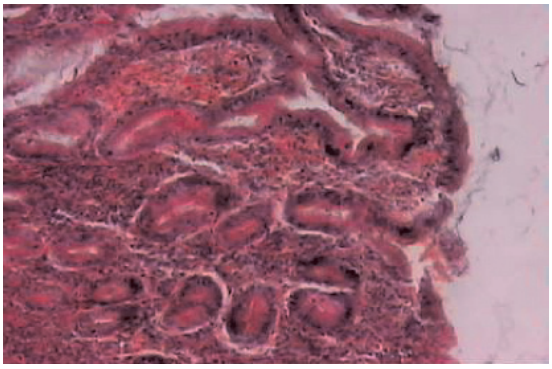


Рис. 4. Микропрепарат слизистой оболочки антрального отдела желудка (ЯБ ДПК, обострение). Окраска пикрофуксин, увеличение×600. Выражен отек и полнокровие слизистой оболочки, полнокровие. Инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами, плазмоцитами, эозинофилами. Дистрофия эпителия желез, расширение полей (собственные исследования)

Анализ морфологических параметров при различных формах язвенной болезни показал, что наиболее значимыми, играющими ведущую роль при обострении заболевания, являются МЭЛ и плазмоциты (рис. 5, 6). Статистический анализ межгрупповых различий позволил установить, что в группе с дуоденальной локализацией язвы количество МЭЛ зависело от стадии заболевания и степени болевого синдрома ($p = 0,03$), а уровень лимфоплазмоцитарной инфильтрации зависел от стадии и наличия медикаментозного фона ($p = 0,04$). При язве желудка эти факторы оказывали влияние только на инфильтрацию МЭЛ и количество плазмоцитов ($p = 0,04$). Уровень лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой желудка при этом не был статистически значимым.

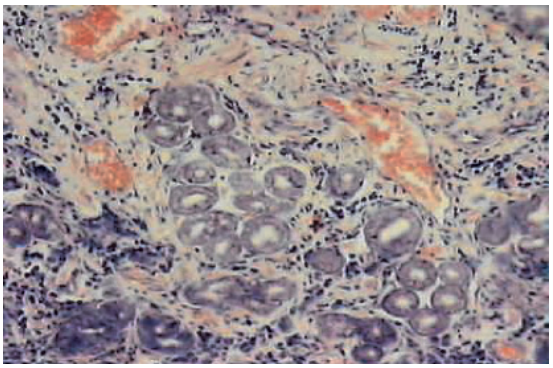


Рис. 5. Микропрепарат слизистой оболочки антрального отдела желудка (ЯБ желудка, обострение). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение×600. Атрофия желез, фиброзирование собственной пластинки слизистой. Инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами, плазматическими клетками (собственные исследования)

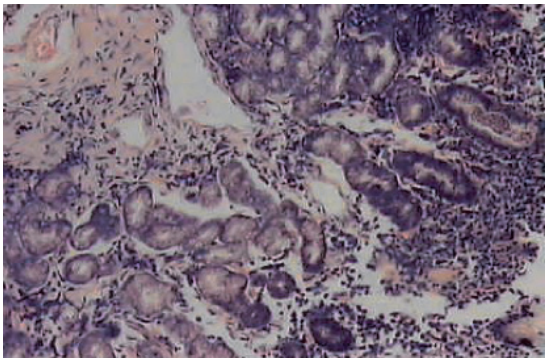


Рис. 6. Микропрепарат слизистой оболочки антрального отдела желудка (ЯБ желудка, ремиссия). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение×600. Выражен отек собственной пластинки, полнокровие, лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Покровно-ямочный эпителий с гиперхромными ядрами. Дистрофия эпителия желез (собственные исследования)

Собственные исследования, выполненные у пациентов хирургического профиля с язвенной болезнью желудка и ДПК, показали, что наиболее значимыми факторами риска язвообразования являются сопутствующие гастродуоденальные заболевания, частые стрессы, наличие профессиональных вредностей, поздняя диагностика. Картина хронического гастрита с нейтрофильной и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки антрального отдела желудка, выявляемая в стадию ремиссии, в равной степени может являться как реакцией на инфицирование НР, так и быть «дистантным» отражением эрозивно-язвенных процессов в любом отделе желудка или ДПК. Клеточный состав инфильтрата слизистой оболочки антрального отдела желудка характеризуется увеличением числа клеток преимущественно за счет МЭЛ, лимфоцитов и плазмоцитов. При ЯБ ДПК в равной мере выражены процессы как местного неспецифического воспаления, так и иммунный ответ. При язве желудка, сочетанных поражениях желудка и ДПК и осложненном течении заболевания преобладает иммунный ответ.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит // Амстердам. – 1993. – 362 с.

2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечник. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.

3. Назаров В.Е., Солдатов А.И., Лобач С.М., Гончарик С.Б., Солоницын Е.Г. Эндоскопия пищеварительного тракта. – М.: Изд-во «Триада-фарм», 2002. – 176 с.

4. Ивашкин В.Т. Шептулин А.А. Болезни пищевода и желудка. – М., 2002.

5. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. – М.: ООО Издательский дом М-Вести, 2001.

6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни. – М., 2002. – 30 с.

7. Минушкин О.Н. Язвенная болезнь. – М., 1995. – 220 с.

8. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит, язвенная болезнь. – Н. Новгород, 2000.

9. Циммерман Я.С. Современные проблемы этиологии язвенной болезни // Клин. Мед. – 1993. – № 1. – С. 6–11.

10. Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А., Михалев И.А., Бабкова И.В., Сторожук Г.Н., Маят Е.К., Чернякевич П.Л. Эффективность рабепразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза // РЖГГК. – 2014. – № 3.

11. Shahrokhi N, Keshavarzi Z, Khaksari M. Ulcer healing activity of Mumijo aqueous extract against acetic acid induced gastric ulcer in rats // J Pharm Bioallied Sci. – 2015. – Jan-Mar; 7(1). – P. 56–9.

12. Tsukanov VV, Shtygasheva OV, Vasyutin AV, Amelchugova OS, Butorin NN, Ageeva ES. Parameters of Proliferation and Apoptosis of Epithelial Cells in the Gastric Mucosa in Indigenous and Non-Indigenous Residents of Khakassia with Helicobacter pylori Positive Duodenal Ulcer Disease // Bull Exp Biol Med. – 2015. – Feb 26.

References

1. Aruin L.I., Grigorev P.Ja., Isakov V.A., Jakovenko Je.P. Hronicheskij gastrit // Amsterdam. 1993. 362 p.

2. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaja diagnostika boleznej zheludka i kishechnik. M.: Triada-H, 1998. 496 p.

3. Nazarov V.E., Soldatov A.I., Lobach S.M., Goncharik S.B., Solonicyn E.G. Jendoskopija pishhevaritelnogo trakta. M.: Izd-vo «Triada-farm», 2002. 176 p.

4. Ivashkin V.T. Sheptulin A.A. Bolezni pishhevoda i zheludka. M., 2002.

5. Ivashkin V.T., Komarov F.I., Rapoport S.I. Kratkoe rukovodstvo po gastrojenterologii. M.: OOO Izdatelskij dom M-Vesti, 2001.

6. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Baranskaja E.K. Rekomendacii po diagnostike i lecheniju jazvennoj bolezni. M., 2002. 30 p.

7. Minushkin O.N. Jazvennaja bolezn. M., 1995. 220 p.

8. Pimanov S.I. Jezofagit, gastrit, jazvennaja bolezn. N. Novgorod, 2000.

9. Cimmerman Ja.S. Sovremennye problemy jetiologii jazvennoj bolezni // Klin. Med. 1993. no. 1. pp. 6–11.

10. Shapovaljanc S.G., Chernjakevich S.A., Mihalev I.A., Babkova I.V., Storozhuk G.N., Majat E.K., Chernjakevich P.L. Jeffektivnost rabeprazola pri parenteralnom vvedenii u bolnyh s ostrymi jazvennymi gastroduodenalnymi krovotechenijami s vysokim riskom recidiva posle jendoskopicheskogo gemostaza // RZhGGK. 2014. no. 3.

11. Shahrokhi N, Keshavarzi Z, Khaksari M. Ulcer healing activity of Mumijo aqueous extract against acetic acid induced gastric ulcer in rats // J Pharm Bioallied Sci. 2015. Jan-Mar; 7(1). pp. 56–9.

12. Tsukanov VV, Shtygasheva OV, Vasyutin AV, Amelchugova OS, Butorin NN, Ageeva ES. Parameters of Proliferation and Apoptosis of Epithelial Cells in the Gastric Mucosa in Indigenous and Non-Indigenous Residents of Khakassia with Helicobacter pylori Positive Duodenal Ulcer Disease // Bull Exp Biol Med. 2015. Feb 26. // *Bull Exp Biol Med*., 2015 Feb 26.

Рецензенты:

Марков И.И., д.м.н., профессор, кафедра морфологии и патологии, ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара;

Калмин О.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза.

УДК 616.006.04-031.13-021.3

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ, ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

[1]Важенин А.В., [1]Шаназаров Н.А., [2]Шунько Е.Л.

[1]ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск;

[2]ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, e-mail: e.shunko@mail.ru

В настоящее время проблема индуцированных лучевым и химиотерапевтическим лечением первично-множественных злокачественных новообразований является одной из основных проблем онкологии и радиологии во всем мире. Целью нашего исследования является сравнительный анализ особенностей развития первично-множественных метахронных опухолей после химиотерапии, лучевой и химиолучевой терапии первой опухоли. Мы выделили 3 группы: 124 больных после химиотерапии, 232 больных после лучевой терапии и 42 больных после химиолучевой терапии, у которых впоследствии после терапии первой опухоли возникли первично-множественные метахронные опухоли. Для больных, пролеченных лучевой терапией, характерны: более старший возраст, более длительные интервалы времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли и от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли. Аналогичная тенденция сохраняется и при соответствующем сравнении подгрупп (с мультицентрическими метахронными множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями, опухолями парных органов и несистемными множественными опухолями различных органов) больных 1, 2 и 3 групп.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия

COMPARISON ANALYSIS OF THE PECULIARITIES OF DEVELOPING A SECOND TUMOR AFTER CHEMOTHERAPY, RADIOTHERAPY AND CHEMORADIOTHERAPY

[1]Vazhenin A.V., [1]Shanazarov N.A., [2]Shunko E.L.

[1]South Ural State Medical University, Chelyabinsk;

[2]Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: e.shunko@mail.ru

Currently, the problem of induced radiotherapy, and chemotherapy primary multiple malignant tumors is one of the main problems of oncology and radiology in the world. The aim of our research is a comparative analysis of the characteristics of metachronous multiple primary tumors after chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy first tumor. We have identified three groups: 124 patients after chemotherapy, 232 patients after radiotherapy and 42 patients after chemoradiotherapy, who later after treatment of the first tumor appeared metachronous multiple primary tumors. For patients treated with radiation therapy, is characterized by: older age, longer intervals of time from the first appearance of the tumor before the tumor and the second from the beginning of the first tumor therapy until a second tumor. A similar trend has continued at the appropriate comparison of subgroups (with multicentric metachronous multiple tumors in one organ, systemic tumors and tumors of the paired organs, non-systemic multiple tumors of various organs) of patients 1, 2 and 3 groups

Keywords: multiple primary malignant tumor, the risk of the second tumor, chemotherapy, radiation therapy, chemoradiation therapy

Проблема первично-множественного рака, индуцированного лучевым и химиотерапевтическим лечением первой опухоли, в последние два десятилетия доказала свою важность и достаточно широко освещается в современной литературе [1, 3, 7]. Несмотря на то, что во всем мире индуцированные лечением первично-множественные злокачественные опухоли являются одной из основных причин смертности онкологических больных после проведенной лучевой и химиотерапии, они широко и эффективно применяются в лечении злокачественных новообразований как самостоятельно, так и в комбинации друг с другом, несмотря на увеличение количества осложнений и риск развития новой злокачественной опухоли или лейкоза [1, 3, 4, 5, 6, 7]. Уже сегодня возникла острая необходимость уменьшения риска развития индуцированных лечением опухолей и поиск решения проблемы выбора адекватных подходов к лечению и диспансерному наблюдению данной категории онкологических больных.

Цель исследования: провести сравнительный анализ особенностей развития первично-множественных метахронных опухолей, развившихся после химиотерапии, лучевой терапии и химиолучевой терапии первой опухоли.

Материал и методы исследования

Материалом исследования являются архивные данные по лечению больных в Челябинском окружном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД). Мы выделили 3 группы: 124 больных после химиотерапии (1 группа), 232 больных после лучевой терапии (2 группа) и 42 больных после химиолучевой терапии (3 группа), у которых впоследствии после терапии первой опухоли возникли первично-множественные метахронные опухоли. Для классификации первично-множественных опухолей мы использовали классификацию С.М. Слинчака [2], согласно которой мы выделили три подгруппы метахронных опухолей в вышеуказанных трех группах больных: мультицентрические множественные опухоли в одном органе – 8,9% (11 больных), 16,0% (37 больных) и 30,9% (13 больных); системные опухоли и опухоли парных органов – 36,3% (45 больных), 15,5% (36 больных) и 26,2% (11 больных); несистемные множественные опухоли различных органов – 54,8% (68 больных), 68,5% (159 больных) и 42,9% (18 больных) соответственно в 1, 2 и 3 группах. Для статистической обработки результатов исследования мы использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст больных в 1 группе на момент установления диагноза первичной опухоли составил 55,79 лет (от 30 до 80 лет), во 2 группе – 60,23 лет (от 18 до 85 лет), в 3 группе – 51,50 лет (от 21 до 90 лет). Статистически значимых различий по средним показателям возраста в группах не было ($p > 0,05$), хотя средний возраст больных 2 группы был соответственно в 1,08 раза и в 1,17 раза больше по сравнению с показателями среднего возраста больных 1 и 3 групп. При оценке показателей возраста в группах с учетом классификации было определено, что средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли в 1 группе составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 51,36 лет (от 38 до 66 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 52,20 лет (от 30 до 74 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 58,88 лет (от 35 до 80 лет). При анализе показателей возраста на момент установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов 1 группы получены не были ($p = 0,863$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 7,588 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (критерий Фишера равенства дисперсий ($F) = 7,588$; $p = 0,001$), что говорит о достоверных различиях возраста больных в подгруппах данной группы больных. Средний возраст больных 2 группы на момент установления диагноза первой опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 57,68 лет (от 31 до 79 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 58,53 лет (от 18 до 78 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 61,21 год (от 27 до 85 лет). При анализе показателей возраста на момент установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах 2 группы получены не были ($p = 0,138$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 1,905 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F = 1,905$; $p = 0,151$). В 3 группе средний возраст больных на момент установления диагноза первичной опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 51,46 лет (от 34 до 66 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 48,18 лет (от 21 до 90 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 53,56 лет (от 31 до 69 лет). При анализе показателей возраста на момент установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов 3 группы получены не были ($p = 0,063$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 0,685 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F = 0,685$; $p = 0,510$). Таким образом, средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли в 1, 2 и 3 группах составил соответственно: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 51,36; 57,68 и 51,46 лет; для системных опухолей и опухолей парных органов – 52,20; 58,53 и 48,18 лет; для несистемных множественных опухолей различных органов – 58,88; 61,21 и 53,56 лет. При этом средние показатели возраста во всех подгруппах 2 группы были выше, по сравнению с показателями аналогичных подгрупп 1 и 3 групп больных: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – соответственно на 6,32 года (в 1,12 раза) и на 6,22 года (в 1,12 раза); для системных опухолей и опухолей парных органов – на 6,33 года (в 1,12 раза) и на 10,35 лет (в 1,21 раза); для несистемных множе-

ственных опухолей различных органов – на 2,33 года (в 1,04 раза) и на 7,65 (в 1,14 раза).

Интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли в 1 группе составил в среднем 45,21 месяца (от 12 до 198 месяцев), интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил 36,78 месяцев (от 2 до 151 месяцев). В подгруппах живых (101 человек) и умерших (23 человека) больных 1 группы интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем соответственно 40,59 и 19,26 месяцев. При анализе сроков возникновения второй опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) для сроков возникновения второй опухоли от начала химиотерапии были получены достоверные различия вышеуказанного показателя в группах живых и умерших больных 1 группы ($p = 0,012$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями срока развития второй опухоли от начала лучевого лечения в 10 раз выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F = 10,028$; $p = 0,002$). Во 2 группе больных интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 91,81 месяц (от 12 до 500 месяцев), интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 87,91 месяцев. В подгруппах живых (134 человека) и умерших (98 человек) больных 2 группы интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем соответственно 97,05 и 75,42 месяцев. При анализе сроков возникновения второй опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) для сроков возникновения второй опухоли от начала лучевой терапии достоверные различия вышеуказанного показателя в группах живых и умерших больных 2 группы получены не были ($p = 0,156$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями срока развития второй опухоли от начала лучевого лечения в 3,5 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F = 3,545$; $p = 0,061$). В 3 группе больных интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 59,02 месяцев (от 12 до 207 месяцев), интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 56,37 месяцев, интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 55,38 месяцев. В подгруппах живых (32 человека) и умерших (10 человек) больных 3 группы интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем соответственно 60,48 и 23,30 месяцев, от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем соответственно 62,16 и 34,10 месяцев. При анализе сроков возникновения второй опухоли в 3 группе по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) для сроков возникновения второй опухоли от начала химиотерапии были получены достоверные различия вышеуказанного показателя в группах живых и умерших больных 3 группы ($p = 0,040$), для сроков возникновения второй опухоли от начала лучевой терапии достоверные различия вышеуказанного показателя в группах живых и умерших получены не были ($p = 0,082$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями срока развития второй опухоли от начала химиотерапевтического лечения в 5,3 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F = 5,299$; $p = 0,027$), дисперсия между средними значениями срока развития второй опухоли от начала лучевого лечения в 3,2 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F = 3,281$; $p = 0,078$). Необходимо отметить, что интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли во 2 группе больных (в среднем 91,81 месяц) оказался на 46,6 месяцев (в 2,03 раза) и на 32,79 месяцев (в 1,56 раза) больше по сравнению с аналогичным показателем в 1 (в среднем 45,21 месяцев) и в 3 (в среднем 59,02 месяцев) группах больных. При оценке интервала времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли в группах больных с учетом классификации было определено, что в 1 группе интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 33,09 месяцев (от 12 до 63 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 47,38 месяцев (от 12 до 95 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 45,74 месяцев (от 12 до 198 месяцев). При анализе сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов получены не были ($p = 0,110$). В результате проведенного

однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли всего в 0,98 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (F = 0,980; p = 0,378). Во 2 группе интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 86,03 месяцев (от 15 до 303 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 91,00 месяцев (от 12 до 362 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 93,34 месяцев (от 12 до 500 месяцев). При анализе сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов получены не были (p = 0,819). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли всего в 0,107 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (F = 0,107; p = 0,898). В 3 группе больных интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 69,85 месяцев (от 18 до 207 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 59,45 месяцев (от 12 до 123 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 50,94 месяцев (от 12 до 166 месяцев). При анализе сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов получены не были (p = 0,499). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли всего в 0,672 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (F = 0,672; p = 0,516). Таким образом, интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли с учетом классификации составил в среднем соответственно в 1, 2 и 3 группах: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 33,09; 86,03 и 69,85 месяцев; для системных опухолей и опухолей парных органов – 47,38; 91,00 и 59,45 месяцев; для несистемных множественных опухолей различных органов – 45,74; 93,34 и 50,94 месяцев. Необходимо отметить, что как в целом для 2 группы, так и для подгрупп 2 группы были характерны более высокие показатели интервалов времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли по средним показателям: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – на 52,94 (в 2,60 раза) и на 16,18 месяцев (в 1,23 раза); для системных опухолей и опухолей парных органов – на 43,62 месяцев (в 1,92 раза) и на 31,06 месяцев (в 1,53 раза); для несистемных множественных опухолей различных органов – на 47,60 месяцев (в 2,04 раза) и на 42,4 месяцев (в 1,83 раза) по сравнению с аналогичными показателями соответственно 1 и 3 групп.

При оценке интервала времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли в группах было определено, что интервал времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем: в 1 группе – 36,78 месяцев, во 2 группе – 87,91 месяцев, в 3 группе – 55,88 месяцев, т.е. на 51,13 месяцев (в 2,39 раза) и на 32,03 месяцев (в 1,57 раза) больше во 2 группе по сравнению с показателями в 1 и 3 группах соответственно. При оценке показателя интервала времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли в группах с учетом классификации было определено, что в 1, 2 и 3 группах интервал времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил соответственно: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 44,25; 87,14 и 67 месяцев; для системных опухолей и опухолей парных органов – 40,86; 88,53 и 55,23 месяцев; для несистемных множественных опухолей различных органов – 32,87; 90,19 и 48,01 месяцев. Все вышеперечисленные показатели имели большее значение во 2 группе: соответственно для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – на 42,89 (в 1,97 раза) и на 20,14 месяцев (в 1,3 раза); для системных опухолей и опухолей парных органов – на 47,67 месяцев (в 2,17 раза) и на 33,3 месяцев (в 1,6 раза); для несистемных множественных опухолей различных органов – на 57,32 месяцев (в 2,74 раза) и на 42,18 месяцев (в 1,88 раза) по сравнению с показателями соответственно 1 и 3 групп.

Заключение

Таким образом, для больных 2 группы, пролеченных лучевой терапией, характерны более длительные интервалы времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли и от начала терапии пер-

вой опухоли до появления второй опухоли. Аналогичная тенденция сохраняется и при соответствующем сравнении подгрупп (с мультицентрическими метахронными множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями и опухолями парных органов и несистемными множественными опухолями различных органов). Сокращение вышеуказанных интервалов времени в 1 и 3 группах больных мы можем объяснить более выраженным системным воздействием на организм больного химиотерапевтических агентов в 1 группе больных и более выраженным суммарным канцерогенным эффектом химиотерапии и лучевой терапии в 3 группе больных.

Список литературы

1. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. – Челябинск: Изд-во «Иероглиф», 2000. – 213 с.

2. Слинчак С.М. Множественные злокачественные опухоли. – Киев: Здоровье, 1968. – 192 с.

3. Шунько Е.Л. Проблема риска развития первично-множественного рака после лучевой и химиотерапии первой опухоли в современной англоязычной литературе // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6 (Электронный журнал); URL: http://www.science-education.ru/120-16901 (дата обращения: 16.01.2015).

4. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B., Schneider U., Bottke D., Wiegel T. Second cancer after radiotherapy, 1981–2007 // Radiotherapy and Oncology. – 2012. – Vol. 105. – P. 122–126.

5. Berrington de Gonzalez A., Curtis R., Gilbert E. et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries // Br. J. Cancer. – 2010. – Vol. 102. – P. 220–226.

6. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Kry S.F., Gilbert E., Lamart S., Berg Ch.D., Stovall M., Ron E. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries // Lancet Oncol. – 2011. – Vol. 12. – P. 353–360.

7. Shin D.W., Baik Y.Ji., Kim Y.W., Oh J.H., Chung Ki-W., Kim S.W., Lee W.-Ch., Yun Y.H., Cho J. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study // Patient Education and Counseling. – 2011. – Vol. 85. – P. 74–78.

References

1. Vazhenin A.V., Bekhtereva E.I., Bekhtereva S.A., Gyulov Kh.Ya. *Ocherki pervichnoy mnozhestvennosti zlokachestvennykh opukholey* [Essays primary multiplicity of malignant tumors]. Chelyabinsk: Izd-vo «Ieroglif», 2000. 213 p.

2. Slinchak S.M. *Mnozhestvennye zlokachestvennye opukholi* [Multiple malignancies]. Kiev: Zdorove, 1968. 192 p.

3. Shunko E.L. *Problema riska razvitiya pervichno-mnozhestvennogo raka posle luchevoy i khimioterapii pervoy opukholi v sovremennoy angloyazychnoy literature – Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya, 2014, no. 6 (Elektronnyy zhurnal);* URL: http://www.science-education.ru/120-16901 *(dataobrashcheniya: 16.01.2015).*

4. Bartkowiak D. Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B., Schneider U., Bottke D., Wiegel T. *Second cancer post radio therapy, 1981–2007 – Radiotherapyet Oncology,* 2012, no. 105, pp. 122–126.

5. Berrington A. de Gonzalez, Curtis R., Gilbert E. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries – *Br. J. Cancer*, 2010, no. 102, pp. 220–226.

6. Berrington A. de Gonzalez, Curtis R.E., Kry S.F., Gilbert E., Lamart S., Berg Ch.D., Stovall M., Ron E. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries – *Lancet Oncol.*, 2011, no. 12, pp. 353-360.

7. Shin D.W., Baik Y.Ji., Kim Y.W., Oh J.H., Chung Ki-W., Kim S.W., Lee W.-Ch., Yun Y.H., Cho J. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study – *Patientes Education etconsulentis*, 2011, no. 85, pp. 74-78.

Рецензенты:

Яйцев С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск;

Жаров А.В., д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск.

УДК 617.58:616.13-004.6-074:616.15

ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Подрезенко Е.С., Антюфриева Д.А., Никифорова А.А.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru

Разработан оригинальный способ оценки риска прогрессирования облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. На этапе разработки оригинального способа были использованы истории болезней 78 больных, находившихся на лечении в НУЗ ДКБ на ст. Красноярск ОАО РЖД с 2010 по 2013 г., из них 67 мужчин (85,9 %) и 11 женщин (14,1 %). Способ основан на балльной оценке интегральных гематологических индексов, маркеров липидного профиля и эндотелиальной дисфункции и других факторов риска. Произведена оценка диагностических характеристик разработанного способа. Эффективность способа при оценке по законченному клиническому случаю составила: чувствительность шкалы – 89,29 %, специфичность – 100 %, точность – 94,55 %, прогностическая значимость положительного результата – 100 %, прогностическая значимость отрицательного результата – 90 %. Комплексная многопрофильная оценка позволяет с высокой вероятностью прогнозировать прогрессирование ишемии у пациентов и проводить профилактику критической ишемии.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, прогрессивное течение, липидный профиль, гомоцистеин

A POSSIBILITY OF RISK'S ESTIMATION PROGRESSIVE COURSE'S OF ATEROSCLEROSIS OBLITERANS OF LOWER EXTREMITIES VESSELS

Vinnik Y.S., Dunaevskaya S.S., Podrezenko E.S., Antyufrieva D.A., Nikiforova A.A.

SBEI HPE « Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy» Ministry of public health Russia, Krasnoyarsk, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru

The original method of risk's estimation progressive course's of aterosclerosis obliterans of lower extremities vessels was designed. At a development stage of an original way stories of diseases of 78 patients who were on treatment in NUZ DKB on JSC RZhD station Krasnoyarsk from 2010 to 2013 from them 67 men (85,9 %) and 11 women (14,1 %) were used. Method was based on marked estimation of integral hematological indexes, lipid profile's and endothelial dysfunction's markers, and others risk's factors. Diagnostic effectiveness of this method was estimated. Efficiency of a way at an assessment in the finished clinical case made: sensitivity of a scale makes 89,29 %, specificity – 100 %, accuracy – 94,55 %, the predictive importance of positive result – 100 %, the predictive importance of negative result – 90 %. Complex multiprofile estimation allow to prognoses progress of ischemia with high probability and make prevention of critical ischemia.

Keywords: aterosclerosis obliterans, progressive course, lipid profile, homocystein

Актуальность изучения облитерирующего атеросклероза нижних конечностей как одного из проявлений генерализованного атеросклероза обусловлена высокой заболеваемостью. После появления первых симптомов заболевания, характерных для артериальной недостаточности нижних конечностей, у 10–40 % больных в течение 3–5 лет прогрессирование заболевания приводит к гангрене и ампутации конечности. Пик заболеваемости приходится на лиц трудоспособного возраста старше 40 лет [4, 1].

Что касается прогноза данного заболевания, по данным в популяции старше 55 лет с момента постановки диагноза в течение 5 лет у 1 % больных развивается критическая ишемия пораженной конечности, 30 % больных умирают, у 20 % развиваются не фатальные острые ишемические эпизоды (инсульт, инфаркт). Из оставшихся больных 4 % выполняется высокая ампутация пораженной конечности, у 16 % пациентов отмечается ухудшение состояния и у 73 % процесс стабилизируется [2].

Ведущей теорией патогенеза развития атеросклероза является патологический процесс, основанный на повреждении эндотелия. Маркером эндотелиальной дисфункции является гомоцистеин. Известно о влиянии на прогрессирование облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей таких факторов риска, как гипергомоцистеинемия и состояние липидного профиля пациента [3, 5, 6].

Знание факторов риска не позволяет комплексно оценить значимость каждого из

факторов в прогрессировании патологического процесса.

Цель исследования – являлось разработать способ оценки риска прогрессирования облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей в ближайшие 6 месяцев и оценить эффективность его применения в хирургическом стационаре.

Материалы и методы исследования

На этапе разработки оригинального способа обследовано 78 больных ОАСНК, находившихся на лечении в НУЗ ДКБ на ст. Красноярск ОАО РЖД с 2010 по 2013 г., из них 67 мужчин (85,9 %) и 11 женщин (14,1 %). Средний возраст больных составил 69,6 лет, из них средний возраст женщин 74,5 лет, а ужчин 68,3 лет. Все больные были с ишемией IIA–IIB степени согласно классификации Фонтейна – Покровского с мультиэтажным поражением артерий нижних конечностей.

В ходе динамического наблюдения больные были разделены на две группы: 1 – 55 больных с непрогрессирующим течением заболевания, 2 – 23 больных с прогрессирующим течением. Разделение на группы проводили исходя из анамнеза (длительность заболевания, уменьшение дистанции безболевой ходьбы в течение года, длительность сохранения эффекта от консервативного лечения).

При обследовании пациентов были применены физикальные, лабораторные и инструментальные методы. При инструментальном методе всем больным выполнялась ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей и по показаниям компьютерная ангиография. Всем больным выполняли общеклинические лабораторные исследования. В качестве показателей состояния липидного обмена были выбраны концентрации общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности, или α-холестерина (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), а также индекса атерогенности (ИА). Были проведены исследования системы гемостаза: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), ПВ (протромбиновое время), ТВ (тромбиновое время), МНО (международное нормализированное отношение), фибриноген. Определение общего гомоцистеина производили методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на приборе Arhitect i2000 фирмы «Abbott Laboratories» (США), который является модульной системой с хемилюминесцентной технологией Chemiflex.

Материал обработан статистически. Описательная статистика представлена в виде Me – медианы и 25 и 75 процентилей. Значимость изменения исследуемых показателей оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Рассчитан коэффициент Спирмана с определением двусторонней значимости $p \leq 0,01$. При наличии корреляционной связи рассчитаны средние значения частоты осложнений и построена зависимость медианы по подгруппам с доверительными границами. При выборе критериев оценки применялся пошаговый дискриминантный анализ с исключением, в ходе которого было установлено, что группы с благоприятным и неблагоприятным исходом различимы по показателям индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс атерогенности (ИА), уровню общего гомоцистеина (ОГ), применению статинов, курению.

Данное предположение было проверено при помощи факторного анализа как более применимого в условиях непараметрического распределения.

На этапе оценки предлагаемого метода была создана клиническая группа, включающая 55 пациентов ОАСНК, находившихся на лечении в НУЗ ДКБ на ст. Красноярск ОАО РЖД с 2014. по 2015 г. Группы были сопоставимы по возрастному и половому составу.

Результаты исследования и их обсуждение

Для прогнозирования развития прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей разработан оригинальный способ.

На основании развернутого анализа крови рассчитывают индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), который определяют по следующей формуле:

$$ИСЛМ = лф/мн,$$

где лф – процентное содержание лимфоцитов; мн – процентное содержание моноцитов.

Если ИСЛМ менее 5, то оценивают в 1 балл, если ИСЛМ равен или более 5, то его оценивают в 0 баллов.

На основании биохимического анализа крови рассчитывают индекс атерогенности (ИА), который определяют по следующей формуле:

$$ИА = (ОХС – ЛПВП)/ЛПВП,$$

где ОХС – общий холестерин сыворотки крови в ммоль/л; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности в ммоль/л.

Если ИА менее 5, то оценивают в 0 баллов, если ИА равен или более 5, то оценивают в 2 балла.

Оценивают уровень общего гомоцистеина. Уровень общего гомоцистеина (ОГ) менее 15 мкмоль/л оценивают в 0 баллов, равный 15 мкмоль/л и меньший либо равный 30 мкмоль/л – в 1 балл, более 30 мкмоль/л – в 2 балла.

Учитывают ряд других факторов, влияющих на прогрессирование атеросклероза. Применение статинов в комплексной терапии атеросклероза оценивают в 0 баллов, при отсутствии приема статинов признак оценивают в 2 балла. Курение оценивают в 2 балла, отказ от курения на протяжении 11 месяцев и более – в 0 баллов (табл. 1).

Баллы суммируют: при сумме 6 баллов и более – вероятен высокий риск прогрессирования атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Таблица 1

Градация баллов в зависимости от исследуемых параметров

Значения показателей	0 балл	1 балл	2 балла
ИСЛМ	ИСЛМ ≥ 5	ИСЛМ < 5	–
ИА	ИА < 5	–	ИА ≥ 5
ОГ	ОГ < 15	15 ≤ ОГ≤ 30	ОГ > 30
Статины в комплексной терапии атеросклероза	Наличие признака	–	Отсутствие признака
Курение	Отсутствие признака	–	Наличие признака

Таблица 2

Результаты динамического наблюдения от 6 до 12 месяцев

Клинические проявления	Группа высокого риска	Группа низкого риска
Стабильная ишемия, без увеличения окклюзии просвета сосудов	0 (0%)	27 (90%)
Прогрессирование ишемии	25 (100%)	3 (10%)
Критическая ишемия	8 (32%)	1 (3,33%)
Критическая ишемия, приведшая к ампутации	3 (12%)	0 (0%)
Общее число пациентов	25 (100%)	30 (100%)

Под нашим наблюдением в экспериментальной группе находилось 55 больных с диагнозом облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, ишемия 2А, 2В степеней. Все обследованные получали традиционную терапию. Возраст большинства пациентов с облитерирующим атеросклерозом составлял от 46 до 92 лет. Критериями включения в исследуемую группу служила окклюзия подколенных и бедренных артерий, ишемия 2А, 2В степеней. Пациенты были обследованы повторно через 6–12 месяцев.

При повторном обследовании пациентов группы высокого риска у всех 25 (100%) пациентов наблюдалось прогрессирование ишемии, из них у 8 (32%) пациентов развилась критическая ишемия, в 3 (12%) случаях, приведшая к ампутации. При повторном обследовании пациентов группы низкого риска у 27 (90%) пациентов степень ишемии не изменилась, у 3 (10%) пациентов наблюдали прогрессирование ишемии, в 1 (3,33%) случае с развитием критической ишемии (табл. 2).

Для оценки эффективности предлагаемого способа рассчитывались такие показатели, как чувствительность, специфичность, точность, прогностическая значимость положительного результата, прогностическая значимость отрицательного результата. При оценке по законченному клиническому случаю: чувствительность шкалы составляет 89,29%, специфичность – 100%, точность – 94,55%, прогностическая значимость положительного результата – 100%, прогностическая значимость отрицательного результата – 90%.

Выводы

Таким образом, предложенный способ позволяет прогнозировать прогрессирование облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей в ближайшие 6 месяцев, вероятность снижения расстояния безболевой ходьбы, увеличение степени окклюзии и развития критической ишемии.

Список литературы

1. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Гипергомоцистеинемия: фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50. – С. 24–29.

2. Кошкин В.М. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 4. – С. 72–75.

3. Лагутчев В.В., Щупакова А.Н. Особенности холестеринового профиля сыворотки крови у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с клинической манифестацией атеросклероза мозговых, коронарных и мезентериальных артерий // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 35.

4. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // Клиническая медицина. – 2001. – № 6. – С. 7–14.

5. Суковатых Б.С., Князев В.В. Прогнозирование развития критической ишемии у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Хирургия. – 2008. – № 3. – С. 45–49.

6. Grundy S.M., Cleeman, Merz C.N. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 227–239.

References

1. Bondar I.A., Klimontov V.V. Gipergomocisteinemija: faktor riska sosudistyh oslozhnenij saharnogo diabeta // Problemy jendokrinologii. 2004. T. 50. pp. 24–29.

2. Koshkin V.M. Obliterirujushhij ateroskleroz nizhnih konechnostej // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2005. no. 4. pp. 72–75.

3. Lagutchev V.V., Shhupakova A.N. Osobennosti holesterinovogo profilja syvorotki krovi u pacientov s obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej v sochetanii s klinicheskoj manifestaciej ateroskleroza mozgovyh, koronarnyh i mezenterialnyh arterij // Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2010. T. 9, no. 3. pp. 35.

4. Muhin N.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. Gipergomocisteinemija kak faktor riska razvitija zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy // Klinicheskaja medicina. 2001. no. 6. pp. 7–14.

5. Sukovatyh B.S., Knjazev V.V. Prognozirovanie razvitija kriticheskoj ishemii u bolnyh hronicheskimi obliterirujushhimi zabolevanijami arterij nizhnih konechnostej // Hirurgija. 2008. no. 3. pp. 45–49.

6. Grundy S.M., Cleeman, Merz C.N. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines // Circulation. 2004. Vol. 110. pp. 227–239.

Рецензенты:

Якимов С.В., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск;

Маркелова Н.М., д.м.н., доцент кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

УДК 618.19-006.6:[615.277.3 + 615.37]:616-073.75

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПЕРИТУМОРАЛЬНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ – ТИМОЗИН-А1

Владимирова Л.Ю., Захарова Н.П., Подзорова Н.А.

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

Представлены результаты исследования по применению нового отечественного препарата на основе рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозин-α1 в комбинации с различными режимами полихимиотерапии на неоадъювантном этапе лечения больных местно-распространенным раком молочной железы. В отличие от стандартного подкожного метода введения авторами было предложено применять рекомбинантный фактор некроза опухоли – тимозин-α1 перитуморально с целью максимального воздействия препарата непосредственно на зону опухоли. При перитуморальном введении рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозин-α1 по 200000 МЕ в 1–5 дни каждого курса лечения выявлено достоверное увеличение частоты объективных эффектов, в том числе за счет увеличения частоты полных регрессий, а также снижение частоты и выраженности осложнений полихимиотерапии. По данным рентгенологического исследования выявлено достоверное увеличение числа полных и частичных рентгенологических регрессов новообразований, уменьшение выраженности радиарной тяжистости, микрокальцинатов в опухолевой и перитуморальной ткани.

Ключевые слова: рак молочной железы, рекомбинантный фактор некроза опухоли-тимозин-α1, полихимиотерапия, перитуморальное введение, маммография

CLINICAL AND RADIOLOGICAL RESULTS OF TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS WITH PERITUMORAL APPLICATION OF RECOMBINANT TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA-THYMOSIN-ALPHA1

Vladimirova L.Y., Zakharova N.P., Podzorova N.A.

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

The results of application of a new domestic drug based on recombinant tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 (TNF-T) in combination with various polychemotherapy regimens during neoadjuvant treatment of patients with locally advanced breast cancer are demonstrated. In contrast to the standard subcutaneous introduction method, the authors proposed peritumoral administration of TNF-T to maximize the drug's action directly on the tumor zone. TNF-T 200000 IU peritumorally on days 1–5 of each treatment course showed significant increase in objective effect rate, including increase in frequency of complete regressions, and decrease in frequency and intensity of polychemotherapy complications. X-ray examination revealed significant increase in quantity of complete and partial radiological regressions of neoplasms, reduced intensity of radiar thickening and microcalcifications in tumoral and peritumoral tissue.

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

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения как России, так и большинства других стран мира рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию. За последнее десятилетие с 2002 по 2012 год заболеваемость раком молочной железы в РФ выросла на 29,6% с 60,22 до 76,74 случаев на 100 тыс. населения. В России в 2013 году выявлено 60 701 новых случаев рака молочной железы [7]. В связи с этим не теряет своей актуальности поиск новых методов лечения данной онкологической патологии. Например, для повышения эффективности химиотерапии больных РМЖ в Ростовском НИИ онкологии использовались методы введения химиопрепаратов на естественных средах организма (крови, лимфе, костном мозге), что достоверно улучшало результаты лечения [1, 2]. В настоящее время достигнуты успехи в исследовании иммунопатологии и иммунотерапии злокачественных опухолей, в том числе рака молочной железы. Если в основу химиотерапии изначально заложено токсическое воздействие на здоровые и больные клетки, то иммунотерапия осуществляет эффект посредством активации собственных механизмов защиты организма [4]. А сочетание химиотерапии с иммунотропными веществами может значительно снижать токсический и иммуносупрессивный эффект цитостатиков [3]. К числу иммунокорригирующих препаратов относится рекомбинантный фактор

некроза опухоли – тимозин-α1 (ФНО-Т), который представляет собой уникальное соединение – гибридную молекулу двух биологически активных агентов – цитокина фактора некроза опухолей (ФНО) и гормона тимозина. Рекомбинантный ФНО-Т обладает прямым противоопухолевым действием *in vitro* на различных линиях опухолевых клеток и *in vivo*. По спектру цитотоксического и цитостатического действия на опухолевые клетки препарат соответствует ФНО человека, однако рекомбинантный ФНО-Т имеет в 100 раз меньшую общую токсичность, чем ФНО, обладает способностью угнетать ангиогенез в противоположность ФНО, сохраняя при этом способность повышать проницаемость эндотелия сосудов, запускать процесс апоптоза опухолевых клеток, активировать каскад химических реакций коагуляционной системы крови [8]. Благодаря входящему в состав тимозину-α1 рекомбинантный ФНО-Т способен оказывать воздействие на Т-клеточное звено иммунной системы, которое играет ключевую роль в противоопухолевом иммунитете, а также участвует в реакциях гуморального иммунитета [5]. В 2008–2009 гг. на базе ФГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова было проведено сравнительное рандомизированное исследование рекомбинантного ФНО-Т в комбинации с полихимиотерапией (ПХТ) в режиме FEC при местно-распространенном и метастатическом раке молочной железы (фаза II/III), которое продемонстрировало улучшение результатов ПХТ в комбинации с рекомбинантным ФНО-Т [6]. В многочисленных исследованиях показано, что регионарное введение ФНО не только вызывает некроз и последующее разрушение кровеносных сосудов опухоли, но и повышает эффективность химиотерапии [9]. По данным литературы после инъекции рекомбинантного ФНО-Т в течение суток вокруг опухоли развивается местная воспалительная реакция, которая внешне проявляется в виде очага гиперемии, слегка болезненного, без инфильтрации в месте введения препарата, благодаря чему непосредственно рядом с опухолью увеличивается интенсивность кровотока и облегчается доставка вводимых системно химиопрепаратов к опухолевому очагу [8]. Также перитуморальное применение рекомбинантного ФНО-Т обладает иммунокорригирующим действием [3]. Поэтому в отличие от стандартного подкожного метода введения рекомбинантного ФНО-Т нами было предложено вводить рекомбинантный ФНО-Т перитуморально.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния рекомбинантного ФНО-Т на эффективность ПХТ у больных местно-распространенным РМЖ, частоту и выраженность побочных явлений, оценить рентгенологические изменения, в том числе изменение размеров опухолевого узла, выраженность радиарной тяжистости, количество микрокальцинатов в опухоли и перитуморальной ткани под влиянием неоадъювантной ПХТ на фоне применения рекомбинантного ФНО-Т.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ. Основными критериями включения больных раком молочной железы IIB-IIIB стадии были: ECOG ≤ 1, нормальные показатели общеклинических исследований, отсутствие отдаленных метастазов. За период с апреля 2012 года по октябрь 2013 года в исследование было включено 82 больных местно-распространенным раком молочной железы IIB-IIIB стадии, в возрасте от 29 до 69 лет; средний возраст 53,3 ± 1,1 лет. В основную группу вошли 30 пациенток, которым проводилась системная неоадъювантная ПХТ в режиме FAC (5-фторурацил 500 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2 + циклофосфан 500 мг/м^2; интервал между курсами 21 день) или в режиме PA (паклитаксел 175 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2; интервал между курсами 21 день) в комбинации с перитуморальным введением рекомбинантного ФНО-Т по 200000 МЕ в 1-е сутки (за 30 минут до введения цитостатиков) и далее 1 раз в день во 2–5-е сутки каждого курса ПХТ. В контрольной группе наблюдались 52 пациентки, которым проводилась системная неоадъювантная ПХТ в тех же режимах, но без рекомбинантного ФНО-Т. В основной группе было проведено от 2 до 4 курсов ПХТ каждой пациентке. В группе контроля было проведено от 2 до 6 курсов ПХТ каждой больной. Основная и контрольная группы больных по стадиям заболевания и по характеристикам менструальной функции были сопоставимы (табл. 1).

По данным иммуногистохимического исследования больные основной и контрольной групп тоже существенно не отличались (табл. 2).

Результаты исследования и их обсуждение

Нами было выявлено, что объективный противоопухолевый эффект чаще наблюдался в основной группе больных, чем в контрольной (80 и 71,1 % соответственно; $p \leq 0,05$), в том числе за счет увеличения частоты полной регрессии в 2,2 раза: 16,6 % против 7,7 %. Стабилизация была достигнута у 20 % больных в группе с применением рекомбинантного ФНО-Т и у 23,1 % пациентов в группе со стандартной ПХТ без рекомбинантного ФНО-Т. Прогрессирование заболевания (появление отдаленных метастазов в кости) на этапе неоадъювантной терапии было выявлено у 5,8 % больных группы контроля, двум из них в связи с этим хирургический этап лечения выполнить не удалось. Прогрессирования среди больных

основной группы зарегистрировано не было. В основной и контрольной группе больных наблюдались побочные эффекты низкой и средней степени выраженности. У больных основной группы были выявлены специфические для рекомбинантного ФНО-Т побочные явления: отмечалась реакция на введение рекомбинантного ФНО-Т в виде очага гиперемии 0–1 степени слегка болезненного, без инфильтрации в месте введения препарата; а также у 16% пациенток отмечалось повышение температуры тела от 37,2 до 37,8°С (1 степень по шкале NCIC-CTC) через 6–12 часов после введения рекомбинантного ФНО-Т со снижением до нормальной температуры в течение 24 часов без применения жаропонижающих средств. Местная реакция возникала, как правило, через 6–12 часов после введения препарата, а продолжительность ее варьировала от 24 часов (на 1–2 курсе ПХТ) до 48 часов (при последующих курсах ПХТ). По интенсивности данные нежелательные явления расценивались как слабые, т.е. не нарушали повседневной активности больных, легко переносились (рис. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных основной и контрольной групп

Группы больных	Стадия			Менструальная функция			
	IIB	IIIA	IIIB	Сохранена	Менопауза (годы)		
					1–5	5–10	> 10
Основная (кол-во, %)	5 16,7%	11 36,7%	14 46,6%	13 43,3%	7 23,3%	5 16,7%	5 16,7%
Контрольная (кол-во, %)	10 19,2%	15 28,8%	27 51,9%	20 38,5%	7 13,5%	18 34,6%	7 13,4%

Таблица 2

Иммуногистохимическая характеристика опухолей больных основной и контрольной групп

Группы больных	Люминальный А	Люминальный В (HER-2-)	Люминальный В (HER-2+)	CErb-B2-сверхэкспрессирующий	Базально-подобный
Основная (кол-во, %)	4 13,3%	12 40%	4 13,3%	8 26,7%	2 6,7%
Контрольная (кол-во, %)	5 9,6%	22 42,3%	8 15,4%	12 23,1%	5 9,6%

Рис. 1. Характеристика побочных реакций неоадъювантной ПХТ у больных основной и контрольной групп

Рис. 2. Характеристика рентгенологического эффекта неоадъювантной ПХТ у больных основной и контрольной групп

Проведена оценка маммограмм 82 пациенток с гистологически верифицированным местно-распространенным раком молочной железы ($T_{0-1}N_{0-3}M_0$). Маммограммы выполнялись в прямой и боковой проекции. Рентгенологически в основной группе в большей степени отмечалось значительное уменьшение выраженности радиарной тяжистости, количества микрокальцинатов в опухоли и перитуморальной области, по сравнению с контрольной группой. Выявлено увеличение числа полных и частичных рентгенологических регрессов в основной группе больных по сравнению с группой контроля; стабилизация чаще регистрировалась в контрольной группе (рис. 2).

Клинический пример**.** Больная И., 1954 г.р. Диагноз: Рак левой молочной железы, cT2N2M0, stIIIa, Кл. гр. II. Из анамнеза: опухоль в левой молочной железе и левой подкрыльцовой области обнаружила в 2010 году. Обратилась в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ 14.05.2012 г., при пункционной биопсии: протоковая карцинома, в 3-х подкрыльцовых лимфоузлах слева метастазы карциномы. СРКТ от 17.05.2012 г.: аксиллярные лимфоузлы слева (3) до 2,7 см; данных за отдаленные метастазы не выявлено. Локальный статус: в верхне-наружном квадранте левой молочной железы опухоль до 2,5 см, без четких контуров; в левой подкрыльцовой области 3 увеличенных лимфатических узла: 2,0; 2,5; 3,0 см в диаметре, плотные, ограниченно подвижные; правая молочная железа без патологии. 21.05.2012 г.: трепан-биопсия опухоли левой молочной железы: медуллярный рак с воспалением. Иммуногистохимический анализ: экспрессия рецепторов эстрогена – отсутствует; экспрессия рецепторов прогестерона – в единичных ядрах; Ki67 – 95 % ядер; Her2/neu 3(+). С мая по июль 2012 года проведено 3 курса ПХТ по FAC схеме с перитуморальным введением рекомбинантного ФНО-Т в дозе 200 000 МЕ с 1 по 5 день лечения. Локальный статус после 3 курсов ПХТ: в верхне-наружном квадранте левой молочной железы образование четко не определяется; правая молочная железа без особенностей; лимфоузлы не пальпируются. Рентгенологически исходно на маммограммах от 14.05.2012 г.: на границе верхне-латерального и верхне-медиального квадрантов (более в верхне-медиальном) левой молочной железы визуализируется плотное теневое образование неправильной звездчатой формы размером до 2,5×2,0 см с выраженной радиарной тяжистостью к коже, соску, ретромаммарной области; субаксиллярно визуализируются тени увеличенных до 1,5 см лимфоузлов сливного характера, свидетельствующих в пользу метастатического поражения; заключение: рак левой молочной железы. После лечения на маммограммах от 21.08.12 г. описанное ранее теневое образование не визуализируется; на его месте нерезко выраженный фиброз без четких контуров; метастатические лимфоузлы не определяются; заключение: полная резорбция (рис. 3).

06.09.2012 г. выполнена радикальная модифицированная бездренажная мастэктомия слева с пластическим компонентом. Гистологический анализ: после ПХТ признаков опухолевого роста в молочной железе не отмечается, метастазов в лимфоузлах нет (лечебный патоморфоз IV степени). С 15.10.2012 по 02.11.2012 г. курс дистанционной гамма-терапии на послеоперационный рубец и пути лимфооттока, СОД 40 изоГр. Далее: 3 курса адъювантной ПХТ. В настоящее время клиническая группа 3.

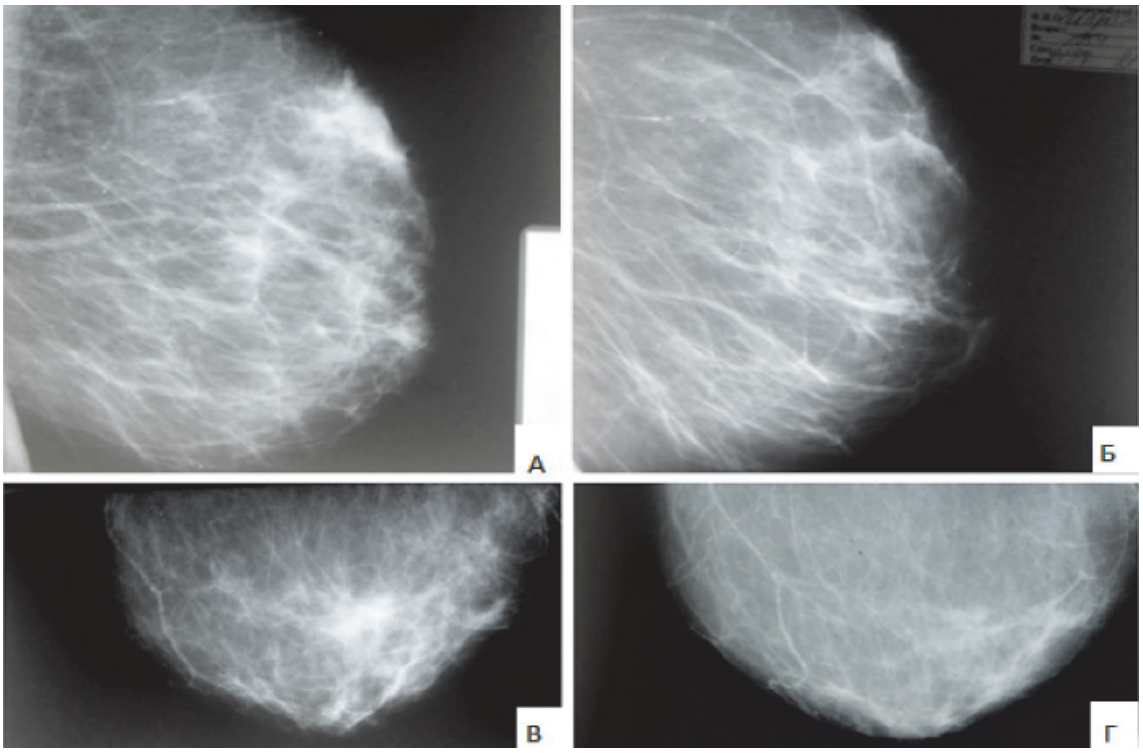


Рис. 3. Маммограммы левой молочной железы больной И., 1954 г.р. в прямой (В, Г) и боковой (А, Б) проекциях (А, В – до лечения; Б, Г – после лечения)

Все пациентки основной группы были прооперированы, никаких послеоперационных осложнений, связанных с использованием рекомбинантного ФНО-Т, не наблюдалось. В настоящее время медиана выживаемости не достигнута, но общая выживаемость в основной группе 28,4 ± 1,1 месяцев, а в контрольной – 26,1 ± 1,4 месяцев; бессобытийная выживаемость в основной группе достоверно выше, чем в контроле (26,9 ± 1,3 и 22,9 ± 1,2 месяцев соответственно; $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что перитуморальное применение рекомбинантного ФНО-Т обладает хорошей переносимостью. Оно позволяет увеличить эффективность терапии больных местно-распространенным РМЖ, снизить частоту и степень выраженности системных побочных реакций, достоверно увеличить число полных и частичных рентгенологических регрессов новообразований, уменьшить выраженность радиарной тяжистости, микрокальцинатов в опухолевой и перитуморальной ткани.

Список литературы

1. Владимирова Л.Ю. Неоадъювантная химиотерапия на естественных средах организма с применением пептида эпифиза эпиталамина в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы: дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д., 2000. – 270 с.

2. Владимирова Л.Ю., Светицкая Я.В. Клинический опыт применения белкового концентрата аутоплазмы для неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы // Прогнозирование вероятности развития рецидива рака: сборник научных трудов / под ред. акад. РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко. – М., 2009. – С. 188–191.

3. Владимирова Л.Ю., Златник Е.Ю. Опыт перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина-α1 при местно-распространенном раке молочной железы IIB-IIIB стадии // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 921–926.

4. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / под ред. И.Д. Столярова. – СПб., 1999. – С. 176.

5. Личиницер М.Р. и др. Отчет РАМН Российского Онкологического Научного Центра им. Н.Н. Блохина «Влияние Рефнота на иммунитет у онкологических больных». – 2011. – URL: http://oncology-xxi.ru/report (дата обращения: 07.06.2014 г.).

6. Семиглазов В.Ф. Отчет «Сравнительное рандомизированное исследование Рефнота® в комбинации с химиотерапией в режиме FEC, Рефнота® в комбинации с Ингароном® и химиотерапией FEC, а также одной химиотерапии FEC при местно-распространенном и метастатическом раке молочной железы (фаза II/III)». ФГУН «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий». – СПб., 2009. – 59 с.

7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России. – М., 2012. – С. 138.

8. Шмелёв В.А. РЕФНОТ. Рекомбинантный Фактор Некроза Опухолей-Тимозин-α1, препарат с низкой системной токсичностью для лечения онкологических заболеваний. – М.: Рефнот-Фарм, 2010. – 92 с.

9. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its super-family: 25 years later, a golden journey. – Blood 2012. – № 119(3). – P. 651–65.

References

1. Vladimirova L.Ju. Neoadjuvantnaja himioterapija na estestvennyh sredah organizma s primeneniem peptida jepifiza jepitalamina v kompleksnom lechenii mestno-rasprostrannennogo raka molochnoj zhelezy: dis. ... kand. med. nauk. Rostov n/D., 2000. 270 p.

2. Vladimirova L.Ju., Svetickaja Ja.V. Klinicheskij opyt primenenija belkovogo koncentrata autoplazmy dlja neoad juvantnoj himioterapii raka molochnoj zhelezy // Prognozirovanie verojatnosti razvitija recidiva raka: sbornik nauchnyh trudov / pod red. akad. RAN i RAMN Ju.S. Sidorenko. M., 2009. pp. 188–191.

3. Vladimirova L.Ju., Zlatnik E.Ju. Opyt peritumoral nogo primenenija rekombinantnogo faktora nekroza opuholitimozina-α1 pri mestno-rasprostranennom rake molochnoj zhelezy IIB-IIIB stadii // Fundamental nye issledovanija. 2014. no. 7. pp. 921–926.

4. Immunodiagnostika i immunokorrekcija v klinicheskoj praktike / pod red. I.D. Stoljarova. SPb., 1999. pp. 176.

5. Lichinicer M.R. i dr. Otchet RAMN Rossijskogo Onkologicheskogo Nauchnogo Centra im. N.N. Blohina «Vlijanie Refnota na immunitet u onkologicheskih bol nyh». 2011. URL: http://oncology-xxi.ru/report (data obrashhenija: 07.06.2014 g).

6. Semiglazov V.F. Otchet «Sravnitel noe randomizirovannoe issledovanie Refnota® v kombinacii s himioterapiej v rezhime FEC, Refnota® v kombinacii s Ingaronom® i himioterapiej FEC, a takzhe odnoj himioterapii FEC pri mestno-rasprostranennom i metastaticheskom rake molochnoj zhelezy (faza II/III)». FGUN «NII onkologii im. prof. N.N. Petrova Rosmedtehnologij». SPb., 2009. 59 p.

7. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii. M., 2012. pp. 138.

8. Shmeljov V.A. REFNOT. Rekombinantnyj Faktor Nekroza Opuholej-Timozin-α1, preparat s nizkoj sistemnoj toksichnost ju dlja lechenija onkologicheskih zabolevanij. M.: Refnot-Farm, 2010. 92 p.

9. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its super-family: 25 years later, a golden journey. Blood 2012. no. 119(3). pp. 651–65.

Рецензенты:

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

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

УДК 617-089

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Воронова Е.А., Винник Ю.С., Пахомова Р.А.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: PRA5555@mail.ru

Проанализирован опыт хирургического лечения механической желтухи доброкачественного генеза. Проведен ретроспективный анализ 314 историй больных с доброкачественной механической желтухой, с последующим распределением по степени тяжести механической желтухи по классификации Гальперина (2013 г.) с целью определения хирургической тактики при разной степени тяжести механической желтухи. В лечении больных с механической желтухой мы придерживаемся двухэтапной тактики. Основной задачей первого этапа считаем ликвидацию холестаза и холемии с применением малоинвазивных эндоскопических лечебных вмешательств и чрескожное чреспеченочное дренирование. При этом создаются условия для более качественной подготовки больного ко второму этапу хирургического лечения, выполняемого в отсроченном периоде после ликвидации механической желтухи, что позволяет в целом улучшить результаты комплексного лечения, способствует сокращению сроков госпитального периода.

Ключевые слова: степень тяжести механической желтухи, хирургическое лечение

SURGICAL TACTICS IN BENIGN MECHANICAL JAUNDICE DEPENDING ON ITS SPETENI GRAVITY

Voronova E.A., Vinnik Y.S., Pakhomova R.A.

Medical University KrasGMU them. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Russian Ministry of Health, Krasnoyarsk, e-mail: PRA5555@mail.ru

The experience of surgical treatment of obstructive jaundice of benign origin. A retrospective analysis of 314 patients with benign stories obstructive jaundice, followed by distribution of the severity of obstructive jaundice classification Halperin (2013.). In order to determine the surgical tactics in varying degrees of severity of obstructive jaundice. In the treatment of patients with obstructive jaundice we follow a two-step tactics. The main objective of the first phase of the eradication of cholestasis and Holem using minimally invasive endoscopic treatment interventions and percutaneous transhepatic drainage. This creates the conditions for better preparation of the patient to the second stage of surgical treatment performed in the delayed period after the elimination of obstructive jaundice. On this point there are creates the conditions for higher quality preparation of the patient to the second stage of surgical treatment, which performed in the delayed period after the liquidation of obstructive jaundice. And it allows improving results of treatment in general and also it promotes the reducing of hospital stay.

Keywords: the severity of jaundice, surgical treatment

Численность больных с механической желтухой (МЖ), вследствие разной патологии гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ), в последние годы продолжает увеличиваться. Острая хирургическая патология ГПДЗ в общей структуре заболеваний органов брюшной полости занимает второе место после острого аппендицита [1, 3, 6, 7, 9, 11].

В 2013 году Э.И. Гальперин представил упрощенную классификацию тяжести МЖ, основанную на учете уровня общего билирубина, осложнений МЖ (холангит, почечная недостаточность, печеночная недостаточность (признаки энцефалопатии), желудочно-кишечное кровотечение, сепсис). Классификация позволяет определить степень тяжести МЖ: легкую (класс А – ≤ 4 баллов), средней тяжести (класс В – 5–13 баллов) и тяжелую (класс С – ≥ 14 баллов). Прогноз оперативного вмешательства у больных МЖ класса А благоприятный, класса В – разный, зависящий от общего состояния больных и длительности гнойной или опухолевой интоксикации. Прогноз операций МЖ класса С плохой. Исключение из классификации показателя общего белка и протромбинового индекса позволяет упростить ее и получить более достоверную разницу послеоперационных результатов у больных при разных классах тяжести МЖ [2].

Формирование хирургической тактики является ключевым звеном в успешной ликвидации патологического процесса у больных МЖ при разной патологии ГПДЗ [4, 5, 10].

Оперативное вмешательство при наличии признаков МЖ всегда предпочтительнее выполнять в «холодном периоде». Однако в ургентной хирургии ГПДЗ выбор сроков операции часто диктуется

исходным состоянием больного, характером основного заболевания и его осложнениями, эффективностью консервативной терапии. Успех лечения во многом зависит от рационального сочетания консервативного и оперативного подходов, а главным стратегическим вопросом при разработке лечебного алгоритма считаем правильное определение приоритетного направления в каждом конкретном случае.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 314 историй болезни с патологией гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПДЗ), осложненной механической желтухой (МЖ), в период 2008–2013 гг.

Критерии включения:

1. Больные обоего пола в возрасте от 18 до 97 лет.
2. Классификационная категория: механическая желтуха.
3. Происхождение механической желтухи: доброкачественного генеза.

Критерии исключения:

1. Отечный панкреатит, механическая желтуха.
2. Паразитарная механическая желтуха.
3. Инфекционная желтуха.
4. Происхождение механической желтухи: злокачественного генеза.

Все данные анализировали методами вариационной статистики (С. Гланц, 1998). Для каждого вариационного ряда проводили оценку характера распределения на нормальность тестами Колмогорова – Смирнова (Е.Н. Шиган, 1986).

При нормальном распределении применяли параметрические методы, при сравнении двух групп – односторонний критерий Стьюдента. Все значения приведены в виде средней арифметической (M) и средней ошибки средней (m).

Значимость различий качественных показателей определяли с помощью критерия x2 и двухстороннего точного метода Фишера для четырехпольной таблицы. Относительные величины, выраженные в процентах, приводили в тексте диссертации с ошибкой процента. Степень отличий считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение 314 больных МЖ по характеру патологии ГПДЗ представлено в табл. 1.

В структуре доброкачественных заболеваний ГПДЗ, обусловивших развитие МЖ, превалировала желчнокаменная болезнь (ЖКБ), осложненная холедохолитиазом (ХЛ) (185; 58,92 ± 2,78 %). Несколько реже (96; 30,57 ± 2,60 %) выявляли стенозы большого дуоденального соска (БДС), в том числе «на фоне» ЖКБ. Псевдотуморозный панкреатит установлен у 16 (5,09 ± 1,24 %) больных. Стриктура холедоха и билиодигестивного анастомоза у 12 (3,82 ± 1,08 %) и у 5 (1,59 ± 0,71 %) больных соответственно.

В 2013 году Э.И. Гальперин представил упрощенную классификацию тяжести МЖ, основанную на учете уровня общего билирубина, осложнений МЖ (холангит, почечная недостаточность, печеночная недостаточность (признаки энцефалопатии), желудочно-кишечное кровотечение, сепсис). Классификация позволяет определить степень тяжести МЖ: легкую (класс А – ≤ 4 баллов), средней тяжести (класс В – 5–13 баллов) и тяжелую (класс С – ≥ 14 баллов). Прогноз оперативного вмешательства у больных МЖ класса А благоприятный, класса В – разный, зависящий от общего состояния больных и длительности гнойной или опухолевой интоксикации. Прогноз операций МЖ класса С плохой. Исключение из классификации показателя общего белка и протромбинового индекса позволяет упростить ее и получить более достоверную разницу послеоперационных результатов у больных при разных классах тяжести МЖ.

Распределение 314 больных МЖ по степени тяжести МЖ представлено в табл. 2.

Таблица 1

Распределение больных с МЖ по характеру патологии ГПДЗ

Патология	2008 Число больных, абс. (% ± S %)	2009 Число больных, абс. (% ± S %)	2010 Число больных, абс. (% ± S %)	2011 Число больных, абс. (% ± S %)	2012 Число больных, абс. (% ± S %)	2013 Число больных, абс. (% ± S %)
Холедохолитиаз	52 (67,53 ± 5,37)	51 (69,86 ± 5,41)	22 (39,28 ± 6,59)	21 (53,85 ± 8,09)	15 (45,45 ± 8,80)	24 (66,67 ± 7,98)
Стеноз БДС	19 (24,68 ± 4,94)	19 (26,03 ± 5,17)	29 (51,78 ± 6,74)	12 (30,77 ± 7,45)	13 (39,39 ± 8,64)	4 (11,11 ± 5,31)
Псевдотуморозный панкреатит	5 (6,49 ± 2,83)	1 (1,37 ± 1,37)	3 (5,36 ± 3,04)	2 (5,13 ± 3,58)	1 (3,03 ± 3,03)	4 (11,11 ± 5,31)
Стриктура холедоха	1 (1,30 ± 1,30)	–	1 (1,79 ± 1,79)	3 (7,69 ± 4,32)	4 (12,12 ± 5,77)	3 (8,33 ± 4,67)
Рубцовая стриктура билиодигестивного анастомоза	–	2 (2,74 ± 1,82)	1 (1,79 ± 1,79)	1 (2,56 ± 2,56)	–	1 (2,78 ± 2,78)

Таблица 2

Распределение больных МЖ по степени тяжести МЖ

Патология	Класс А Число больных, абс. (% ± S %)	Класс В Число больных, абс. (% ± S %)	Класс С Число больных, абс. (% ± S %)
Холедохолитиаз	34 (10,83 ± 1,76)	111 (35,35 ± 2,70)	39 (12,42 ± 1,86)
Стеноз БДС	18 (5,73 ± 1,31)	52 (16,56 ± 2,10)	25 (7,96 ± 1,53)
Псевдотуморозный панкреатит	2 (0,64 ± 0,45)	12 (3,82 ± 1,08)	4 (1,27 ± 0,63)
Стриктура холедоха	1 (0,32 ± 0,32)	8 (2,55 ± 0,89)	3 (0,96 ± 0,55)
Рубцовая стриктура билиодигестивного анастомоза	2 (0,64 ± 0,45)	2 (0,64 ± 0,45)	1 (0,32 ± 0,32)

Таблица 3

Первый этап лечения при патологии ГПДЗ, осложненной МЖ

Патология	ЭПСТ Число больных, абс. (% ± S %)	ЧЧПД Число больных, абс. (% ± S %)
Класс А	52 (18,98 ± 2,337)	1 (0,36 ± 0,36)
Класс В	144 (52,55 ± 3,02)	16 (5,84 ± 1,42)
Класс С	32 (11,68 ± 1,94)	29 (10,58 ± 1,86)

В структуре доброкачественных заболеваний ГПДЗ, обусловивших развитие МЖ, превалировал класс В (133; 42,36 ± 2,79 %). Несколько реже (72; 22,93 ± 2,38 %) – класс С. Класс А установлен у 57 (18,15 ± 2,18 %) больных.

Основными составляющими лечебных мероприятий при МЖ, обусловленной разной патологией ГПДЗ, считали:

1) коррекцию нарушений, обусловленных острой патологией ГПДЗ;

2) устранение причины и коррекция нарушений, связанных с МЖ;

3) лечение сопутствующей соматической патологии.

В лечении больных с МЖ мы придерживаемся двухэтапной тактики. Основной задачей первого этапа считаем ликвидацию холестаза и холемии с применением малоинвазивных эндоскопических лечебных вмешательств (ЭПСТ) и чрескожное чреспеченочное дренирование (ЧЧПД). При этом создаются условия для более качественной подготовки больного ко второму этапу хирургического лечения, выполняемого в отсроченном периоде после ликвидации МЖ.

При наличии препятствия желчеоттоку в дистальном отделе ОЖП на первом этапе хирургического лечения у 228 (72,61 ± 2,52 %) из всех 314 больных с МЖ выполнена ЭПСТ, 46 (14,65 ± 1,99 %) из всех 314 больных с МЖ выполнена ЧЧПД. Эти данные представлены в табл. 3.

Показания к оперативному вмешательству, его срочность и вариант выполнения на втором этапе хирургического лечения определяли в зависимости от наличия разных факторов: эффективности первого этапа хирургического лечения, характера патологии, состояния больного и сопутствующей патологии. Перечень оперативных вмешательств на втором этапе хирургического лечения представлен в табл. 4.

При МЖ на втором этапе хирургического лечения операции разного варианта выполнены у 131 (40,41 ± 2,23 %) из всех 314 больных: лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) 58 (18,47 ± 2,19 %) и у 5 (1,59 ± 0,71 %) – холецистэктомия при традиционном лапаротомном доступе (ХЭ); у 20 (6,37 ± 1,38 %) – холедохолитотомия при традиционном лапаротомном доступе (ХЛТ) и дренирование ОЖП; у 15 (4,78 ± 1,21 %) – ХЛТ, дренирование ОЖП и ХЭ; у 14 (4,46 ± 1,17 %) – выполнен билиодигестивный анастомоз (БДА); у 14 (4,46 ± 1,17 %) – БДА, ХЭ; у 3 (0,96 ± 0,55 %) – БДА с проведением «сменных» транспеченочных дренажей (СТД); у 3 (0,96 ± 0,55 %) – установлены СТД.

Летальность после первого и второго этапов хирургического лечения вследствие нарастания проявлений МЖ представлена в табл. 5.

Таблица 4

Перечень выполненных операций на втором этапе хирургического лечения при патологии ГПДЗ, осложненной МЖ

Патология	ЛХЭ Число больных, абс. (% ± S%)	ХЭ Число больных, Абс. (% ± S%)	ХЛТ, дренирование ОЖП Число больных, абс. (% ± S%)	ХЛТ, дренирование ОЖП, ХЭ Число больных, абс. (% ± S%)	БДА Число больных, абс. (% ± S%)	БДА, ХЭ Число больных, абс. (% ± S%)	БДА ± СТД Число больных, абс. (% ± S%)	СТД Число больных, абс. (% ± S%)
Класс А	18 (13,74 ± 3,02)	–	1 (0,76 ± 0,76)	–	–	3 (2,29 ± 1,31)	–	–
Класс В	37 (28,24 ± 3,95)	5 (3,81 ± 1,68)	10 (7,63 ± 2,33)	11 (8,39 ± 2,43)	7 (5,34 ± 1,97)	7 (5,34 ± 1,97)	1 (0,76 ± 0,76)	1 (0,76 ± 0,76)
Класс С	3 (2,29 ± 1,31)	–	9 (6,87 ± 2,22)	4 (3,05 ± 1,51)	6 (4,58 ± 1,83)	4 (3,05 ± 1,51)	2 (1,53 ± 1,08)	2 (1,53 ± 1,08)

Таблица 5

Структура послеоперационной летальности, связанной с основной патологией, у больных с МЖ

Патология	Число больных, абс. (% ± S%)
Класс А	–
Класс В	14 (4,46 ± 1,95)
Класс С	9 (2,87 ± 3,92)

Таким образом, проведенный сравнительный анализ данных результатов лечения больных при разной степени МЖ показал, что активное дополнительное использование малоинвазивных способов хирургической коррекции с ЭПСТ и ЧЧПД (по соответствующим показаниям) при условии выбора двухэтапной хирургической тактики позволяет в целом улучшить результаты комплексного лечения, способствует сокращению сроков госпитального периода и раннему купированию проявлений МЖ (клинико-лабораторные данные).

Список литературы

1. Винник Ю.С., Пахомова Р.А., Серова Е.В. и др. Хирургическая коррекция синдрома механической желтухи. Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27. – № 3. – С. 116–119.

2. Гальперин Э.И., Момунова О.Н. Классификация тяжести механической желтухи // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 1. – С. 5–9.

3. Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Макаров Ю.И. Чрескожные чреспеченочные диагностические и лечебные вмешательства у больных с механической желтухой // Анналы хир. гепатологии. – 1996. – Т. 1. – С. 121–131.

4. Каримов Ш.И. Эндобилиарные вмешательства в диагностике и лечении больных с механической желтухой. – Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 1994. – 239 с.

5. Прокубовский В.И., Капранов С.А. Чреспеченочное эндопротезирование желчных протоков // Хирургия. – 1990. – № 1. – С. 18–23.

6. Савельев В.С., Прокубовский В.И., Филимонов М.И. и др. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных путей при механической желтухе // Хирургия. – 1988. – № 1. – С. 3–7.

7. Хрусталева М.В. Современные эндоскопические транспапиллярные методы лечения механической желтухи // Анналы НЦХ РАМН. – 1997. – С. 39–42.

8. Шаповальянц С.Г., Цкаев А.Ю., Грушко Г.В. Выбор метода декомпрессии желчных путей при механической желтухе // Анналы хир. гепатологии. – 1997. – Т. 2. – С. 117–122.

9. Cotton P.B. Endoscopic management of biliary strictures // Annu gastrointes. endoscopy. – 1993. – P. 6.

10. Guschieri A., Buess G., Perissat J. Operative manual of endoscopic surgery // Springer-Verlag. – 1993. – Vol. 2. – P. 273.

11. Murai R., Hashig Ch., Kusujama A. Percutaneus stenting for malignant biliary stenosis // Surgical endoscopy. – 1991. – Vol. 5. – P. 140.

References

1. Vinnik Ju.S., Pahomova R.A., Serova E.V. i dr. Hirurgicheskaja korrekcija sindroma mehanicheskoj zheltuhi. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2012. T. 27. no. 3. pp. 116–119.

2. Galperin Je.I., Momunova O.N. Klassifikacija tjazhesti mehanicheskoj zheltuhi // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2014. no. 1. pp. 5–9.

3. Ivshin V.G., Jakunin A.Ju., Makarov Ju.I. Chreskozhnye chrespechenochnye diagnosticheskie i lechebnye vmeshatelstva u bolnyh s mehanicheskoj zheltuhoj // Annaly hir. gepatologii. 1996. T. 1. pp. 121–131.

4. Karimov Sh.I. Jendobiliarnye vmeshatelstva v diagnostike i lechenii bolnyh s mehanicheskoj zheltuhoj. Tashkent: Izd-vo im. Ibn Siny, 1994. 239 p.

5. Prokubovskij V.I., Kapranov S.A. Chrespechenochnoe jendoprotezirovanie zhelchnyh protokov // Hirurgija. 1990. no. 1. pp. 18–23.

6. Savelev V.S., Prokubovskij V.I., Filimonov M.I. i dr. Chreskozhnoe chrespechenochnoe drenirovanie zhelchnyh putej pri mehanicheskoj zheltuhe // Hirurgija. 1988. no. 1. pp. 3–7.

7. Hrustaleva M.V. Sovremennye jendoskopicheskie transpapilljarnye metody lechenija mehanicheskoj zheltuhi // Annaly NCH RAMN. 1997. pp. 39–42.

8. Shapovaljanc S.G., Ckaev A.Ju., Grushko G.V. Vybor metoda dekompressii zhelchnyh putej pri mehanicheskoj zheltuhe // Annaly hir. gepatologii. 1997. T. 2. pp. 117–122.

9. Cotton P.B. Endoscopic management of biliary strictures // Annu gastrointes. endoscopy. 1993. pp. 6.

10. Guschieri A., Buess G., Perissat J. Operative manual of endoscopic surgery // Springer-Verlag. 1993. Vol. 2. pp. 273.

11. Murai R., Hashig Ch., Kusujama A. Percutaneus stenting for malignant biliary stenosis // Surgical endoscopy. 1991. Vol. 5. pp. 140.

Рецензенты:

Черданцев Д.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО, ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск;

Здзитовецкий Д.Э., д.м.н., заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезнй им. проф. Ю.М. Лубенского, ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск.

УДК 612.018:616-097.3:618.19-006

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И СООТВЕТСТВУЮЩИХ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

[1,2]Глушков А.Н., [1]Поленок Е.Г., [2]Костянко М.В., [3]Антонов А.В., [4]Вержбицкая Н.Е., [5]Вафин И.А., [5]Рагожина С.Е., [5]Каменских Н.А.

[1]ФГБУН «Институт экологии человека» Сибирского отделения РАН, Кемерово, e-mail: ihe@list.ru;
[2]ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», Кемерово, e-mail: ihe@list.ru;
[3]ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», Кемерово, e-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru;
[4]ГБУЗ КО ОТ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро», Кемерово, e-mail: keu-73@mail.ru;
[5]ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», Кемерово, e-mail: stpk@kuzdrav.ru

Исследовали содержание стероидных гормонов (эстрадиола, прогестерона) и специфических антител в сыворотке крови у 65 здоровых женщин и у 74 больных раком молочной железы в постменопаузе. Цель работы – выявить взаимосвязь между концентрацией стероидных гормонов и уровнем специфических антител в норме и при патологии. Впервые выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между содержанием стероидных гормонов и соответствующих специфических антител. Эти взаимосвязи оказались наиболее выраженными у здоровых женщин. У больных раком молочной железы взаимосвязи между содержанием эстрадиола и уровнями антител к эстрадиолу сохранились, а между содержанием прогестерона и уровнями антител к прогестерону отсутствовали. Вероятно, на взаимодействие прогестерона и антител к прогестерону в сыворотке крови оказывают влияние соответствующие анти-идиотипические антитела, исследование которых еще предстоит выполнить. Таким образом, ранее высказанное предположение о влиянии антител к стероидным эндобиотикам, образующимся в естественных условиях, на биологические функции последних получило первое подтверждение.

Ключевые слова: рак молочной железы, антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон

THE LEVELS OF SEX STEROID HORMONES AND THE CORRESPONDING SPECIFIC ANTIBODIES IN THE SERUM OF HEALTHY WOMEN AND BREAST CANCER PATIENTS

[1,2]Glushkov A.N., [1]Polenok E.G., [2]Kostyanko M.V., [3]Antonov A.V., [4]Verzhbitskaya N.E., [5]Vafin I.A., [5]Ragozhina S.E., [5]Kamenskikh N.A.

[1]Institute of Human Ecology Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Kemerovo, e-mail: ihe@list.ru;
[2]Kemerovo State University, Kemerovo, e-mail: ihe@list.ru;
[3]Regional clinical oncology hospital, Kemerovo, Kemerovo, e-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru;
[4]Pathologoanatomic bureaus, Kemerovo, e-mail: keu-73@mail.ru;
[5]Regional center of blood, Kemerovo, e-mail: stpk@kuzdrav.ru

The steroid hormones (estradiol, progesterone) and specific antibodies in the serum of 65 healthy women and 74 patients with breast cancer in postmenopausal women were investigated. Purpose – to identify the relationship between the concentrations of steroid hormones and the levels of specific antibodies in normal and pathology. For the first time there were revealed the direct correlations between the concentration of steroid hormones and the corresponding specific antibodies. In patients with breast cancer the relationship between estradiol and anti-estradiol antibodies were significant, but between progesterone and anti-progesterone antibodies were absent. Obviously the corresponding antiidiotypic antibodies to progesterone influenced on the interaction of progesterone with specific antibodies. So the previous assumption about the effect of antibodies to endogenous steroids generated in the natural conditions on their biological functions have obtained by the first confirmation.

Keywords: breast cancer, antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone

Проблемы взаимодействия иммунной и эндокринной систем у женщин в менопаузе остаются актуальными в связи с широким распространением различных заболеваний, в первую очередь рака молочной железы (РМЖ). Особый интерес представляют специфические иммунные реакции на половые гормоны. В многочисленных экспериментах показано существенное влияние активной и пассивной иммунизации различных видов животных (самок) против эстрадиола (ЭС) и прогестерона (ПГ) не

только на содержание этих, но и других гормонов в сыворотке крови и различных органах, а также на их биологические функции [1, 3–6, 7, 9, 10]. Ранее выявлены характерные особенности образования антител (АТ) против ЭС и ПГ у женщин, больных РМЖ. Предполагается, что специфические АТ образуются в естественных условиях в ответ на появление аддуктов метаболитов стероидных гормонов с макромолекулами организма и обладают способностью модулировать биологические функции гормонов, в частности стимулировать или угнетать рост гормонозависимых опухолей [2, 8].

Цель настоящего исследования – выяснить, взаимосвязано ли содержание ЭС и ПГ с уровнями соответствующих АТ в сыворотке крови у женщин в менопаузе, в том числе при раке молочной железы.

Материалы и методы исследования

Нами были обследованы 139 женщин в постменопаузе. Из них – 74 больные РМЖ, которые поступили на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз РМЖ в каждом случае был подтвержден морфологически, рентгенологически и эндоскопически. Средний возраст больных РМЖ – 58,9 ± 10,5 лет. В группу сравнения вошли 65 здоровых женщин без патологии молочной железы (средний возраст – 57,9 ± 7,1 лет).

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие в нем.

Концентрацию эстрадиола и прогестерона определяли с помощью коммерческих наборов для ИФА («Иммунотех», г. Москва) согласно инструкции по применению.

Исследование АТ к БП, ЭС и ПГ проводили с помощью модифицированного нами неконкурентного иммуноферментного анализа [4, 10]. Уровни АТ к гаптенам выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле

$$AT - X = (OD_{X-БСА} - OD_{БСА})/OD_{БСА},$$

где X = БП, ЭС, ПГ; $OD_{X-БСА}$ – связывание АТ с конъюгатом гаптен-БСА; $OD_{БСА}$ – связывание с БСА.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием ППП Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Ненормальный характер распределения показателей определили с помощью критерия Шапиро – Уилка и в дальнейшем статистически значимые различия между группами выявляли с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Взаимосвязи между уровнями специфичных антител и содержанием стероидных гормонов оценивали с помощью коэффициента корреляции рангов Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе стероидных гормонов выяснилось, что количество ЭС в сыворотке крови здоровых женщин в постменопаузе составило 0,15 ± 0,1 нмоль/л, а ПГ – 1,43 ± 0,7 нмоль/л. У больных РМЖ эти показатели равнялись 0,14 ± 0,1 и 1,46 ± 0,5 нмоль/л соответственно. Повышение соотношения концентраций ЭС/ПГ (> 0,1) происходит за счет значимого повышения содержания ЭС и понижения ПГ как у здоровых женщин, так и у больных РМЖ (табл. 1).

Повышение соотношения IgA-АТ против ЭС и IgA-АТ против ПГ (АТ – ЭС/ПГ) > 0,1 происходило за счет повышения уровней АТ–ЭС в обеих группах и, кроме того, за счет понижения уровня АТ-ПГ у больных РМЖ (табл. 2).

У здоровых женщин между содержанием ЭС и ПГ (y) и уровнями соответствующих специфических АТ-ЭС и АТ-ПГ (x) выявлены прямые, линейные, статистически значимые взаимосвязи слабой силы, которые описываются уравнениями регрессии общего вида $y = ax + b$ (табл. 3). Аналогичные взаимосвязи обнаружены между рассчитанными значениями индивидуальных соотношений ЭС/ПГ (y), с одной стороны, и соотношений уровней АТ-ЭС/ПГ (x), с другой стороны.

Таблица 1

Медианы концентраций эстрадиола (ЭС) и прогестерона (ПГ) при повышенных (> Me) и пониженных (≤ Me) медианах их соотношений (ЭС/ПГ) в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы (РМЖ)

Гормоны	Группа сравнения (*N* = 65)			Больные РМЖ (N = 74)		
	ЭС/ПГ > 0,1	ЭС/ПГ ≤ 0,1	p	ЭС/ПГ > 0,1	ЭС/ПГ ≤ 0,1	p
	Me ± SD	Me ± SD		Me ± SD	Me ± SD	
ЭС	0,24 ± 0,1	0,11 ± 0,03	**0,000001**	0,24 ± 0,1	0,1 ± 0,04	**0,000001**
ПГ	1,34 ± 0,4	1,58 ± 0,8	**0,003**	1,41 ± 0,4	1,75 ± 0,5	**0,003**

Таблица 2

Медианы уровней IgA-антител к эстрадиолу и прогестерону (АТ-ЭС, АТ-ПГ) при повышенных (> Me) и пониженных (≤ Me) медианах их соотношений (АТ-ЭС/ПГ) в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы (РМЖ)

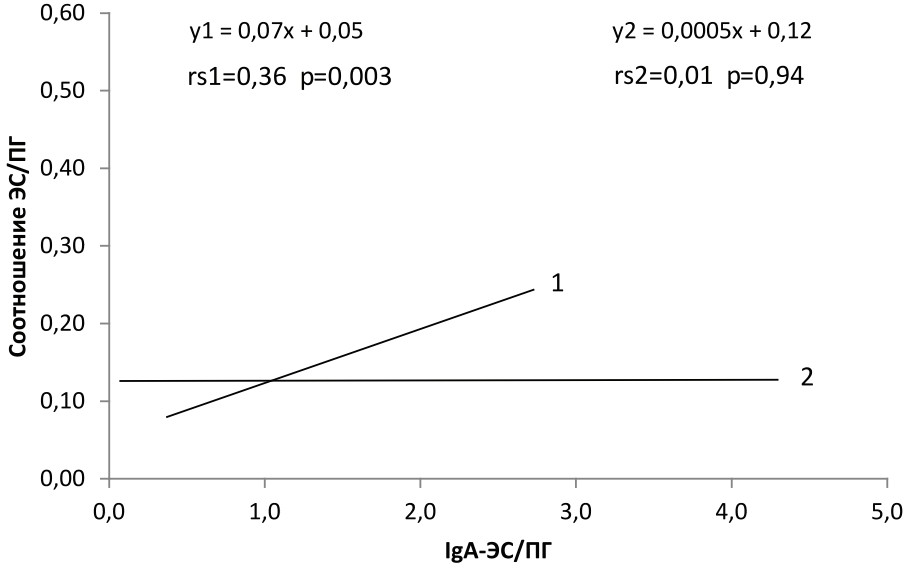
Антитела	Группа сравнения (N = 65)			Больные РМЖ (N = 74)		
	АТ – ЭС/ПГ > 0,1	АТ – ЭС/ ПГ ≤ 0,1	p	АТ – ЭС/ ПГ > 0,1	АТ – ЭС/ ПГ ≤ 0,1	p
	Me ± SD	Me ± SD		Me ± SD	Me ± SD	
АТ-ЭС	5,2 ± 3,4	2,8 ± 1,9	**0,001**	5,22 ± 3,3	3,75 ± 1,9	**0,045**
АТ-ПГ	3,7 ± 2,3	4,2 ± 2,9	0,7	4,28 ± 2,6	7,8 ± 4,2	**0,000001**

Таблица 3

Взаимосвязи содержания эстрадиола (ЭС), прогестерона (ПГ) и их соотношений (ЭС/ПГ) с уровнями антител к эстрадиолу (АТ-ЭС) и прогестерону (АТ-ПГ) и их соотношений в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы (РМЖ)

y	*x*	Группа сравнения		Больные РМЖ	
		r_s (p)	$y = ax + b$	r_s (*p*)	$y = ax + b$
АТ-ЭС	ЭС	0,29 (0,015)	$y = 0{,}01x + 0{,}14$	0,27 (0,01)	$y = 0{,}01x + 0{,}13$
АТ-ПГ	ПГ	0,33 (0,006)	$y = 0{,}07x + 1{,}29$	0,01 (0,91)	$y = 0{,}004x + 1{,}55$
АТ-ЭС/ПГ	ЭС/ПГ	0,29 (0,009)	$y = 0{,}07x + 0{,}05$	0,01 (0,94)	$y = 0{,}001x + 0{,}12$

Примечание. r_s – коэффициент корреляции по Спирмену.



Корреляционные связи между индивидуальными соотношениями содержания эстрадиола/прогестерона (y) и уровней антител к эстрадиолу/прогестерону (x) у здоровых женщин (1) и больных раком молочной железы (2)

У больных РМЖ статистически значимая взаимосвязь между содержанием ЭС и уровнями АТ-ЭС также имеет место, и ее характер не отличается от такового у здоровых женщин. Не выявлено взаимосвязей между содержанием ПГ и уровнями АТ-ПГ, а также между значениями рассчитанных индивидуальных соотношений ЭС/ПГ и АТ-ЭС/ПГ. Коэффициенты корреляции в последних случаях не превышают 0,01 с очень низкими уровнями значимости (p > 0,9).

Обнаруженные различия между сравниваемыми группами наглядно изображены на рисунке.

Заключение

Таким образом, впервые выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между содержанием стероидных гормонов

и соответствующих специфических АТ у человека в естественных условиях. Эти взаимосвязи оказались характерными для здоровых женщин в постменопаузе. У больных РМЖ взаимосвязи между содержанием ЭС и уровнями АТ-ЭС сохранились, а между содержанием ПГ и уровнями АТ-ПГ отсутствовали. Причина нарушений этих взаимосвязей, равно как и патогенетическое значение для развития РМЖ, остаются неизвестными. Не исключено, что на взаимодействие АТ-ПГ и ПГ в сыворотке крови оказывают влияние соответствующие антиидиотипические АТ, исследование которых еще предстоит выполнить. Тем не менее ранее высказанное предположение о влиянии АТ к стероидным эндобиотикам, образующимся в естественных условиях, на биологические функции последних получило первое подтверждение.

Авторы благодарят академика Л.Н. Иванову за содействие в развитии выбранного направления исследований; сотрудников лаборатории иммунохимии ИЭЧ СО РАН Аносову Т.П., Аносова М.П., Красильникову К.С., Гурова Е.А. за техническую поддержку настоящей работы.

Список литературы

1. Антитела к бензо[а]пирену в сыворотке крови больных немелкоклеточным раком лёгкого / Е.Г. Поленок, Т.П. Аносова, М.П. Аносов, К.С. Красильникова, Е.А. Гуров, В.А. Титов, И.А. Н.Е. Вержбицкая, И.А. Вафин, С.Е. Рагожина, Глушков А.Н. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3(85). – Часть 2. – С. 151–154.

2. Глушков А.Н. Клиническая иммунохимия канцерогенеза: новые задачи и перспективы // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7(16), № 1. – С. 27–34.

3. Изотипические особенности антител к полициклическим ароматическим углеводородам у больных раком молочной железы, желудка, толстой и прямой кишки / А.Н. Глушков, Т.П. Аносова, Н.Г. Небесная, Л.Я. Железнова // Экспериментальная Онкология. – 1996. – № 18. – С. 426–428.

4. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия / А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, Т.П. Аносова, Я.А. Савченко, М.Л. Баканова, В.И. Минина, С.А. Мун, С.А. Ларин, М.В. Костянко // Российский иммунологический журнал. – 2011. – Т. 5(14), № 1. – С. 39–44.

5. Эстрогеновые рецепторы, антиэстрогены и немелкоклеточный рак легкого / Т.А. Богуш, Е.А. Дудко, А.А. Беме, Е.А. Богуш, А.И. Ким, Б.Е. Полоцкий, С.А. Тюляндин, М.И. Давыдов// Биохимия. – 2010. – Т. 75, вып. 12. – С. 1633–1641.

6. Cavalieri E.L., Stack D.E., Devanesan P.D. Molecular origin of cancer: catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – № 94. – P. 10937–10942.

7. Expression of estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer: immunohistochemical study / J.M. Su, H.K. Hsu, H. Chang, S.L. Lin, H.C. Chang, M.S. Huang, H.H. Tseng // Anticancer Res. – 1996. – Vol. 16. – P. 3803–3806.

8. Glushkov A.N. Immunostimulation of the chemical-induced carcinogenesis in the phase of initiation // Medical Hypotheses. – 2002. – Vol. 5. – P. 501–503.

9. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor α and β and show biological responses to estrogen / L.P. Stabile, A.L. Davis, C.T. Gubish, T.M. Hopkins, J.D. Luketich, N. Christie, S. Finkelstein, J.M. Siegfried // Cancer Res. – 2002, Vol. 62. – P. 2141–2150.

10. Synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbon-protein conjugates for preparation and immunoassay of antibodies / A.N. Glushkov, M.V. Kostjanko, S.V. Cherno, I.L. Vasilchenko // Rus. J. Immunol. – 2002. – Vol. 7, № 1. – P. 42–46.

References

1. Polenok E.G., Anosova T.P., Anosov M.P., Krasilnikova K.S., Gurov E.A., Titov V.A., Verzhbickaja N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E., Bjulleten VSNC SO RAMN, 2012, no. 3(85), ch. 2, pp. 151–154.

2. Glushkov A.N., Rossijskij immunologicheskij zhurnal, 2013, Vol. 7(16), no. 1, pp. 27–34.

3. Glushkov A.N., Anosova T.P., Nebesnaja N.G., Zheleznova L.Ja, Jeksperimentalnaja Onkologija, 1996, no. 18, pp. 426–428.

4. Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ja.A., Bakanova M.L., Minina V.I., Mun S.A., Larin S.A., Kostjanko M.V., Rossijskij immunologicheskij zhurnal, 2011, Vol. 5(14), no. 1, pp. 39–44.

5. Bogush T.A., Dudko E.A., Beme A.A., Bogush E.A., Kim A.I., Polockij B.E., Tjuljandin S.A., Davydov M.I., Biohimija, 2010, Vol. 75, vyp. 12, pp. 1633–1641.

6. Cavalieri E.L., Stack D.E., Devanesan P.D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, no.94, pp. 10937–10942.

7. Su J.M., Hsu H.K., Chang H., Lin S.L., Chang H.C., Huang M.S., Tseng H.H., Anticancer Res, 1996, Vol. 16, pp. 3803–3806.

8. Glushkov A.N., Medical Hypotheses, 2002, Vol. 5, pp. 501–503.

9. Stabile L.P., Davis A.L.G., Gubish C.T., Hopkins T.M., Luketich J.D., Christie N., Finkelstein S., Siegfried J.M., Cancer Res, 2002, Vol. 62, pp. 2141–2150.

10. Glushkov A.N., Kostjanko M.V., Cherno S.V., Vasilchenko I.L., Rus. J. Immunol., 2002, Vol. 7, no 1, pp. 42–46.

Рецензенты:

Дружинин В.Г., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой генетики биологического факультета, ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово;

Неверова О.А., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией экологического биомониторинга, ФГБУН «Институт экологии человека» Сибирского отделения РАН, г. Кемерово.

УДК 572.087055.1:340.626.6

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН, УМЕРШИХ ОТ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

Горбунов Н.С., Самотесов П.А., Горбунов Д.Н., Залевский А.А., Русских А.Н., Дробот Д.Б., Архипкин С.В., Кротова С.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: rector@krasgmu.ru

В работе представлены результаты сравнительного антропометрического обследования 543 трупов женщин второго периода зрелого возраста (36–60 лет). Выявлены анатомические особенности трупов женщин в зависимости от типа поражения миокарда. Среди умерших от острой коронарной недостаточности встречаются только женщины пикнического, нормостенического и астенического типов телосложения с овоидной и формой живота, расширенной вверх умеренно, а также с расширенной вниз умеренно и значительно. Не встречаются женщины с формой живота, расширенной вверх значительно и предельно, а также с расширенной вниз предельно. Значимо редко встречаются в этой группе женщины астенического типа телосложения с формой живота, расширенной вниз значительно. Полученные обнадеживающие результаты позволяют проводить дальнейшие исследования по выявлению среди женщин групп риска внезапной смерти.

Ключевые слова: трупы женщин, типы телосложения, формы живота, острая коронарная недостаточность, инфаркт миокарда, хронические поражения миокарда

ANATOMICAL FEATURES OF THE WOMEN DIED OF THE PATHOLOGY OF HEART

Gorbunov N.S., Samotesov P.A., Gorbunov D.N., Zalevskiy A.A., Russkikh A.N., Drobot D.B., Arkhipkin S.V., Krotova S.V.

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: rector@krasgmu.ru

In article of comparative anthropometric inspection of 543 corpses of women of the second period of mature age (36-60 years) are submitted. Anatomical features of corpses of women in dependence on type of a lesion of a myocardium are revealed. Among died of acute coronary failure there are only women of pyknic, normosthenic and asthenic phylums of a body build with ovoid and the form of a gaste amplate upwards is moderate, and also with, amplate downwards is moderate and significant. There is no woman the form of a gaste amplate upwards is significant and limiting, and also with, amplate downwards is limiting. Significantly seldom meet in this bunch of the woman of asthenic type of a body build the form of a gaste amplate downwards it is significant. The received encouraging results allow to carry out{spend} the further researches on revealing among women of bunches of risk to subitaneous mors.

Keywords: bodies of women, body types, shapes the abdomen, acute coronary insufficiency, myocardial infarction, chronic myocardial damage

Важность анатомической характеристики больных или умерших людей в настоящее время не вызывает сомнений [2, 4, 5, 6]. Однако подобные исследования, по мнению ряда авторов, дают ограниченную информацию, которую затруднительно использовать в практической работе [3]. На наш взгляд, это связано с шаблонным подходом к исследованию и интерпретации полученных результатов. Так, например, при анатомических исследованиях используется одна или две одноуровневых (как правило, на уровне организма) методик типирования людей. В то же время любой организм – это сложная, многоуровневая, соподчиненная и взаимосвязанная система со своими законами и закономерностями развития и саморегуляции. Поэтому использование в своей работе многоуровневых методик анатомического исследования позволяет получить дополнительную значимую информацию, которую возможно внедрять в практическое здравоохранение.

Целью настоящей работы является двухуровневая анатомическая характеристика женщин, умерших от разной патологии сердца.

Материалы и методы исследования

В Красноярском краевом бюро судебно-медицинской экспертизы с 2003 по 2013 год проведено анатомическое исследование 543 трупов женщин второго периода зрелого возраста (36–60 лет): 362 умерли от отравлений, повешения, утопления и других причин – группа сравнения (ГС), а 181 – от сердечной патологии – группа исследования. Все объекты группы исследования по типу поражения миокарда разделены на три подгруппы: 1 подгруппа ($n = 127$) умерших от острой коронарной недостаточности (ОКН); 2 подгруппа ($n = 8$) – инфаркта миокарда (ИМ); 3 подгруппа ($n = 46$) – хронических

поражений миокарда (ХПМ: дилатационная миокардиопатия, атеросклеротическая и хроническая ишемическая болезни).

У всех трупов женщин проводилось измерение роста, диаметра плеч и таза, диаметра и обхвата грудной клетки, длины туловища. На основании полученных данных производилось определение типов телосложения (уровень организма) и форм живота (уровень частей тела).

Тип телосложения по В.Н. Шевкуненко выявляли по формуле

Индекс = Длина туловища, см,×100/Рост, см [7].

Индекс относительной длины туловища меньше 28,5 соответствует долихоморфному типу телосложения, 28,5–31,5 – мезоморфному и больше 31,5 – брахиморфному.

Тип телосложения по J. Tanner определяли по формуле

Индекс = 3×(ширина плеч, мм, – ширина таза, мм [9].

Индекс меньше 836 соответствует гинекоморфному типу, 836–930 – мезоморфному и больше 930 – андроморфному.

Тип телосложения по L. Rees, H.J. Eisenk выявляли по формуле

Индекс = длина тела, см,×100/диаметр грудной клетки, см,×6 [8].

Индекс меньше 96 соответствует пикническому типу телосложения, 96–106 – нормостеническому и больше 106 – астеническому.

Форму фаса живота определяли по формуле

Индекс = расстояние между нижними точками Хх ребер, см,×100/расстояние между передневерхними подвздошными остями, см [1].

Индекс больше 130,0 – форма живота, расширенная вверх предельно, 120,1–130,0 – расширенная вверх значительно, 102,6–120,0 – расширенная вверх умеренно, 97,5–102,5 – овоидная, 80,0–97,4 – расширенная вниз умеренно, 70,0–79,9 – расширенная вниз значительно, меньше 70,0 – расширенная вниз предельно.

Статистическую обработку данных выполняли с оценкой достоверности различий по хи-квадрат ($P \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение

Антропометрическое обследование 181 трупа женщин второго периода зрелого возраста (36–60 лет) не выявило значимых конституциональных особенностей в зависимости от используемой классификации соматотипирования и от типа поражения миокарда (табл. 1). С острым и хроническим поражением миокарда среди трупов женщин наиболее часто встречаются лица с брахиморфным типом телосложения по классификации В.Н. Шевкуненко, гинекоморфным (J. Tanner), равномерно все типы телосложения (L. Rees, H.J. Eisenk) и форма живота, расширенная вниз умеренно. При одновременном определении у трупов женщин типа телосложения по L. Rees, H.J. Eisenk и формы живота выявляются значимые конституциональные особенности (табл. 2). Установлено, что среди трупов женщин группы сравнения встречаются лица пикнического типа телосложения и с формой живота, расширенной вверх и вниз предельно, а среди умерших от патологии сердца – нет. Лица с пикническим типом телосложения, овоидной и формой живота, расширенной вниз значительно, встречаются только в группе сравнения и среди женщин, умерших от острой коронарной недостаточности.

Среди трупов женщин группы сравнения встречаются лица нормостенического типа телосложения и с формой живота, расширенной вниз предельно, а среди умерших от патологии сердца – нет. Лица с нормостеническим типом телосложения и формой живота, расширенной вниз значительно, встречаются только в группе сравнения и среди женщин, умерших от острой коронарной недостаточности.

Среди трупов женщин группы сравнения встречаются лица астенического типа телосложения и с формой живота, расширенной вверх и вниз предельно, а среди умерших от патологии сердца – нет. Лица с астеническим типом телосложением и формой живота, расширенной вниз значительно, значимо чаще встречаются в группе женщин, умерших от хронических поражений миокарда и, наоборот, реже – в группе женщин, умерших от острой коронарной недостаточности.

Следовательно, проведенное предварительное антропометрическое исследование выявило значимые анатомические особенности трупов женщин в зависимости от разных типов поражения миокарда. Среди умерших от острой коронарной недостаточности встречаются женщины пикнического, нормостенического и астенического типов телосложения с овоидной и формой живота, расширенной вверх умеренно, а также с расширенной вниз умеренно и значительно. Значимо редко встречаются в этой группе женщины астенического типа телосложения с формой живота, расширенной вниз значительно.

Среди умерших от хронических поражений миокарда встречаются женщины пикнического типа телосложения только с формой живота, расширенной вверх и вниз умеренно, с нормостеническим типом телосложения с овоидной и формой живота, расширенной вверх и вниз умеренно, с астеническим типом телосложения с овоидной и формой живота, расширенной вверх умеренно, а также с расширенной вниз умеренно и значительно. Значимо чаще встречаются в этой группе женщины астенического типа телосложения с формой живота, расширенной вниз значительно.

Таблица 1

Частота встречаемости трупов женщин с разными анатомическими типами (в %)

Анатомический тип	Трупы женщин с патологией сердца			Хи-квадрат
	ОКН (*n* = 127)	ИМ (*n* = 8)	ХПМ (*n* = 46)	
	1	2	3	
Тип телосложения по классификации В.Н. Шевкуненко				
Брахиморфный	59,8	100	63,0	
Мезоморфный	35,5	0	34,8	
Долихоморфный	4,7	0	2,2	
Всего	100	100	100	
Тип телосложения по классификации J. Tanner				
Андроморфный	7,9	0	17,4	
Мезоморфный	29,9	12,5	21,7	
Гинекоморфный	62,2	87,5	60,9	
Всего	100	100	100	
Тип телосложения по классификации L. Rees, H.J. Eisenk				
Пикнический	31,5	50,0	30,4	
Нормостенический	35,4	50,0	21,7	
Астенический	33,1	0	47,9	
Всего	100	100	100	
Форма живота				
Расширенный вверх				
– предельно	0	0	0	
– значительно	0	0	0	
– умеренно	16,5	0	15,2	
Овоидная	8,7	0	6,5	
Расширенный вниз				
– умеренно	59,8	100	65,2	
– значительно	15	0	13,0	
– предельно	0	0	0	
Всего	100	100	100	

Таблица 2

Частота встречаемости трупов женщин
с разными типами телосложения и формами живота (в %)

Форма живота	Трупы женщин				Хи-квадрат
	ГС (*n* = 362)	ОКН (*n* = 127)	ИМ (*n* = 8)	ХПМ (*n* = 46)	
	1	2	3	4	
1	2	3	4	5	6
Пикнический тип телосложения					
Расширенный вверх:					
– предельно	1,4	0	0	0	
– значительно	0	0	0	0	
– умеренно	9,2	7,5	0	21,4	
Овоидная	12	7,5	0	0	
Расширенный вниз:					
– умеренно	56,3	62,5	100	78,6	
– значительно	19,7	22,5	0	0	
– предельно	1,4	0	0	0	
Всего	100 (*n* = 142)	100 (*n* = 40)	100 (*n* = 4)	100 (*n* = 14)	
Нормостенический тип телосложения					
Расширенный вверх:					
– предельно	0	0	0	0	
– значительно	0	0	0	0	
– умеренно	10,5	13,3	0	10	
Овоидная	8,6	13,3	0	20	
Расширенный вниз:					
– умеренно	51,4	53,3	100	70	
– значительно	26,7	20,1	0	0	
– предельно	2,8	0	0	0	
Всего	100 (*n* = 105)	100 (*n* = 45)	100 (*n* = 4)	100 (*n* = 10)	

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6
Астенический тип телосложения					
Расширенный вверх:					
– предельно	3,5	0	0	0	
– значительно	0	0	0	0	
– умеренно	7,8	28,6	0	13,6	$P_{12} < 0,001$; $P_{24} < 0,01$
Овоидная	8,7	4,8	0	4,6	
Расширенный вниз:					
– умеренно	57,4	64,3	0	54,5	
– значительно	18,3	2,3	0	27,3	
– предельно	4,3	0	0	0	
Всего	100 (n = 115)	100 (n = 42)	0 (n = 0)	100 (n = 22)	

Полученные обнадеживающие результаты позволяют проводить дальнейшие исследования по выявлению среди женщин групп риска к внезапной смерти. Кроме этого, внедрение в практическую работу судебномедицинского эксперта анатомических методик исследования в определенной степени может способствовать улучшению диагностики заболеваний сердца.

Список литературы

1. Горбунов Н.С. Женский живот (формы, размеры, изменчивость) / Н.С. Горбунов, В.И. Чикун, М.Н. Мишанин – Красноярск: КрасГМА, 2004. – 125 с.

2. Жуклина В.В. Размеры, форма и конфигурация передней брюшной стенки у женщин с ишемической болезнью сердца / В.В. Жуклина, Н.С. Горбунов, Н.В. Тихонова // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 4 (76). – С. 34–37.

3. Калитеевский П.Ф. Макроскопическая дифференциальная диагностика патологических процессов. – М.: Медицина, 1987. – 339 с.

4. Новоселов В.П. Особенности исследования трупов лиц, умерших скоропостижно от ишемической болезни сердца / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, Р.В. Скребов // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 2 (27). – С. 111–113.

5. Околокулак Е.С. Проявления анатомической конституции в норме и при заболеваниях / Е.С. Околокулак, К.М. Ковалевич, Ю.М. Киселевский и др. // Журнал Гордненского государственного медицинского университета. – 2008. – № 4 (24). – С. 15–19.

6. Чикун В.И. Основы антропологической диагностики причины смерти мужчин / В.И. Чикун, Н.С. Горбунов, П.А. Самотесов и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 4 (71). – С. 79–82.

7. Шевкуненко В.Н. Типовая анатомия человека / В.Н. Шевкуненко, А.М. Геселевич. – Л., 1935. – 232 с.

8. Rees L.A factorial study of some morphological aspects of human constitution / L. Rees, H.J. Eisenck // J. Mental. Sci. – 1945. – V. 91, № 383. – P. 8–21.

9. Tanner J.M. Physical development / J.M. Tanner // Brit. Med. Bull. – 1986. – Vol. 42, № 2. – P. 131–138.

References

1. Gorbunov N.S., Chikun V.I., Mishanin M.N. [Female abdomen (shape, size, variability)]. Krasnoyarsk, 2004. 125 p.

2. Zhuklina V.V., Gorbunov N.S., Tikhonova N.V. Razmery, forma i konfiguratsiya peredney bryushnoy stenki u zhenshchin s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie, 2012, no. 4 (76), pp. 34–37.

3. Kaliteevskiy P.F. [Macroscopic differential diagnosis of pathological processes]. Moscow, 1987. 339 p.

4. Novoselov V.P., Savchenko S.V., Skrebov R.V. Osobennosti issledovaniya trupov lits, umershikh skoropostizhno ot ishemicheskoy bolezni serdtsa // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal, 2012, no. 2 (27), pp. 111–113.

5. Okolokulak E.S., Kovalevich K.M., Kiselevskiy Yu.M. Proyavleniya anatomicheskoy konstitutsii v norme i pri zabolevaniyakh // Zhurnal Gordnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2008, no. 4 (24), pp. 15–19.

6. Chikun V.I., Gorbunov N.S., Samotesov P.A. Osnovy antropologicheskoy diagnostiki prichiny smerti muzhchin // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal, 2007, no. 4 (71), pp. 79–82.

7. Shevkunenko V.N., Geselevich A.M. [Typical human anatomy]. Leningrad, 1935. 232 p.

8. Rees L. A., Eisenck H.J. Factorial study of some morphological aspects of human constitution // J. Mental. Sci, 1945, V. 91, no. 383, pp. 8–21.

9. Tanner J.M. Physical development // Brit. Med. Bull, 1986, V. 42, no. 2, pp. 131–138.

Рецензенты:

Чикун В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой судебной медицины ИПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск;

Пуликов А.С., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией функциональной морфологии НИИ МПС СО РАМН, г. Красноярск.

УДК 616.71-053.32-084 + 614.253.81

ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ СЕМЕЙНО-ОРИЕНТИРОВАННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Грицань И.И., Павлов Ю.И., Холопов А.А., Анфимова И.А.

Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: pavlovu@yandex.ru

Авторами предложена технология семейно-ориентированной реабилитации детей с детским церебральным параличом (ДЦП). В структуру технологии вошли методика сестринского процесса и терапевтическое обучение родителей. Обучение родителей детей с ДЦП расширило объем реабилитационных мероприятий за счет вовлечения семьи и проведения реабилитации не только в коррекционных учреждениях, но и на дому. Проводился консультативный медицинский, психолого-педагогический и социальный патронаж с выходом специалистов на дом. Сравнение двух групп семей с детьми-инвалидами, в одной из которых проводилось обучение, показало, что после обучения родителей улучшился их психоэмоциональный статус, повысился уровень знаний, комплаенс и реабилитационный потенциал семьи. Занятия на дому повысили уровень локомоций и реабилитационный потенциал ребенка, снизили уровень тревожности.

Ключевые слова: реабилитация, терапевтическое обучение, сестринский процесс, детский церебральный паралич, патронаж, реабилитационный потенциал, Школа для родителей

ORGANIZATIONAL TECHNOLOGY OF THE FAMILY-FOCUSED REHABILITATION OF CHILDREN WITH CONGENITAL LOCOMOTOR DISEASES

Gritsan I.I., Pavlov Y.I., Kholopov A.A., Anfimova I.A.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: pavlovu@yandex.ru

The authors from South Ural Medical University offered a technology of the family-focused rehabilitation in children with cerebral palsy (CP). Technology structure includes the basic conceptions of nursing process and parent's therapeutic training. Training of the parents with CP children from 2 to 7 years old has expanded the volume of rehabilitational actions at the expense of family involving and carrying out the aftertreatment not only in correctional establishments, but also domiciliary. Advisory medical, psychological, pedagogical and social home nursing with house visits of experts were executed during one year period. Comparison of two groups of families with invalid children has shown that after some training the psychoemotional status of the parents has improved, level of knowledge, compliance and family rehabilitational potential have raised. Domestic studies have raised the level of locomotion and child's rehabilitational potential, have lowered uneasiness level in the children with CP.

Keywords: rehabilitation, therapeutic training, nursing process, cerebral palsy, home nursing, rehabilitational potential, school for parents

Принципом современной реабилитологии является перенос центра тяжести реабилитационного процесса в семью на основе выстраивания партнерства детей, родителей и специалистов [5]. Одним из путей формирования партнерства «специалист – пациент» является терапевтическое обучение пациентов [6]. Экспертами ВОЗ в 1998 г. терапевтическое обучение было названо важнейшим элементом лечения большого числа хронических заболеваний [11]. Обучение пациентов в Школах здоровья не требует врачебной квалификации и может осуществляться сестринским персоналом, прошедшим надлежащую подготовку [4, 7, 8, 14]. Для предоставления качественной медицинской помощи детям с ограниченными возможностями обязательным условием является наличие мультидисциплинарных бригад и систем обмена информацией [10].

Цель исследования – разработать и научно обосновать организационную технологию семейно-ориентированной реабилитации детей с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата (ОДА), включающую инновационные методы сестринского дела и терапевтическое обучение родителей, как форму медицинской профилактики.

Материалы и методы исследования

Анкетный метод, определение уровня локомоторных функций [9], определение реабилитационного потенциала ребенка [13], определение реабилитационного потенциала семьи [1], определение уровня тревожности у детей [12], оценка психоэмоционального состояния родителей [3]. Статистическая обработка: Statistica for Windous 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Предлагаемая технология основана на удовлетворении потребностей конкретной семьи, носит многофункциональный характер и включает пять основных модулей:

1. Диагностико-прогностический модуль. В задачи модуля входит реабилитационная диагностика ребенка с врожденной патологией ОДА, определение реабилитационного потенциала его семьи.

2. Модуль межведомственного взаимодействия. Поскольку элементами инфраструктуры предоставления реабилитационных услуг являются учреждения здравоохранения, учреждения системы образования, социальной защиты и другие организации, необходимы межведомственное взаимодействие, координация действий специалистов по разработке и реализации индивидуальной программы реабилитации. Семья является основным фокусом воздействия указанных организаций и партнером в процессе реабилитации.

3. Научно-методический модуль, целью которого является создание условий по обобщению опыта и организации научных исследований, использование инновационных сестринских технологий, разработка обучающих программ для медицинских сестер и другого персонала, повышение компетенции специалистов.

4. Модуль связей с общественностью. Целью данного модуля является полное и эффективное вовлечение и включение ребенка-инвалида и его семьи в общество, доступность окружающей среды, равенство прав и возможностей.

5. Консультативный модуль предполагает создание системы медико-профилактического обучения родителей в специально организованной Школе для родителей детей-инвалидов, разработку программ терапевтического обучения, повышение уровня их медицинской информированности и навыков по реабилитации детей, формирование приверженности к выполнению рекомендаций специалистов, создание партнерских отношений со специалистами в реабилитации и повышение качества жизни детей и других членов семьи. С этой целью мы разработали программу для семейной школы, предполагающую консультативное вмешательство и обучение родителей, имеющих детей с врожденной патологией ОДА.

Поскольку основной ячейкой общества является семья, то активное вовлечение родителей в процесс реабилитации детей-инвалидов является логичным и обоснованным. Ошибочно считать, что объектом реабилитации становится только ребенок с нарушениями, поскольку родители и другие члены семьи также нуждаются в помощи специалистов. Семья является одновременно и объектом обследования и окружающей средой, в которой находится ребенок. В этой связи большое значение имеет оценка условий домашнего содержания ребенка-инвалида. С этой целью нами предложена система межведомственного патронажа семьи. В рамках такого патронажа на его медицинском этапе медсестра обеспечивает обучение родителей приемам ухода за ребенком-инвалидом на дому, грамотному выполнению медицинских назначений. На этапе психолого-педагогического патронажа, который осуществляют психологи, педагоги-дефектологи и др., проводится оценка и консультирование членов семьи. На этапе социального патронажа, который проводит социальный работник, выявляются социальные условия и проблемы семьи. Результаты межведомственного патронажа служат основанием для разработки индивидуальных реабилитационных мероприятий.

Зачастую родители не могут определить свою роль в процессе реабилитации, не умеют создать условия для проведения необходимых манипуляций с ребенком в домашних условиях, не всегда могут самостоятельно изменить сложившуюся ситуацию в семье. В связи с этим активное включение родителей в процесс реабилитации должно представлять собой отдельное направление в работе всей системы оказания помощи детям-инвалидам.

В настоящее время в современных системах здравоохранения многих стран общепринятым при оказании медицинской помощи является использование технологии сестринского процесса. Сестринский процесс использовался в рамках реализации организационной технологии семейно-ориентированной реабилитации на базе Центра развития ребенка – детского сада № 181 г. Челябинска и в процессе медсестринского патронажа [2]. Принципы организации реабилитационного процесса у детей с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата нашли отражение в пяти этапах сестринского процесса. Так, принцип необходимости физикального, психологического и социального *обследования* при поступлении ребенка в Центр соответствует первому этапу сестринского процесса. Принцип выявления основных проблем ребенка и его семьи с определением долгосрочных и краткосрочных целей согласно реабилитационному потенциалу ребенка соответствует второму этапу – *постановка сестринского диагноза*. Принцип обязательного *планирования* реабилитационных мероприятий идентичен третьему этапу сестринского процесса. Принцип комплексного воздействия и принцип активного участия ребенка и его семьи соответствуют основным принципам организации работы мультидисциплинарной бригады (четвертый этап –

реализация плана). Промежуточная и конечная *оценка результатов* (пятый этап) по мере достижения поставленных целей является необходимым этапом как сестринского, так и реабилитационного процессов.

Поскольку проведенное исследование показало изначально слабую вовлеченность семьи в процесс реабилитации детей-инвалидов, основным акцентом, фокусом воздействия сестринского процесса мы избрали организацию терапевтического обучения родителей. Предложенная организационная технология предполагает обучение в специально организованной Школе приемам реабилитации, которые родители выполняют в домашних условиях. Цель Школы – способствовать повышению приверженности родителей к лечению и реабилитации детей в условиях дома, семьи, улучшению выполнения родителями рекомендаций, сформировать у них позитивное отношение к сохранению своего здоровья и повысить ответственность за здоровье ребенка.

В основу программы Школы терапевтического обучения членов семьи больного ребенка заложены следующие положения:

– формирование у родителей адекватного восприятия ребенка;

– расширение информированности родителей о потенциальных возможностях ребенка;

– обучение родителей приемам физической реабилитации, организации игровой и образовательной деятельности детей в домашних условиях;

– формирование у родителей умений и навыков по контролю состояния здоровья детей, оказанию первой помощи при неотложных состояниях у детей;

– формирование у родителей умений по снижению неблагоприятного влияния на здоровье детей поведенческих факторов риска (управление стрессом, отказ от вредных привычек);

– повышение уровня психического здоровья родителей;

– ознакомление родителей с психокоррекционными и психотерапевтическими приемами;

– оптимизация системы внутрисемейных отношений;

– повышение уровня правовой грамотности.

Руководство Школой на момент исследования осуществляла медицинская сестра-менеджер с высшим медицинским образованием, имеющая квалификацию «Управление сестринской деятельностью». Группы родителей для обучения в Школе формировали в зависимости от диагноза ребенка. Программа терапевтического обучения включала в себя 10 интерактивных занятий по 90 минут, 1 раз в неделю. Использовали методы работы в виде семинара, лекции, группового тренинга, решения ситуационных задач, деловых игр, практических занятий в группах и индивидуально. Активная часть занятий была направлена на развитие у родителей умений и навыков, которые необходимы для эффективной реабилитации детей с нарушениями опорно-двигательного аппарата в домашних условиях. Обучение родителей в Школе проводится различными специалистами в зависимости от сформированных гомогенных групп (по диагнозу ребенка).

Эффективность процесса реабилитации напрямую зависит от медицинской грамотности родителей. Проведенное исследование (анкетным методом) показало, что только 29,4 % родителей до обучения были хорошо информированы о заболевании ребенка, течении болезни, прогнозе, способах лечения и реабилитации. В половине семей (50,6 %) у родителей имелись довольно отрывочные, иногда противоречивые сведения о патологии ребенка, методах реабилитации и уходе за ребенком. 20 % родителей не были информированы по вопросам, касающимся заболевания ребенка.

Поскольку среди врожденных заболеваний ОДА в нашем исследовании наиболее распространенной патологией является ДЦП, то в соответствии с задачами исследования, мы подобрали для обучения в Школе 135 родителей детей с ДЦП. Для контроля были отобраны 126 родителей детей с ДЦП из группы сравнения, которые не проходили обучение в Школе.

После обучения, при повторном тестировании, уровень знаний у родителей основной группы (обученных) достоверно вырос ($p < 0,05$). Высокий уровень показали 75,4 % человек, средний уровень – 24,6 % родителей, низкий уровень знаний не отмечен. Повторное тестирование в группе сравнения (обучение не проводилось) показало следующие результаты: средний балл незначительно вырос до 29,3 ± 7,0 баллов, число родителей со средним уровнем знаний составило 62,8 %, низкий уровень отмечен у 37,2 %. Высокий уровень по-прежнему не отмечен ни у одного из родителей группы сравнения.

По окончании обучения медицинская эффективность организационной технологии семейно-ориентированной реабилитации оценивалась по показателям уровня локомоторных функций и реабилитационного потенциала ребенка (РПР). Критерии медицинской эффективности работы Школы оценивались в динамике в начале

учебного года (сентябрь) и в конце учебного года (июнь). На начало года средний балл уровня локомоций у детей основной группы был равен 2,75 ± 0,08, в группе сравнения – 2,8 ± 0,1. Оценка уровня локомоций в конце года показала, что в основной группе этот показатель повысился в среднем на 1,5 балла и составил 4,25 ± 0,07 ($p < 0,01$). В группе сравнения этот показатель увеличился в среднем на 0,7 балла и составил 3,5 ± 0,09. Эти результаты свидетельствуют об улучшении локомоторных функций в обеих группах, но в основной группе после терапевтического обучения родителей уровень локомоций достоверно выше ($p < 0,01$). Это объясняется эффектом обучения и повышения уровня комплаентности родителей, которые более активно и грамотно проводят лечебную гимнастику и массаж в домашних условиях.

Следующим критерием медицинской эффективности коррекционного процесса является РПР. В основной группе до обучения родителей РПР в среднем составлял 20,1 ± 5,9. После обучения родителей РПР увеличился на 4,7 балла и составил 24,8 ± 7,5 ($p = 0,01$). Полученные данные объясняются эффектом от активного включения семей в реабилитационный процесс. В группе сравнения РПР в среднем составлял на начало года 19,8 ± 5,8. В конце года РПР в группе сравнения повысился на 1,1 и составил в среднем 20,9 ± 6, $p = 0,05$).

Степень тревожности детей также служила критерием эффективности семейно-ориентированной реабилитации. Проведенное исследование показало, что после обучения родителей в Школе у детей основной группы значительно снизилось количество детей с высоким индексом тревожности на 26,8 % ($p < 0,05$), чего нельзя сказать о детях в группе сравнения.

Социальную эффективность организационной технологии семейно-ориентированной реабилитации оценивали по показателю реабилитационного потенциала семьи (РПС). До обучения РПС семей детей основной группы составлял в среднем 20,9 ± 3,9 баллов. В группе сравнения этот показатель составлял в среднем 20,4 ± 3,2 баллов. После обучения родителей в Школе РПС основной группы родителей повысился на 1,8 балла и в среднем составил 22,7 ± 4,0. При этом доля семей с высоким РПС после обучения увеличилась на 8,8 % и составила 16,7 %, со средним РПС – увеличилась на 1,8 %. Доля семей с низким РПС в основной группе уменьшилась на 10,6 %. Реабилитационный потенциал семей в основной группе повысился за счет улучшения психологического климата в семье, повышения медицинской и реабилитационной активности семьи. В группе сравнения РПС повысился всего на 0,4 балла и составил 20,8 ± 3,2 баллов.

Одним из критериев эффективности работы организационной технологии семейно-ориентированной реабилитации являлась оценка родителями своего психологического состояния по опроснику В.А. Доскина и др. [3]. В основной группе родителей после обучения наблюдается положительная динамика по всем параметрам опросника: показатели самочувствия и настроения увеличились на 0,7 балла, показатель активности – на 0,8 балла. В группе сравнения незначительно, на 0,4 балла, увеличился лишь показатель активности.

Выводы

Таким образом, организационная технология семейно-ориентированной реабилитации, включающая пятиэтапный сестринский процесс и терапевтическое обучение родителей, повышает уровень локомоторных функций и реабилитационный потенциал ребенка ($p < 0,01$), реабилитационный потенциал семьи ($p < 0,05$), снижает уровень тревожности у детей, способствует улучшению психоэмоционального состояния родителей.

Список литературы

1. Гордиевская Е.О. Методические подходы к оценке реабилитационного потенциала семьи ребенка-инвалида / Е.О. Гордиевская, Н.Л. Климон, И.Е. Кузьмина, Е.М. Старобина, Т.К. Суворова // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2010. – № 3. – С. 7–10.

2. Грицань И.И. Технология сестринского процесса и обучение родителей в комплексной реабилитации детей с детским церебральным параличом / И.И. Грицань, Ю.И. Павлов, А.А Холопов, И.А. Анфимова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 500–504.

3. Доскин В.А. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния / В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, М.П. Мирошников, В.Б. Шарай // Вопросы психологии. 1973. – № 3. – С. 141–145.

4. Лапик С.В., Павлов Ю.И., Сагадаева Е.М. Организация сестринских программ профилактики сахарного диабета и его осложнений. – М., ГОУ ВУНМЦ, 2008. – 224 с.

5. Лильин Е.Т., Доскин В.А. Детская реабилитология. – М.: Литтерра, 2011. – 640 с.

6. Оганов Р.Г. Организация Школ здоровья для пациентов с артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения / Р.Г. Оганов, А.М. Калинина, Ю.М. Позднякова и др. // Организационно-методическое письмо. – М., 2002. – 20 с.

7. Павленко Т.Н. Сестринское образование в России: подготовка и роль преподавательских кадров: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 339 с.

8. Павлов Ю.И. Роль сестринского персонала в организации и оказании помощи больным осложненным диабетом//Проблемы управления здравоохранением. – 2004. – № 4(17). – С. 85–90.

9. Робинеску Н. Нейромоторное перевоспитание. – Бухарест: Информация, 1972. – 268 с.

10. Светличная Т.Г., Ларионова Н. С. О повышении медицинской активности родителей детей с тяжелыми заболеваниями // Экология человека. – 2012. – № 10. – С. 43–46.

11. Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ, 1998 (http://dmjournal.ru/_mod_files/_upload/SD2012_1_71.pdf).

12. Тест тревожности (Р. Тэммл, М. Дорки, В. Амен) / Дерманова И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития – СПб., 2002. – С. 19–28.

13. Щуплецова Т.С. Комплексная реабилитация (абилитация) детей-инвалидов в условиях детской поликлиники / Т.С. Щуплецова, Л.П. Васильева, Ю.И. Гарус и др. // Методические рекомендации. – Минск, 1998. – 81 с.

14. Proctor S.T. School nursing practice: Roles and standards / S.T. Proctor, S.L. Lordy, D.S. Zaider. – Scarborough: Main: National Association of School Nurses, 1993. – 125 p.

References

1. Gordievskaja E.O. Metodicheskie podhody k ocenke reabilitacionnogo potenciala semi rebenka-invalida / E.O. Gordievskaja, N.L. Klimon, I.E. Kuzmina, E.M. Starobina, T.K. Suvorova // Mediko-socialnaja jekspertiza i reabilitacija. 2010. no. 3. pp. 7–10.

2. Grican I.I. Tehnologija sestrinskogo processa i obuchenie roditelej v kompleksnoj reabilitacii detej s detskim cerebralnym paralichom / I.I. Grican, Ju.I. Pavlov, A.A Holopov, I.A. Anfimova // Fundamentalnye issledovanija. 2014. no. 4. pp. 500–504.

3. Doskin V.A. Test differencirovannoj samoocenki funkcionalnogo sostojanija / V.A. Doskin, N.A. Lavrenteva, M.P. Miroshnikov, V.B. Sharaj // Voprosy psihologii. 1973. no. 3. pp. 141–145.

4. Lapik S.V., Pavlov Ju.I., Sagadaeva E.M. Organizacija sestrinskih programm profilaktiki saharnogo diabeta i ego oslozhnenij. M., GOU VUNMC, 2008. 224 p.

5. Lilin E.T., Doskin V.A. Detskaja reabilitologija. M.: Litterra, 2011. 640 p.

6. Oganov R.G. Organizacija Shkol zdorovja dlja pacientov s arterialnoj gipertoniej v pervichnom zvene zdravoohranenija / R.G. Oganov, A.M. Kalinina, Ju.M. Pozdnjakova i dr. // Organizacionno-metodicheskoe pismo. M., 2002. 20 p.

7. Pavlenko T.N. Sestrinskoe obrazovanie v Rossii: podgotovka i rol prepodavatelskih kadrov: dis. ... d-ra med. nauk. M., 2003. 339 pp.

8. Pavlov Ju.I. Rol sestrinskogo personala v organizacii i okazanii pomoshhi bolnym oslozhnennym diabetom//Problemy upravlenija zdravoohraneniem. 2004. no. 4(17). pp. 85–90.

9. Robinesku N. Nejromotornoe perevospitanie. Buharest: Informacija, 1972. 268 p.

10. Svetlichnaja T.G., Larionova N.S. O povyshenii medicinskoj aktivnosti roditelej detej s tjazhelymi zabolevanijami // Jekologija cheloveka. 2012. no. 10. pp. 43–46.

11. Terapevticheskoe obuchenie bolnyh. Programmy nepreryvnogo obuchenija dlja rabotnikov zdravoohranenija v oblasti profilaktiki hronicheskih zabolevanij. Otchet rabochej gruppy VOZ, 1998 (http://dmjournal.ru/_mod_files/_upload/SD2012_1_71.pdf).

12. Test trevozhnosti (R. Tjemml, M. Dorki, V. Amen) / Dermanova I.B. Diagnostika jemocionalno-nravstvennogo razvitija SPb., 2002. pp. 19–28.

13. Shhuplecova T.S. Kompleksnaja reabilitacija (abilitacija) detej-invalidov v uslovijah detskoj polikliniki / T.S. Shhuplecova, L.P. Vasileva, Ju.I. Garus i dr. // Metodicheskie rekomendacii. Minsk, 1998. 81 p.

14. Proctor S.T. School nursing practice: Roles and standards / S.T. Proctor, S.L. Lordy, D.S. Zaider. Scarborough: Main: National Association of School Nurses, 1993. 125 p.

Рецензенты:

Лапик С.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой теории и практики сестринского дела, ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ», г. Тюмень;

Павленко Т.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой сестринского дела, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Оренбург.

УДК 599.323.4:612.63-114.73

ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ КЛЕТОК МИКРООКРУЖЕНИЯ ТИМУСА У ПОТОМСТВА САМОК С ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Драндрова Е.Г.

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, e-mail: drandrov@yandex.ru

В статье описаны особенности морфологии и цитоархитектоники тимуса потомства крыс с вторичным иммунодефицитом. В качестве модели вторичного иммунодефицита выбрана спленэктомия. Исследования проведены с использованием общегистологических, иммуногистохимических, морфометрического и статистического методов. Выявлено снижение морфометрических показателей (площади мозгового вещества и толщины коркового вещества) и увеличение численности клеток микроокружения (макрофагов, дендритных клеток, ретикулоэпителиоцитов и клеток APUD-серии) в тимусе потомства спленэктомированных крыс. На основании экспериментальных данных сделан вывод об отрицательном влиянии спленэктомии матери на морфофункциональное состояние тимуса потомства, проявляющемся в раннем запуске в нем инволютивных процессов. На основе анализа современных литературных данных приведены гипотезы причинно-следственных связей между иммунным статусом матери и формированием органов иммунной системы потомства.

Ключевые слова: тимус, иммунодефицит, беременность, инволюция

IMMUNOPHENOTYPING OF THYMIC MICROENVIRONMENTS AT THE POSTERITY OF FEMALE RATS WITH SECONDARY IMMUNODEFICIENCY

Drandrova E.G.

Federal State Budget Educational Institution of Higher Professional Education Chuvash State University named after Ulyanov, Cheboksary, e-mail: drandrov@yandex.ru

The article describes thymic morphofunctional characteristics at the posterity of the female rats with secondary immunodeficiency. Splenectomy was selected as a model of secondary immunodeficiency. Studies were carried out by using histological, immunohistochemical, morphometric and statistical methods. It was revealed that there was a reduction of morphometric parameters of thymus (area of medulla and thickness of cortical substance) and an increase of the number of thymic microenvironments (macrophages, dendritic cells, epithelial and APUD-cells) at the posterity of female rats after splenectomy. It was concluded that splenectomy of the female rats influences negatively onto the morphofunctional state of thymus of the posterity, that consists in early development of involutive processes.

Keywords: thymus, immunodeficiency, pregnancy, immunosenescence

Широкое распространение методов вспомогательных репродуктивных технологий и высокий уровень акушерско-гинекологической службы в России и в мире явились причиной того, что беременность и роды на сегодняшний день стали возможными для женщин с тяжелой сопутствующей патологией. Значительный процент беременностей протекает на фоне заболеваний, вызывающих иммунную недостаточность [6]. Ежегодно растет число лиц, инфицированных ВИЧ.

В последние годы, по данным многих исследователей, наблюдается резкое ухудшение состояния здоровья детей и подростков. В Российской Федерации численность абсолютно здоровых детей снизилась до 10%; 75% детской популяции относятся к категории часто болеющих детей; 15–20% имеют хронические заболевания [4]. Несомненно, состояние здоровья матери во время беременности влияет на закладку и созревание органов иммунной системы плода [7, 9]. Однако в доступной нам литературе мы не встретили данных о последствиях патологии иммунного статуса матери для формирования иммунных органов потомства.

Важнейшую роль в обеспечении иммунного ответа играет тимус, функциональная активность которого обусловливает поддержание гомеостаза в организме и обеспечивает стабильность его антигенных структур [2]. В тимусе происходит антигеннезависимая дифференцировка костномозговых предшественников Т-лимфоцитов в иммунокомпетентные клетки [13]. Нарушение процессов позитивной и негативной селекции приводит к развитию Т-клеточного иммунодефицита. Поэтому изучение морфофункционального состояния тимуса у потомства самок с вторичным иммунодефицитом является актуальным и перспективным и в дальнейшем позволит разработать более эффективные методы прогнозирования и профилактики иммунодефицитных состояний у детей.

Цель исследования – оценить морфофункциональное состояние тимуса потомства крыс с вторичным иммунодефицитом через 3 и 6 месяцев после рождения.

Материал и методы исследования

Изучен тимус 70 белых нелинейных крыс-самцов. Животные были получены посредством спаривания 4-месячных крыс-самок с вторичным иммунодефицитом. В качестве модели вторичного иммунодефицита выбрана спленэктомия. Кормление, уход и выведение из эксперимента крыс проводились согласно правилам обращения с лабораторными животными. Животные были разделены на 2 группы. Первая (30 крыс) – потомство здоровых самок. Вторая (40 крыс) – потомство спленэктомированных самок. Тимус забирали через 3 и 6 месяцев после рождения, взвешивали, затем проводили парафиновую заливку и изготавливали срезы толщиной 4 мкм.

Методы исследования:

1. Окраска гематоксилином и эозином – для оценки общегистологической картины и проведения морфометрических измерений коркового и мозгового вещества долек тимуса.

2. Иммуногистохимический метод с использованием моноклональных (МКАТ) и поликлональных антител (ПКАТ) к антигенам крысы фирмы Santa Cruze (США):

а) МКАТ к кластеру дифференцировки 68 типа (CD68) – маркер макрофагов в структурах микроокружения долек тимуса;

б) ПКАТ к белку S-100 – маркер клеток нейроэктодермального происхождения и дендритных клеток;

в) ПКАТ к Synaptophysin – для идентификации клеток нейроэндокринного происхождения, к которым в тимусе относятся клетки APUD серии;

г) МКАТ к Pan-cytokeratin – для неселективной идентификации эпителиальных клеток дольки.

3. Морфометрический метод с использованием программы «Микро-Анализ» (Санкт-Петербург, 2010) для измерения толщины коркового и площади мозгового вещества тимуса, а также количественных характеристик иммуногистохимических реакций.

4. Статистическая обработка полученных цифровых данных с помощью пакета программ Microsoft office (Excel) на компьютере. В работе приводятся следующие показатели: M – средняя арифметическая величина; m – средняя ошибка средней арифметической величины. Статистическую достоверность определяли критерием Стьюдента (t) [5].

Результаты исследования и их обсуждение

При окраске препаратов тимуса интактных крысят в возрасте 3-х месяцев гематоксилином и эозином визуализируются дольки округлой или полигональной формы, разделенные между собой междольковыми перегородками (рис. 1).

Паренхима тимуса образована клетками небольшого размера с плотным округлым ядром, окруженным базофильной цитоплазмой в виде тонкого кольца, – лимфоцитами. В корковом веществе клетки расположены более скученно, что придает ему более темную окраску. Мозговое вещество заполнено тимоцитами в меньшей степени и окрашивается менее насыщенно. При проведении морфометрии установлено, что площадь мозгового вещества дольки составляет $0,43 \pm 0,076$ мм^2, толщина коркового вещества равна $341,2 \pm 14,7$ мкм.

Дольки тимуса 6-месячных крысят уменьшаются в размерах преимущественно за счёт коркового вещества. Границы между дольками частично стираются. Дольки, расположенные в центре органа, вытягиваются в длину, и форма их приближается к овальной. Площадь мозгового вещества долек равна в среднем $0,59 \pm 0,013$ мм^2, толщина коркового вещества $247,5 \pm 19,0$ мкм, что в 1,4 раза меньше соответствующих показателей у 3-месячных крысят ($p < 0,001$).

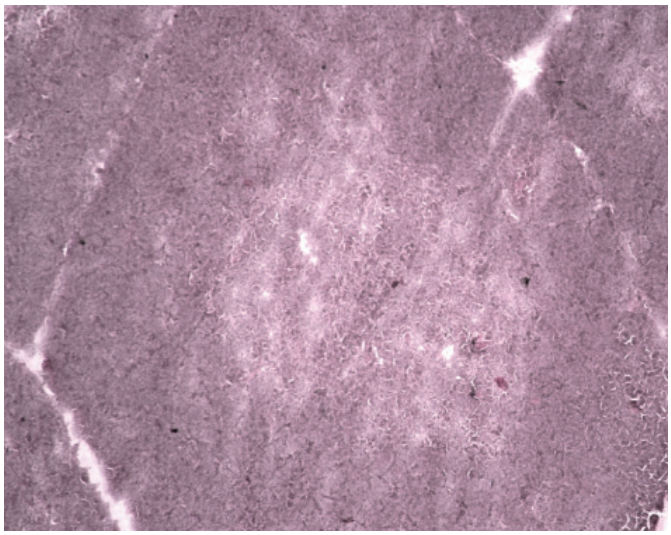


Рис. 1. Тимус. Потомство интактной крысы, 3 месяца. Дольки, разделенные междольковыми перегородками. Окраска гематоксилином и эозином. МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Ув. 100х

Иммуногистохимическая реакция к CD68 использована нами для обнаружения макрофагов. Выявлено, что данные клетки расположены в 1–2 ряда вокруг мозгового вещества дольки, а также встречаются в корковом и мозговом веществе. Число макрофагов увеличивается с возрастом крыс. Так, у 3-месячных крысят в поле зрения определяется 17,5 ± 1,4 клетки, а у 6-месячных крыс их число возрастает более чем в 2 раза и составляет 41,3 ± 5,3 клетки.

Проведение иммуногистохимической реакции к панцитокератину позволило выявить, что число ретикулоэпителиоцитов в тимусе с возрастом меняется незначительно. У потомства интактных крыс на обоих сроках в корковом веществе эпителиоциты занимают около 30 % площади, тогда как в мозговом веществе они расположены на 25 % площади. Однако меняется расположение медуллярных эпителиальных клеток. У интактных крысят в возрасте трех месяцев они равномерно распределены по всей площади мозгового вещества (рис. 2). В возрасте 6-месяцев эпителиоциты концентрируются на периферии ближе к кортико-медуллярной зоне, оставляя центральную часть свободной. Количество синаптофизин-положительных клеток с возрастом почти не изменяется и составляет 5,6 ± 1,2 клетки в поле зрения. Клетки APUD-серии расположены большей частью в кортико-медуллярной зоне, единичные клетки встречаются в корковом и мозговом веществе. S-100^{+}-, дендритные клетки в тимусе 3-месячных крыс обнаруживаются большей частью в мозговом веществе и кортико-медуллярной зоне. Их количество составляет 24,4 ± 2,9 клетки в поле зрения. На сроке 6 месяцев численность дендритных клеток возрастает более чем в 2 раза и равна 53,2 ± 2,7 клетки ($p < 0,001$).

На основании полученных данных можно заключить, что в тимусе 6-месячных крыс наблюдаются явления возрастной инволюции, проявляющиеся уменьшением основных морфометрических показателей и увеличением численности клеток микроокружения. На наш взгляд, это увеличение является относительным и обусловлено недостаточным поступлением в тимус костномозговых предшественников Т-лимфоцитов и уменьшением размеров дольки.

При исследовании срезов тимуса потомства спленэктомированных крыс в возрасте трех месяцев, окрашенных гематоксилином и эозином, установлено, что большая часть долек имеет округлую или полигональную форму. Встречаются дольки продолговатой формы. Четко определяются границы между дольками. При морфометрии окрашенных срезов выявлено, что размер долек меньше по сравнению с группой потомства интактных крыс на данном сроке. Площадь мозгового вещества и толщина коркового вещества меньше в 1,7 и 1,17 раза соответственно. В возрасте 6 месяцев междольковые септы в тимусе почти не визуализируются. Площадь мозгового вещества увеличена на 32 % по сравнению с группой потомства интактных крыс. На границе коркового и мозгового вещества, в кортико-медуллярной зоне, отмечается повышенная васкуляризация.

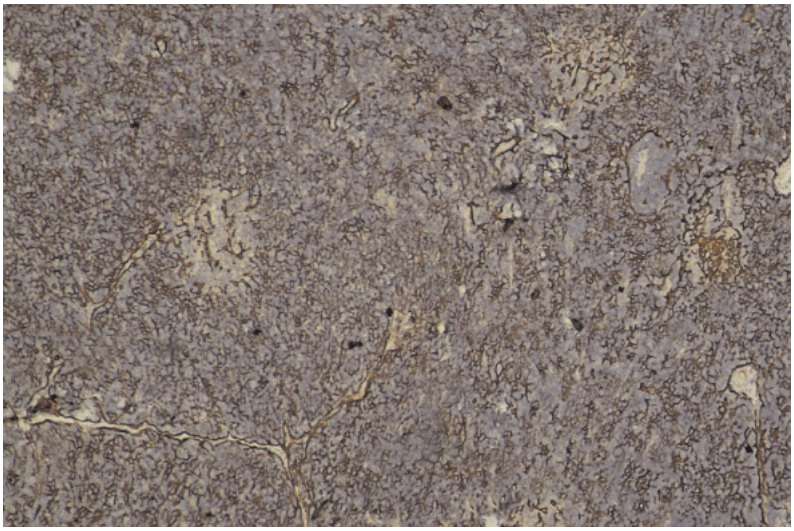


Рис. 2. Тимус. Потомство интактной крысы, 3 месяца.
Сетевая организация ретикулоэпителиальных клеток.
Иммуногистохимическая реакция к панцитокератину. МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Ув. 100х

Проведение иммуногистохимических реакций позволило выявить, что численность макрофагов и клеток APUD-серии в тимусе потомства самок с вторичным иммунодефицитом в возрасте трех месяцев возрастает и составляет 27,0 ± 7,4 и 15,0 ± 1,9 клетки в поле зрения соответственно (рис. 3).

Рис. 3. Тимус. Потомство спленэктомированной крысы, 3 месяца. Увеличение количества клеток APUD-серии. Иммуногистохимическая реакция к синаптофизину. МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Ув. 400х

Расположение ретикулоэпителиальных клеток в корковом веществе не подвергается изменениям. Однако меняется расположение медуллярных эпителиальных клеток. Они заселяют мозговое вещество не равномерно, а небольшими участками, между которыми находятся пространства, свободные от эпителиоцитов. Доля медуллярных эпителиоцитов снижается и составляет 23,5 ± 1,3 %. В корковом веществе доля эпителиальных клеток, напротив, возрастает на 8 % и равна 38,0 ± 3,2 %. Численность дендритных клеток несколько выше, чем в тимусе потомства интактных крыс, и составляет 29,2 ± 2,6 клеток в поле зрения, что больше на 19,7 % ($p < 0,01$).

Меньшие по сравнению с группой интактных крыс величины морфометрических показателей и увеличение численности клеток микроокружения свидетельствуют об инволютивных процессах, не столь выраженных у интактных крысят того же возраста.

У 6-месячных крыс этой группы данные о количестве и локализации клеток микроокружения принципиально не отличаются от данных, полученных нами при исследовании тимуса потомства интактных крыс. В поле зрения встречается 36,3 ± 3,4 макрофага, 6,2 ± 1,1 синаптофизин-положительные клетки. Панцитокератин-позитивные клетки визуализируются в корковом и мозговом веществе тимической дольки, однако распределение их неодинаково. Корковые эпителиоциты сохраняют сетевую структуру и занимают 28,7 ± 2,6 % всей площади. Медуллярные эпителиоциты смещаются на периферию мозгового вещества, их доля составляет 25,6 ± 1,2 %.

Заключение

Таким образом, наши исследования показали, что предшествующая беременности спленэктомия отрицательно сказывается на закладке органов иммунной системы плода. Мы полагаем, что в основе этого влияния лежит стойкое увеличение уровня кортизола в крови, выявляемое даже в отдаленные сроки после операции [8]. Доказано, что пренатальный стресс сильно влияет на гомеостаз развивающегося организма [15]. Выделяемые при активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы глюкокортикоиды, проникая через плаценту, угнетающе действуют на формирование эндокринной, иммунной и нервной систем плода [10, 12]. Аналогичным образом влияют глюкокортикоиды и в неонатальном периоде.

Еще одним немаловажным фактом является недостаточность как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета матери [1, 3]. Известно, что во внутриутробном и неонатальном периодах плод, а впоследствии – новорожденный приобретает пассивный иммунитет от матери. Через плаценту к плоду поступают антитела, продуцируемые В-лимфоцитами матери [14]. После рождения факторы иммунитета продолжают поступать в организм новорожденного вместе с материнским молоком [11]. Недостаточность пассивной иммунизации плода

и новорожденного в период незрелости его собственной иммунной системы также, по нашему мнению, является причиной запуска в тимусе патологических процессов.

Список литературы

1. Изменения иммунного статуса у пациентов с повреждениями селезенки в зависимости от выполненной операции / В.В. Масляков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – С. 1–8.

2. Ковешников В.Г., Бибик Е.Ю. Функциональная морфология органов иммунной системы. – Луганск: Виртуальная реальность, 2007. – 172 с.

3. Павлова И.Е. Особенности функционирования иммунной системы после спленэктомии у пациентов с заболеваниями системы крови и травмами селезенки: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – СПб., 2007. – 42 с.

4. Расщепкина Н. И., Григанов В.И. Дегидрогеназная активность нейтрофилов крови у часто болеющих детей // Молодой ученый. – 2011. – № 7. Т.2. – С. 131–132.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Изд-во Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

6. Рекалова Е.М. Механизмы формирования вторичной иммунной недостаточности и возможности её коррекции // Астма та алергія. – 2013. – № 1. – С. 13–15.

7. Романова Т.А., Обухова С.В. Влияние течения беременности на размеры тимуса ребенка (по результатам ультразвукового исследования) // Научные ведомости БелГУ Медицина Фармация. – 2013. – № 18 (161), вып. 23. – С. 87–88.

8. Стручко Г.Ю. Морфофункциональное исследование тимуса и иммунобиохимических показателей крови после спленэктомии и иммунокоррекции: дис. … д-ра мед. наук. – Саранск, 2003. – 236 с.

9. Шаврина Е.Ю. Роль хронического поражения печени самок крыс в нарушении морфофункционального состояния системы мононуклеарных фагоцитов потомства: автореф. дис. … канд. биол. наук. – Оренбург, 2012. – 26 с.

10. Шайтарова А.В., Храмова Е.Б., Суплотова Л.А. Дискуссионные вопросы влияния глюкокортикоидной терапии беременных на здоровье детей // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 82–85.

11. Chirico G. Development of the immune system in neonates // J. Arab Neonatal Forum. – 2005. – Vol. 2. – P. 5–11.

12. Dotsch J. Perinatal programming – myths, fact, and future of research // Molecular and cellular pediatrics. – 2014. – 1:2. – P. 1–4.

13. Gordon J., Manley N.R. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis // Development. – 2011. – Vol.138, № 18. – P. 3865–3878.

14. Jauniaux E., Gulbis B. In vivo investigation of placental transfer early in human pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2000. – Vol. 92. – P. 45.

15. Moisiadis V.G., Matthews S.G. Glucocorticoids and fetal programming part 2: mechanisms // Nat. Rev. Endocrinol. – 2014. – Vol. 10, № 7. – P. 403–411.

References

1. Maslyakov V.V., Kirichuk V.F., Gromov M.S., Polyakov A.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education,* 2012, no.4, pp. 1–8.

2. Koveshnikov V.G., Bibik E.Yu. *Funktsionalnaya morfologiya organov immunnoy sistemy* [Functional morphology of the immune system]. Lugansk, Virtualnaya realnost, 2007. 172 p.

3. Pavlova I.E. *Osobennosti funktsionirovaniya immunnoy sistemy posle splenektomii u patsientov s zabolevaniyami sistemy krovi i travmami selezenki: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk* [Characteristics of the functioning of the immune system after splenectomy at the pacients with blood diseases and spleen injuries. Abstract of PhD thesis]. St. Petersburg, 2007. 42 p.

4. Rasschepkina N.I., Griganov V.I. *Molodoy uchenyy – Young Scientist,* 2011, no.7, pp. 131–132.

5. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of the application programmes STATISTICA]. Moscow, Media-Sphera Publ., 2002. 312 p.

6. Rekalova E.M. *Astma ta alergiya – Asthma and Allergy,* 2013, no.1, pp. 13–15.

7. Romanova, T.A. Obukhova S.V *Nauchnye vedomosti BelGU Meditsina Farmatsiya – Belgorod State University scientific bulletin Medicine Pharmacy,* 2013, no.18 (161), issue 23, pp. 87–88.

8. Struchko G.Yu. *Morfofunktsionalnoe issledovanie timusa i immunobiokhimicheskikh pokazateley krovi posle splenektomii i immunokorrektsii* [Morphofunctional research of thymus and immunobiochemical parameters of blood after splenectomy and immunocorrection. PhD thesis]. Saransk, 2003. 236 p.

9. Shavrina, E.Yu. *Rol khronicheskogo porazheniya pecheni samok krys v narushenii morfofunktsionalnogo sostoyaniya sistemy mononuklearnykh fagotsitov potomstva: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk: 03.03.04.* [Role of chronical liver disease of female rats in pathology of morphofunctional state of the mononuclear phagocytes system of offspring. Abstract of PhD thesis]. Orenburg, 2012, 26 p.

10. Shaytarova A.V., Khramova E.B., Suplotova L.A. *Voprosy sovremennoy pediatrii – Current Pediatrics,* 2011, no.2, pp. 82-85.

11. Chirico G. J. Arab Neonatal Forum, 2005, vol. 2, pp. 5–11.

12. Dotsch J. Molecular and cellular pediatrics. 2014. 1:2, P. 1-4.

13. Gordon J., Manley N.R. Development, 2011, vol.138, no.18, pp. 3865-3878.

14. Jauniaux E., Gulbis B. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2000, vol. 92, p. 45.

15. Moisiadis V.G., Matthews S.G. Nat. Rev. Endocrinol, 2014, vol. 10, no.7, pp. 403–411.

Рецензенты:

Гунин А.Г., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары;

Смелов С.В., д.м.н., доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.

УДК 616-001.17-08:615.322.035.4-092.6

ОСОБЕННОСТИ РЕСТРУКТУРИЗАЦИИ ХРОМАТИНА И АКТИВАЦИИ ЯДЕР НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ В ПРОЦЕССЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ HP-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

[2]Евглевский А.А., [1]Нестерова И.В., [2]Фомичева Е.В.

[1]Российский университет дружбы народов, Москва;

[2]Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, e-mail: evglandr@mail.ru

Методом топологического исследования реструктуризации хроматина нейтрофильных гранулоцитов (НГ) здоровых людей и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) в условиях хирургического лечения установлена адекватная динамика их активационного потенциала. Исследование ядер НГ лиц контрольной группы показало, что величина оптической анизотропии хроматина их ядер составляет в среднем 2,65 ± 0,11. При этом показатель активации нейтрофилов (ПАН) составил 1,35 ± 0,11. У больных ЯБДК, осложненной стенозом, до планового оперативного вмешательства величина анизотропии ядер НГ колебалась от 2,09 до 2,4, составляя в среднем 2,2 ± 0,007, что на 17% было ниже, чем в ядрах аналогичных клеток лиц контрольной группы (P < 0,01). При этом величина ПАН составила 1,8 ± 0,007. Через 1 месяц после операции ядра НГ больных ЯБДК обнаружили усиление эффекта анизотропии по сравнению с предыдущим сроком исследования, уровень которого составил в среднем 2,35 ± 0,006, при этом показатель ПАН соответственно снизился до 1,65 ± 0,006. Увеличение уровня анизотропии ядер НГ на 7% превысило уровень, характерный для лиц, обследованных до оперативного вмешательства (P < 0,05), однако величины контроля не достигло и составляло 88,7% его уровня. (P < 0,001). По нашему мнению, остающаяся повышенной, по сравнению с контролем, активационная готовность хроматина ядер НГ указывает на то, что оперативное лечение в комплексе с другими традиционными методами лечения ЯБДК, имея положительный эффект, не устраняет патогенетических причин данного заболевания.

Ключевые слова: реструктуризация хроматина, нейтрофильные гранулоциты, язвенная болезнь

FEATURES OF RESTRUCTURING OF HROMATIN AND ACTIVATION OF KERNELS OF NEYTROPHYLNY GRANULOCYTES IN THE COURSE OF SURGICAL TREATMENT OF HP-ASSOCIATED OF GASTRITIS, ASSOCIATED WITH ULCER OF THE DUODENUM

[2]Evglevskiy A.A., [1]Nesterova I.V., [2]Fomicheva E.V.

[1]Russian university of friendship of the people, Moscow;

[2]Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: evglandr@mail.ru

The method of the study of the topological restructuring of the chromatin of neutrophil granulocytes (NG) healthy people and patients with duodenal ulcer (DU) in the surgical treatment of conditions set adequate dynamics of their potential activation. The study of nuclei NG control group showed that the magnitude of the optical anisotropy of nuclear chromatin is averaging 2,65 ± 0,11. The indicator of the activation of neutrophils (PAN) was 1,35 ± 0,11. In patients with DU, complicated stenosis before elective surgery, the anisotropy of nuclear NG ranged from 2,09 to 2,4, averaging 2.2 ± 0,007, an increase of 17% was lower than in the nuclei of cells of similar control group (P < 0,01). The value of PAN was 1,8 ± 0,007. After 1 month after surgery, patients nucleus NG DU found gain anisotropy effect from the previous investigation period, the level of which averaged 2,35 ± 0,006 while the PAN component respectively decreased to 1,65 ± 0,006. The increase in core anisotropy NY 7% higher than typical for individuals surveyed before surgery (P < 0,05), but the value of the control is not reached and was 88,7% of its level. (P < 0,001). In our opinion, remaining elevated compared with the control, the activation of nuclei chromatin readiness NG indicates that surgical treatment in combination with other conventional treatments DU having a positive effect, does not eliminate the causes of the disease pathogenesis

Keywords: restructuring of a hromatin, neytrofilny granulocytes, ulcer of duodenum

В последние годы получены объективные доказательства того, что патология иммунной системы играет большую роль в развитии заболеваний гастроинтестинального тракта. В патогенезе такого распространенного заболевания, как язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК), в полной мере проявляется дисфункция иммунной системы [1]. Несмотря на то, что в литературе накоплен обширный материал о разнообразии изменений в различных звеньях иммунитета, особенности функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов (НГ) при язвенной болезни остаются малоизученными, работ такого плана явно недостаточно, а имеющиеся публикации немногочисленны, разрозненны и не исчерпывают проблемы.

По современным представлениям нейтрофильные гранулоциты (НГ) – уникальная мультипотентная популяция клеток иммунной системы, относящаяся к врожденному иммунитету, обладающая при этом другими очень важными функциональными возможностями, позволяющими активировать, регулировать адаптивный иммунитет и способствовать его полноценной реализации [8]. Существует устаревшее широко распространенное, но неправильное мнение о том, что это короткоживущие, конечно дифференцированные клетки с конденсированным ядром и, следовательно, не способные к экспрессии генов в ответ на индукцию. Однако рядом авторов показано, что НГ способны к транскрипционно-зависимому синтезу белка теплового шока [13], к экспрессии РНК-кодированных фагоцитарных рецепторов [16], к модулированию синтеза РНК в ответ на воздействие глюкокортикоидов или лектина [12]. НГ могут повышать экспрессию генов, вовлекаемых в реализацию фагоцитарной функции, таких как гены, кодирующие gp91phox и p22phox – компоненты фагоцитарного цитохрома B [21]. НГ не только могут отвечать на воздействие провоспалительных цитокинов (TNFα, G-CSF, IFNγ) дифференцировкой – экспрессией рецепторов, присущих АПК, например CD83 (17], но и могут становиться участниками формирования «цитокиновой сети» посредством секреции провоспалительных (IL-1α, IL-1β, G-CSF, IFNγ, TNFα и т. д.) и противовоспалительных (IL4, IL-10, IL-1Ra и т.д.) цитокинов, регулируя при этом экспрессию генов [20, 21]. Стимуляция НГ бактериальным ЛПС индуцирует в НГ синтез как про-, так и противовоспалительных цитокинов [20]. В то же время показана взаимосвязь между изменением структуры хроматина и генной регуляцией в иммунной системе [22]. Показано, что изменения структуры хроматина являются регуляторным механизмом, управляющим транскрипцией генов цитокинов [19]. Существуют доказательства в модификации гистонов и ремоделирования хроматина при бактериальной инфекции [15]. Вместе с тем Zhang X. et al. [23] изучили изменения генной экспрессии и структуры хроматина в активированных НГ. НГ стимулировали опсонизированной *E. coli* и хемоаттрактантом пептидом формил-мет-лей-фен. Результаты показали изменения уровня транскриптов 148 транскрипционных факторов и хроматин-ремодулирующих генов и 95 регуляторов белкового синтеза. Было показано также, что сочетанная транскрипционная регуляция, включающая изменения структуры хроматина, может играть определенную роль в быстрых изменениях генной экспрессии, которые возникают в НГ [23]. В то же время глобальные изменения в генной экспрессии НГ, возникающие во время рецептор-медиированного фагоцитоза, могут влиять на судьбу клеток, позитивно или негативно регулируя процессы апоптоза, а следовательно, влиять на интенсивность и исход бактериального воспаления [18]. Показано, что основную роль в изменении топологического состояния ДНК играют ферменты-топоизомеразы. Исследования топоизомераз выявили большое разнообразие этих ферментов в про- и эукариотических клетках. Была установлена биологическая функция ферментов разных типов, а также аналогии и различия в их структурах и механизмах действия. Анализ топоизомераз с помощью различных методов (включая стационарную и быструю кинетику, сайт-направленный мутагенез и т.д.) позволил установить роль отдельных аминокислот как непосредственно в катализе реакций, так и в кооперативных взаимодействиях между различными доменами [24]. Существующие в настоящее время современные методы исследования экспрессии генов и изменений структурной упорядоченности хроматина являются достаточно сложными, требуют дорогостоящего оборудования и, к сожалению, малодоступны для применения в клинике. В то же время существует метод поляризационной микроскопии, использующий оптический анизотропный эффект для изучения топологических свойств ядерного хроматина. Он позволяет эффективно выявлять структурные характеристики ядерного материала на разных этапах функционирования клетки [3, 5, 8]. Величина выявляемой анизотропии ядра отражает структурно-молекулярную упорядоченность хроматина, основного носителя генетической информации в клетке. Снижение уровня анизотропии может интерпретироваться как показатель деспирализации хроматина, сопровождающейся ослаблением химических связей комплекса ДНК-гистон в ядрах клеток. Подобные явления указывают на биологическую активацию хроматина, что является предпосылкой для появления матричной активности ДНК с последующей экспрессией нескольких сотен генов и дальнейшим белковым синтезом.

Цель исследования – изучить особенности реструктуризации хроматина (РХ) ядер НГ у здоровых людей, а также пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы исследования

Для решения задач, поставленных в работе, под нашим динамическим наблюдением за период с 1999

по 2002 год находились 54 пациента (10 женщин и 44 мужчины) в возрасте от 21 до 49 лет, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом. Язвенная болезнь диагностирована на основании клинико-эндоскопического исследования. Весь объем исследования проведен трижды: до радикальной дуоденопластики, в раннем послеоперационном периоде (на 5–7-й день после операции), в отдаленном послеоперационном периоде (через 1 месяц после операции).

В раннем послеоперационном периоде, начиная с 5–7-го дня, больные получали традиционное 3-компонентное терапевтическое лечение (омепразол, трихопол, амоксициллин).

Больные были отобраны по общепринятым и весьма строгим критериям и мало отличались по основным клиническим детерминантам заболевания.

Контрольную группу составили 23 условно здоровых добровольца (10 женщин и 13 мужчин).

Диагноз заболеваний устанавливался с использованием комплекса методов, включающих клиническое, инструментальное и лабораторное обследование и соответствующих стандартам оказания медицинской помощи больным с данными видами патологии. Контролем для каждой из перечисленных групп пациентов служили репрезентативные контрольные группы здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, численностью от 18 до 50 человек. В соответствии с поставленными задачами нами были исследованы особенности реструктуризации хроматина ядер НГ по уровню оптической анизотропии хроматина ядер НГ с использованием модифицированного метода Нестеровой и соавт. [3, 4]. Для этого мазки клеток крови подсушивали на воздухе, фиксировали смесью этанол/ацетон в соотношении 1:1, подвергали гидролизу в 5 N HCl при 20°C и обработке солянокислым гидроксиламином, при температуре 37°C в течение 3 часов. Обработанные таким образом мазки окрашивали 0,05% раствором толуидинового синего при pH 5,0, приготовленного на 0,001 M цитратном буфере. Время окраски составляло 20 минут. Окрашенные препараты быстро отмывали цитратным буфером, высушивали на воздухе и исследовали под поляризационным микроскопом «МП-8» при скрещенном анализаторе и поляризаторе. Для учета интенсивности анизотропного эффекта в ядрах НГ использовали модификацию полуколичественного метода Астальди и Верга, адаптированного для изучения ядер. Все ядра были разделены по уровню оптической анизотропии (ОА) на 5 групп, каждой из которых была присвоена определенная величина ОА (степень ОА «0» означала полное отсутствие анизотропии, что соответствовало наибольшей степени активации хроматина ядра; степень ОА «4» означала, что анизотропно все ядро, что соответствовало отсутствию активности хроматина; степени анизотропии от «1» до «3» соответствовали промежуточным значениям анизотропии ядра) [3]. В ряде случаев для регистрации уровня реструктуризации хроматина нами использовался показатель активации нейтрофильных гранулоцитов (ПАН), который был равен максимальному уровню оптической анизотропии, выраженному в СЦИ за вычетом уровня оптической анизотропии, полученного при полуколичественном исследовании (ПАН = 4-СЦИ$_{(ОА)}$).

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов вариационной статистики с расчетом средних величин (M), ошибок средних величин (±m), средних квадратичных отклонений (±σ), коэффициента вариации (CV). Вычисления проводились с использованием компьютерной программы Biostat 4.0 для Windows и DOS IBM-PC [Primer of Biostatistics, 4th Edition, S.A. Glantz, McGraw-Hill].

Отличие от контрольных значений во всех случаях было статистически значимо (уровень значимости не ниже $p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Топологическое исследование ядер нейтрофильных гранулоцитов лиц контрольной группы показало, что величина оптической анизотропии хроматина их ядер составляет в среднем 2,65 ± 0,11. При этом показатель активации нейтрофилов (ПАН) составил 1,35 ± 0,11 при общей реструктуризации хроматина 0,38 ± 0,02.

У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом, до планового оперативного вмешательства величина анизотропии ядер сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов колебалась от 2,09 до 2,4, составляя в среднем 2,2 ± 0,007, что на 17% было ниже, чем в ядрах аналогичных клеток лиц контрольной группы ($P < 0,01$). При этом величина ПАН составила 1,8 ± 0,007, а уровень реструктуризации хроматина – 0,45 ± 0,01.

Непосредственно после операции величина анизотропного эффекта в ядрах нейтрофильных гранулоцитов больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки составила в среднем 2,13 ± 0,006, при размахе индивидуальных колебаний от 1,89 до 2,09, что было ниже как по сравнению с контролем, так и по сравнению с уровнем, зарегистрированным перед оперативным вмешательством, на 20 и 3% соответственно. В обоих случаях различие было статистически значимо. Величина ПАН ядер нейтрофильных гранулоцитов достоверно возросла по отношению как к исходному уровню, так и по отношению к контролю и составила 1,87 ± 0,006 ($P < 0,01$).

Через 1 месяц после операции, ядра нейтрофильных гранулоцитов больных язвенной болезнью обнаружили явное усиление эффекта анизотропии по сравнению с предыдущим сроком исследования, уровень которого составил в среднем 2,35 ± 0,006, при этом показатель ПАН соответственно снизился до 1,65 ± 0,006. Данное увеличение уровня анизотропии ядер нейтрофильных гранулоцитов на 7% превысило исходный уровень, характерный для лиц, обследованных до оперативного вмешательства ($P < 0,05$), однако величины контроля не достигло и составляло 88,7% его уровня ($P < 0,001$). Топологическое исследование хроматина ядер нейтрофильных

гранулоцитов больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом, показало заметное снижение величины анизотропного эффекта в ядрах этих клеток по сравнению с уровнем анизотропии, характерным для лиц контрольной группы. Величина анизотропии отражает структурно-молекулярную упорядоченность хроматина, который является основным носителем генетической информации в клетке. Снижение уровня анизотропии может интерпретироваться как показатель, свидетельствующий о явлениях деспирализации хроматина и более или менее выраженной диссоциации комплекса ДНК-гистон в ядрах нейтрофильных гранулоцитов. Подобные явления указывают на реструктуризацию хроматина и возможное повышение матричной активности ДНК, а значит, и на увеличение биосинтетической активности этих клеток. Показатель ПАН, являющийся величиной, обратной уровню анизотропного эффекта, наглядно демонстрирует это явление.

Через один месяц после операции активационная готовность ядер нейтрофильных гранулоцитов больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом, снижается, что свидетельствует о нормализации факторов, продуцируемых микроокружением этих клеток. Важным является тот факт, что уровень ПАН опускается ниже исходного уровня, характерного для предоперационного периода, однако значений контроля не достигает.

Итак, динамика ПАН свидетельствует о положительном эффекте оперативного вмешательства, как на местном уровне, так и на уровне всего организма. В то же время остающаяся повышенной, по сравнению с контролем, активационная готовность хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов указывает на то, что оперативное лечение в комплексе с другими традиционными методами лечения язвенной болезни, имея положительный эффект, не устраняет патогенетических причин данного заболевания.

Список литературы

1. Амиров Н.Ш. Ферментативные механизмы в этиопатогенезе желудочного язвообразования. Обзор экспериментальных исследований / Н.Ш. Амиров, И.Е. Трубицына // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 1 – С. 46–55.

2. Нестерова И.В. Комплексное трехуровневое исследование системы нейтрофильных гранулоцитов с возможной диагностикой ИДС при различной патологии / Колесникова Н.В., Чудилова Г.А // Метод. рекомендации. – Краснодар, 1996.

3. Нестерова И.В., Особенности активационного потенциала ядер нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии / Евглевский А.А., Фомичева Е.В. // Цитокины и воспаление – 2004. – № 3(2). – С. 52–55.

4. Нестерова И.В.. Фенотипические и функциональные характеристики нейтрофильных гранулоцитов при осложненном остром деструктивном панкреатите / Швыдченко И.Н., Роменская В.А. // Рос. Аллергол. журн. – 2008. – № 1, прил. 1. – С. 203–204.

5. Нестерова И.В. Особенности спонтанной и индуцированной реструктуризации хроматина и функционирования кислородзависимых цитотоксических механизмов нейтрофильных гранулоцитов при колоректальном раке / Евглевский А. А.; Фомичева Е.В.; Колесникова Н.В.; Ковалева С.В.; Чудилова Г.А.; Ломтатидзе Л.В.; Коков Е.А.; Кокова Л.Н. // Российский иммунологический журнал. – 2011. – Т. 5, № 3/4. – С. 254–261. – С. 260–261.

6. Нестерова И.В. Особенности ремоделирования фенотипа и функциональных возможностей нейтрофильных гранулоцитов пациентов с колоректальным раком под влиянием G-CSF в системе in vitro / Ковалева С.В.; Чудилова Г.А.; Ломтатидзе Л.В.; Евглевский А.А.; Колесникова Н.В.; Фомичева Е.В.; Коков Е.А. // Иммунология. – 2012. – Т. 33, № 6. – С. 306–311. – С. 310–311.

7. Нестерова И.В. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты. / Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Евглевский А.А. // Иммунология. – 2012. – № 5. – С. 281–287.

8. Нестерова И. В. Нейтрофильные гранулоциты – ключевые клетки иммунной системы / И.В Нестерова., И.Н. Швыдченко, В.А. Роменская, и др. // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 432–435.

9. Ashby J Chromatin remodelling beyond transcription: the INO80 and SWR1 complexes/ Ashby J Morrison & Xuetong Shen // Nature Reviews Molecular Cell Biology 10, 373–384 (June 2009)

10. Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin/ Brinkmann V., Zychlinsky A. // JCB. – 2012. – Vol. 198, № 5, P. 773–78).

11. Bird L. Tumor immunology: Neutrophil plasticity // Nature Reviews Immunology. – 2009. – № 9. – P. 672–673.

12. Granelli-Pfporno A. RNA and protein synthesis in human peripheral bipod polymorphonuclear leukocytes / A. Granelli-Pfporno, 3.D., E. Vassalli Reich // J. Exp. Med. – 1979. –Vol. 149,1*1. – P. 284–289.

13. Eid N.S. Heat-shock protein synthesis by humam polymorphonuclear cells / Kravrilli K.E., Lanks K.W. // J. Exp. Med. – 1987. – № 165(5) – P. 1448–1452.

14. Fridlender Z.G. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-b: «N1» versus «N2» TAN / Fridlender Z.G., Jing S., Samuel K. et al // Cancer Cell. – 2009. – Vol. 16. – P. 183–194.

15. Hamon V.F. Histone modifications and chromatin remodeling during bacterial infections / V.F. Hamon, P. Cossart // Cell Host Microbe. – 2008. – № 4(2). – P. 100–109.

16. Jack R.M. Selective synthesis of m RNA and proteins by human peripheral blood neutrophils / R.M. Jack, D.T. Fearon // J.Immunol. – 1988. – № 140(12). – P.4286–4293.

17. Iking-Konert C., Dp-regulation of the dendritic cell marker CD83 on polymorphonuclear neutrophils (PMN): divergent expression in acute bacterial infections and chronic inflammatory disease / C. Iking-Konert, C. Wagner, B. Denefleh // Ctin. Exp. Immunol. – 2002. – V6L 130, H! 3. – P. 501–508.

18. Kobayashi S.D. Global changes in gene expression by human polymorphonuclear leukocytes, during receptor-mediated phagocytosis: cell fate is regulated at the level of gene expression. / S.D. Kobayashi, Voyich J.M., C.L. Buhl // Proc. Natl. Acad. Sci, USA. – 2002. – № 99(10). – P. 6901–6906.

19. Li B., The role of chromatin during transcription / B. Li, M. Carey, O.L. Workman // Cell 2007. – № 128(4). – P. 707–719.

20. Melani C. Interleukin-6 expression in human neutrophil and eosinophil peripheral blood granulocytes / C. Melani,

G.F. Hattfa, A. Silvani // Btood. – 1993. – Vol. 81. – P. 2744–2749.

21. Newburger P.E. In vitro regulation of human phagocyte cytocnrome b heavy and light chain gene expression by bacterial lipopotysaccharide and recombinant human cytokines / P.E Newburger, Q. Dai, C.Whitney // 3. Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266, 24. – P. 16171–16177.

22. Smale S.T.Chromatin structure and gene regulation in the immune system. / S.T.Smale, A.G. Fisher // Annu.Rev. Immunol. – 2002. – № 20. – C. 427–462.

23. Zhang X. Gene expession in mature neutrophils: early responses to inflammatory stimuli / X. Zhang, Y. Kluger, Y. Nakayama et. al / J.Leukoc.Biol. – 2004. – № 75(2). – P. 358.

24. Wang J.C. Cellular roles of ONA topoisomereases: a molecular perspective // Nat.Rev. Mot Cell Biol. – 2002. – Vol. 3, Nz 6. – P. 430–440.

References

1. Amirov N.SH. Fermentativnye mekhanizmy v ehtiopatogeneze zheludochnogo yazvoobrazovaniya. Obzor ehksperimentalnyh issledovanij / N.SH. Amirov, I.E. Trubicyna // ZHurn. EHksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya 2005. no. 1 pp. 46–55.

2. Nesterova I.V. Kompleksnoe trekhurovnevoe issledovanie sistemy nejtrofilnyh granulocitov s vozmozhnoj diagnostikoj IDS pri razlichnoj patologii / Kolesnikova N.V., CHudilova G.A // Metod. rekomendacii. Krasnodar, 1996.

3. Nesterova I.V., Osobennosti aktivacionnogo potenciala yader nejtrofilnyh granulocitov v norme i patologii / Evglevskij A.A., Fomicheva E.V. // Citokiny i vospalenie 2004. 3(2) pp. 52–55.

4. Nesterova I.V.. Fenotipicheskie i funkcionalnye harakteristiki nejtrofilnyh granulocitov pri oslozhnennom ostrom destruktivnom pankreatite / SHvydchenko I.N., Romenskaya V.A. // Ros. Allergol. zhurn. 2008. no. 1, pril. 1. pp. 203–204.

5. Nesterova I.V. Osobennosti spontannoj i indicirovannoj restrukturizacii hromatina i funkcionirovaniya kislorodzavisimyh citotoksicheskih mekhanizmov nejtrofilnyh granulocitov pri kolorektalnom rake / Evglevskij A.A.; Fomicheva E.V.; Kolesnikova N.V.; Kovaleva S.V.; CHudilova G.A.; Lomtatidze L.V.; Kokov E.A.; Kokova L.N. // Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2011. T. 5, no. 3/4. pp. 254–261. pp. 260–261.

6. Nesterova I.V. Osobennosti remodelirovaniya fenotipa i funkcionalnyh vozmozhnostej nejtrofilnyh granulocitov pacientov s kolorektalnym rakom pod vliyaniem G-CSF v sisteme in vitro / Kovaleva S.V.; CHudilova G.A.; Lomtatidze L.V.; Evglevskij A.A.; Kolesnikova N.V.; Fomicheva E.V.; Kokov E.A. // Immunologiya. 2012. T. 33, no. 6. pp. 306–311. pp. 310–311.

7. Nesterova I.V. Dvojstvennaya rol nejtrofilnyh granulocitov v realizacii protivoopuholevoj zashchity / Nesterova I.V., Kovaleva S.V., CHudilova G.A., Lomtatidze L.V., Evglevskij A.A. // Immunologiya. 2012. no. 5. pp. 281–287.

8. Nesterova I.V. Nejtrofilnye granulocity klyuchevye kletki immunnoj sistemy / I.V Nesterova, I.N. SHvydchenko, V.A. Romenskaya, i dr. // Allergo-logiya i im-munologiya. 2008. T. 9, no. 4. pp. 432–435.

9. Ashby J Chromatin remodelling beyond transcription: the INO80 and SWR1 complexes / Ashby J Morrison & Xuetong Shen // Nature Reviews Molecular Cell Biology 10, 373–384 (June 2009)

10. Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin/ Brinkmann V., Zychlinsky A. // JCB 2012, vol. 198, no. 5, pp. 773–78.

11. Bird L. Tumor immunology: Neutrophil plasticity // Nature Reviews Immunology. 2009. no. 9. pp. 672–673.

12. Granelli-Pfporno A. RNA and protein synthesis in human peripheral bipod polymorphonuclear leukocytes./ A. Granelli-Pfporno, 3.D., E. Vassalli Reich // J. Exp. Med. 1979. Vol. 149,1*1. pp. 284–289.

13. Eid N.S. Heat-shock protein synthesis by humam polymorphonuclear cells./ Kravrilli K.E., Lanks K.W.// J.Exp.Med. 1987, 165(5) pp. 1448–1452.

14. Fridlender Z. G. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-b: N1 versus N2 TAN / Fridlender Z.G., Jing S., Samuel K. et al // Cancer Cell. 2009. V. 16. pp. 183–194.

15. Hamon V.F. Histone modifications and chromatin remodeling during bacterial infections / V.F. Hamon, P. Cossart // Cell Host Microbe 2008, 4(2), 100–109.

16. Jack R.M. Selective synthesis of m RNA and proteins by human peripheral blood neutrophils / R.M. Jack, D.T. Fearon // J.Immunol. 1988, 140(12), pp. 4286–4293.

17. Iking-Konert C., Dp-regulation of the dendritic cell marker CD83 on polymorphonuclear neutrophils (PMN): divergent expression in acute bacterial infections and chronic inflammatory disease / C. Iking-Konert, C. Wagner, B. Denefleh // Ctin. Exp. Immunol. 2002. V6L 130, H! 3. pp. 501–508.

18. Kobayashi S.D. Global changes in gene expression by human polymorphonuclear leukocytes, during receptor-mediated phagocytosis: cell fate is regulated at the level of gene expression. / S.D. Kobayashi, Voyich J.M., C.L Buhl // Proc.Natl.Acad. Sci, USA- 2002, 99(10), pp. 6901–6906.

19. Li B., The role of chromatin during transcription./ B. Li, M. Carey, O.L. Workman // Cell 2007, 128(4), pp.707–719.

20. Melani C. Interleukin-6 expression in human neutrophil and eosinophil peripheral blood granulocytes / C. Melani, G.F. Hattfa, A.Silvani // Btood. 1993. Vol. 81, pp. 2744–2749.

21. Newburger P.E. In vitro regulation of human phagocyte cytocnrome b heavy and light chain gene expression by bacterial lipopotysaccharide and recombinant human cytokines / P.E Newburger, Q. Dai, C.Whitney // 3. Biol. Chem. 1991, Vol. 266, 24. pp. 16171–16177.

22. Smale S.T.Chromatin structure and gene regulation in the immune system. / S.T. Smale, A.G. Fisher // Annu. Rev. Immunol. 2002, 20, pp. 427–462.

23. Zhang X. Gene expession in mature neutrophils: early responses to inflammatory stimuli./ X. Zhang, Y. Kluger, Y. Nakayama et. al / J.Leukoc. Biol 2004, 75(2), 358.

24. Wang J.C. Cellular roles of ONA topoisomereases: a molecular perspective // Nat.Rev. Mot Cell Biol. 2002. Vol. 3, Nz 6. pp. 430–440.

Рецензенты:

Абушкевич В.Г., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар;

Курзанов А.Н., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар.

УДК 614.1

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПОДРОСТКОВ 12–16 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ ТВЕРИ

[1,2]Жуков С.В., [1]Дербенев Д.П., [1]Королюк Е.Г., [1]Рыбакова М.В., [1]Петров В.П., [2]Беляева Е.В., [2]Иванова Н.И., [3]Шарый Н.В.

[1]ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, e-mail: tgma-nauka@mail.ru;
[2]МОУ СОШ № 22, Тверь;
[3]МОУ СОШ № 53, Тверь

С целью получения медико-социального портрета современного городского подростка, проживающего в типичном для Центральной России областном центре, были обследованы 811 подростков 12–16 лет, постоянно проживающих на территории города Твери и обучающихся в общеобразовательных школах, расположенных в разных районах города. Изучены медико-социальные факторы, характеризующие материально-бытовые условия проживания подростка, удовлетворенность его потребностей, внутрисемейные и внесемейные взаимоотношения. Особое внимание уделено факторам, характеризующим состояние социальной адаптации ребенка. Выявлено, что медико-социальные характеристики городских подростков за последние 10 лет претерпели значительные негативные изменения. Увеличилась доля подростков, жалующихся на недостаток внимания со стороны родителей, более половины опрошенных подростков отмечают несправедливость наказания со стороны родителей. Отмечено, что у большинства современных городских подростков есть друзья с девиантным или делинквентным поведением. Полученные результаты свидетельствуют о продолжении развития негативных тенденций в микросоциальном здоровье городских подростков в возрасте 12–16 лет. Публикация осуществляется в рамках исследования, выполняемого при финансовой поддержке ФГБУ «Российский гуманитарный научный фонд»: «Медико-социальная характеристика современных городских подростков 12–16 лет», проект № 15-06-10075.

Ключевые слова: дети, подростки, формирование здоровья, медико-социальная характеристика, медико-социальное исследование

MEDICO-SOCIAL PORTRAIT OF TEENAGERS OF 12-16 YEARS LIVING IN TVER

[1]Zhukov S.V., [1]Derbenev D.P., [1]Korolyuk E.G., [1]Rybakova M.V., [1]Petrov V.P., [2]Belyaeva E.V., [2]Ivanova N.I., [3]Sharyy N.V.

[1]Public budgetary educational institution of higher education «Tver state medical academy» of Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, e-mail: tgma-nauka@mail.ru;
[2]Municipal educational institution high comprehensive school № 22, Tver
[3]Municipal educational institution high comprehensive school № 53, Tver

For the purpose of receiving a medico-social portrait of the modern city teenager living in the regional center, typical for the Central Russia, 811 teenagers of 12–16 years which are constantly living in the territory of the city of Tver and trained at the comprehensive schools located in different districts of the city were examined. Medico-social factors the characterizing financially living conditions of accommodation of the teenager, satisfaction of his requirements, intra family and extra family relationship are studied. The special attention is paid to the factors characterizing a condition of social adaptation of the child. It is revealed that medico-social characteristics of city teenagers over the last 10 years underwent the considerable negative changes. The share of the teenagers complaining of a lack of attention from parents increased, more than a half of the interrogated teenagers note injustice of punishment from parents. It is noted that most of the modern city teenagers has friends with deviant or delinkventny behavior. The received results testify to continuation of development of negative tendencies in microsocial health of city teenagers at the age of 12–16 years. The publication is carried out within research of Rossiyskog of humanitarian scientific fund which is carried out with financial support: «The medico-social characteristic of the modern city teenagers of 12–16 years», project № 15-06-10075.

Keywords: children, teenagers, formation of health, medico-social characteristic, medico-social research

Формирование здоровья детского населения России является одной из приоритетных задач отечественного здравоохранения [1, 8]. Уровень здоровья индивидуума складывается из трех компонентов – социального, психологического и соматического. И если подходы к повышению уровня соматического здоровья изучены достаточно хорошо и слабо изменяются в зависимости от времени, то состояние социального и психологического компонентов здоровья напрямую зависит от конкретных микросоциальных условий [6]. Период социально-экономических потрясений и политической нестабильности в стране значительно повлиял на уровень здоровья населения [5, 7].

Увеличение информационного потока, появление новых каналов получения информации, интеграция в европейскую культуру значительно изменили поведенческие характеристики детей и подростков. Следует отметить, что современный российский подросток сталкивается с новыми реалиями жизни, не знакомыми старшему поколению. Отсутствие готовых моделей поведения отдаляет ребенка от родителей и заставляет его искать помощи у сверстников или перенимать модели поведения, транслируемые по медиа-каналам. Одновременно нарастает экспансия чуждых культурных традиций, обусловленных неконтролируемой миграцией малоимущего и малообразованного населения с территории сопредельных государств. В сложившейся ситуации складываются благоприятные условия для изучения динамики медико-социальных характеристик подростков в различных макросоциальных условиях.

В связи с вышеизложенным **целью настоящего исследования** является получение медико-социального портрета современного городского подростка, проживающего в типичном для Центральной России областном центре.

Материалы и методы исследования

Публикация осуществляется в рамках исследования, выполняемого при финансовой поддержке ФГБУ «Российский гуманитарный научный фонд»: «Медико-социальная характеристика современных городских подростков 12–16 лет», проект № 15-06-10075.

Нами были отобраны 811 подростков 12–16 лет, постоянно проживающих на территории г. Твери и обучающихся в общеобразовательных школах, расположенных в разных районах города. Обследование проводилось на базе МОУ СОШ № 22, МОУ СОШ № 36 и МОУ СОШ № 53.

Соотношение мальчиков и девочек соответствовало реально существующему соотношению мальчиков и девочек в школах, включенных в обследование, и составило 399 мальчиков и 412 девочек. В ходе работы проводилось математическое планирование объема необходимых исследований. Объем выборки был определен с помощью формулы Меркова – Полякова.

Учитывая, что нами анализировались экстенсивные показатели, для оценки достоверности полученных результатов использовался непараметрический критерий – метод угловых отклонений Фишера, позволяющий оценить достоверность различий при виде распределения, отличном от нормального [2].

Обследование проводилось в естественных условиях, не отклоняясь от привычного для ребенка режима дня и не нарушая организационно-методических мероприятий образовательного учреждения. В ходе исследования использовались неинвазивные методики. Были использованы медико-социальные методы исследования, а именно экспериментальный, социологический и статистический. Сбор первичной информации осуществлялся методами неформализованного интервьюирования и анкетирования, а так же выкопировки данных из первичной медицинской документации.

Результаты исследования и их обсуждение

Структура семьи является одним из наиболее значимых показателей микросоциального благополучия ребенка. По нашим данным четверть (25,4 %) обследованных нами подростков жила в неполных семьях. При этом у мальчиков проживание в неполной семье встречалось в 1,3 раза чаще, чем у девочек. У подростков, проживающих в неполных семьях, чаще отсутствовал отец 19,48 %, чем мать (6,04 %). Достоверных различий данного показателя, связанных с полом ребенка, мы не обнаружили (табл. 1).

У каждого пятого обследованного подростка были старшие братья или сестры (20,47 %). Младшие братья и сестры были только у 14,06 % обследованных. Более половины (65,47 %) опрошенных подростов не имели братьев и сестер, что подтверждает сохраняющуюся у коренного населения Центральной России тенденцию иметь одного ребенка. Следует отметить, что единственным ребенком в семье чаще были мальчики, чем девочки (69,92 % против 60,92 %), хотя данная зависимость не является достоверной.

Таблица 1

Структура семей обследованных подростков (%)

Показатель	Мальчики $n = 399$	Девочки $n = 412$	Популяционная выборка $n = 811$
Семья полная	70,93	77,91	74,6
Отсутствует отец	22,06	16,99	19,48
Отсутствует мать	7,02	5,1	6,04
Наличие детей в семье старше респондента	19,05	22,09	20,47
Наличие детей в семье младше респондента	11,03	16,99	14,06
Нет братьев и сестер	69,92	60,92	65,47
Отсутствие у ребенка отдельной комнаты	47,12	39,08	42,91

Обращает на себя внимание тот факт, что 42,91 % подростков в возрасте 12–16 лет не имели собственной отдельной комнаты, что является негативным фактором и может служить причиной нарушения социальной адаптации. По высокому значению данного фактора можно предположить, что уровень жизни семей 42,91 % детей можно расценивать как низкий.

В связи с этим рассмотрим самооценку уровня жизни обследованных детей (табл. 2). Только 62,76 % детей оценили свой уровень жизни как не отличающийся от уровня жизни одноклассников, причем мальчики в 1,47 раз чаще считали свой уровень жизни средним, чем девочки ($p < 0,001$). Каждый пятый ребенок считал, что его уровень жизни был ниже, чем у одноклассников. Треть обследованных девочек отмечали, что их уровень жизни ниже, чем у одноклассников, что в 2,35 раза чаще, чем аналогичная градация признака у мальчиков. Высокий уровень жизни по сравнению с одноклассниками указали только 13,56 % обследованных детей, причем девочки отмечали его в 1,43 раза чаще, чем мальчики.

Таблица 2

Самооценка подростком уровня жизни его семьи (%)

Показатель	Мальчики $n = 399$	Девочки $n = 412$	Популяционная выборка $n = 811$	Достоверность различий	
				P_1	P_2
Уровень жизни ниже, чем у одноклассников	14,04	33,01	23,67	0,001	0,001
Уровень жизни такой же, как у одноклассников	74,94	50,97	62,76	0,001	0,001
Уровень жизни выше, чем у одноклассников	11,03	16,02	13,56	–	–

Примечания:
P_1 – достоверность различий между группой мальчиков и популяционной выборкой;
P_2 – достоверность различий между группой девочек и популяционной выборкой.

В то же время, по данным медицинской документации, низкая материальная обеспеченность семьи была выявлена только у 9,49 % обследованных, что свидетельствует о завышенных оценках материальных потребностей у обследованных подростков.

Из других факторов, отражающих материально-бытовые условия проживания обследованных детей, следует отметить неудовлетворительные жилищно-бытовые условия (9,62 %) и неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия воспитания ребенка (5,06 %). Неблагоприятные экологические условия проживания семьи были выявлены только у 4,56 % подростков, что соответствует общей экологической картине города.

Следует отметить, что почти у половины обследованных детей один или оба родителя не имели высшего образования 49,08 %. Наличие вредных привычек у родителей ребенка было выявлено в 53,02 % случаев, наличие асоциальных форм поведения у родителей ребенка только в 11,96 % случаев, а неудовлетворительный психологический микроклимат в семье в 22,93 %. Данные факторы не имели достоверных различий в зависимости от пола и возраста ребенка.

Мы проанализировали возрастную разницу между детьми и их родителями. Возрастная разница между ребенком и его отцом менее 20 лет была выявлена у 8,51 % обследованных, причем у мальчиков этот фактор встречался в 1,4 раза чаще, чем в группе девочек. Разница в возрасте между ребенком и его матерью менее 20 лет была выявлена у 10,97 % обследованных, причем у девочек этот фактор встречался в 1,5 раза чаще, чем в группе мальчиков. Значительная (более 30 лет) разница между ребенком и его отцом была отмечена у 8,01 % обследованных и встречалась почти с одинаковой частотой, как у мальчиков, так и у девочек. Значительная возрастная разница между ребенком и его матерью (свыше 30 лет) была характерна для 14,06 % обследованных подростков, причем среди девочек она встречалась в 1,3 раза чаще, чем среди мальчиков.

Самооценка подростком отношения к нему родителей является достаточно показательным признаков наличия нарушения социальной адаптации ребенка. По нашим данным только 44,51 % опрошенных подростков были удовлетворены отношением

их родителей к ним. На недостаток внимания к ним со стороны родителей жаловались 28,61 % детей, а на избыток – 26,88 % обследованных.

Следует отметить, что более половины опрошенных подростков (54,13 %) считали, что родители их наказывают несправедливо и только 45,87 % расценивали наказание со стороны родителей как справедливое. Доля детей, оценивающих наказание как несправедливое, значительно увеличилась по сравнению с аналогичным показателем, полученным при проведении обследования 10 лет назад [4].

Как в 2004–2005 годах, половина (50,43 %) современных родителей предпочитают вербальное наказание и только треть (30,95 %) используют невербальные (физические) методы воздействия на подростка. Каждый шестой (18,74 %) ребенок не подвергается наказанию со стороны родителей.

Рассматривая микросоциальные характеристики подростка, нельзя не остановиться на его взаимоотношениях со сверстниками. Только 19,61 % обследованных детей отметили отсутствие у них друзей. Наличие большого количества микросоциальных контактов со сверстниками может свидетельствовать о неустойчивом и поверхностном характере общения – данный фактор был выявлен у 39,58 % обследованных. Только 40,81 % подростков указали на наличие 1–2 друзей.

Взаимоотношения со сверстниками у 38,47 % обследованных детей характеризуются конфликтностью, враждебностью (16,15 %) или равнодушием (24,41 %); в то время как такие характеристики межличностных взаимоотношений, как симпатия и сотрудничество, были отмечены только у небольшого числа обследованных (8,01 и 12,95 % соответственно).

В то же время большинство обследованных подростков отмечает наличие общих интересов со сверстниками (88,9 %).

Следует отметить, что 44,76 % подростков предпочитают общаться со своими сверстниками, и лишь 30,09 % предпочитают общаться со взрослыми. Не имеют предпочтения в общении только 25,03 % обследованных детей.

Большинство опрошенных подростков отмечали наличие тех или иных предпочтений в общении с внесемейным и с внутрисемейным окружением. Для 41,68 % детей наиболее предпочтительны внутрисемейные взаимоотношения, тогда как внесемейное общение предпочитают 35,27 % подростков. Равную ценность внутрисемейного и внесемейного общения отметили 23,06 % опрошенных.

Особое внимание мы уделили наличию девиантного поведения у друзей подростка – по данным анкетирования подростков оно было выявлено у 69,05 % опрошенных. Кроме того, у 28,48 % подростков среди друзей были лица, совершившие уголовно наказуемые действия. Настораживает, что отсутствие девиантного и делинквентного поведения у друзей было выявлено только у 2,47 % опрошенных, что в разы меньше, чем аналогичный показатель, полученный нами при обследовании школьников 10 лет назад [3].

Отношение к обучению в школе не только характеризует уровень подготовки и компетентности педагогического коллектива школы, но и характер и напряженность внутришкольных микросоциальных взаимодействий, качество социальной адаптации ребенка. Позитивное отношение к обучению в школе было выявлено у 48,21 % подростков, 38,35 % детей характеризовали свое отношение к обучению в школе как нейтральное и только 13,44 % обследованных отмечали негативное отношение к обучению в школе.

Повышенная эмоциональность во взаимоотношениях со сверстниками является одной из отличительных черт подросткового возраста. По нашим данным ежедневные конфликты с одноклассниками характерны для 19,11 % подростков 12–16 лет, еженедельные или ежемесячные конфликты встречаются у 67,82 % детей. Отсутствие конфликтов с одноклассниками отметили только 13,07 % опрошенных подростков.

Заключение

Таким образом, можно констатировать, что медико-социальные характеристики городских подростков за последние 10 лет претерпели значительные негативные изменения. В настоящее время четверть подростков живет в неполных семьях. Более половины подростов 12–16 лет являются единственным ребенком в семье. Остается актуальной проблема отсутствия собственного рекреационного помещения у ребенка. Каждый пятый подросток считает, что его уровень жизни ниже, чем у одноклассников, причем девочки жалуются на это в два раза чаще, чем мальчики. Более чем у половины обследованных детей один или оба родителя имеют вредные привычки, у каждого десятого ребенка выявлено наличие асоциальных форм поведения у родителей, неудовлетворительный психологический микроклимат в семье встречается у каждого пятого подростка. Увеличилась доля подростков, жалующихся на недостаток внимания со стороны родителей, более половины опрошенных подростков отмечают

несправедливость наказания со стороны родителей.

Взаимоотношения со сверстниками часто характеризуются подростком как конфликтные, враждебные или равнодушные. Менее половины обследованных подростков предпочитают общаться со своими сверстниками. Настораживает тот факт, что подавляющее большинство подростков имеет друзей с девиантным или делинквентным поведением. Полученные результаты свидетельствуют о продолжении развития негативных тенденций в микросоциальном здоровье городских подростков в возрасте 12–16 лет.

Список литературы

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Макеев Н.И., Антонова Е.В. Условия формирования здоровьесберегающего поведения подростков 15–17 лет // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 1. – С. 44–47.

2. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознания патологических процессов. – Л., 1978. – 296 с.

3. Дербенев Д.П., Коваленко И.Л., Орлов Д.А. Распространенность функциональных психических отклонений среди 15–17-летних учащихся средних учебных заведений Тверской области // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2006. – № 5. – С. 22–24.

4. Жуков С.В. Социально-психологические детерминанты формирования и прогрессирования синдрома вегетативной дистонии у детей 12–14 лет: дис... канд. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 130 с.

5. Жуков С.В. Королюк Е.Г., Патогенетическая модель формирования уровня здоровья подростков-вынужденных переселенцев, находящихся в условиях хронического социального стресса // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 2. – С. 226–228.

6. Куликов А.М., Медведев В.П., Кротин П.Н. Современные медико-социальные технологии охраны здоровья подростков и молодежи // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2010. – № 2. – С. 106–115.

7. Стародубов В.И. Здоровье нации и система здравоохранения Российской Федерации // Уровень жизни населения регионов России. – 2005. – № 11–12. – С. 65–68.

8. Стародубов В.И., Соболева Н.П., Сковердяк Л.А. Основные направления в развитии медицинской профилактики // Профилактическая медицина. – 2007. – Т. 10. – № 2. – С. 3–6.

References

1. Baranov A.A., Albickij V.Ju., Makeev N.I., Antonova E.V. Uslovija formirovanija zdorovesberegajushhego povedenija podrostkov 15–17 let // Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2010. no. 1. pp. 44–47.

2. Gubler E. V. Vychislitelnye metody analiza i raspoznanija patologicheskih proces-sov. L., 1978. 296 p.

3. Derbenev D.P., Kovalenko I.L., Orlov D.A. Rasprostranennost funkcionalnyh psi-hicheskih otklonenij sredi 15–17-letnih uchashhihsja srednih uchebnyh zavedenij Tverskoj oblasti // Rossijskaja akademija medicinskih nauk. Bjulleten Nacionalnogo nauchno-issledovatelskogo instituta obshhestvennogo zdorovja. 2006. no. 5. pp. 22–24.

4. Zhukov S.V. Socialno-psihologicheskie determinanty formirovanija i progressirovanija sindroma vegetativnoj distonii u detej 12–14 let: dis... kand. med. nauk. Smolensk, 2004. 130 p.

5. Zhukov S.V. Koroljuk E.G., Patogeneticheskaja model formirovanija urovnja zdorovja podrostkov-vynuzhdennyh pereselencev, nahodjashhihsja v uslovijah hronicheskogo socialnogo stressa // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2009. no. 2. pp. 226–228.

6. Kulikov A.M., Medvedev V.P., Krotin P.N. Sovremennye mediko-socialnye tehnolo-gii ohrany zdorovja podrostkov i molodezhi // Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2010. no. 2. pp. 106–115.

7. Starodubov V.I. Zdorove nacii i sistema zdravoohranenija Rossijskoj Federacii // Uroven zhizni naselenija regionov Rossii. 2005. no. 11–12. pp. 65–68.

8. Starodubov V.I., Soboleva N.P., Skoverdjak L.A. Osnovnye napravlenija v razvitii medicinskoj profilaktiki // Profilakticheskaja medicina. 2007. T. 10. no. 2. pp. 3–6.

Рецензенты:

Колбасников С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры, ГБОУ ВПО ТГМУ МЗ РФ, г. Тверь;

Асеев А.В., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии, ГБОУ ВПО ТГМУ МЗ РФ, г. Тверь.

УДК 614.2+616-051+616-079.6

РАЗРАБОТКА СЕСТРИНСКОЙ ПОЛИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ ПРОБЛЕМ ПАЦИЕНТА

[1]Журавлев Ю.И., [2]Пальчук Е.В.

[1]ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: zhuravlev@bsu.edu.ru;

[2]ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, e-mail: palchuk.lena@yandex.ru

Реформирование отечественного здравоохранения предполагает в том числе и совершенствование методов сестринской деятельности. Успешная реализация всех этапов сестринского процесса напрямую зависит от правильности сестринского диагноза, выявления проблем пациента. В настоящее время достижения менеджмента, системного анализа, медицинской логистики наряду с интенсивной информатизацией здравоохранения позволяют организовать процесс сестринской диагностики на принципиально новом технико-технологическом уровне. С использованием методов ситуационного, клинико-статистического, социологического, полипараметрического анализа разработана сестринская технология оценки проблем пациента. Технология основана на одновременной регистрации ряда физических, психических и социальных параметров, позволяющей, после соответствующей обработки, комплексно определять проблемы пациента. Это позволяет унифицировать сбор жалоб, автоматизировать анализ проблем пациента и существенно оптимизировать независимые сестринские вмешательства.

Ключевые слова: сестринское дело, независимые сестринские вмешательства, проблемы пациента, технология

THE DEVELOPMENT OF NURSING POLYPARAMETRIC TECHNOLOGY OF ESTIMATION OF PATIENT'S PROBLEMS

[1]Zhuravlev Y.I., [2]Palchuck E.V.

[1]Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod National Research University», Belgorod, e-mail: zhuravlev@bsu.edu.ru;

[2]Regional State Budgetary Public Health Institution «Belgorod Regional Clinical Consecrator Iosaf Hospital», Belgorod, e-mail: palchuk.lena@yandex.ru

The national health care reform suggests improving methods of nursing activity as well. Successful realization of all stages of nursing process directly depends on nursing diagnosis and identifying the patient's problems. Nowadays, the achievements of management, systematic analysis, medical logistics along with intensive computerization of health let the process of the nursing diagnosis to be arranged on a radically new technological level. Nursing technology assessment of the patient's problems has been developed since methods of situational, clinical and statistical, sociological and polyparametric analysis were used. The technology is based on simultaneous recording of physical, mental and social options allowing us patient's problems to determine after appropriate processing. It makes unification of complaints, automation of the analysis of the patient's problems, significant optimization of independent nursing interventions possible.

Keywords: nursing, independent nursing interventions, patient's problems, technology

Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года определила новые требования к модернизации и развитию сестринского дела [7]. В частности, намечены такие задачи, как разработка технологий деятельности сестринского персонала по наиболее распространенным заболеваниям, рационализация схем и сокращение сроков передачи управленческой информации; создание интегрированной системы использования информационных ресурсов здравоохранения и обеспечения доступа к ним специалистов среднего звена практического здравоохранения.

Проблемы совершенствования сестринской деятельности активно изучаются исследователями. Всесторонне рассматриваются инновации в сестринском деле, касающиеся организационно-управленческих аспектов: иерархии управления сестринской службой [3]; оценки трудового потенциала средних медицинских работников [4], обучения сестринского персонала [2] и т.д., а также – инновации, связанные с совершенствованием инструментальных вмешательств [5].

Между тем представляются актуальными и технико-технологические инновации, затрагивающие технологию сестринского исследования пациента (первый этап сестринского процесса), особенно – при осуществлении независимых сестринских вмешательств. Сестринский процесс тесно связан с сестринским диагнозом, выявле-

нием проблем пациента. От полноты и правильности сестринской диагностики напрямую зависит успех последующих этапов ее деятельности. Однако есть основания полагать, что в условиях рутинной деятельности медицинских сестер большинства медицинских организаций сестринский диагностический процесс осуществляется недостаточно качественно.

Между тем имеющиеся в настоящее время технические возможности (информационные ресурсы, компьютерные сети и парк ЭВМ) и технологии системного анализа могут быть широко использованы для оптимизации всего сестринского процесса и его первого этапа в частности.

Медсестра, в пределах своей компетенции, должна помочь пациенту в получении «недостающего». Рассматривая каждого человека через призму основных человеческих потребностей, медицинская сестра решает, каким образом она может помочь пациенту в коррекции, восстановлении нарушенных потребностей, в его социальном приспособлении к болезни, в преодолении социальной дезадаптации.

Деятельность медицинской сестры, тесно взаимосвязанная с пациентом, может рассматриваться как система – комплекс избирательно-вовлеченных компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношение приобретает характер взаимосодействия компонентов на получение фокусированного полезного результата» [1].

Целью настоящего исследования явилась разработка сестринской полипараметрической технологии оценки проблем пациента (СПТОПП).

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии НИУ БелГУ и в отделении челюстно-лицевой хирургии БОКБ Св. Иоасафа (г. Белгород). Использованы методы опроса, контент-анализа, ситуационного, клинико-статистического, психологического, социологического, полипараметрического анализа и принципы медицинской логистики.

Полипараметрический анализ проблем пациента заключался в одновременной регистрации ряда физических, психических и социальных параметров, позволяющей, после соответствующей обработки, комплексно определять проблемы пациента. Идея разработки СПТОПП основана на определении понятия «здоровье», которое приведено в преамбуле Устава ВОЗ: «Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов» [6].

В основу метода положена интеграция признаков (индикаторов), определяющих функционирование пациента, которые были сгруппированы в три кластера. Первый кластер включал индикаторы проблем физического здоровья (ИПФЗ), второй – психического (ИППЗ), третий – социального (ИПСЗ). Для получения возможности математической оценки полученных данных степень выраженности каждого индикатора выражалась в условных единицах – баллах. Для удобства анализа проблем пациента медицинской сестрой разработаны «Учетные листы проблем пациента», содержащие таблицы стратификации проблем по всем трем кластерам (физические, психические и социальные). Все полученные результаты заносились в базу данных. Для облегчения анализа полученных результатов (индексов проблем пациента), оценки их в динамике они оформлялись в виде визуального образа (лепестковой диаграммы).

Исследование ИПФЗ проводилось путем измерения ряда индикаторов, отражающих физическую активность и возможности пациента.

Методика оценки ИПФЗ позволяет определять возможность выполнения пациентом различных физических нагрузок, в первую очередь – для осуществления самообслуживания. Индикаторами ИПФЗ определены следующие:

1. Способность больного к самостоятельному приему пищи и питья (y_1).
2. Возможность осуществления мер личной гигиены (прием душа/ванны, уход за волосами, уход за полостью рта (y_2).
3. Способность к одеванию (y_3).
4. Способность к контролю тазовых функций (мочевой пузырь, кишечник) (y_4).
5. Способность к передвижению в помещении (y_5).
6. Способность к подвижности в постели (y_6).
7. Способность к перемещению вне помещений (y_7).
8. Болевой синдром (y_8).

Способность к самообслуживанию может принимать различные значения, от максимальной, характеризующейся свободным выполнением всех видов физической активности без ограничений, до минимальной, когда пациент полностью зависим от посторонней помощи. Стратификация степени выраженности проблемы осуществлялась по следующим критериям: значению «отсутствие проблемы» соответствовало 5, значению «минимальная степень выраженности проблемы» – 4, значению «средняя степень выраженности проблемы» – 3, «высокая степень выраженности проблемы» –

2, «максимальная степень выраженности проблемы» – 1 балл.

Например, стратификация проблемы пациента «болевой синдром» осуществлена следующим образом:

– «полное отсутствие боли» (болей у пациента нет) – 5 баллов;

– «минимальная выраженность болевого синдрома» (боли носят умеренный, непродолжительный характер, купируются самостоятельно, не оказывают существенного влияния на подвижность, прием пищи, сон и эмоциональный фон) – 4 балла;

– «средняя выраженность болевого синдрома» (болевой синдром носит клинически значимый характер, боли продолжительны, затрудняют движения, прием пищи, нарушают сон, ухудшают эмоциональный фон, для купирования необходимы ненаркотические, спазмолитические или нестероидные анальгетические препараты) – 3 балла;

– «высокая степень выраженности болевого синдрома» (болевой синдром является доминирующим в клинике, существенно ограничивает движения, заставляет больного принимать вынужденное положение, существенно нарушает прием пищи, сон, ухудшает эмоциональный фон, для купирования необходимы комбинации ненаркотических, спазмолитических, стероидных и нестероидных анальгетических препаратов) – 2 балла;

– «максимальная степень выраженности болевого синдрома» (болевой синдром носит нестерпимый характер, резко нарушает качество жизни больного, требует применения наркотических анальгетиков) – 1 балл.

В результате обработки ИПФЗ вычислялся индекс проблем физического характера (И-сПФЗ) по формуле (1):

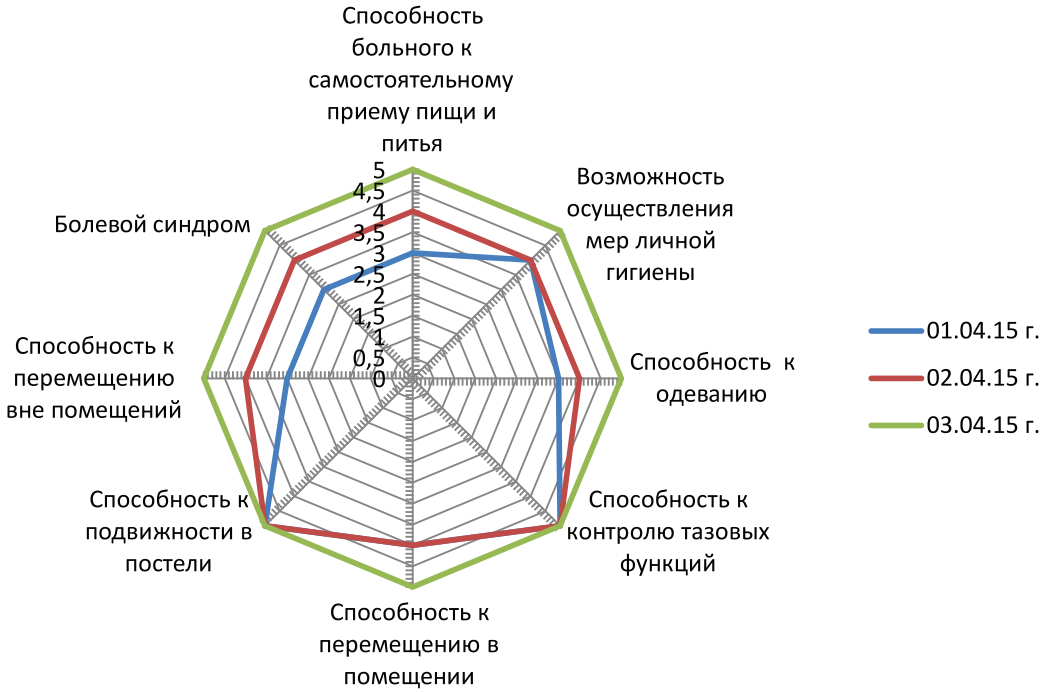
$$\text{И} - \text{сПФЗ} = \frac{\sum y_1 \ldots y_8}{8}, \qquad (1)$$

где $y_1 \ldots y_8$ – баллы, полученные при изучении проблем физического характера пациента.

Оценка результатов изучения ИПФЗ пациента осуществлялась путем их дальнейшего сравнения с «идеальным пациентом, без проблем физического характера» И-сПФЗ у которого равнялся 5 баллам (по 5 максимально возможных баллов по каждому из восьми индикаторов).

Для отражения динамики выраженности И-сПФЗ на одной диаграмме применялся набор линий (цветовой или начертательный) (рисунок).

Стратификация степени выраженности И-сПФЗ осуществлялась по следующим значениям: значению «отсутствие ПФЗ» присвоено 5, «средняя выраженность ПФЗ» – 3–4, «высокая выраженность ПФЗ» – 1–2 балла.



Пример оформления визуального образа физических проблем пациента в динамике с использованием цвета

Психический компонент здоровья пациента изучался с помощью методики оценки ИППЗ, которая позволяла вычислять индекс проблем психического здоровья (И-сППЗ).

В качестве ИППЗ определены следующие:

1. Депрессия (x_1).
2. Чувство одиночества (x_2).
3. Чувство страха и незащищенности (x_3).
4. Тревожность (x_4).
5. Когнитивные расстройства (x_5).
6. Нарушения сна (бессонница, кошмарные сновидения и др. (x_6).
7. Агрессивность (x_7).
8. Нарушения коммуникации (x_8).

И-сППЗ вычислялся по формуле (2):

$$\text{И} - \text{сППЗ} = \frac{\sum x_1 \ldots x_8}{8}, \qquad (2)$$

где $x_1 \ldots x_8$ – сумма баллов, полученных при оценке проблем психического здоровья пациента.

Оценка результатов изучения И-сППЗ осуществлялась путем их сравнения с показателями «идеального» пациента, без проблем психического характера. И-сППЗ у такого пациента составлял 5 баллов (по 5 максимально возможных баллов по каждому из восьми индикаторов).

Стратификация степени выраженности И-сППЗ осуществлялась по следующим значениям: значению «отсутствие ППЗ» присвоено 5, «средняя выраженность ППЗ» – 3–4, «высокая выраженность ППЗ» – 1–2 балла.

Социальные проблемы пациента оценивались с помощью индекса ПСЗ (И-сПСЗ). И-сПСЗ наиболее информативен для мониторинга эффективности реабилитации, адаптации пациента в социуме, оценки его качества жизни, объема и содержания ухода вне стен медицинской организации. В качестве индикаторов ПСЗ определены следующие:

1. Наличие алкогольной, табачной, наркотической зависимости или токсикомании (изолированной или в сочетании) (z_1).
2. Ограничение доступа к социальной информации (СМИ) (z_2).
3. Нарушение способности к общению (z_3).
4. Наличие бытовых проблем (состояние жилища, поведение членов семьи, судьба домашних животных и др.) (z_4).
5. Наличие духовных проблем (отправление религиозных обрядов, потребность в психологической помощи) (z_5).
6. Наличие потребности в юридической защите (z_6).
7. Эмоциональная заполненность досуга (z_7).
8. Способность управления деньгами и имуществом (z_8).

И-сПСЗ вычислялся по формуле (3):

$$\text{И} - \text{сПСЗ} = \frac{\sum z_1 \ldots z_8}{8}, \qquad (3)$$

где $z_1 \ldots z_8$ – баллы, полученные при оценке ИПСХ.

Низкие показатели И-сПСЗ соответствовали более или менее выраженным и значимым проблемам в социальной сфере.

Оценка результатов изучения ПСЗ каждого пациента осуществлялась путем их сравнения с «идеальным» социальным здоровьем, которому соответствовало 5 баллов, (по 5 максимально возможных баллов по каждому индикатору).

На финальном этапе оценки проблем пациента с помощью СПТОПП индексы физических, психических и социальных проблем пациента использовались для вычисления интегративного индекса проблем пациента (ИИПП) по формуле (4):

$$\text{ИИПП} = \frac{\sum \text{И-сПФЗ} + \text{И-сППЗ} + \text{И-сПСЗ}}{3}. \qquad (4)$$

ИИПП отражал общую тяжесть состояния пациента и позволял определять те факторы, которые в наибольшей степени его определяют.

СПТОПП прошла клиническую апробацию в ходе наблюдения за пациентами хирургического стационара в количестве 45 человек. Предложенная СПТОПП позволяет автоматизировать анализ проблем пациента, выражать их степень в количественных показателях (баллах). Благодаря этому существенно оптимизируется сестринский процесс и, в частности, – независимые сестринские вмешательства. Использование СПТОПП на практике позволит существенно повысить качество медицинской помощи, прежде всего – за счет улучшения логистических показателей. Немаловажную роль может играть СПТОПП и в обеспечении конкурентоспособности медицинских организаций, что особенно актуально в рыночных условиях.

Список литературы

1. Анохин П.К. Избранные труды: философские аспекты теории систем. – М.: Наука, 1978.- 400 с., С. 27-48.

2. Бирюкова Е.Г. Инновационные технологии подготовки сестринского персонала на примере дневного стационара клиники высоких технологий / Е.Г. Бирюкова, Е.Ю. Варфоломеева // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9. – № 4. – С. 103–105.

3. Жаворонков Е.П. Инновационные изменения в управлении сестринским персоналом ЛПУ [Электронный ресурс] / Е.П. Жаворонков, Ю.О. Ким, Т.Г. Николаева, Н.В. Куликова // Медицина и образование в Сибири:

электронный научный журнал. – 2012. – № 4. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=752 (дата обращения 05.05.2015).

4. Карасева Л.А. Методологические аспекты совершенствования деятельности сестринского персонала в условиях современного лечебно-профилактического учреждения: автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук: специальность 14.00.33 «Обществ. здоровье и здравоохранение»; [Казан. гос. мед. ун-т]. – Казань, 2007. – 42 с.

5. Кострицина Г.К. Инновационные технологии в сестринской практике многопрофильной клиники / Г.К. Кострицина, Е.М. Сафонова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – № 10. – С. 1077–1079.

6. Преамбула к Уставу Всемирной организации здравоохранения, принятому Международной конференцией здравоохранения, Нью-Йорк, 19–22 июня 1946 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/suggestions/faq/ru/ (дата обращения 23.04.2015).

7. Программа развития сестринского дела в Российской Федерации на 2010-2020 годы. Интернет-версия справочно-правовой системы «Гарант» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://ivo.garant.ru/SESSION/PILOT/main.htm (дата обращения: 24.04.15).

References

1. Anohin P.K. Izbrannyje trudy: filisofskije aspekty teorii sistem. M.: Nauka, 1978. 400 p., pp. 27–48.

2. Birjukova E.G. Innovazionnyje tehnologii podgotovki sestrinskogo personala na primere dnevnogo stacionara kliniki vysokih tehnologij / E.G. Birjukova, E.Ju. Varfolomejeva // Pediatricheskaja farmokologija. 2012. T.9. no. 4. pp. 103–105.

3. Zhavoronkov E.P. Innovazionnyje izmenenija v upravlenii sestrinskim personalom LPU [Electronnyj resours] / E.P. Zhavoronkov, Ju.O.Kim, T.G. Nikolajeva, N.V. Kulikova. // Medizina i obrazovanje v Sibiri: elektronnyj nauchnyj zhurnal. 2012. no. 4. Rezhim dostupa: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=752 (data obrashenija 05.05.15).

4. Karaseva L.A. Metodologicheskije aspekty sovershenstvovanija dejatel›nosti sestrinskogo personala v uslovijah sovremennogo lechebno-profilakticheskogo uchrezhdenija: avtoref. dis. na soisk. uchen. step. d-ra med. nauk: special›nost› 14.00.33 «Obshestv. zdorov›je i zdravoohranenije» / L.A. Karaseva; [Kazan. gos. med. un-t]. Kazan›: 2007. 42 p.],

5. Kostrizina G.K. Innovazionnyje tehnologii v sestrinskoj praktike mnogoprofil›noj kliniki / G.K. Kostrizina, E.M. Safonova // B›julleten› medizinskih internet-konferenzij. 2014. T. 4. no. 10. pp. 1077–1079.

6. Preambula k Ustavu Vsemirnoj organizacii zdravoohranenija, prin›atomu Mezhdunarodnoj konferencijej zdravoohranenija, New-York, 19–22 June 1946. [Electronnyj resurs].-Rezhim dostupa: http://www.who.int/suggestions/faq/ru/ (data obrashenija 23.04.2015).

7. Programma razvitija sestrinskogo dela v Rossijskoj Federazii na 2010-2020 gody Internet-versija spravochno-pravovoj sistemy «Garant» [Electronnyj resurs]. Rezhim dostupa: http://ivo.garant.ru/SESSION/PILOT/main.htm (data obrashenija 24.04.15).

Рецензенты:

Бондарев А.А., д.м.н., главный врач ОГБУЗ «Городской родильный дом», г. Белгород;

Орлов М.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань.

УДК 616.32414

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА SP-D ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Калматов Р.К., Жолдошев С.Т., Каримова Н.А.

Ошский государственный университет, Ош, e-mail: saparbai@mail.ru

Выполнен анализ литературных данных о роли сурфактантного белка SP-D в иммунопатогенезе заболеваний легких и дыхательных путей. Описаны механизмы иммуномодулирующего действия протеина, указано, что SP-D рассматривают в качестве фактора программирования макрофагов, его мультифункциональная структура позволяет выступать в качестве бивалентного фактора контроля фенотипа макрофагов и определять двойственность иммунного ответа, обеспечивая возможность активации иммунного ответа провоспалительной или противовоспалительной направленности. Полученные к настоящему времени данные о структуре сурфактантного белка D и особенностях его взаимодействия с альвеолярными макрофагами при различных заболеваниях легких свидетельствуют о том, что белок может быть использован не только как маркер повреждения легких, но и как агент воздействия на патогенетические звенья воспалительной реакции, что раскрывает новые возможности для решения фундаментальных проблем клинической медицины.

Ключевые слова: сурфактант, протеин SP-D, легкие, альвеолярные макрофаги, иммунопатогенез

PATHOGENETIC ROLE OF SURFACTANT PROTEIN SP-D AT DISEASES LUNGS AND AIRWAYS

Kalmatov R.K., Zholdoshev S.T., Karimova N.A.

Osh State University, Osh, e-mail: saparbai@mail.ru

It was performed the analysis of published data on the role of surfactant protein SP-D in the immunopathogenesis of pulmonary diseases and respiratory tract. It considered the immunomodulation mechanisms of this protein and indicated that SP-D is considered as a factor in the programming of macrophages, multifunctional structure allows it to act as a dual-control factor to determine the phenotype of macrophages and the duality of the immune response, enabling the activation of pro-inflammatory immune response or inflammatory focus. Results to date data on the structure of the surfactant protein D and particularly its interactions alveolar macrophages in different lung diseases suggests that the protein may be used not only as a marker of lung injury but also as an agent to impact pathogenetic links of the inflammatory response that discloses new opportunity to address the fundamental problems of clinical medicine.

Keywords: surfactant, protein SP-D, lungs, alveolar macrophages, immunopathogenesis

Легочный сурфактант (ЛС) представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия, располагающийся на границе раздела фаз «воздух – гликокаликс» [1, 7]. Впервые сурфактант был описан более 60 лет назад, при этом было установлено, что жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) новорожденных с болезнью гиалиновых мембран в меньшей степени способна уменьшать поверхностное натяжение, чем жидкость БАЛ здоровых детей. Заболевание впоследствии получило название респираторный дистресс-синдром новорожденных [3].

В настоящее время известно, что ЛС синтезируется альвеолоцитами второго типа, хранится в ламеллярных тельцах, секретируется в альвеолярное пространство. Важнейшим свойством сурфактанта является его способность снижать поверхностное натяжение на границе «воздух – вода», что значительно снижает усилие мышц грудной клетки при осуществлении вдоха [7]. В последние десятилетия выяснены и изучены новые свойства ЛС, в частности описаны барьерные свойства, а также описано его участие в реализации свойств локального иммунитета [7, 8]. Дефицит и/или качественные изменения ЛС установлены при целом ряде заболеваний и патологических состояний: пневмонии, РДС новорожденных, бронхиальной астпе, остром респираторном дистресс-синдроме, кистофиброзе поджелудочной железы, ССД, идиопатическом фиброзирующем альвеолите, ателектазах, ХОБЛ, туберкулезе, саркоидозеи, других заболеваниях [4, 5, 10, 26].

Важнейшая роль в развитии иммунного ответа при заболеваниях легких с воспалительным компонентом принадлежит альвеолярным макрофагам (АМ), при этом в качестве ключевого регулятора функций АМ выступает сурфактантный белок D (SP-D), изменения уровней которого выявлены или интенсивно изучаются при всех вышеперечисленных патологиях.

Цель работы – анализ литературных данных о роли сурфактантного белка SP-D в иммунопатогенезе заболеваний легких и дыхательных путей.

SP-D представляет собой многомерные Ca^{2+}-связывающие лектины, вырабатывающиеся альвеолоцитами II типа и нецилиарными клетками бронхиол легких — клетками Клара [18, 29]. Высокое содержание глицина (22 %), гидроксипролина и гидроксилизина в аминокислотном составе SP-D указывает на то, что белок имеет коллагеноподобную структуру, и SP-D наряду с SP-A, конглютинами, бычьим коллектином-43 и маннозосвязывающим лектином принадлежит к семейству коллектинов, являясь членом С-типа семейства лектинов. Основная функция легочных коллектинов заключается в модулировании защитных функций и воспаления [16, 21].

Мономер белка SP-D имеет молекулярную массу 43 кДа, состоит из 375 аминокислот, включает 4 домена: NH_2-хвостовой домен, коллагеноподобный домен, домен «шейки» и С-концевой лектиновый домен «головки», распознающий COOH-группы углеводов и лектин С-типа [6]. Охарактеризован предполагаемый рецептор для SP-D – GP-340 [20].

SP-D существует в различных олигомерных состояниях: в форме мономера, тримера, додекамера или мультимера [4, 5]. Такая мультифункциональная структура SP-D способствует реализации целого ряда функций, в первую очередь обеспечивает возможность активации иммунного ответа как провоспалительной, так и противовоспалительной направленности [9]. Такая двойственность эффектов обусловлена тем, что олигомерные формы SP-D альтернативно воздействуют на функциональную АМ, поскольку мультимеры и додекамеры SP-D взаимодействуют с одним типом рецепторов на поверхности клеток, обеспечивая противовоспалительную направленность иммунного ответа, в то время как S-нитрозилированные тримеры и мономеры, взаимодействуя с другими рецепторами, активируют провоспалительный путь [5, 8].

Показано, что отсутствие гена SP-D у мышей приводит к выраженному воспалению в легких наряду с усилением восприимчивости экспериментальных животных к инфекциям [19]. В легких мышей, лишенных гена SP-D, наблюдалась выраженная инфильтрация макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов в перибронхиальных и периваскулярных областях [17].

Полагают, что имуномодулирующее действие SP-D реализуется путем ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции интерлейкина (ИЛ)-2, а также за счет способности белка ингибировать связывание специфических IgE и блокировать аллерген-индуцированный выброс гистамина из базофилов [24].

Кроме того, SP-D вовлечен в легочный гомеостаз. *In vitro* было продемонстрировано, что белок взаимодействует с фосфо- и гликолипидами клеток [25]. В отсутствие микробных лигандов SP-D связывается непосредственно с альвеолярными макрофагами, являясь, таким образом, посредником генерации кислородных радикалов, а также действует как мощный стимулятор хемотаксиса для фагоцитов [4, 14].

Усиление клеточной инфильтрации тканей легких сопровождается увеличением размеров макрофагов, что в свою очередь связывают с усилением оксидантного стресса в легких. Это предположение было подтверждено тем, что в АМ, выделенных у мышей с генотипом SP-D (–/–), интенсивность процессов свободнорадикального окисления была в 10 раз выше, чем в нормальных макрофагах, о чем свидетельствовало возрастание концентрации перекиси водорода. Установлено, что SP-D проявляет антиоксидантные свойства, способствуя снижению образования свободных радикалов [30].

В экспериментах при моделировании воспаления в легких мышей, лишенных гена SP-D, было выявлено возрастание экспрессии индуцибельной NO-синтазы (*i*NOS) и продукции NO. Показано, что ингибирование *i*NOS у SP-D (–/–) мышей сопровождалось уменьшением выраженности воспаления и увеличением количества клеток в бронхоальвеолярном лаваже [11]. В свою очередь NO может контролировать эффекты SP-D [12].

Таким образом, результаты экспериментов, полученные на SP-D (–/–) мышах, свидетельствовали о том, что патогенетическими факторами ХОБЛ, опосредующими влияние снижения уровня SP-D, являются усиление оксидативного стресса, а также процессы апоптоза и некроза в легких [13, 15].

На уровне макрофага формируется механизм положительной обратной связи, который, при необходимости, обеспечивает быстрый адекватный ответ клеток, запускающий механизмы врожденного иммунитета, способствующие элиминации и уничтожению патогена. В то же время при нарушениях системы регуляции может провоцироваться чрезмерная активность процессов воспаления, что будет проявляться клинически обострениями заболевания [4].

SP-D рассматривают в качестве фактора программирования макрофагов. Под влиянием тримеров, а также мономеров этого белка макрофаги приобретают преимущественно провоспалительный M1 фенотип, что характеризуется усилением продукции оксида азота (NO) и провоспалительных цитокинов. В то же время действие муль-

тимеров SP-D способствует формированию антивоспалительного фенотипа – M2, который характеризуется подавлением продукции NO и снижением выработки провоспалительных цитокинов [2].

В целом мультифункциональная структура белка позволяет SP-D выступать в качестве бивалентного фактора контроля фенотипа макрофагов и определять двойственность иммунного ответа, обеспечивая возможность активации иммунного ответа провоспалительной или противовоспалительной направленности.

В настоящее время описаны изменения уровня SP-D при различных заболеваниях легких, полученные данные позволяют исследователям утверждать, что белок может быть использован не только как маркер поражения легочной ткани, но и в качестве вещества, оказывающего влияние на ключевые звенья патогенеза воспалительной реакции [4, 22].

В последние годы активно изучаются молекулярные механизмы воспаления в легких с целью разработки методов лечения ряда заболеваний, что особенно актуально в связи с увеличением заболеваемости бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), саркоидозом, инфекционными заболеваниями органов дыхательных путей [28].

Показано, что у пациентов с ХОБЛ АМ по сравнению со здоровыми людьми имеют выраженный M1 фенотип, что обусловливает направленность иммунного ответа по Th1-пути.

Полагают, что снижение содержания SP-D при заболеваниях легких может быть связано с тем, что АМ могут поглощать и разрушать SP-D [27] и/или с тем, что из-за повреждения легочного эпителия и нарушения проницаемости капилляров, характерного для процесса воспаления, SP-D попадает в системный кровоток, что подтверждается увеличением уровня белка в сыворотке. В свою очередь уменьшение концентрации SP-D в легких при ХОБЛ приводит к повышенной восприимчивости органа к инфекциям, а последующая колонизация микроорганизмами увеличивает риск обострений ХОБЛ и прогрессирование заболевания [3, 23].

Заключение

В настоящее время актуальной задачей остается определение маркеров воспаления и повреждения легких и дыхательных путей, с учетом роли воспаления в патогенезе заболеваний легких и возрастания заболеваемости болезнями системы дыхания. К настоящему времени показано, что разные олигомерные формы SP-D альтернативно влияют на активность и функции альвеолярных макрофагов, что связано со способностью мультимеров и додекамеров этого белка к взаимодействию с разными типами рецепторов на поверхности АМ.

Анализ роли SP-D в регуляции функций макрофагов свидетельствует о том, что белок представляет собой уникальный фактор альтернативного репрограммирования клеток, способный программировать макрофаги и на M1, и на M2 фенотип, вследствие чего SP-D рассматривают в качестве бивалентного регулятора воспаления в легких и дыхательных путях.

Полученные к настоящему времени данные о структуре сурфактантного белка D и особенностях его взаимодействия альвеолярными макрофагами при различных заболеваниях легких свидетельствуют о том, что белок может быть использован не только как маркер повреждения легких, но и как агент воздействия на патогенетические звенья воспалительной реакции, что раскрывает новые возможности для решения фундаментальных проблем клинической медицины. Особенности продукции белка, его роль и функции подлежат дальнейшему изучению. Результаты такого рода исследований, безусловно, откроют новые перспективы для поиска патогенетически обоснованных направлений диагностики и лечения заболеваний легких и верхних дыхательных путей.

Список литературы

1. Антонов А.Г., Рындин А.Ю. Сурфактант БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т.2. № 4. – С. 61–64.

2. Вассерман Е.Н., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л. и соавт. SP-D контролирует баланс Th1 и Th2 цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 6. – С. 28–36.

3. Вауэр Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных: пер. с нем. – М: Мед.лит., 2011. – 96 с.

4. Лямина С.В., Круглов С.В., Веденикин Т.Ю., Малышев И.Ю. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 1. – С. 90–98.

5. Лямина С.В. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких // Терапевт. – 2011. – № 2. – С. 47–48.

6. Малышев И.Ю., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Вассерман Е.Н. Функциональные ответа альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 101–107.

7. Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких // Общая реаниматология. – 2007. – Т.3, № 1. – С. 66–77.

8. Филоненко Т.Г. Роль сурфактант-ассоциированного белка SP-A в системе местной защиты легких // Патологія. – 2012. – № 3. – С. 117.

9. Хамидуллина Л.И., Данилко К.В., Файзуллина Р.М., Викторова Т.В. Полиморфизм генов белков сурфактанта B и D как фактор предрасположенности к развитию дыхательных нарушений у новорожденных // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 51–55.

10. Цветкова О.А., Веселовская М.В. полиморфные варианты гена сурфактантного белка С у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. – 2007. – № 9. – С. 65–69.

11. Atochina E.N., Beers M.F., Hawgood S. et al. Surfactant protein-D, a mediator of innate lung immunity, alters the products of nitric oxide metabolism // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2004. – Vol. 30. – P. 271–279.

12. Atochina-Vasserman E.N., Kadire H., Tomer Y. et al. Selective inhibition of iNOS activity *in vivo* reverses inflammatory abnormalities in SP-D deficient mice // Journal of Immunology. – 2007. – Vol.179 (12). – P. 8090–8097.

13. Barrow A.D., Palarasah Y., Bugatti M. et al. OSCAR Is a Receptor for Surfactant Protein D That Activates TNF-α Release from Human CCR^{2+} Inflammatory Monocytes // J Immunol. – 2015. – Vol. 194 (7). – P. 3317–3326.

14. Cai G.Z., Griffin G., Senior R. et al. Recombinant SP-D carbohydrate recognition domain is a chemoattractant for human neutrophils // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276. – P. 131.

15. Cheng G., Ueda T., Numao T. et al. Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma // EurRespir J. – 2000. – Vol. 16. – P. 831–835.

16. Crouch E.C. Structure, biologic properties and expression of surfactant protein D // Biochim. Biophys. Acta. – 1998. – Vol. 1408. – P. 278–289.

17. Dodagatta-Marri E., Qaseem A.S., Karbani N. et al. Purification of surfactant protein D (SP-D) from pooled amniotic fluid and bronchoalveolar lavage // Methods Mol Biol. – 2014. – Vol. 1100. – P. 273–290.

18. Emmanouil P., Loukides S., Kostikas K. et al. Sputum and BAL Clara cell secretory protein and surfactant protein D levels in asthma // Allergy. – 2015. – Mar 2. [Epub ahead of print].

19. Hillaire M.L., van Eijk M., Vogelzang-van Trierum S.E. et al. Assessment of the antiviral properties of recombinant surfactant protein D against influenza B virus in vitro // Virus Res. – 2015. – Vol. 195. – P. 43–46.

20. Holmskov U., Lawson P., Teisner B. et al. Isolation and characterization of a new member of the scavenger receptor superfamily, glycoprotein-340 (gp-340), as a lung surfactant protein-D binding molecule // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 13743.

21. Kati C., Alacam H., Duran L. et al. The effectiveness of the serum surfactant protein D (Sp-D) level to indicate lung injury in pulmonary embolism // Clin. Lab. – 2014. – Vol. 60(9). – P. 1457–1364.

22. LeVine A.M., Whitsett J.A., Gwozdz J.A. et al. Distinct effects of surfactant protein A or D deficiency during bacterial infection on the lung // J. Immunol. – 2000. – Vol.165. – P. 3934–3940.

23. Lock-Johansson S., Vestbo J., Sorensen G.L. Surfactant protein D, Club cell protein 16, Pulmonary and activation-regulated chemokine, C-reactive protein, and Fibrinogen biomarker variation in chronic obstructive lung disease // Respir. Res. – 2014. – Vol. 15(1). – P.147.

24. Madan T., Kishore U., Shah A. et al. Lung surfactant proteins A and D can inhibit specific IgE binding to the allergens of Aspergillusfumigatus and block allergen-induced histamine release from human basophils // Clin. Exp. Immunol. – 1997. – Vol. 110. – P. 241.

25. Ogasawara Y., McCormack F., Mason R., Voelker D. Chimeras of surfactant proteins A and D identify the carbohydrate recognition domains as essential for phospholipid interaction // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 29785.

26. Sato S., Hanibuchi M., Fukuya A. et al. Idiopathic pleuroparenchymalfibroelastosis is characterized by an elevated serum level of surfactant protein-D, but Not Krebs von den Lungen-6 // Lung. – 2014. – Vol. 192 (5). – P. 711–717.

27. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man P.S. Surfactant Protein D: A Lung Specific Biomarker in COPD: Potential Biological Roles of SP-D in COPD // Ther. Adv. Resp. Dis. – 2008. – Vol. 2 (2). – P. 65–74.

28. Xu J., Singhera G.K., Dorscheid D.R. Expression of surfactant protein D in airways of asthmatics and interleukin-13 modulation of surfactant protein D in human models of airway epithelium // Respir. Res. – 2015. – Vol. 16 (1). – P. 26.

29. Yao H.Y., Wang W., Zhang P.H. et al. Determination and clinical significance of serum surfactant proteins A and D in children with bronchiolitis // Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi. – 2013. – Vol. 15 (11). – P. 987–989.

30. Yoshida M., KorfhagenTh.R., Whitsett J.A. Surfactant Protein D Regulates NF-B and Matrix Metalloproteinase Production in Alveolar Macrophages via Oxidant-Sensitive Pathways // The Journal of Immunology. – 2001. – Vol. 166. – P. 7514–7519.

References

1. Antonov A.G., Ryndin A.Ju. Surfaktant BL v kompleksnoj terapii respiratornyh narushenij u novorozhdennyh detej // Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2007. T.2. no. 4. pp. 61–64.

2. Vasserman E.N., Ljamina S.V., Shimshelashvili Sh.L. i soavt. SP-D kontroliruet balans Th1 i Th2 citokinov i obladaet priznakami jendogennogo faktora reprogrammirovanija makrofagov // Fundamentalnye issledovanija. 2010. no. 6. pp. 28–36.

3. Vaujer R. Surfaktant v neonatologii. Profilaktika i lechenie respiratornogo distress-sindroma novorozhdennyh: per. s nem. M: Med.lit., 2011. 96 p.

4. Ljamina S.V., Kruglov S.V., Vedenikin T.Ju., Malyshev I.Ju. Novaja strategija upravlenija immunnym otvetom pri zabolevanijah legkih rol surfaktantnogo belka D kak bivalentnogo faktora reprogrammirovanija makrofagov // Fundamentalnye issledovanija. 2011. no. 1. pp. 90–98.

5. Ljamina S.V. Novaja strategija upravlenija immunnym otvetom pri zabolevanijah legkih // Terapevt. 2011. no. 2. pp. 47–48.

6. Malyshev I.Ju., Ljamina S.V., Shimshelashvili Sh.L., Vasserman E.N. Funkcionalnye otveta alveoljarnyh makrofagov, surfaktantnyj belok D i zabolevanija legkih // Pulmonologija. 2011. no. 3. pp. 101–107.

7. Rozenberg O.A. Legochnyj surfaktant i ego primenenie pri zabolevanijah legkih // Obshhaja reanimatologija. 2007. T.3, no. 1. pp. 66–77.

8. Filonenko T.G. Rol surfaktant-associirovannogo belka SP-A v sisteme mestnoj zashhity legkih // Patologija. 2012. no. 3. pp. 117.

9. Hamidullina L.I., Danilko K.V., Fajzullina R.M., Viktorova T.V. Polimorfizm genov belkov surfaktanta B i D kak faktor predraspolozhennosti k razvitiju dyhatelnyh narushenij u novorozhdennyh // Pediatrija. 2010. T. 89, no. 1. pp. 51–55.

10. Cvetkova O.A., Veselovskaja M.V. polimorfnye varianty gena surfaktantnogo belka S u bolnyh hronicheskoj obstruktivnoj boleznju legkih // Terapevticheskij arhiv. 2007. no. 9. pp. 65–69.

11. Atochina E.N., Beers M.F., Hawgood S. et al. Surfactant protein-D, a mediator of innate lung immunity, alters the products of nitric oxide metabolism // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2004. Vol. 30. pp. 271–279.

12. Atochina-Vasserman E.N., Kadire H., Tomer Y. et al. Selective inhibition of iNOS activity in vivo reverses inflammatory abnormalities in SP-D deficient mice // Journal of Immunology. 2007. Vol.179 (12). pp. 8090–8097.

13. Barrow A.D., Palarasah Y., Bugatti M. et al. OSCAR Is a Receptor for Surfactant Protein D That Activates TNF-α Release from Human CCR2+ Inflammatory Monocytes // J Immunol. 2015. Vol. 194 (7). pp. 3317–3326.

14. Cai G.Z., Griffin G., Senior R. et al. Recombinant SP-D carbohydrate recognition domain is a chemoattractant for human neutrophils // Am. J. Physiol. 1999. Vol. 276. pp. 131.

15. Cheng G., Ueda T., Numao T. et al. Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma // EurRespir J. 2000. Vol. 16. pp. 831–835.

16. Crouch E.C. Structure, biologic properties and expression of surfactant protein D // Biochim. Biophys. Acta. 1998. Vol. 1408. pp. 278–289.

17. Dodagatta-Marri E., Qaseem A.S., Karbani N. et al. Purification of surfactant protein D (SP-D) from pooled amniotic fluid and bronchoalveolar lavage // Methods Mol Biol. 2014. Vol. 1100. pp. 273–290.

18. Emmanouil P., Loukides S., Kostikas K. et al. Sputum and BAL Clara cell secretory protein and surfactant protein D levels in asthma // Allergy. 2015. Mar 2. [Epub ahead of print].

19. Hillaire M.L., van Eijk M., Vogelzang-van Trierum S.E. et al. Assessment of the antiviral properties of recombinant surfactant protein D against influenza B virus in vitro // Virus Res. 2015. Vol. 195. pp. 43–46.

20. Holmskov U., Lawson P., Teisner B. et al. Isolation and characterization of a new member of the scavenger receptor superfamily, glycoprotein-340 (gp-340), as a lung surfactant protein-D binding molecule // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. pp. 13743.

21. Kati C., Alacam H., Duran L. et al. The effectiveness of the serum surfactant protein D (Sp-D) level to indicate lung injury in pulmonary embolism // Clin. Lab. 2014. Vol. 60(9). pp. 1457–1364.

22. LeVine A.M., Whitsett J.A., Gwozdz J.A. et al. Distinct effects of surfactant protein A or D deficiency during bacterial infection on the lung // J. Immunol. 2000. Vol.165. pp. 3934–3940.

23. Lock-Johansson S., Vestbo J., Sorensen G.L. Surfactant protein D, Club cell protein 16, Pulmonary and activation-regulated chemokine, C-reactive protein, and Fibrinogen biomarker variation in chronic obstructive lung disease // Respir. Res. 2014. Vol. 15(1). pp. 147.

24. Madan T., Kishore U., Shah A. et al. Lung surfactant proteins A and D can inhibit specific IgE binding to the allergens of Aspergillusfumigatus and block allergen-induced histamine release from human basophils // Clin. Exp. Immunol. 1997. Vol. 110. pp. 241.

25. Ogasawara Y., McCormack F., Mason R., Voelker D. Chimeras of surfactant proteins A and D identify the carbohydrate recognition domains as essential for phospholipid interaction // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269. pp. 29785.

26. Sato S., Hanibuchi M., Fukuya A. et al. Idiopathic pleuroparenchymalfibroelastosis is characterized by an elevated serum level of surfactant protein-D, but Not Krebs von den Lungen-6 // Lung. 2014. Vol. 192 (5). pp. 711–717.

27. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man P.S. Surfactant Protein D: A Lung Specific Biomarker in COPD: Potential Biological Roles of SP-D in COPD // Ther. Adv. Resp. Dis. 2008. Vol. 2 (2). pp. 65–74.

28. Xu J., Singhera G.K., Dorscheid D.R. Expression of surfactant protein D in airways of asthmatics and interleukin-13 modulation of surfactant protein D in human models of airway epithelium // Respir. Res. 2015. Vol. 16 (1). pp. 26.

29. Yao H.Y., Wang W., Zhang P.H. et al. Determination and clinical significance of serum surfactant proteins A and D in children with bronchiolitis // Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi. 2013. Vol. 15 (11). pp. 987–989.

30. Yoshida M., KorfhagenTh.R., Whitsett J.A. Surfactant Protein D Regulates NF-B and Matrix Metalloproteinase Production in Alveolar Macrophages via Oxidant-Sensitive Pathways // The Journal of Immunology. 2001. Vol. 166. pp. 7514–7519.

Рецензенты:

Шатманов С.Т., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Гистология, патанатомия», медицинский факультет, ОшГУ, г. Ош;

Шамшиев А.А., д.м.н., профессор, кафедры «Хирургия», координатор здравоохранения, факультет последипломного медицинского образования ОшГУ, ЦСМ № 1, г. Ош.

УДК 616-089.855.843:612.79:612.563

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ТЕМПЕРАТУРЫ КОЖИ НАД ТРЕПАНАЦИОННЫМ ОТВЕРСТИЕМ ДО И ПОСЛЕ ЕГО ЗАКРЫТИЯ ИМПЛАНТОМ

Касаткин А.А., Исрафилов Р.Р.

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, e-mail: ant-kasatkin@yandex.ru

Проведены исследования инфракрасного излучения кожи, покрывающей мозговой череп, 10 здоровых добровольцев и 5 пациентов после краниотомии. Установлено, что разница средних температур кожи в симметричных участках головы здоровых добровольцев не превышала 0,2°С. У пациентов, перенесших краниотомию, средняя температура кожи над трепанационным отверстием была достоверно выше температурных показателей кожи над интактными участками черепа на 3,0°С. Локальная гипертермия регистрировалась у пациентов на протяжении всего периода восстановительного лечения, вплоть до закрытия костного дефекта имплантом. Установка титанового импланта уменьшала разницу температур и спектра инфракрасного излучения кожи в симметричных участках только при неизменной температуре окружающей среды. На основе выявленных закономерностей разработан новый имплант, обладающий теплоизоляционными свойствами.

Ключевые слова: инфракрасная термография, теплопроводность, краниотомия, имплантация

DYNAMICS OF TEMPERATURE CHANGE OF THE SKIN OVER CRANIAL WINDOW BEFORE AND AFTER THE CLOSED IMPLANT

Kasatkin A.A., Israfilov R.R.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, **e**-*mail: ant-kasatkin@yandex.ru*

Investigations of temperature and infrared spectrum of the skin covering the skull brain healthy volunteers and patients after craniotomy. It is found that the difference in the average temperature of the skin in areas symmetrical head healthy volunteers did not exceed 0,2°C. Patients undergoing craniotomy, the temperature of the skin over the burr hole was significantly higher than skin temperature readings over the intact portions of the skull to 3,0°C. Local hyperthermia was detected in patients during the entire period of rehabilitation treatment, until the closing of the bone defect implant. Installation titanium implant reduced the temperature difference between the spectrum of infrared radiation and skin symmetric parts only at a constant temperature environment. On the basis of the revealed laws, a new implant having thermal insulation properties.

Keywords: infrared thermography, thermal conductivity, craniotomy, implantation

Одним из главных этапов хирургического лечения пациентов с черепно-мозговой травмой является краниотомия, представляющая собой операцию образования отверстия в костях черепа с целью обеспечения доступа к мозговым оболочкам и головному мозгу. Однако сформированное отверстие, позволяющее хирургу провести операцию и сохранить пациенту жизнь, может быть причиной появления патологических неврологических симптомов у пациентов в послеоперационном периоде. Известны такие жалобы пациентов после перенесенной краниотомии, как головная боль, судороги, снижение активности органов чувств, зависимость самочувствия от изменений погоды. Причем такой симптом, как головная боль, может встречаться у 91% пациентов [12]. Данные осложнения ухудшают состояние здоровья пациентов и качество их жизни, создают необходимость дополнительного приема ими анальгетических, противосудорожных и других сильнодействующих лекарственных средств. Одной из причин появления указанных осложнений может быть изменение локальных температурных показателей гомеостаза головного мозга. Сегодня известно, что температура является самым сильным физическим фактором, способным существенно изменить активность функционирования как всего теплокровного организма человека или животного, так и отдельных его органов и тканей [5, 6, 8, 11]. Однако проведенные в последнее время в экспериментах на животных исследования состояния мозга в области трепанационного отверстия с применением инвазивных методов не ставили задачу исследовать температурные показатели, а касались лишь изучения состояния локальной перфузии мозга и его микроскопических характеристик [10].

В последние годы были убедительно показаны информативность и безопасность инфракрасной термографии и термометрии в изучении изменений локальной температуры поверхности тела теплокровных животных и человека. Данный метод показал

высокую чувствительность в диагностике гипоксии и ишемии, в оценке безопасности лекарственных средств и медицинских изделий *in vivo* [2, 3, 4, 7, 9]. Кроме того, появились результаты исследований, свидетельствующие о возможности изучения инфракрасного излучения головного мозга у новорожденных через щели и роднички в черепе, а у взрослых – через трепанационные отверстия [1, 13, 14, 15]. Таким образом, изучение спектра инфракрасного излучения и динамики температуры кожи головы пациентов, перенесших краниотомию, может помочь в оценке эффективности и безопасности оказанной медицинской помощи.

Цель исследования – изучение температурных изменений кожи человека над костным дефектом черепа после краниотомии и последующей установки титанового импланта.

Материалы и методы исследования.

Проспективные исследования в 2014–2015 гг. были проведены у 10 здоровых добровольцев (контрольная группа) и 5 пациентов с трепанационным окном в теменной области черепа до и после установки им титанового импланта (группа наблюдения). Термографическое исследование проводили через 5 минут после расположения исследуемого в горизонтальное положение лежа на спине в помещении с температурой окружающего воздуха + 25 °C в симметричных точках теменной области с правой и левой сторон.

Измерение температуры и спектра инфракрасного излучения проводили с помощью тепловизора марки ThermoTracer TH9100XX (NEC, USA) в диапазоне температур +25...+36 °C. Количественные данные представлены в виде M ± m, медианы (50-й процентиль), минимального – максимального значений.

План исследований был одобрен этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии на основании принципов, которые изложены во Всемирной медицинской декларации в Хельсинки.

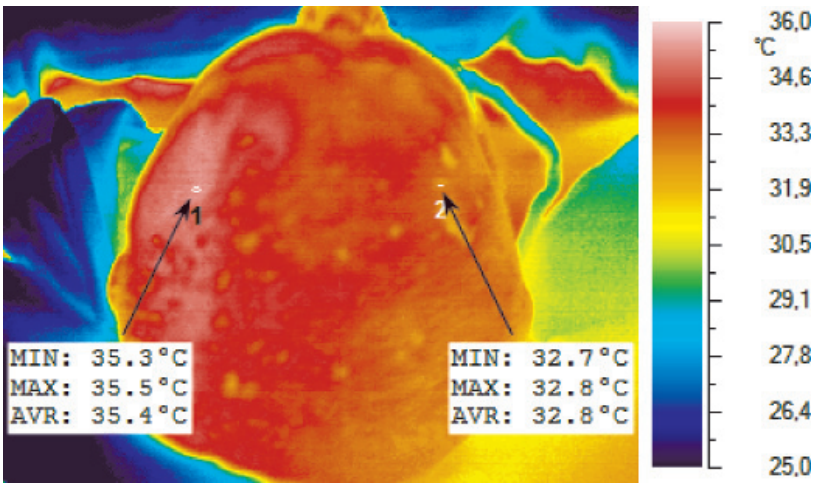
Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст исследуемых в контрольной группе ($n = 10$) составил 38 ± 10 лет (8 – мужчины), в группе наблюдения ($n = 5$) – 46 ± 12 лет (4 – мужчины).

Результаты исследований показали, что температура кожи над неповрежденным мозговым черепом как у здоровых добровольцев, так и у пациентов после краниотомии была в пределах 31,8–33,0 °C (таблица).

Показатели средних температур (°C) кожи в симметричных точках теменно-височной области головы исследуемых обеих групп

Контрольная группа ($n = 10$)		Группа наблюдения ($n = 5$)	
справа	слева	справа	слева (над трепанационным окном)
Среднее значение температур, °C			
32,7 ± 0,1	32,5 ± 0,2	32,4 ± 0,2	35,4 ± 0,1
Минимальные-максимальные значения температур, °C			
32,0–33,0	31,8–33,1	32,0–33,0	35,1–36,0
Медиана, °C			
32,8	32,5	32,3	35,3



Снимок инфракрасного изображения головы пациента с указанием минимальной (MIN), максимальной (MAX) и средней (AVR) температур кожи в зоне 1 – над трепанационным окном и зоне 2 – над интактной костью

Из представленных в таблице данных следует, что средняя температура кожи над трепанационным окном может превышать аналогичные температурные показатели в симметричной точке здоровой стороны на 3,0°С. На экране тепловизора трепанационное окно было представлено в виде очага локальной гипертермии и гиперемии (рисунок).

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что кости черепа несут теплоизоляционную функцию, предназначенную для обеспечения температурного гомеостаза головного мозга. Проведенные наблюдения за температурой кожи головы пациентов после установки им титанового импланта подтвердили наши предположения. Было выявлено, что установка титанового импланта уменьшала разницу температур и спектра инфракрасного излучения кожи в симметричных участках головы пациентов только при неизменной температуре окружающей среды. Так, в помещении с температурой окружающего воздуха +25...+26°С показатель средней температуры кожи над имплантом составил +33,2 ± 0,2°С, а в симметричной точке здоровой стороны головы +33,6 ± 0,1°С. Важно отметить, что в условиях изменения внешней температуры, в частности после принятия душа пациентами с прохладной или горячей водой, обдувания тела холодным или теплым воздухом, регистрировалось достоверное увеличение разницы температур кожи над участками интактной кости и титанового импланта.

Поскольку локальное изменение температуры мозга играет для него роль раздражающего фактора, который рефлекторно изменяет тонус кровеносных сосудов мозга, вызывая их спазм или паралич, приводящий к нарушению интенсивности локального кровоснабжения мозга и развитию таких клинических симптомов, как головная боль и парестезии, то создание условий для поддержания температурного гомеостаза мозга пациентов является важной задачей. Однако исследований, посвященных изучению теплопроводящих свойств металлов и других искусственных материалов, предназначенных для изготовления вживляемых в организм теплокровных животных и человека имплантов, в современной литературе представлено недостаточно [16].

В связи с этим было предложено стабилизировать температуру мозга, применив имплант с ячеистым строением, выполненный в виде сетки, покрытый слоем из примыкающих друг к другу симметричных полых шестигранных контейнеров, с округлыми гранями, полость каждого контейнера заполнена пеной и герметично закрыта. Данная конструкция импланта может снизить его теплопроводящие свойства и защитить мозг от колебаний температуры окружающей среды и кожи над ними. Для оценки эффективности применения нового импланта необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, краниотомия с формированием у пациента трепанационного окна приводит к нарушению температурного гомеостаза головного мозга за счет удаления участка кости, выполняющего роль теплоизолятора. Трепанационное окно в инфракрасном спектре излучения представляет собой очаг локальной гипертермии, который может быть выявлен с помощью тепловизора. Титановые импланты, устанавливаемые пациентам для устранения костного дефекта, не обладают эффективными теплоизоляционными свойствами. Создание нового импланта с теплоизоляционными свойствами, близкими к костной ткани, может помочь стабилизировать температуру мозга и улучшить результаты реабилитации пациентов.

Авторы выражают благодарность доктору медицинских наук, профессору, академику РАЕ, заслуженному изобретателю РФ, заведующему кафедрой общей и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Александру Ливиевичу Уракову за всестороннюю поддержку и помощь в проведении научных исследований.

Список литературы

1. Исрафилов Р.Р. Кислород как термоконтрастирующее средство // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т.16, № 11. – С. 30–31.

2. Касаткин А.А. Технология оценки резервов адаптации человека к гипоксии с помощью инфракрасной термографии // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 327.

3. Ураков А.Л. Медицинская термофармакология // Экономический вестник фармации. – 2000. – № 8. – С. 101–104.

4. Ураков А.Л. История формирования термофармакологии в России // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12. – С. 29–39.

5. Ураков А.Л. Рецепт на температуру // Наука и жизнь. – 1989. – № 9. – С. 38–42.

6. Ураков А.Л. Холод в защиту сердца // Наука в СССР. – 1987. – № 2. – С. 63–65.

7. Уракова Н.А., Касаткин А.А. Острая гипоксия вызывает спонтанное охлаждение тела человека // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 10. – С. 86–88.

8. Ураков А.Л., Пугач В.Н., Кравчук А.П., Сабсай М.И., Баранов А.Г. Использование тепла и холода для регуляции кровотока и поддержания гемостаза внутренних органов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1984. – № 5. – С. 43–46.

9. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Касаткин А.А., Решетников А.П., Никитюк Д.Б. Инфракрасная диагностика гипоксии //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11. – С. 855–858.

10. Hammer D.X., Lozzi A., Abliz E., Greenbaum N., Agrawal A., Krauthamer V. Longitudinal vascular dynamics following cranial window and electrode implantation measured with speckle variance optical coherence angiography // Biomed Opt Express. – 2014. – Vol 5, № 8. – P. 2823–2836.

11. Kasatkin A.A., Urakov A.L., Urakova N.A. How to improve the indicators of the health of the newborns in pregnant woman in labour having epidural analgesia? // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. – 2013. – Vol.57, S120. – P. 16.

12. Rocha-Filho PA. Post-craniotomy headache: a clinical view with a focus on the persistent form // Headache. – 2015. – Vol.55, № 5. – P. 733–738.

13. Urakova N.A., Urakov A.L. Diagnosis of intrauterine newborn brain hypoxia using thermal imaging video // Biomedical Engineering – 2014. – Vol. 48, № 3. – P. 111–115.

14. Urakova N.A. Decrease of the temperature of the head of the fetus during birth as a symptom of hypoxia // Thermology International – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 74–75.

15. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A. Temperature of newborns as a sign of life in Russia – time to change in World? // J. Perinat. Med – 2013. – Vol. 41. – P. 473.

16. Zinovyev V.E., Pushkareva N.B., Shikhov Yu.A., Manzhuev V.M., Taluts S.G., Gorbatov V.I., Vlasov B.V., Sandakova M.I. Electrical and thermal properties of iron-cobalt alloys in the temperature range from 4.2 to 1800 K // The Physics of Metals and Metallography. – 1995. – T. 79, № 5. – C. 503.

References

1. Israfilov R.R. Zdorove i obrazovanie v XXI veke, 2014. no. 11, pp. 30–31.

2. Kasatkin A.A. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija, 2013, no. 5, pp. 327.

3. Urakov A.L. Jekonomicheskij vestnik farmacii, 2000, no. 8, pp. 101–104.

4. Urakov A.L. Advances in current natural sciences, 2014, no. 12, pp. 29–39.

5. Urakov A.L. Nauka i zhizn, 1989, no. 9, pp. 38–42.

6. Urakov A.L. Nauka v SSSR, 1987, no. 2, pp. 63–65.

7. Urakova N.A., Kasatkin A.A. International journal of applied and fundamental research, 2014, no 10, pp. 86–88.

8. Urakov A.L., Pugach V.N., Kravchuk A.P., Sabsay M.I., Baranov A.G. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya, 1984, no 5, pp. 43–46.

9. Urakov A.L., Urakova N.A., Kasatkin A.A., Reshetnikov A.P., Nikityuk D.B. International journal of applied and fundamental research, 2014, no 11, pp. 855–858.

10. Hammer D.X., Lozzi A., Abliz E., Greenbaum N., Agrawal A., Krauthamer V. Longitudinal vascular dynamics following cranial window and electrode implantation measured with speckle variance optical coherence angiography // Biomed Opt Express. 2014. Vol 5, no. 8. pp. 2823–2836.

11. Kasatkin A.A., Urakov A.L., Urakova N.A. How to improve the indicators of the health of the newborns in pregnant woman in labour having epidural analgesia? // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2013. Vol.57, S120. pp. 16.

12. Rocha-Filho PA. Post-craniotomy headache: a clinical view with a focus on the persistent form // Headache. 2015. Vol.55, no. 5. pp. 733–738.

13. Urakova N.A., Urakov A.L. Diagnosis of intrauterine newborn brain hypoxia using thermal imaging video // Biomedical Engineering 2014. Vol. 48, no. 3. pp. 111–115

14. Urakova N.A. Decrease of the temperature of the head of the fetus during birth as a symptom of hypoxia // Thermology International 2013. Vol. 23, no. 2. pp. 74–75.

15. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A. Temperature of newborns as a sign of life in Russia time to change in World ? // J. Perinat. Med 2013. Vol. 41. pp. 473.

16. Zinovyev V.E., Pushkareva N.B., Shikhov Yu.A., Manzhuev V.M., Taluts S.G., Gorbatov V.I., Vlasov B.V., Sandakova M.I. Electrical and thermal properties of iron-cobalt alloys in the temperature range from 4.2 to 1800 K // The Physics of Metals and Metallography. 1995. T. 79, no. 5. pp. 503.

Рецензенты:

Ураков А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России», г. Ижевск;

Варганов М.В., д.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск.

УДК 616.24 – 006:363.04:577

ВЗАИМОСВЯЗЬ АРГИРОФИЛЬНЫХ БЕЛКОВ ЯДРЫШКООБРАЗУЮЩИХ РАЙОНОВ В MIB-1 ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТКАХ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

[1]Кобяков Д.С., [2]Авдалян А.М., [2]Лазарев А.Ф., [3]Лушникова Е.Л., [3]Непомнящих Л.М.

[1]БУ «Когалымская городская больница», Когалым, e-mail: dskob@yandex.ru;
[2]Лаборатория молекулярной диагностики Алтайского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, e-mail: ashot_avdalyan@mail.ru;
[3]ФГБУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии» СО РАМН, Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru

Цель. Исследовать аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки) в пролиферирующих клетках во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при немелкоклеточном раке легкого. Материал и методы. Исследованы 207 операционных материалов немелклеточного рака легкого с помощью двойного окрашивания на антиген Ki-67 (клон MIB-1) методом иммуногистохимии и на Ag-ЯОР-белки азотнокислым серебром. Результаты. В немелкоклеточном раке легкого площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM: показателем T, наибольшим размером опухоли, показателем N, стадией заболевания и дифференцировкой. Выживаемость больных с небольшой площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках лучше по сравнению с большой. Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках – независимый фактор прогноза при немелкоклеточном раке легкого. Заключение. Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM и выживаемостью при немелкоклеточном раке легкого.

Ключевые слова: аргирофильные белки ядрышкообразующих районов в MIB-1 позитивных клетках, выживаемость, немелкоклеточный рак легкого

RELATION OF ARGYROPHILIC NUCLEOLAR ORGANIZER REGION ASSOCIATED PROTEINS IN MIB-1 POSITIVE CELLS TO CLINICAL MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND SURVIVAL IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

[1]Kobyakov D.S., [2]Avdalyan A.M., [2]Lazarev A.F., [3]Lushnikova E.L., [3]Nepomnyaschikh L.M.

[1]Budget institution «Kogalymskaya City Hospital», Kogalym, e-mail: dskob@yandex.ru;
[2]Laboratory of Molecular Diagnosis, Altai branch N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Barnaul, e-mail: ashot_avdalyan@mail.ru;
[3]FGBU (Federal State Budgetary Institution) Research Institute of regional pathology and pathomorphology SO (Siberian Department) RAMS, Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru

Objective. Study argyrophilic proteins associated with nucleolar organizer regions (AgNOR) in proliferating cells in relation with clinical morphological parameters and survival in non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods: We studied 207 surgical specimen of NSCLC with double staining for antigen Ki-67 (clone MIB-1) using immunohistochemistry and for AgNOR using silver nitrate. Results: Area of AgNOR in MIB-1 positive cells of NSCLC is related to clinical and morphological parameters under TNM system: parameter T, greatest tumor dimension, parameter N, disease stage, and differentiation. Survival of patients with small area of AgNOR in MIB-1 positive cells is better compared to those with larger one. The area of AgNOR in MIB-1 positive cells and greatest tumor dimension, value N, histogenesis are independent predictive factors at NSCLC. Conclusion: Area of AgNOR in MIB-1 positive cells is related to clinical and morphological parameters under TNM system and survival in NSCLC.

Keywords: argyrophilic proteins associated with nucleolar organizer regions in MIB-1 positive cells, survival, non-small cell lung cancer

На сегодняшний день актуальным является изучение морфологических критериев, связанных с важнейшими клинико-морфологическими параметрами немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ), выживаемостью больных и способностью с большой долей вероятности прогнозировать течение заболевания. Пролиферация – основополагающий процесс в возникновении и развитии опухоли, а также фактор прогноза ее биологического поведения. На сегодняшний день существуют определенные трудности в достоверной оценке пролиферативного потенциала опухоли, так как пролиферация включает в себя не только количество пролиферирующих клеток (пролиферативная активность, фракция роста), но и скорость прохождения

фаз клеточного цикла (продолжительность клеточного цикла).

Для оценки пролиферативной активности общепризнанным и доступным является иммуногистохимическое определение антигена Ki-67. Антиген Ki-67 выявляется в клетках в позднюю G_1, S, G_2, M фазы, однако функциональное значение этого ядерного белка в процессе пролиферации до конца не известно [1]. Аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки), являются маркером скорости клеточного цикла. До 75% окрашивания Ag-ЯОР-белков составляют два главных аргирофильных белка C23 (нуклеолин) и B23 (нуклеофозмин), играющих важнейшую роль в синтезе рибосомальной РНК. Эти белки выявляются в ядрах клеток на протяжении всего клеточного цикла, количественно увеличиваясь в 1,5–3 раза в S- и G_2-фазы [2]. Показана обратная зависимость между Ag-ЯОР-белками и длительностью клеточного цикла [3], временем удвоения НМКРЛ [4, 5].

Munakata S. и Hendricks J.B. предложили метод двойного окрашивания на антиген Ki-67 и Ag-ЯОР-белки, позволяющий оценивать активность ядрышковых организаторов (продолжительность клеточного цикла) в пролиферирующих клетках [6]. В мировой литературе работы, посвященные исследованию пролиферативного потенциала опухоли с использованием двойного окрашивания на антиген Ki-67 и Ag-ЯОР-белки, немногочисленны [7-13]. Отсутствуют работы, в которых результаты двойного окрашивания на антиген Ki-67 и Ag-ЯОР-белки оцениваются с использованием компьютерного анализа изображений и во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при НМКРЛ.

Исходя из вышеизложенного целью работы стало исследование Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при НМКРЛ.

Материал и методы исследования

Исследованы 207 операционных материалов НМКРЛ, удаленных за период 2007–2009 гг. в Алтайском краевом онкологическом диспансере (случаи с M1 и множественными опухолями исключены из исследования). Средний возраст пациентов составил 59 лет (от 35 до 75 лет), 177 мужчин (86%) и 30 женщин (14%). Выполнена лобэктомия 145 пациентам (70%) и пневмонэктомия 62 пациентам (30%). Предоперационная химиотерапия и лучевая терапия не проводились. Постоперационная химиотерапия проведена 30 пациентам (14%), чаще использовались цисплатин и этопозид. Постоперационная лучевая терапия проведена 64 пациентам (31%), суммарной очаговой дозой 50–60 Гр. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7 пересмотра [14] и представлена в таблице.

Кусочки ткани фиксировали 18–24 часа в 10% нейтральном забуференном формалине. После стандартной проводки операционного материала готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реактивом/альциановым синим, по Крейбергу. Для уточнения гистогенеза опухоли и с дифференциально-диагностической целью иммуногистохимическим методом определяли цитокератины 7 (клон SP52), 20 (клон SP33), High Molecular Weight (клон 34βE12), 5/6 (клон D5/16B4) в автоматическом стейнере Ventana XT (контроль окрашивания – эпидермис кожи и слизистая оболочка желудка).

Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках при НМКРЛ.

Характеристика	Количество случаев (абс. (%))	Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках (в мкм^2)	
		Me (и.и.)	p
Первичная опухоль			
T 1	55 (27)	8,95 (7,60–10,91)	< 0,001
T 2-3	152 (73)	11,08 (8,92–13,16)	
Наибольший размер			
< 3 см	87 (42)	8,93 (7,60–10,92)	< 0,001
> 3 см	120 (58)	11,60 (9,37–13,42)	
Лимфатические узлы			
N 0	132 (64)	9,43 (8,04–11,88)	< 0,001
N 1-3	75 (36)	11,89 (10,37–14,23)	
Стадия			
I	107 (52)	9,35 (7,89–11,87)	< 0,001
II-III	100 (48)	11,41 (9,21–13,75)	
Гистогенез			
аденокарцинома	94 (45)	10,20 (8,79–12,53)	0,8
плоскоклеточный рак	113 (55)	10,58 (8,37–12,69)	
Дифференцировка			
высокая	52 (25)	8,79 (7,73–10,95)	< 0,001
умеренная-низкая	155 (75)	11,01 (8,97–13,04)	

Из парафиновых блоков забраны столбики ткани иглой-панчером с внутренним диаметром 1,5 мм, на основании просмотра соответствующих гистологических препаратов. Для исключения гетерогенности окрашивания изготовлена тканевая матрица, с которой приготовлены гистологические срезы толщиной 4 мкм. Тканевая матрица окрашена иммуногистохимическим методом, согласно протоколу производителя: стрептавидин-биотиновым методом с первичными антителами к Ki-67 (клон MIB-1, DAKO) и хромогеном – new fuchsin. Перед окрашиванием срезы автоклавировали при 120°C 20 минут, в 0,01 М цитратном буфере (pH = 6,0). После инкубации с хромогеном срезы отмывали в бидистиллированной воде. Далее срезы окрашивали азотнокислым серебром по одностадийной методике [6, 15]: во влажной камере при 37°C 19 минут. Докрашивание ядер не проводили, срезы заключали в водную среду Faramount (DAKO). В каждом случае определяли площадь Ag-ЯОР-белков (в мкм^2) в ядрах 100 случайно выбранных MIB-1 позитивных клеток с 10–30 цифровых изображений, полученных с соответствующих полей зрения микроскопа при увеличении x1000 (объектив x100, 1.25, oil). Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Для исключения ошибки измерений гранулы размером менее 0,1 мкм² исключены из анализа.

Статистический анализ данных осуществляли в программе Statistica 6.0. Так как полученные данные в выборках не соответствовали критериям нормального распределения, то меру центральной тенденции в группах представляли в виде медианы (Me), а меру рассеяния в виде интерквартильного интервала (и.и.). При проверке статистических гипотез применяли непараметрические методы: однофакторный тест Краскела – Уоллиса, U-тест Манна – Уитни, для определения корреляции – χ^2 тест. Определяли общую скорректированную выживаемость больных за пятилетний период после операции, использовали метод Каплана – Мейера, логарифмический ранговый тест, регрессионную модель Кокса. Достоверность полученных критериев оценивали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результат иммуногистохимического окрашивания срезов с первичными антителами MIB-1 и последующей окраской азотнокислым серебром определялся в виде округлых гранул черного цвета (Ag-ЯОР-белки), расположенных на фоне красного ядра (в MIB-1 позитивных клетках) или на фоне коричневого ядрышка или бледно-желтого ядра (в MIB-1 негативных клетках) (рис. 1). Результаты определения Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках НМКРЛ во взаимосвязи с морфологическими параметрами опухоли, а также результаты сравнения между этими группами представлены в таблице.

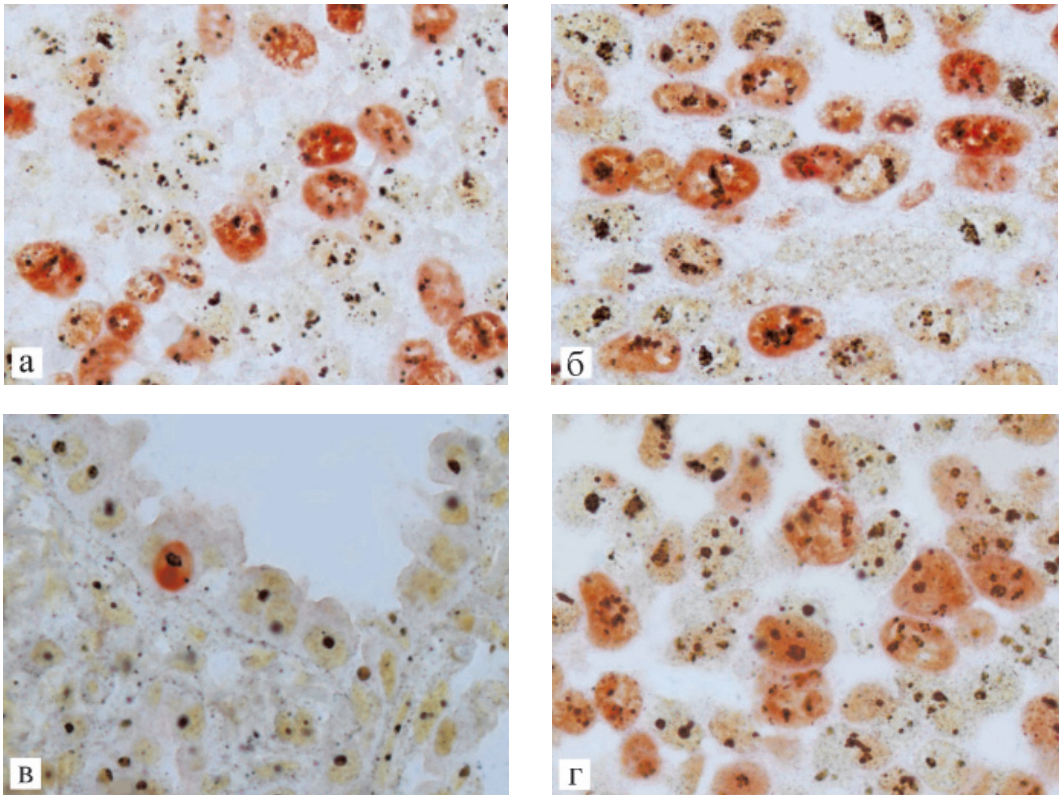


Рис. 1. Аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки) в MIB-1 позитивных и негативных клетках немелкоклеточного рака легкого: в плоскоклеточном раке с отсутствием (а) и наличием (б) метастазов в лимфатические узлы, в аденокарциноме с высокой (в) и низкой (г) дифференцировкой. Двойная окраска на Ki-67 (клон MIB-1) методом иммуногистохимии и на Ag-ЯОР-белки азотнокислым серебром, x1000

В НМКРЛ площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках составила 10,47 (8,57–12,69) мкм². Отмечалось увеличение площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках в группе T2-3 по сравнению с T1. При размере первичной опухоли менее 3 см площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках была меньше, чем в опухоли более 3 см. Найдено увеличение площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках НМКРЛ с наличием метастазов в лимфатические узлы по сравнению с опухолью без метастазов (рис. 1 а, б). Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках меньше в I стадию заболевания по сравнению с II–III стадиями. Отсутствовало отличие площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках между аденокарциномой и плоскоклеточным раком. Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках больше при умеренной и низкой дифференцировке по сравнению с высокодифференцированной карциномой (рис. 1 в, г). В НМКРЛ площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках имела корреляцию с показателем T ($p < 0,001$), наибольшим размером опухоли ($p < 0,001$), показателем N ($p < 0,001$), стадией заболевания ($p < 0,001$) и дифференцировкой ($p < 0,001$).

Случаи с площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках 10,47 мкм² и более считались с большой площадью (101 случай – 49%), до 10,47 мкм² – с небольшой (106 случаев – 51%). Общая скорректированная выживаемость больных НМКРЛ за пятилетний период после операции составила 39,3 ± 3,8%. Выживаемость больных НМКРЛ имела статистически значимое отличие ($p < 0,001$) в зависимости от площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках: 61,2 ± 5,4% – при небольшой площади и 16,2 ± 4,2% – при большой (рис. 2). При однофакторном регрессионном анализе площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках НМКРЛ имела влияние на выживаемость больных ($\chi^2 = 59,9$, $\beta = 1,51$, стандартная ошибка 0,21, $p < 0,001$). При проведении многофакторного регрессионного анализа ($\chi^2 = 60,3$) влияние на выживаемость больных имели площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках ($\beta = 1,05$, стандартная ошибка 0,23, $p < 0,001$), наибольший размер опухоли ($\beta = 0,90$, стандартная ошибка 0,33, $p = 0,007$), показатель N ($\beta = 0,81$, стандартная ошибка 0,33, $p = 0,01$) и гистогенез НМКРЛ ($\beta = 0,22$, стандартная ошибка 0,10, $p = 0,03$).

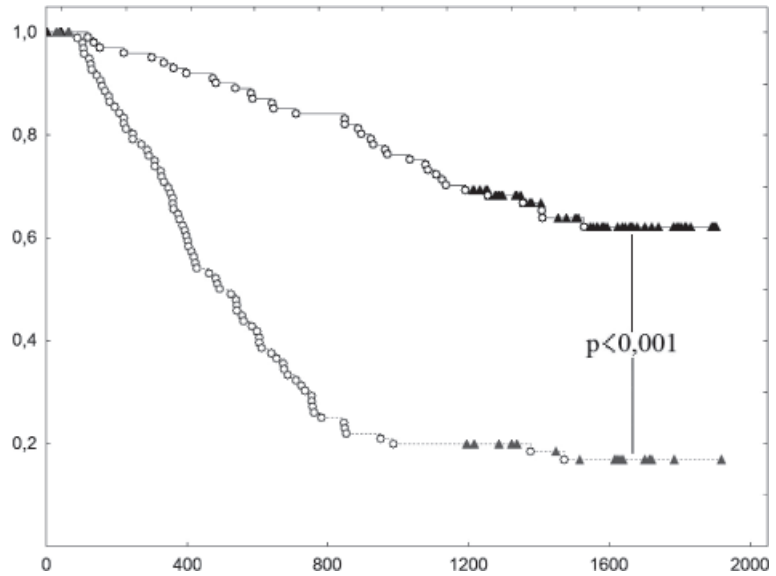


Рис. 2. График выживаемости по Каплану – Мейеру больных немелкоклеточным раком легкого с небольшой (сплошная линия) и большой (прерывистая линия) площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках. По оси абсцисс – время жизни (в днях), по оси ординат – доля выживших больных

В нашем исследовании НМКРЛ найдена взаимосвязь площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM: показателем T, наибольшим размером опухоли, показателем N, стадией заболевания и дифференцировкой опухоли. В других исследованиях также показана взаимосвязь отдельных клинико-морфологических параметров по системе TNM с Ag-ЯОР-белками в MIB-1 позитивных клетках. Yamaguchi S. при НМКРЛ нашел увеличение количества

Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках при T4 по сравнению с T1-3 и при N 2, 3 по сравнению с N 0, 1 [13]. Kidogawa H. с соавторами при раке молочной железы нашли увеличение количества Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках в опухоли с наибольшим размером более 2 см по сравнению с опухолью менее 2 см [10]. Tomobe M. с соавторами при раке мочевого пузыря нашли последовательное увеличение количества Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках в группах T1, T2, T3 [12]. Однако, результаты в этих работах получены при субъективном анализе (визуальном подсчете количества Ag-ЯОР-белков) в отличие от наших результатов, полученных при объективном анализе (компьютерном программном анализе изображений).

Выживаемость больных НМКРЛ с небольшой площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках лучше по сравнению с большой. При проведении одно- и многофакторного регрессионного анализа площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках имела независимое влияние на выживаемость больных НМКРЛ. Результаты, аналогичные нашим, получены при исследовании НМКРЛ [9], рака молочной железы [7, 8, 10, 11] и мочевого пузыря [12]. Многочисленные исследования Ag-ЯОР-белков в злокачественных опухолях указывают, что содержание Ag-ЯОР-белков – независимый фактор прогноза [16]. Прогностическая значимость содержания Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с разными темпами пролиферации НМКРЛ: при большой площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках – короткий клеточный цикл пролиферирующих клеток и высокая скорость пролиферации и наоборот, при небольшой площади – длинный клеточный цикл пролиферирующих клеток и низкая скорость пролиферации.

Таким образом, площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM и выживаемостью при НМКРЛ.

Выводы

1. В НМКРЛ площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM: показателем T, наибольшим размером опухоли, показателем N, стадией заболевания и дифференцировкой.

2. Выживаемость больных НМКРЛ с небольшой площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках лучше по сравнению с большой.

3. Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках – независимый фактор прогноза при НМКРЛ.

Список литературы/References

1. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown // J Cell Physiol. – 2000. – № 182(3). – P. 311–322.

2. Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D. The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle. – Micron, 2000. – № 31(2). – P. 121–126.

3. Canet V., Montmasson M.P., Usson Y., Giroud F., Brugal G. Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time // Cytometry. – 2001. – № 43(2). – P. 110–116.

4. Abe S., Sukoh N., Ogura S., Kunikane H., Watanabe N., Nakajima I. et al. Nucleolar organiser regions as a marker of growth rate in squamous cell carcinoma of the lung. – Thorax, 1992. – № 47(10). – P. 778–780.

5. Ogura S., Abe S., Sukoh N., Kunikane H., Nakajima I., Inoue K. et al. Correlation between nucleolar organizer regions visualized by silver staining and the growth rate of lung adenocarcinoma. – Cancer, 1992. – № 70(1). – P. 63–68.

6. Munakata S., Hendricks J.B. A multilabeling technique for simultaneous demonstration and quantitation of Ki-67 and nucleolar organizer regions (AgNORs) in paraffin-embedded tissue // J Histochem Cytochem. – 1994. – № 42(6). – P. 789–793.

7. Abboud P., Lorenzato M., Joly D., Quereux C., Birembaut P., Ploton D. Prognostic value of a proliferation index including MIB1 and argyrophilic nucleolar organizer regions proteins in node-negative breast cancer // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – № 199(2). – P. 146.e1–7.

8. Biesterfeld S., Farokhzad F., Kluppel D., Schneider S., Hufnagl P. Improvement of breast cancer prognostication using cell kinetic-based silver-stainable nucleolar organizer region quantification of the MIB-1 positive tumor cell compartment // Virchows Arch. – 2001. – № 438(5). – P. 478–484.

9. Bigras G., Marcelpoil R., Brambilla E., Brugal G. Interest of targeting AgNORs measurement in cycling cells: in vivo cell kinetic evaluation of non-small cell lung cancer // Anal Cell Pathol. – 1996. – № 11(3). – P. 183–198.

10. Kidogawa H., Nanashima A., Yano H., Matsumoto M., Yasutake T., Nagayasu T. Clinical significance of double staining of MIB-1 and AgNORs in primary breast carcinoma // Anticancer Res. – 2005. – № 25(6B). – P. 3957–3962.

11. Lorenzato M., Abboud P., Lechki C., Browarnyj F., O'Donohue M.F., Ploton D. et al. Proliferation assessment in breast cancer: a double-staining technique for AgNOR quantification in MIB-1 positive cells especially adapted for image cytometry. – Micron, 2000. – № 31(2). – P. 151–159.

12. Tomobe M., Shimazui T., Uchida K., Hinotsu S., Akaza H. Argyrophilic nucleolar organizer region in proliferating cell has a predictive value for local recurrence in superficial bladder tumor // J Urol. – 1999. – № 162(1). – P. 63–68.

13. Yamaguchi S. Relationship between the responses to simultaneous double staining for Ki-67 and AgNOR and the clinicopathological features of non-small cell pulmonary carcinoma. Acta Med Nagasaki. – 1994. – № 39(4). – P. 147–152.

14. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. (Eds.): TNM classification of malignant tumours. 7th edition. – Oxford, Wiley-Blackwell, 2009.

15. Trere D. AgNOR staining and quantification. Micron. 2000. – № 31(2). – P. 127–131.

16. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology. – Micron, 2000. – № 31(2). – P. 133–141.

Рецензенты:

Лепилов А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии с секционным курсом, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул;

Талалаев С.В., д.м.н., профессор кафедры гистологии, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул.

УДК 616.24-006.3-04:577.175]-092.9

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У КРЫС С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ В ЛЕГКОЕ КЛЕТКАМИ САРКОМЫ С-45

Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К., Каплиева И.В., Сергостьянц Г.З., Айрапетова Т.Г., Погорелова Ю.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

На экспериментальной модели злокачественного роста в легком, вызванного внутривенным введением клеток саркомы С-45, изучено состояние системного гормонального гомеостаза у самок крыс в ранние сроки после инвазии. На 7-й и 14-й дни на фоне морфологически подтвержденного отсутствия в органе опухолевых очагов в крови животных радиоиммунным и ИФА методами определяли содержание гормонов гипофиза, щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез. 7-дневный контакт с опухолевыми клетками сопровождался развитием широкого спектра разнонаправленных церебрально-периферических гормональных сбоев–повышением уровней в крови АКТГ, кортизола, прогестерона, пролактина и ЛГ, но снижением содержания ТТГ, общего T_4 и свободных форм T_4 и T_3. Обнаружены значительные различия в степени нарушений продукции гипофизарных и периферических гормонов с наиболее выраженными сбоями их центральной инкреции (соответственно в 4,7–14,9 раз по сравнению с 1,3–1,7 раз относительно контроля). На 14-й день отмечена нормализация в крови уровней ЛГ, ТТГ и общего T_4 при снижении общего T_3 и повышении свободных форм обоих тиреоидных гормонов, но при этом было резко снижено содержание АКТГ с сохранением повышенной концентрации кортизола, недостаточной или избыточной продукции гипофизом ФСГ и пролактина и противоположно направленными сбоями в содержании эстрадиола и тестостерона. Полученные результаты свидетельствовали о быстро начавшейся на фоне присутствия в легком опухолевых клеток перестройке структуры системного гормонального гомеостаза с выраженными на всех уровнях нарушениями механизмов регуляции гормонообразования.

Ключевые слова: опухоль легкого, экспериментальная модель, крысы, ранние стадии, кровь, гормоны гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, половых желез

STATE OF HORMONAL HOMEOSTASIS SYSTEM IN RATS WITH S45 SARCOMA CELLS TRANSPLANTED TO LUNGS

Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Kaplieva I.V., Sergostyants G.Z., Ayrapetova T.G., Pogorelova Y.A.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Systemic hormonal homeostasis in female rats in the early stages after the invasion was studied on an experimental model of malignant growth in lungs induced by intravenous introduction of S45 sarcoma cells. Levels of the pituitary, thyroid, adrenal cortex and gonadal hormones were determined in blood of the animals by radioimmune and ELISA methods on the 7th and 14th days in morphologically confirmed absence of tumor foci in the organ. The 7 day contact with tumor cells was accompanied by the development of a wide range of multidirectional cerebro-peripheral hormonal failures: increased levels of ACTH, cortisol, progesterone, prolactin and LH and reduced content of TSH, total T4 and free T4 and T3. Significant differences in the extent of abnormalities in production of pituitary and peripheral hormones were found, with the most noticeable failures in their central incretion (by 4,7–4,9 times respectively, in comparison with 1,3–1,7 times in the control). Normalization of LH, TSH and total T4 levels, reduced total T3 and increased free T3 and T4 were noted in blood on the 14th day, but ACTH content was sharply reduced with maintenance of the increased concentration of cortisol, insufficient or excessive production of FSH and prolactin by the pituitary and oppositely directed abnormalities in estradiol and testosterone levels. The results showed the rapid-onset restructuring of systemic hormonal homeostasis in the presence of tumor cells in the lung, with marked abnormalities in mechanisms of regulation of hormone formation at all levels.

Keywords: lung tumor, experimental model, rats, early stages, blood, pituitary, thyroid, adrenal cortex and gonadal hormones

Исследование влияния опухоли на системные и тканевые процессы в организме, начиная с наиболее ранних этапов злокачественного поражения органа, способно дать важную информацию о последовательности, направленности и характере возникающих на разных стадиях развития неоплазий паранеопластических сбоев в их статусе, выявить патогенетически значимые функциональные нарушения, коррекция которых могла бы улучшить результаты лечения больных. Однако изучение в клинике реакций, возникающих при взаимодействии опухоли, как первичной, так и метастатической, с организмом-опухоленосителем на начальных этапах её развития, практически невозможно, поскольку онкологам в подавляющем большинстве случаев приходится иметь дело с далеко зашедшими стадиями заболевания. В связи с этим одной

из задач экспериментальной онкологии является разработка моделей опухолевого роста, позволяющих выявить наиболее ранние реакции организма на злокачественный процесс и проследить их дальнейшую динамику на всем протяжении роста и прогрессии неоплазий. Особое значение имеет создание подобных моделей для изучения взаимодействия с организмом опухолей, занимающих ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости населения, к которым, в частности, относится первичный и метастатический рак легкого.

В нашем институте разработана модель роста опухоли в легком крыс после инфузии в подключичную вену взвеси клеток саркомы С-45 [8]. Гематогенный путь введения опухолевых клеток в легкое позволяет рассматривать данный способ развития патологии в качестве модели, приближенной к естественному метастатическому поражению органа клетками первичных опухолей разной локализации, попадающих в орган из кровяного русла.

Эндокринной системе принадлежит ведущая роль в регуляции метаболических процессов и в поддержании общего гомеостаза организма, в значительной степени определяющих его резистентность как в норме, так и при воздействии патологических факторов. Наряду с этим у многих гормонов обнаружена способность влиять на такие значимые при опухолевом росте события, как скорость пролиферации, ангиогенез, апоптоз и активность иммунокомпетентных клеток [3, 4, 9, 11]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о часто встречающихся у онкологических больных, в том числе и раком легкого, нейроэндокринных сбоях [2, 5, 6]. Исходя из этого, мы применили разработанную экспериментальную модель для изучения особенностей системного гормонального профиля, сопутствующего последовательным этапам развития опухоли в легком крыс.

Целью настоящей работы было исследование влияния введенных в легкое крыс клеток саркомы С-45 на системные уровни гормонов гипофиза, коры надпочечников, щитовидной и половых желез на этапах, предшествующих появлению опухолевых узлов.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на половозрелых самках беспородных белых крыс массой 180–250 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Экспериментальная работа осуществлялась с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

В исследование были включены 30 самок: 10 интактных крыс составили контрольную группу, у остальных 20 вызывали развитие опухоли в легком путем введения в подключичную вену взвеси клеток саркомы С-45 [8]. Шесть животных с трансплантированными опухолевыми клетками вошли в группу для определения продолжительности жизни (она составила 49 ± 10,7 дней), у остальных 14 крыс на 7-й (n = 7) и 14-й (n = 7) дни после введения опухолевой взвеси исследовали состояние системного гормонального гомеостаза. Обоснованием для выбора указанных сроков служили результаты гистологического анализа, не выявившие на данных этапах наличия в легких опухолевых узлов, что позволило рассматривать двухнедельный период после инвазии клеток в качестве ранней стадии развития неоплазий. При гистологическом исследовании легких погибших животных в группе определения продолжительности жизни в обоих органах были обнаружены многочисленные опухолевые узлы.

Определение уровней циркулирующих гормонов проводили в сыворотке и плазме туловищной крови крыс. Учитывая суточный ритм инкреции большинства гормонов, декапитацию животных осуществляли в утренние часы (9–11 ч). Радиоиммунным методом (стандартные тест-наборы фирмы Иммунотех – Чехия, анализатор «Ариан» – Россия) и методом иммуноферментного анализа (наборы фирм Brahms – Германия и DBC – Канада, анализатор «Tecan» – Австрия) исследовали содержание в крови АКТГ, ТТГ, СТГ, ФСГ, ЛГ, пролактина, тиреоидных гормонов (T_4 и T_3 – общие и свободные формы), кортизола, альдостерона, прогестерона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНпрг), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАс), тестостерона и эстрадиола ($Э_2$).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью програмной системы Statistica for Windows (версия 10.0). В таблицах и в тексте результаты представлены в виде M ± m, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего. Достоверность различий показателей в сравниваемых группах оценивали по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Определение гормонов гипофиза (табл. 1) показало, что активность клеток, образующих разные гормоны, изменялась неоднозначно – на 7-й день она возрастала у кортикотрофов, лактотрофов и гонадотрофов, секретирующих ЛГ, но снижалась у тиротрофов и гонадотрофов, продуцирующих ФСГ, что сопровождалось резким повышением относительно контроля уровней в крови АКТГ (в 5,6 раза), пролактина (в 6,6 раза) и особенно ЛГ (в 14,9 раза), но резким снижением содержания ТТГ (в 8,2 раза) и ФСГ (в 4,7 раза). К 14-му дню концентрация в крови крыс ТТГ и ЛГ нормализовалась, однако сохранялись изменения в статусе пролактина и ФСГ, а в содержании АКТГ произошел наиболее резко выраженный сбой с его снижением до следовой концентрации.

Таблица 1

Содержание гормонов гипофиза в крови крыс после инвазии клеток саркомы С-45

Гормоны	На 7-й день	На 14-й день	Интактные крысы
АКТГ, пг/мл	168,39 ± 18,82 [1]	0,875 ± 0,20[1,2]	30,22 ± 6,35
ТТГ, ммед/л	0,011 ± 0,002[1]	0,10 ± 0,03[2]	0,09 ± 0,01
ФСГ, МЕ/л	1,39 ± 0,70[1]	3,21 ± 0,78[1]	6,48 ± 0,88
ЛГ, МЕ/л	0,55 ± 0,09[1]	0,05 ± 0,007[2]	0,037 ± 0,005
Пролактин	1,29 ± 0,13[1]	0,74 ± 0,09[1,2]	0,20 ± 0,02

Примечание. Статистически достоверное отличие ($p < 0,05–0,001$) от показателя 1 – у интактных крыс, 2 – на 7-й день.

Выявленные нарушения активности гипофиза указывали на вовлеченность в ответ организма на опухолевую трансплантацию также и функционального состояния гипоталамуса, рилизинг-факторы которого являются основными регуляторами скорости гормонообразования в гипофизе. Наряду с этим, способностью влиять на данный процесс обладает и ряд других соединений, в частности интерферон-γ и катехоламины подавляют или усиливают образование АКТГ у крыс [10]. Учитывая перекрестное воздействие разных соединений на инкрецию гипофизарных гормонов можно рассматривать обнаруженные у животных сбои их системных уровней как следствие развившегося под воздействием опухолевых клеток глубокого дисбаланса в активности и соотношении разных регуляторных факторов.

Сбои в содержании тропных гормонов сопровождались нарушением функционального состояния находящихся под их контролем периферических желез (табл. 2). Для тиреоидного статуса животных на первом этапе исследования было характерно статистически достоверное снижение уровня циркулирующего $T_{4общ}$ в 1,3 раза по сравнению с контролем. Следует подчеркнуть, что выявленное изменение содержания гормона оказалось далеко не столь значительным, как можно было бы ожидать на фоне более чем восьмикратно сниженной на 7-й день инкреции ТТГ. Одновременно со снижением уровня общего тироксина к 7-му дню в такой же степени (в 1,3 раза) уменьшилась концентрация и его биологически активной, свободной формы.

В отличие от этого, содержание на 7-й день $T_{3общ}$, уровень которого в крови поддерживается в основном (до 80%) за счет поступления из периферических тканей после ферментативного монодейодирования T_4 с образованием T_3, не отличался от контроля, что указывало на отсутствие на данном этапе изменений тканевого метаболизма тироксина. В то же время уровень в крови активной формы $T_{3своб}$ на 7-й день также был снижен и даже в большей степени, чем $T_{4своб}$ (в 1,5 раза).

Принимая во внимание ведущую роль тиреоидных гормонов в регуляции белкового, липидного и углеводного метаболизма наряду с их другими многочисленными биохимическими и физиологическими эффектами, можно полагать, что происходившие на протяжении первой недели тиреоидные сбои сопровождались нарушением и зависящих от них процессов.

Таблица 2

Гормоны периферических желез в крови крыс после инвазии клеток саркомы С-45

Гормоны	На 7-й день	На 14-й день	Интактные крысы
$T_{4общ}$, нмоль/л	51,8 ± 5,5[1]	74,84 ± 3,96[2]	68,34 ± 4,22
$T_{4своб}$, пмоль/л	10,2 ± 0,9[1]	17,98 ± 1,20[1,2]	13,44 ± 0,70
$T_{3общ}$, нмоль/л	0,76 ± 0,10	0,65 ± 0,06[1]	0,86 ± 0,03
$T_{3своб}$, пмоль/л	2,56 ± 0,10[1]	4,97 ± 0,50[2]	3,82 ± 0,25
Кортизол, нмоль/л	94,85 ± 11,40[1]	100,37 ± 17,50[1]	55,1 ± 6,46
Прогестерон, нг/мл	45,59 ± 1,58[1]	46,93 ± 4,38[1]	31,87 ± 3,92
Эстрадиол, нмоль/л	1,7 ± 0,23	0,28 ± 0,07[2]	1,90 ± 0,20
Тестостерон, нг/мл	0,116 ± 0,025	0,172 ± 0,025[1]	0,083 ± 0,007

Примечание. Статистически достоверное отличие ($p < 0,05–0,01$) от показателя 1 – у интактных крыс, 2 – на 7-й день.

К 14-му дню содержание $T_{4общ}$ в крови нормализовалось, сочетаясь с нормализацией к этому сроку и ТТГ-секретирующей функции гипофиза, однако уровень $T_{3общ}$ достоверно снизился относительно контроля в 1,3 раза, что можно рассматривать как результат более поздней по сравнению с гипофизом и щитовидной железой реакцией периферического метаболизма тироксина на влияние опухолевых клеток. При этом концентрация свободных форм и T_4, и T_3, напротив, возросла по сравнению с 7-м днем соответственно в 1,8 и в 1,9 раза, в результате чего их содержание превысило контроль в 1,3 раза (для $T_{3своб}$ – без достоверности).

Учитывая адаптивные свойства тиреоидных гормонов и тот факт, что именно биологически доступные формы, в основном свободный трийодтиронин, определяют весь спектр действия, характерный для этой группы соединений, повышение их уровня в крови к 14-му дню отражало, вероятно, развитие защитной реакции организма, направленной на коррекцию нарушений, вызванных воздействием опухолевых клеток.

При исследовании гормонов, как продуцируемых только корой надпочечников, так и тех, общий пул которых в крови складывается за счет поступления из надпочечников и половых желез, было установлено, что на 7-й день уровни кортизола и прогестерона достоверно, а уровень тестостерона без статистической достоверности превышали показатели в контроле в 1,7, в 1,4 и в 1,4 раза соответственно. Повышенное образование кортизола надпочечниками сочеталось с высоким уровнем циркулирующего АКТГ, что свидетельствовало об активирующем влиянии продуктов жизнедеятельности опухолевых клеток на состояние гипофизарно–адреналовой оси, стимуляция которой часто сопутствует стрессу разной этиологии, в том числе и связанному с канцерогенезом и ростом опухоли [1]. При этом, однако, необходимо подчеркнуть несоответствие, как и в случае с уровнями ТТГ и $T_{4общ}$, степени повышения концентрации в крови стимулирующего железу АКТГ (в 5,6 раза) и кортизола (в 1,7 раза), указывавшее и в данном случае на сбой основного центрально-периферического механизма регуляции гормонального гомеостаза, обеспечивающего в норме сбалансированную активность церебральной и исполнительной эндокринных структур.

В отличие от перечисленных гормонов концентрация эстрадиола на 7-й день оставалась на уровне контроля на фоне значительно сниженного содержания ФСГ и высокого ЛГ, что также указывало на разбалансированность регуляторных механизмов и в звене гипофиз – половые железы.

К 14-му дню уровни кортизола и прогестерона в крови не изменились в сравнении с 7-м днем, оставаясь по-прежнему выше интактных, при этом содержание тестостерона от 7-го к 14-му дню продолжало нарастать, достоверно превысив норму в 2,1 раза, в это же время уровень эстрадиола резко снизился в 6,1 раза.

Известно, что эстрогенам, тестостерону и прогестерону принадлежит важная роль во многих процессах, при этом особое значение имеет их способность проникать через гематоэнцефалический барьер и влиять на активность нейронов и нейроглии, а также, увеличивая (эстрогены) или уменьшая (тестостерон) мозговой кровоток, модулировать переход в мозг и других соединений, изменяя тем самым его функциональное состояние [12, 13]. Эти данные указывают на то, что произошедшие у животных резкие изменения уровней циркулирующих половых гормонов можно отнести к числу факторов, способных усиливать первичное негативное влияние секретируемых злокачественными клетками соединений на статус церебральных эндокринных структур.

При оценке содержания кортизола необходимо отметить постоянство повышенного уровня гормона на фоне как высокого содержания АКТГ на 7-й день, так и резко подавленной продукции АКТГ на 14-й день. Поскольку поступающий в кровь кортизол быстро инактивируется (период полураспада составляет 80–110 минут), его повышенное на 14-й день содержание не могло быть связано с ранее инкретированным гормоном, что свидетельствовало об изменении в условиях эксперимента механизма регуляции активности коры.

Наряду с изучением у животных на обоих этапах эксперимента особенностей системного гормонального профиля относительно интактной группы была прослежена также динамика содержания еще ряда гормонов к 14-му дню по сравнению только с 7-м днем. В этом разделе исследования установлено, что период между 7-м и 14-м днями характеризовался резким снижением активности соматотрофов гипофиза с падением в 3,6 раза уровня циркулирующего СТГ, являющегося одним из факторов защиты организма от стресс-ассоциированной иммуносупрессии (с 0,31 ± 0,08 до 0,085 ± 0,016 мЕ/л), а также падением 17-ОН-прогестеронсинтезирующей активности со снижением содержания гормона в 4,3 раза (с 5,11 ± 0,20 до 1,18 ± 0,17 нг/мл), но, в отличие от этого, повышением андрогенсекретирующей функции коры

с двукратным увеличением в крови уровня ее основного показателя ДГЭАс (с 9,68 ± 1,39 до 19,19 ± 0,35 мкг/дл) и отсутствием изменений в содержании альдостерона (соответственно 727,02 ± 188,90 и 733,83 ± 150,47 пг/мл).

В отношении надпочечников представленные результаты, в дополнение к описанным выше, свидетельствуют о том, что и клубочковая зона коры, продуцирующая альдостерон, и пучковая, синтезирующая глюкокортикоиды, на 14-й день стабильно сохраняли функциональный статус, сложившийся в течение первой недели контакта организма с опухолевыми клетками, тогда как активность зоны, секретирующей половые стероиды, в данный период, напротив, имела направленность к повышению продукции тестостерона (без достоверности) и к достоверному увеличению синтеза ДГЭАс. Что касается выявленной от 7-го к 14-му дню динамики СТГ, то на основании имеющихся в литературе данных о связи при активации гипофизарно-надпочечникового звена между содержанием СТГ и стрессорной напряженностью организма можно говорить о ее выраженном изменении на данном этапе действия опухолевых клеток [7].

Таким образом, обобщая в целом результаты исследования, можно заключить, что введение в легкое крыс клеток саркомы С-45 вызвало к 7-му дню развитие широкого спектра системных гормональных сбоев, обусловленных нарушением функционального состояния как церебральных, так и периферических звеньев нейроэндокринной системы, с неоднозначным в большинстве случаев изменением их активности – повышением инкреции гипофизом АКТГ, пролактина и ЛГ, но снижением ТТГ и ФСГ, стимуляцией образования кортизола и прогестерона, но подавлением T_4-продуцирующей функции щитовидной железы и падением уровней в крови биологически активных форм тиреоидных гормонов. Обнаружены резкие различия в степени выраженности сбоев в содержании гормонов центральной и периферических желез – для гипофизарных гормонов разнонаправленные отклонения от контроля колебались в широких пределах – от 4,7 раз для ФСГ (снижение) до 14,9 раз для ЛГ (повышение), в то время как уровни циркулирующих периферических гормонов изменялись в узких границах – снижались от 1,3 до 1,5 раз (тиреоидная группа) и возрастали в 1,4–1,7 раз (прогестерон, кортизол), что свидетельствовало, вероятно, о переходе на фоне резко измененной функции гипофиза к иным механизмам регуляции активности щитовидной железы и коры надпочечников, препятствующих возникновению не совместимых с жизнью изменений уровней продуцируемых ими гормонов.

Выявленные у животных разнонаправленные гормональные сбои указывали на то, что на протяжении исследованного периода, морфологически характеризовавшегося отсутствием в легких опухолевых очагов, у животных шло активное формирование новой структуры гормонального гомеостаза, обусловленное как воздействием злокачественных клеток, так и развитием на этом фоне адаптационных реакций организма. К числу таковых можно отнести нормализацию к 14-му дню ранее сниженной тироксинпродуцирующей функции щитовидной железы с повышением уровней в крови биологически активных форм обоих тиреоидных гормонов и, возможно, сохранение повышенной активности пучковой зоны коры надпочечников в связи с важной адаптогенной ролью также и глюкокортикоидных гормонов. Не исключено, однако, что стимулируемое воздействием опухолевых клеток повышенное образование кортизола могло быть при этом и одним из первичных факторов, негативно влияющих на иммунный статус животных в связи со способностью гормона в высоких концентрациях подавлять активность иммунокомпетентных клеток [14].

Особое значение имело сопоставление статуса тиреоидных гормонов и кортизола у животных на фоне относительно недолгого присутствия в легком опухолевых клеток с результатами аналогичных исследований, проведенных нами у больных с далеко зашедшим первичным раком легкого (III st заболевания) [5]. Сравнительная оценка гормонального профиля крови у пациентов и у животных на 14-й день эксперимента выявила по большинству показателей их существенное сходство. Так, при обоих исследованиях для гормонального гомеостаза были характерны повышенные уровни свободного T_3 и кортизола с преимущественным отсутствием сбоев в содержании ТТГ и общих форм тиреоидных гормонов; исключение составило нормальное у пациентов содержание свободного T_4 при его повышенном в 1,3 раза уровне в эксперименте. Проведенный анализ позволил заключить, что введение в легкое крыс клеток саркомы С-45 и развитие у больных далеко зашедшего рака легкого, безусловно отличающихся по своим молекулярно-биологическим свойствам, сопровождались после несопоставимо различной в том и другом случаях длительности воздействия на организм одинаковыми или очень близкими паранеопластическими нарушениями тиреоидного

и глюкокортикоидного гомеостаза. Это позволяет рассматривать данные звенья нейроэндокринной системы в качестве базовых и постоянных точек воздействия неоплазий на организм-опухоленоситель и свидетельствует о корректности применения разработанной модели для изучения особенностей гормонального гомеостаза, сопутствующих разным этапам роста злокачественных опухолей первичной и вторичной природы.

Дальнейшая экспериментальная работа будет связана с изучением паранеопластических нарушений системного гормонального гомеостаза, сопряженных с появлением и последующим развитием сформировавшихся в легких крыс очагов саркомы С-45, что позволит получить целостное представление о характере взаимодействия нейроэндокринной системы и опухоли от момента появления в органе злокачественных клеток.

Список литературы

1. Балицкий К.П., Воронцова А.Л., Лисняк И.А. Метастазирование опухолей: патогенетические аспекты. – Киев: Наукова Думка, 1991. – 226 с.

2. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность, перспективы. – СПб.: Наука, 2004. – 344 с.

3. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции // Клеточ. трансплантол. и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, № 10. – С. 26–33.

4. Глушаков Р.И., Прощин С.Н., Тапильская Н.И. Частота возникновения опухоли молочной железы при индуцированном гипертиреозе в эксперименте // БЭБМ. – Т. 156, № 8. – С. 212–214.

5. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М. Особенности паранеопластических нарушений тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных с разной локализацией опухоли // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. URL: 612/018http://www.science-educftion.ru/pdf/2012/6/680.pdf (дата публикации 28.12.2012).

6. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 80–86.

7. Нестерова А.А., Загребин В.Л., Агрыцков А.М., Демидович И.Л., Довгалев А.О., Нестерова К.И. Стресс-ассоциированные изменения гипоталамо-гмпофизарно-надпочечниковой системы и соматотропного гормона у половозрелых белых крыс // Вестник Волг. ГМУ. – 2012. – Вып. 3(43). – С. 84–87.

8. Патент РФ № 2375758, 10.12.2009 / Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А., Шихлярова А.И. Способ получения экспериментальной злокачественной опухоли легких // Патент России № 2375758, 2009. Бюлл. № 34.

9. Полетаева А.В., Леванюк А.И., Сергеева Е.В. Влияние гормонов на иммунологическую реактивность // Экология человека. – 2009. – № 7. – С. 42–46.

10. Чернышова М.П. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию. – СПб.: ГЛАГОЛЪ, 1995. – 293 с.

11. Ярилин А.А. Иммунологияю – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

12. Finocchi C., Ferran M. Female reproductive steroids and neuronal excitability // Neurol. Sci. – 2011. – Vol. 32. Suppl 1. – P. S31–35.

13. Krause D., Duckles S., Pelligrino D. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function // J. Applied Physiology. – 2006. – Vol. 101. – № 4. – P. 1252–1261.

14. Lissoni P., Brivio F., Fumagalli L. Immune and endocrine mechanism of advanced cancer-related hypercortisolemia // In vivo. 2007. Vol. 21. # 4. P. 647-650.

References

1. Balitskiy K.P., Vorontsova A.L., Lisnyak I.A. Metastazirovanie opukholey: patogeneticheskie aspekty [Tumor metastasis: pathogenetic aspects]. Kiev, Naukova Dumka, 1991. 226 p.

2. Bershteyn L.M. Oncoendokrinologiya: traditsii, sovremennost, perspektivy [Oncoendocrinology: traditions, the present, perspectives]. SPb, Nauka, 2004. 344 p.

3. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapilskaya N.I. Kletoch.transplantol. i tkanevaya inzheneriya, 2011, vol. 6, no. 10, pp. 26–33.

4. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapilskaya N.I. Bull. Exp. Biol. Med., vol. 156, no. 8, pp. 212–214.

5. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M. Modern problems of science and education, 2012, no. 6, available at: www.science-education.ru/pdf/2012/6/680.pdf.

6. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A. Fundamental research, 2014, no. 7, pp. 80–86.

7. Nesterova A.A.., Zagrebin V.L., Agrytskov A.M., Demidovich I.L., Dovgalev A.O., Nesterova K.I. Vestnik Volg. GMU, 2012, no. 3(43), pp. 84–87.

8. Patent of RF № 2375758, 10.12.2009 / Sidorenko Ju.S., Frantsijants E.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A., Shikljarova A.I. Method for simulation of experimental malignant tumors of lungs. Patent of Russia no. 2375758, 2009. Bull. no. 34.

9. Poletaeva A.V., Levanyuk A.I., Sergeeva E.V. Human ecology, 2009, no.7, pp. 42–46.

10. Chernyshova M.P. Gormony zhivotnykh. Vvedenie v fiziologicheskuyu endokrinilogiyu [Hormones of animals. Introduction to physiological endocrinology]. SPb, GLAGOL, 1995. 293 p.

11. Yarilin A.A. Immunologiya [Immunology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2010. 752 p.

12. Finocchi C., Ferran M. Female reproductive steroids and neuronal excitability. Neurol. Sci. 2011. V.32. Suppl 1. pp. S31–35.

13. Krause D., Duckles S., Pelligrino D. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. J.Applied Physiology. 2006. Vol. 101. no. 4. P. 1252–1261.

14. Lissoni P., Brivio F., Fumagalli L. Immune and endocrine mechanism of advanced cancer-related hypercortisolemia. In vivo. 2007. Vol. 21. no. 4. pp. 647–650.

Рецензенты:

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

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

УДК 616.716.8-022.913:615.212.7

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЧЕЛЮСТЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ПРИЕМА ДЕЗОМОРФИНА

Лебедянцев В.В., Шевлюк Н.Н., Кочкина Н.Н., Лебедянцева Т.В.

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, e-mail: natcochkina@yandex.ru

Проведен анализ и сопоставление результатов клинического, рентгенологического и гистологического обследования 52 больных с дезоморфиновыми остеомиелитами челюстей, 24 из них выполнены секвестрэктомии. Гистологическому исследованию подвергнуты участки слизистой оболочки полости рта, грануляции и костные секвестры, взятые во время операций у 15 пациентов. Установлено, что начало заболевания протекает в 2 вариантах: а) появление подвижности интактных зубов и свищей в их проекции без болевого синдрома с явлениями остеопороза костной ткани и разрушением периодонта; б) обострение хронического периодонтита зуба с кариозной полостью, быстрым развитием явлений периостита на фоне деструктивных изменений костной ткани. В десне по окружности очага некроза выявлены зрозивно-язвенные поражения, дистрофические процессы. В грануляциях, окружающих секвестры, обнаружены три зоны: мелких секвестров и кровоизлияний, круглоклеточной инфильтрации, новообразования фибриллярных структур. Показано, что секвестральная капсула формируется после 6–8 месяцев от начала заболевания при отказе от приема наркотика и проведении консервативного лечения. При выполнении секвестрэктомии с учетом сроков формирования секвестров послеоперационные раны могут заживать первичным натяжением.

Ключевые слова: дезоморфин, десна, некроз челюстных костей, патогистологические изменения

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS WITH LESIONS OF THE JAWS DUE TO RECEIVING DESOMORPHINE

Lebedyantsev V.V., Shevlyuk N.N., Kochkina N.N., Lebedyantseva T.V.

Orenburg State Medical University of Ministry of health of Russia, Orenburg, e-mail: natcochkina@yandex.ru

The analysis and comparison of the results of clinical, radiological and histological examination of 52 patients with desomorphine by osteomyelitis of the jaws, 24 of them are made of sequestrectomy. Histological examination subject areas of mucous membrane of the mouth, granulation and bone sequesters taken time operations in 15 patients. Onset of the disease proceeded in 2 versions: a) the emergence of mobility of intact teeth and cracks in their projections without pain syndrome with symptoms of osteoporosis bone tissue and destruction of the periodontium; b) exacerbation of chronic periodontitis of the tooth with a carious cavity, the rapid development of the phenomena of periostitis on the background of destructive changes of the bone tissue. In the gum around the circumference of necrosis identified erosive-ulcerative lesions, dystrophic processes. In the granulation tissue surrounding the sequesters found three zones: a small sequestrum and hemorrhages, cell round infiltration, formation of fibrillar structures. Sekvestralnaya capsule was formed after 6 – 8 months from the onset of the disease in case of refusal from taking the drug, and conservative therapy. When sequestrectomy considering the timing of the formation of sequestrum postoperative wound can heal by primary intention.

Keywords: desomorphine, gums, necrosis of the jaw bones, histopathological changes.

Дезоморфин является одним из суррогатов наркотиков кустарного производства, получившим широкое распространение в последнее время. Для его приготовления используются препараты, содержащие кодеин, фосфор, бензин, серную кислоту, йод, бытовые растворители с большим количеством примесей тяжелых металлов. Поэтому дезоморфин представляет собой особенно «грязный» наркотик, оказывающий разностороннее токсическое действие на организм человека. Наркозависимые пациенты умирают через 2–4 года от начала парентерального применения этого препарата [1, 2]. Гнойно-некротические процессы в костях лицевого скелета от действия дезоморфина являются сложными для лечения и опасными для жизни [5]. Однако патогенез, клинико-рентгенологические проявления начальных стадий заболевания и особенно характер патогистологических нарушений в костной ткани челюстей в литературе освещены мало [3]. Поэтому ранняя диагностика заболевания затруднена, а неудовлетворительные результаты лечения определяют поиск четких критериев выбора сроков и тактики оперативного лечения пациентов. В частности, ряд хирургов рекомендуют выполнение ранней резекции челюстей в пределах здоровых тканей [6], другие – применяют секвестрэктомию после демаркации участков некроза [4], некоторые – сдержанно относятся к оперативным вмешательствам, так как они могут приводить к генерализации инфекции. Вместе с тем возможность хирургического вмешательства, его тактика, сроки выполнения и исходы во многом определяют характер

и выраженность репаративных процессов в окружности очага некроза челюсти, но они недостаточно изучены.

Целью исследования явилось совершенствование ранней диагностики и тактики лечения пациентов с поражением челюстей, вызванных приемом дезоморфина.

Задачами работы послужили уточнение ранних клинических и рентгенологических проявлений дезоморфинового поражения челюстей и их динамики в процессе развития заболевания, выяснение особенностей патогистологических изменений в окружности пораженной костной ткани и прилежащих участках слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование и лечение 52 больных, поступивших в отделения челюстно-лицевой хирургии Оренбургской городской клинической больницы скорой помощи № 1 и Оренбургской областной клинической больницы № 2 за 2009–2012 годы. Возраст пациентов изменялся от 21 до 43 лет, составив в среднем 31 год. Среди них было 5 женщин и 47 мужчин. Поражение нижней челюсти выявлено у 42 (81 %) человек, верхней – у 7 (13 %), верхней и нижней челюстей – у 3 (6 %) больных. ВИЧ выявлен у 17 % пациентов, 23 % перенесли гепатиты В и С. Сроки от начала заболевания до обращения за медицинской помощью составили от 1 до 3 месяцев. Околочелюстные флегмоны осложнили костные поражения у 6 человек и обусловили их экстренную госпитализацию, остальные пациенты поступали в стационар в плановом порядке. Радикальные операции, заключающиеся в удалении некротизированных участков костной ткани и патологических грануляций, выполнены 24 больным, по объему они соответствовали резекциям челюстей. Оперативные вмешательства выполнялись при отказе пациента от приема дезоморфина в течение предыдущего месяца, появлении на рентгенограммах признаков демаркации очага костного некроза, после интенсивной предоперационной подготовки. Сроки от начала заболевания до выполнения операций колебались от 6 до 12 месяцев. Послеоперационные раны в полости рта закрывались мобилизованными и перемещенными лоскутами слизистой оболочки, при нарушении непрерывности нижней челюсти её фрагменты соединялись титановыми пластинами. Первичное заживление ран отмечено у 7 человек, которым удалены хорошо отграниченные секвестры. Фрагменты десны, грануляции, костные секвестры, взятые во время операций у 15 пациентов, подвергнуты гистологическому исследованию. Декальцинация кости проводилась в растворе трилона В. Микротомные срезы окрашивались гематоксилином Майера и эозином, исследовались на световом микроскопе.

Результаты исследования и их обсуждение

Заболевание в своем начале проявлялось в двух вариантах. У 5 пациентов поражение зубо-челюстной системы характеризовалось постепенным началом и проявлялось отечностью десен без выраженного болевого синдрома и гипертермии. Прогрессирование процесса приводило к подвижности, а затем появлению свищей в проекции верхушек практически интактных зубов (рис. 1). В этот период на рентгенограммах челюстей обнаруживался остеопороз, небольшие зоны деструкции костной ткани без четких контуров, разрушение периодонта в очаге поражения. В последующем прогрессировал некроз десны, обнажалась поверхность нежизнеспособной кости. Второй вариант начала заболевания проявлялся обострением хронического периодонтита зуба с кариозной полостью, быстрым развитием гнойного периостита. Раны после удаления зуба и периостотомий не заживали, в них возникали некротические процессы, что сопровождалось обнажением костной поверхности челюсти. Хронический остеомиелит в обоих вариантах сопровождался диффузной отечностью и инфильтрацией тканей по окружности челюстей, гиперемий кожи и формированием кожных свищей с выбухающими грануляциями и скудным гнойным отделяемым.

Рис. 1. Больной 27 лет. Дезоморфиновый остеонекроз верхней челюсти, начальная стадия заболевания: формирование свищей в проекции корней фронтальной группы интактных зубов

На рентгенограммах оперированных больных участок некротизированной кости был представлен неоднородной тенью с участками уплотнения и просветления, зона демаркации у 8 пациентов была хорошо выраженной, у 16 – менее четкой. Обращала на себя внимание обширность патологических изменений костной ткани даже на верхней челюсти, что не характерно для одонтогенного остеомиелита. У 3 больных возникли патологические переломы нижней челюсти.

Изменения крови у обследованных пациентов проявлялись ускорением СОЭ до 50 мм/ч, тенденцией к снижению содержания лимфоцитов, общее количество лейкоцитов было нормальным.

Патогистологические нарушения десны по окружности очага поражения выражались в некробиотических процессах в эпителии с образованием эрозий и язв. В нем, по мере удаления от края участка некроза десны, возникали дистрофические изменения в форме паракератоза, баллонирующей дистрофии, на отдельных участках отмечалась гиперплазия. В собственной пластинке слизистой оболочки обнаруживались резкое расширение сосудов, отек, выраженная круглоклеточная инфильтрация.

В грануляциях, окружающих мертвый участок кости, выделялись три зоны. Зона примыкания к некротизированной кости содержала большое количество мелких секвестров, небольшие зоны скоплений лимфоцитов с пикнозом ядер, большие участки внесосудисто расположенных эритроцитов (рис. 2).

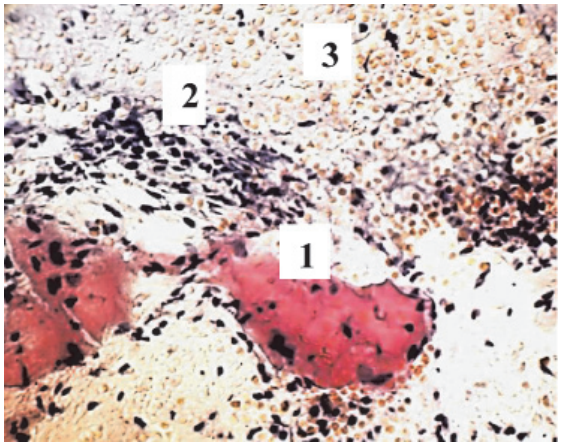


Рис. 2. Зона примыкания к некротизированной кости: мелкие секвестры (1), небольшие зоны скоплений клеток с пикнозом ядер (2), участки кровоизлияния (3). Ок. 8, об. 20

Зона клеточной инфильтрации (рис. 3) характеризовалась наличием большого количества лимфоцитов, новообразованием венул и артериол с плохо структурированными стенками, обширными площадями свободного расположения эритроцитов, что свидетельствовало об активном процессе кровоизлияния.

В зоне новообразования волокнистых структур (рис. 4) появлялись фибробласты, они приобретали упорядоченное расположение, образовывались тонкие фибриллярные структуры, которые формировали слабо выраженную секвестральную капсулу. Однако у больных, у которых на рентгенограммах определялась четкая демаркация секвестров, некротизированные костные фрагменты были изолированы уже плотной волокнистой соединительной тканью, но и в ней сохранялись мелкие секвестры (рис. 5).

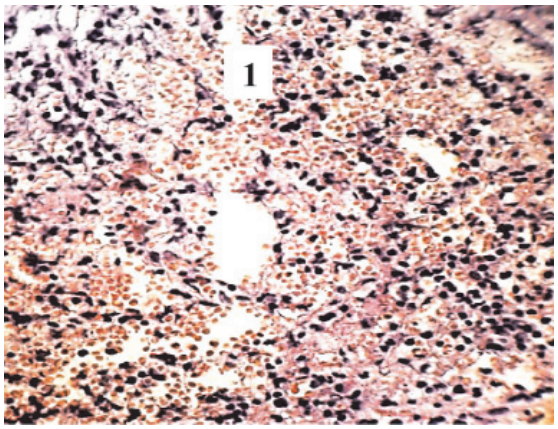


Рис. 3. Зона клеточной инфильтрации: свободно расположенные эритроциты (1), мононуклеарные клетки (2). Ок. 8, об. 20

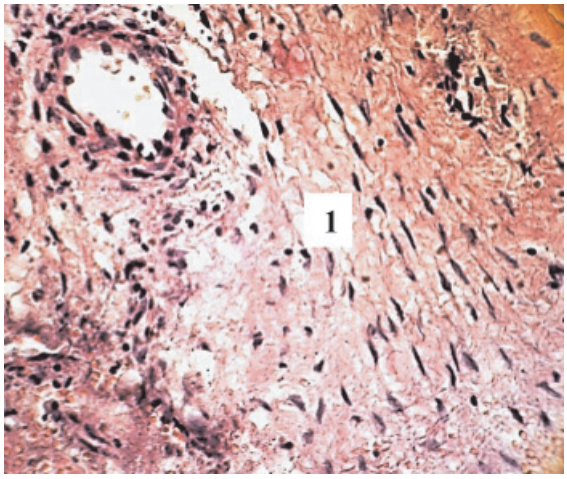


Рис. 4. Зона образования фибриллярных структур, упорядоченное расположение фибробластов (1). Ок. 8, об. 20

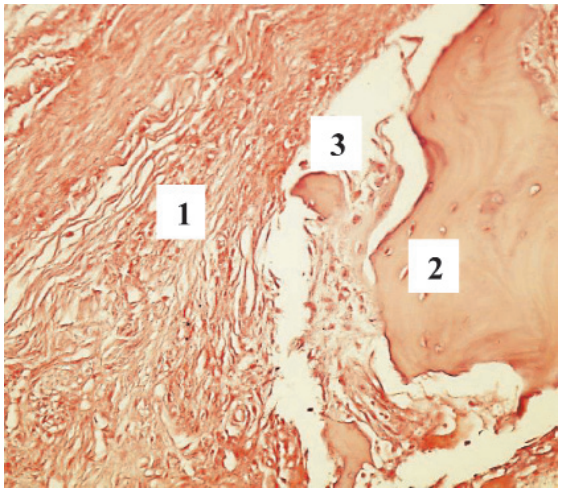


Рис. 5. Соединительнотканная капсула (1), крупный секвестр (2), мелкие секвестры (3). Ок. 8, об. 20

Исследование показало, что основой поражения зубочелюстной системы от действия дезоморфина является первичный некроз костной ткани челюстей с последующим развитием инфекционного воспалительного процесса. По аналогии с описанными в литературе фосфорными и бисфосфатными некрозами челюстей можно полагать, что и при употреблении дезоморфина главным токсическим агентом является фосфор. Обнаружение обширных зон кровоизлияний в очаге поражения свидетельствует о действии этого агента на сосудистую стенку. Нарушение кровообращения может быть дополнительным патогенетическим фактором заболевания, поэтому мероприятия по коррекции нарушений микроциркуляции должны входить в комплексное лечение больных. Дезоморфиновые некрозы отличает длительное течение с угнетением репаративных процессов в зоне воспаления. Однако консервативной терапией при условии отказа от приема наркотика можно добиться демаркации секвестров соединительнотканной капсулой через 6–8 месяцев от начала заболевания. В эти сроки показана секвестрэктомия, которая значительно улучшает состояние больных. Оперативное вмешательство должно предусматривать широкое иссечение слизистой оболочки с некробиотическими нарушениями по окружности её дефекта и тщательное удаление грануляций из костной полости, поскольку в них длительное время сохраняются мелкие секвестры. При выполнении этих условий и закрытии раны приемами первичной пластики в ряде случаев послеоперационные раны заживают первичным натяжением.

Выводы

1. Поражение челюстей вследствие употребления дезоморфина – новый вид патологии, отличающийся от одонтогенного остеомиелита челюстей как патогенезом, так и рядом клинических проявлений, большим объемом поражения костей.

2. Формирование соединительнотканной капсулы и демаркация некротизированных участков кости замедленны и происходят после 6–8 месяцев от начала заболевания.

3. Радикальная секвестрэктомия, выполненная с учетом сроков формирования секвестров и включающая тщательное удаление грануляций, создает наиболее оптимальные условия для заживления послеоперационных ран.

Список литературы

1. Басин Е.М. Остеонекрозы костей лицевого скелета у лиц с наркотической зависимостью (клиника, диагностика и лечение): автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.

2. Медведев Ю., Басин Е. Фосфорные некрозы челюсти // Врач. – 2012. – № 1. – С. 21–25.

3. Нестеров А.П., Нестеров А.А., Востриков И.Н. Рентгендиагностика одонтогенного остеомиелита челюстей у лиц с наркотической зависимостью от дезоморфина // Дентал Юг. – 2012. – № 8. – С. 40–41.

4. Нестеров А.А., Востриков И.Н., Батыров С.А. Хирургическая тактика при лечении «дезоморфиновых» остеонекрозов челюстей: секвестрэктомия или резекция? // Дентал Юг. – 1013. – № 8 (116). – С. 46–48/

5. Тимофеев А.А., Дакал А.В. Клиническое течение гнойно-воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей челюстно-лицевой области у больных, употребляющих наркотик «Винт» // Совр. стоматология. – 2010. – № 1. – С. 96–102.

6. Уракова Е.В., Нестеров О.В. Выбор методов оперативного лечения больных с дезоморфиновым остеомиелитом. // Практическая медицина. – 2014. – № 4 (80), том 2. – С. 142–144.

References

1. Basin E.M *Ostenekrozy kostey litsevogo skeleta u lits s narkotichtskoy zavisimostyu (klinika, diagnostika i lechenie). Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Osteonecrosis of the facial bones in people with drug dependence (clinical features, diagnosis and treatment). Author's abstract dissertation of the candidate medical Sciences]. Moscow, 2012, 24 p.

2. Medvedev Yu, Basin E. Vrach, 2012, no. 1, pp. 21–25.

3. Nesterov A.P., Nesterov A.A., Vostrikov I.N. Dental Yug, 2012, no 8, pp. 40–41.

4. Nesterov A.A., Vostrikov I.N., Batyrov S.A. Dental Yug, 1013, no.8, pp. 46–48.

5. Timofeev A.A., Dakal A.V. Sovremennaya stomatologiya, 2010, no.1, pp. 96–102.

6. Urakova E.V., Nesterov O.V. Prakticheskaya meditsina, 2014, no. № 4, Vol. 2, pp. 142–144.

Рецензенты:

Матчин А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург;

Полякова В.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург.

УДК 614.2

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В ГОРОДЕ МОСКВЕ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНЫХ И ВОЗРАСТНЫХ РАЗЛИЧИЙ

Ленкин С.Г.

Медицинский центр «Ваша клиника», Москва;
ООО «Медицина», Москва, e-mail: vasiliy_l@mail.ru

Результаты исследования показали, что в г. Москве наиболее высокие показатели заболеваемости сифилисом, как среди мужского, так и женского населения, наблюдаются в возрастной группе от 30 до 39 лет, что совпадает с данными по Центральному округу в целом, в то время как по гонококковой инфекции – 18–29 лет. По трихомонозу у мужчин г. Москвы заболеваемость наиболее высокая в возрастной группе населения 18–29 лет, у женщин – 30–39 лет, за исключением 2012 года, когда перевес был в сторону возрастной группы 15–17 лет, в ЦФО – в возрасте 18–29 лет, как у мужчин, так и у женщин. В г. Москве и Центральном ФО в целом установлены наиболее высокие показатели заболеваемости по вирусным инфекциям (генитальный герпес и аногенитальные (венерические) бородавки), как среди мужского, так и женского населения, в возрастной группе 18–29 лет. Результаты исследования свидетельствуют о росте заболеваемости в старших возрастных группах населения.

Ключевые слова: заболеваемость, мужчины, женщины, возрастные группы, инфекции, показатели

THE INCIDENCE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN MOSCOW IN GENDER AND AGE DIFFERENCES

Lenkin S.G.

Medical center «Your clinic», Moscow;
Meditsina, Moscow, e-mail: vasiliy_l@mail.ru

The results of the study showed that in Moscow, the highest incidence of syphilis among both male and female population are observed in the age group from 30 to 39 years, which coincides with the data for the Central district as a whole, while for gonococcal infection – 18–29 years. For trichomoniasis in men of Moscow, the incidence is highest in the age group of the population 18–29 years, women 30–39 years, with the exception of 2012, when the tide had turned in the direction of the 15–17 age group, in the Central Federal district – aged 18–29 years, both in men and women. In Moscow and the Central Federal district in General, the most high incidence of viral infections (genital herpes and anogenital (venereal) warts), both the male and female population in the age group 18–29 years. The results of the study indicate an increase in the incidence in the older age groups of the population.

Keywords: incidence, men, women, age groups, infections, indicators

Начавшийся стремительный рост заболеваемости ИППП в России в конце второго тысячелетия взял курс на снижение, который продолжается по настоящее время [М.А. Иванова, 2005; М.А. Иванова, 2006, 2007; В.В. Люцко, 2009; М.А. Иванова и соавт. 2013;]. Однако ситуация по ИППП среди детей и репродуктивно активной части населения пока остается неблагополучной (В.С. Глушанко и соавт, 2009; М.А. Иванова, С.А. Виноградова и др., 2009; М.А. Иванова, О.В. Поршина, 2012). Тенденция к омоложению состава больных ранее отмечалась и зарубежными авторами [C. Panhand, S. Singh, D. Feivelson et all, 2000].

Целью исследования явилось установление гендерных и возрастных особенностей среди больных инфекциями, передаваемыми половым путем, в г. Москве.

Материал и методы исследования

Методом описательной статистики проведен анализ данных форм федерального статистического наблюдения № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» за период с 2009 по 2013 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

Для установления популяционных групп населения, наиболее подверженных инфекциям, передаваемым половым путем, проведен анализ заболеваемости с учетом гендерных и возрастных характеристик по каждой нозологической форме инфекции, включенных в число обязательной регистрации.

По данным федерального статистического наблюдения, наиболее высокие показатели заболеваемости сифилисом в Центральном федеральном округе за все три года анализируемого периода наблюдались, как среди мужского, так и женского населения, в возрастной группе от 30 до 39 лет, второе месте в обеих гендерных группах занимает возрастная группа от 18 до 29 лет.

Далее в порядке убывания, среди мужского населения высокие показатели заболеваемости прослеживаются в возрастной группе населения от 40 лет и старше, в то время как среди женского населения – от 15 до 17 лет. Наиболее низкие показатели заболеваемости среди мужского населения наблюдались в возрастной группе от 0 до 14 лет, в то время как у женщин минимальныбе значения принадлежали возрастной группе от 40 лет и старше.

В г. Москве за все анализируемые годы (2011–2013 гг.) наиболее высокие показатели заболеваемости сифилисом были как среди мужского, так и женского населения, наблюдались в возрастной группе от 30 до 39 лет, что совпадает с данными по Центральному округу в целом (рис. 1, 2).

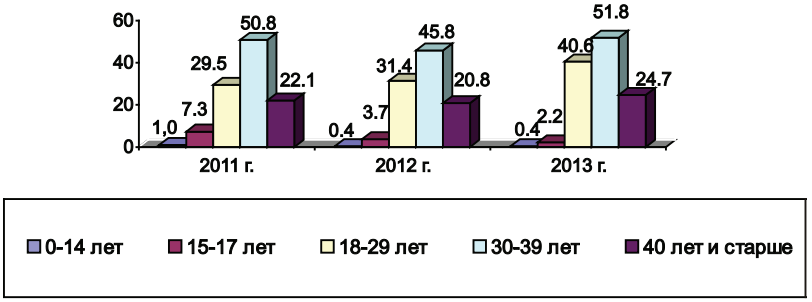


Рис. 1. Заболеваемость сифилисом среди мужского населения г. Москвы, 2011–2013 гг. (на 100 000 соответствующего населения)

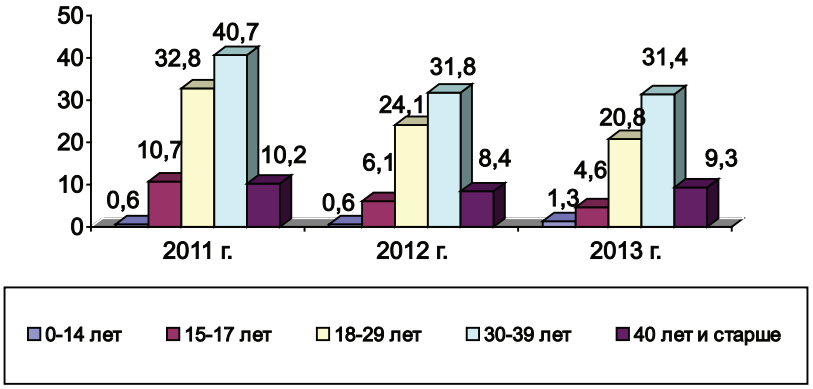


Рис. 2. Заболеваемость сифилисом женского населения г. Москвы по возрастным характеристикам, 2011–2013 гг. (на 100 000 соответствующего населения)

Наиболее низкие показатели заболеваемости, как среди мужского, так и женского населения, наблюдались в возрастной группе от 0 до 14 лет.

По заболеваемости гонококковой инфекцией в Центральном федеральном округе ранжирование возрастных групп было несколько иное, чем по сифилису. Так, за все три года анализируемого периода, как среди мужского, так и женского населения, наиболее высокие показатели заболеваемости гонококковой инфекцией наблюдались в возрастной группе от 18 до 29 лет, второе месте у мужчин занимала возрастная группа от 30 до 39 лет. Далее в порядке убывания, среди мужского населения более высокие показатели заболеваемости прослеживались в возрастной группе 15–17 лет, в то время как среди женского населения – от 40 лет и старше. Наиболее низкие показатели заболеваемости среди мужского населения наблюдались в возрастной группе от 40 лет и старше, у женщин от 0 до 14 лет. В возрастной группе мужчин от 0 до 14 лет за все годы анализируемого периода не было случаев заболеваний гонококковой инфекцией.

В г. Москве по заболеваемости гонококковой инфекцией, как среди мужского, так и женского населения, лидирующую позицию занимало население в возрастном интервале от 18 до 29 лет, второе место в обеих гендерных группах принадлежало населению в возрасте 30–39 лет, за исключением 2012 года, когда у женщин перевес был в сторону возрастной группы 15–17 лет. На третьем месте среди мужчин возрастная группа 15–17 лет, среди женского населения – в 2011 году – 15–17 лет, в остальные два года – 40 лет и старше. Наиболее низкие показатели заболеваемости среди мужского населения наблюдаются в возрастной

группе от 40 лет и старше, у женщин – от 0 до 14 лет в 2011 году, в последующие годы в данной возрастной группе женщин случаев заболеваний гонококковой инфекцией не зарегистрировано. В возрастной группе мужчин от 0 до 14 лет за все годы анализируемого периода не было случаев заболеваний гонококковой инфекцией (рис. 3, 4).

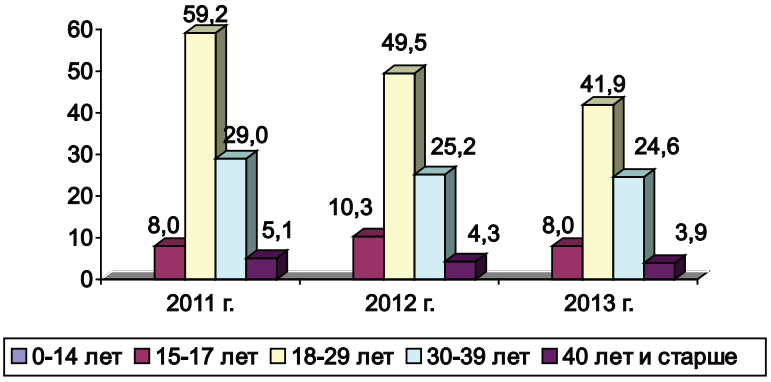


Рис. 3. Заболеваемость гонококковой инфекцией мужского населения г. Москвы с учетом возрастных различий, 2011–2013 гг. (на 100 000 соответствующего населения)

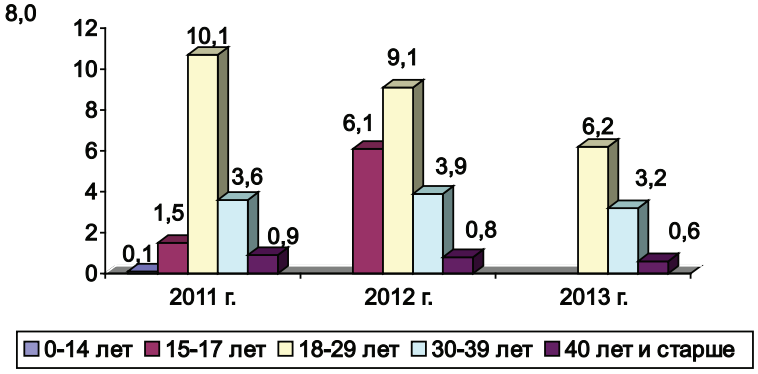


Рис 4. Заболеваемость гонококковой инфекцией женского населения г. Москвы с учетом возрастных различий, 2011–2013 гг. (на 100 000 соответствующего населения)

Заболеваемость трихомонозом в Центральном федеральном округе наиболее высокая, чем другими инфекциями, передаваемыми половым путем, зарегистрированными за отчетный период. За все три года анализируемого периода, как среди мужского так и женского населения максимальные показатели заболеваемости в возрастной группе от 18 до 29 лет. Второе место в обеих гендерных группах принадлежит населению в возрасте от 30 до 39 лет. Далее в порядке убывания, как среди мужского, так и женского населения высокие показатели заболеваемости прослеживаются в возрастной группе населения 15–17 лет. Наиболее низкие показатели заболеваемости среди мужского населения наблюдаются в возрастной группе от 40 лет и старше, в то время как у женщин минимальные значения принадлежат возрастной группе от 0 до 14 лет. В возрастной группе мужчин от 0 до 14 лет в 2012–2013 годах случаев заболеваний трихомонозом не зарегистрировано.

Среди мужского населения г. Москвы заболеваемость трихомонозом наиболее высокая в возрастной группе населения 18–29 лет, у женщин – 30–39 лет, за исключением 2012 года, когда перевес был в сторону возрастной группы 15–17 лет. Второе место у мужчин принадлежит возрастной группе от 30 до 39 лет, у женщин – 18–29 лет. Далее в порядке убывания, среди мужского населения возрастная группа от 40 лет и старше, за исключением 2013 года, когда перевес был в сторону возрастной группы 15–17 лет. У женского населения по показателям заболеваемости на третьем месте возрастная группа населения от 40 лет и старше, за исключением 2012 года, когда был перевес в сторону населения в возрасте 15–17 лет. Наиболее низкие показатели заболеваемости среди мужского населения наблюдаются в возрастной группе 15–17 лет,

в то время как у женщин минимальные значения принадлежат населению в возрасте от 0 до 14 лет в 2011 году, в последующие годы в данной возрастной группе женщин не зарегистрировано случаев заболеваемости трихомонозом. В возрастной группе мужчин от 0 до 14 лет за все три года анализируемого периода случаев заболеваний трихомонозом не зарегистрировано (табл. 1).

Заболеваемость хламидийной инфекцией в Центральном федеральном округе наиболее высокая за все три года анализируемого периода, как среди мужского так и женского населения, в возрастной группе от 18 до 29 лет. Второе место в обеих гендерных группах принадлежит населению в возрасте от 30 до 39 лет и старше. Далее в порядке убывания, как среди мужского, так и женского населения высокие показатели заболеваемости прослеживаются в возрастной группе 15–17 лет. Наиболее низкие показатели заболеваемости в обеих гендерных группах прослеживаются в возрастной группе от 0 до 14 лет (табл. 2).

В г. Москве показатели заболеваемости хламидийной инфекцией за все три года анализируемого периода были наиболее высокими, как среди мужского, так и женского населения, в возрастной группе от 18 до 29 лет. Второе место в обеих гендерных группах также принадлежит населению в возрасте от 30 до 39 лет и старше. На третьем месте, как среди мужского, так и женского населения, возрастная группа от 15 до 17 лет. Наиболее низкие показатели заболеваемости в обеих гендерных группах прослеживаются в возрастной группе от 0 до 14 лет, за исключением 2012–2013 года у мужчин и 2012 года у женщин, когда случаев заболеваний хламидийной инфекцией не зарегистрировано (табл. 2).

Заболеваемость генитальным герпесом в Центральном федеральном округе наиболее высокая, как среди мужского, так и женского населения, в возрастной группе от 18 до 29 лет, за исключением 2013 года, когда у мужчин перевес заболеваемости был в сторону возрастной группы 30–39 лет. Второе место в обеих гендерных группах принадлежит населению в возрасте от 30 до 39 лет. Третье место среди мужского населения принадлежало возрастной группе от 40 лет и старше, среди женского – 15–17 лет. Минимальные показатели заболеваемости в обеих гендерных прослеживаются в возрастной группе от 0 до 14 лет (табл. 3).

Таблица 1

Заболеваемость трихомонозом в г. Москве с учетом половозрастных характеристик населения в 2011–2013 гг. (на 100 000 соответствующего населения

Годы	0–14 лет		15–17 лет		18–29 лет		30–39 лет		40 лет и старше	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
ЦФО										
2011	–	2,8	9,8	111,9	69,9	284,5	40,9	233,1	7,9	57,5
2012	0,1	2,0	7,9	84,4	58,0	211,8	33,8	173,2	7,0	45,0
2013	–	1,7	9,1	66,6	45,1	185,4	26,4	159,4	6,1	42,3
г. Москва										
2011	–	0,4	1,5	17,5	14,6	83,1	10,0	83,2	2,4	33,3
2012	–	–	0,7	26,8	14,4	75,7	7,6	73,7	3,1	24,5
2013	–	–	2,2	12,2	10,9	59,6	6,7	62,5	1,6	18,9

Таблица 2

Заболеваемость хламидийной инфекцией в г. Москве с учетом половозрастных характеристик населения в 2011 – 2013 гг. (на 100 000 соответствующего населения

Годы	0–14 лет		15–17 лет		18–29 лет		30–39 лет		40 лет и старше	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
ЦФО										
2011	0,3	1,5	16,5	56,7	136,1	222,4	76,4	100,8	11,4	10,6
2012	0,3	1,5	15,3	58,2	131,0	174,8	63,4	78,7	11,2	7,6
2013	0,1	0,9	21,5	52,3	113,0	158,8	60,2	72,5	9,3	7,6
г. Москва										
2011	0,1	1,0	15,2	36,5	102,8	118,1	52,7	55,0	10,2	8,3
2012	–	–	8,8	27,6	98,0	103,6	43,9	45,2	7,6	5,7
2013	–	0,3	8,7	26,6	82,9	82,1	48,7	38,8	9,0	5,1

Таблица 3

Заболеваемость генитальным герпесом в г. Москве с учетом половозрастных характеристик населения в 2011 – 2013 гг. (на 100 000 соответствующего населения)

Годы	0–14 лет		15–17 лет		18–29 лет		30–39 лет		40 лет и старше	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
ЦФО										
2011	0,2	0,6	5,3	20,9	37,5	70,6	30,5	49,1	7,9	5,7
2012	–	0,4	1,8	14,5	28,5	51,7	24,3	29,9	7,3	3,9
2013	–	0,4	3,6	10,8	24,6	46,2	25,9	27,5	7,5	4,5
г. Москва										
2011	0,4	1,0	3,6	21,3	35,7	61,2	29,1	44,6	11,8	7,9
2012	0,1	0,8	2,2	19,2	31,0	56,3	27,1	34,7	10,2	5,6
2013	–	0,3	3,6	9,9	28,7	47,5	26,0	27,6	8,1	6,2

Таблица 4

Заболеваемость аногенитальными бородавками в г. Москве с учетом половозрастных характеристик населения в 2011–2013 гг. (на 100 000 соответствующего населения

Годы	0–14 лет		15–17 лет		18–29 лет		30–39 лет		40 лет и старше	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
ЦФО										
2011	0,4	1,9	14,0	78,6	78,8	136,0	35,8	52,0	5,8	7,4
2012	0,5	1,5	10,2	77,6	74,2	101,8	31,2	33,0	5,1	5,8
2013	0,3	1,4	9,5	57,5	67,1	97,3	30,0	45,2	5,2	5,0
г. Москва										
2011	–	1,2	10,2	148,4	74,8	172,0	42,3	74,9	9,6	13,1
2012	0,3	1,9	12,4	154,9	82,4	134,1	43,1	56,2	8,0	11,0
2013	0,1	0,9	6,5	82,9	74,6	130,7	39,8	75,6	7,2	9,4

В г. Москве показатели заболеваемости хламидийной инфекцией наиболее высокие за все три года анализируемого периода, как среди мужского так и женского населения, в возрастной группе от 18 до 29 лет. Второе место в обеих гендерных группах принадлежит населению в возрасте от 30 до 39 лет. Далее в порядке убывания, как среди мужского, так и женского населения высокие показатели заболеваемости прослеживаются в возрастной группе населения 40 лет и старше. Минимальные значения показателей заболеваемости в обеих гендерных группах прослеживаются в возрастной группе от 0 до 14 лет, за исключением 2013 года, когда среди мужчин данного возрастного интервала случаев заболеваний не было (табл. 3).

Заболеваемость аногенитальными (венерическими) бородавками в Центральном федеральном округе наиболее высокая за все три года анализируемого периода, как среди мужского, так и женского населения, в возрастной группе от 18 до 29 лет. Второе место у мужчин занимает возрастная группа населения от 30 до 39 лет, у женщин 15–17 лет. На третьем месте у мужчин возрастная группа 15–17 лет, в то время как у женщин – 30–39 лет. Наиболее низкие показатели заболеваемости в обеих гендерных группах прослеживаются в возрастной группе от 0 до 14 лет (табл. 4).

В г. Москве показатели заболеваемости аногенитальными (венерическими) бородавками, как среди мужского, так и женского населения, наиболее высокие в возрастной группе от 18 до 29 лет. Второе место у мужчин занимает возрастная группа населения от 30 до 39 лет, у женщин 15–17 лет. На третьем месте у мужчин возрастная группа 40 лет и старше, в то время как у женщин – 15–17 лет. Наиболее низкие показатели заболеваемости в обеих гендерных группах прослеживаются в возрастной группе от 0 до 14 лет (табл. 4).

Выводы

1. В г. Москве наиболее высокие показатели заболеваемости сифилисом, как среди мужского, так и женского населения, наблюдаются в возрастной группе от 30 до 39 лет, что совпадает с данными по Центральному округу в целом. При этом в старших возрастных группах населения ЦФО от 40 лет и старше независимо от гендерных различий относительно предыдущего года выросла заболеваемость (на 13,3% у мужчин и 11,1% у женщин). В г. Москве за последние два года заболеваемость мужчин и женщин в возрасте 40 лет и старше выросла на 18,8 и 10,7% соответственно.

2. По заболеваемости гонококковой инфекцией в Центральном федеральном округе ран-

жирование возрастных групп было несколько иное, чем по сифилису: за весь период, как среди мужского, так и женского населения, наиболее высокие показатели заболеваемости гонококковой инфекцией, как в г. Москве, так и по округу приходятся на возрастную группу от 18 до 29 лет. В динамике отмечается снижение показателей во всех возрастных группах населения.

3. Среди мужского населения г. Москвы заболеваемость трихомонозом наиболее высокая в возрастной группе населения 18–29 лет, у женщин – 30–39 лет, за исключением 2012 года, когда перевес был в сторону возрастной группы 15–17 лет, показатели заболеваемости снижаются во всех возрастных и гендерных группах населения.

4. За все годы анализируемого периода в Центральном ФО наиболее высокая заболеваемость по вирусным инфекциям (генитальный герпес и аногенитальные (венерические) бородавки), хламидийной инфекцией в г. Москве и по округу в целом, как среди мужского, так и женского населения, в возрастной группе 18–29 лет.

5. За анализируемый период выросла заболеваемость хламидийной инфекцией у мужчин ЦФО в возрасте 15–17 лет на 40,5 %, у женщин – от 30 до 39 лет на 10,9 %, от 40 лет и старше – на 18,4 %.

6. Генитальный герпес у мужчин ЦФО в возрасте 15–17 лет вырос на 100 %, от 30 до 39 лет – на 6,6 %, в то время как у женщин относительно предыдущего года вырос показатель в старшей возрастной группе (40 лет и старше) на 15,4 %. В этих же половозрастных группах населения г. Москвы показатели выросли на 63,6 и 10,7 % соответственно.

7. Аногенитальные (венерические) бородавки относительно предыдущего года выросли на 2,0 % у мужчин ЦФО в возрасте 40 лет и старше и у женщин от 30 до 39 лет на 37,0 %. В г. Москве рост заболеваемости произошел в возрастной группе женщин 30–39 лет и на 34,5 %.

Список литературы

1. Глушанко В.С., Люцко В.В., Иванова М.А. К вопросу об организации медицинской помощи больным с инфекциями, передаваемыми половым путем // Вестник последипломного медицинского образования. – 2009. – № 2. – С. 34–37.

2. Иванова М.А «Проблемы, поиски, решения в сфере ранней диагностики и профилактики социально значимых заболеваний в венерологии» // Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике инфекций, передаваемых половым путем: труды Международной научно-практической конференции. – Гродно. Республика Беларусь, 2005. – С. 34–37.

3. Иванова М.А. Эпидемиологическая ситуация с инфекциями, передаваемыми половым путем и основные направления модернизации дерматовенерологической помощи. – М.: РИО «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2006. – 174 с.

4. Иванова М.А. Ресурсное обеспечение и оптимизация медицинской помощи больным инфекциями, передаваемыми половым путем в условиях модернизации здравоохранения: автореф. дис. … д-ра. мед. наук. – М., 2007. – 42 с.

5. Иванова М.А. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в России в 2005–2006 гг. и качество предъявляемых форм государственного статистического наблюдения. – 2007 (3). – № 3. – http://vestnik.mednet.ru/content/view/36/30/lang,ru.

6. Иванова М.А., Сон И.М., Воробьев М.В. Современные тенденции по социально значимым заболеваниям в Российской Федерации. – М.: РИО «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2013. – 104 с.

7. Иванова М.А., Виноградова С.А., Вартапетова Н.В., Малыгина О.В., Залевская О.В. Анализ заболеваемости населения Российской Федерации инфекциями, передаваемыми половым путем, за период с 1997 по 2008 гг. – 2009 (11). – № 3. http://vestnik.mednet.ru/content/view/138/30/lang,ru.

8. Иванова М.А., Поршина О.В. Основные характеристики физического развития детей с врожденным сифилисом // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2012. – Т. 3 (22). – С. 39–41.

9. Люцко В.В. Система оказания медицинской помощи больным инфекциями, передаваемыми половым путем, и механизмы повышения ее эффективности: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.

10. Panchand C., Singh S., Feivelson D et all. Sexually transmitted diseases amond adolescents in developed countries // fam Plann Perspect. – 2000. – № 32 (1). – С. 24–32.

References

1. Glushanko V.S., Ljucko V.V., Ivanova M.A. K voprosu ob organizacii medicinskoj pomoshhi bol'nym s infekcijami, peredavaemymi polovym putem. Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovanija. 2009. no. 2. pp. 34–37.

2. Ivanova M.A «Problemy, poiski, reshenija v sfere rannej diagnostiki i profilaktiki social'no znachimyh zabolevanij v venerologii». // Trudy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Sovremennye podhody k diagnostike, lecheniju i profilaktike infekcij, peredavaemyh polovym putem». Grodno. Respublika Belarus. 2005.g. pp. 34–37.

3. Ivanova M.A. Jepidemiologicheskaja situacija s infekcijami, peredavaemymi polovym putem i osnovnye napravlenija modernizacii dermatovenerologicheskoj pomoshhi. M.: RIO «CNIIOIZ» MZ RF 2006. 174 p.

4. Ivanova M.A. Resursnoe obespechenie i optimizacija medicinskoj pomoshhi bol'nym infekcijami, peredavaemymi polovym putem v uslovijah modernizacii zdravoohranenija: Avtoref. dis. … d-ra. med. nauk. M., 2007. 42 p.

5. Ivanova M.A. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, v Rossii v 2005 2006 gg. i kachestvo pred#javljaemyh form gosudarstvennogo statisticheskogo nabljudenija. no. 3. 2007 (3). http://vestnik.mednet.ru/content/view/36/30/lang,ru.

6. Ivanova M.A., Son I.M., Vorob'ev M.V. Sovremennye tendencii po social'no znachimym zabolevanijam v Rossijskoj Federacii. M.: RIO «CNIIOIZ» MZ RF 2013. 104 p.

7. Ivanova M.A., Vinogradova S.A., Vartapetova N.V., Malygina O.V., Zalevskaja O.V. Analiz zabolevaemosti naselenija Rossijskoj Federacii infekcijami, peredavaemymi polovym putem, za period s 1997 po 2008. no. 3. 2009 (11). http://vestnik.mednet.ru/content/view/138/30/lang,ru.

8. Ivanova M.A., Porshina O.V. Osnovnye harakteristiki fizicheskogo razvitija detej s vrozhdennym sifilisom. Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. Tom: no. 3 (22) God: 2012 pp. 39–41.

9. Liutsko V.V. Sistema okazanija medicinskoj pomoshhi bol'nym infekcijami, peredavaemymi polovym putem, i mehanizmy povyshenija ee jeffektivnosti: Avtoref. diss. … kand. med. nauk. M., 2009 24 p.

10. Panchand C., Singh S., Feivelson D et all. Sexually transmitted diseases amond adolescents in developed countries // fam Plann Perspect. 2000. no. 32 (1). pp. 24–32.

Рецензенты:

Иванова М.А., д.м.н., профессор, заведующая отделением ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, г. Москва;

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор, профессор-консультант медицинского центра «Ваша клиника», г. Москва.

УДК 6156-077-139

ОЦЕНКА ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В СТОМАТОЛОГИИ

Мамедова Н.М.

Стоматологическая клиника Азербайджанского медицинского университета, Баку, e-mail: khalafli@mail.ru

Приведенные данные указали на частоту этиологической расшифровки инфекцион-ных осложнений, которая составила 94,5% (277 штамм возбудителей, 293 случаев инфекционных осложнений). В части случаев инфекционное осложнение вызывалось ассоциацией микроорганизмов. Наиболее часто определялись ассоциации грамотрицательных бактерий, стафилококков, *Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus* (такие инфекции протекали наиболее тяжело). Этиологическая структура гнойно-септических инфекций челюстно-лицевой области представлена широким спектром бактерий и грибов. В структуре выделенных возбудителей преобладал *Peptostreptococcus* spp. – 78 штаммов (28,2%), *Fuzobacterium nucleatum* 37 штамма (13,4%), *Bacteroides melaninogenicus* 31 штамм (11,2%), *Bacteroides gingivalis* 23 штамма (8,3%), *Staphylococcus aureus* 21 штамма (7,6%), *Bacteroides oralis* – 18 штаммов (6,5%), *Streptococcus oralis* – 16 штаммов (6,0%), *Borrelia vinsenti* – 15 штаммов (5,8%), *Aerobacter aerogenes* 14 штаммов (4,6%), *Candida albicans* 12 штаммов (4,0%), на прочие возбудители других родов (1 штамм) приходится в общей сложности 4,2%.

Ключевые слова: гнойно-септические осложнения, этиологическая структура, стоматология

EVALUATION ETIOLOGICAL STRUCTURE OF INFECTIOUS COMPLICATIONS PURULENT SEPTIC IN DENTISTRY

Mamedova N.M.

Dental clinic of Azerbaijan Medical University, Baku, e-mail: khalafli@mail.ru

These data indicated the frequency of infectious etiological decoding-tion of complications, which amounted to 94,5% (277 strains of pathogens, 293 cases of infectious complications). In some cases of infectious complication conjures microorganisms. The most frequently identified associations letters-negative bacteria, staphylococci, Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus (such infections are the most difficult). The etiological structure of septic infections maxillofacial region is represented by a broad spectrum of bacteria and fungi. In the structure of abjection prevailed Peptostreptococcus spp. – 78 strains (28,2%), Fuzobacterium nucleatum strain 37 (13,4%), Bacteroides melaninogenicus shtamma 31 (11,2%), Bacteroides gingivalis strain 23 (8,3%), Staphylococcus aureus 21 shtamma (7,6%), Bacteroides oralis – strain 18 (6,5%), Streptococcus oralis – 16 strains (6,0%), Borrelia vinsenti – 15 strains (5,8%), Aerobacter aerogenes strains 14 (4,6%), Candida albicans strain 12 (4,0%), other pathogens other genera (13 strains) accounted for a total of 4,2%.

Keywords: pyo-septic complications, etiological structure, dentistry

Актуальность проблемы, связанной с профилактикой гнойно-септических инфекций (ГСИ), таких как гнойные осложнения травмы челюстно-лицевой области, объясняется увеличением количества больных с переломами костей лицевого скелета, в последние годы, особенно у лиц молодого и зрелого возраста [1, 2]. Основными причинами челюстно-лицевого травматизма являются дорожно-транспортные происшествия, бытовая и спортивная травмы, в меньшей степени – производственные травмы. Многие авторы отмечают, что в возникновении ГСИ челюстно-лицевой области главную роль играет резидентная микрофлора полости рта, то есть имеет место эндогенное инфицирование [3, 4, 5]. Однако не исключается возможность перекрестного инфицирования микроорганизмами от других пациентов и персонала, а также формирования и участия в эпидемическом процессе госпитальных штаммов микроорганизмов [6, 7, 8]. В связи с этим большое значение приобретает выяснение этиологии ГСИ челюстно-лицевой области. В настоящее время все больший удельный вес в этиологии гнойной инфекции челюстно-лицевой области приобретает условно-патогенная микрофлора полости рта, носа и глотки. Эта группа возбудителей стала высокопатогенной в условиях применения антибиотиков, к которым она проявляет выраженную природную и приобретенную устойчивость. Целью микробиологического мониторинга является своевременная микробиологическая диагностика инфекционных осложнений в интересах постановки этиологического диагноза, выдачи лечебных рекомендаций, а также определения антибиотикорезистентности микроорганизмов. Борьба с инфекционными осложнениями невозможна без введения системы мониторинга, своевременного выявления, назначения адекватного лечения.

Целью исследования являлось изучение этиологической структуры гнойно- септических инфекционных осложнений в стоматологии.

Материалы и методы исследования

В соответствии с задачами исследования было выделено 542 культуры микроорганизмов, из них 498 – от больных с гнойными осложнениями челюстно-лицевой области, 32 – от персонала соответствующих учреждений, где лечились данные больные, 12 – с объектов внешней среды соответствующих учреждений. Доставка материала в лабораторию осуществлялась не позднее 2 часов после забора. Видовую идентификацию микроорганизмов проводили по общепринятым методам.

Выделенные культуры на скошенном мясо-пептонном агаре (стрептококки на сахарном агаре) доставлялись в лабораторию кафедры эпидемиологии Азербайджанского медицинского университета. Полученные культуры расчищали путем 2-кратного пассирования на искусственных питательных средах с использованием жидкой и плотной среды, после чего определяли спектр чувствительности к антибиотикам методом дисков.

Для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам применяли диско-диффузионный метод, используя Методические рекомендации (2004) и рекомендации Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США, 2000) и диски с антибиотиками производства компании Becton Dickinson (США) и среду Мюллера-Хинтона того же производства. Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы электронных таблиц Microsoft Excel, которые были сформированы в соответствии с запросами проводимого исследования.

Результаты исследования и их обсуждение

За период исследования было выделено 542 культуры микроорганизмов, из них 498 (91,8 ± 1,2 %) – от пациентов, 32 (5,9 ± 1,6 %) – от персонала, 12 (2,3 %) – с объектов внешней среды (рис. 1).

Одинаковые культуры группировали в штаммы. Культуру считали принадлежащей к одному штамму на основании следующих критериев:

– идентичность по видовой принадлежности;

– совпадение биохимических, морфологических и культуральных свойств;

– совпадение антибиотикограммы;

– выделение от одного больного или от разных больных в пределах одного эпидемического очага, установленного на основании эпидемиологического расследования.

На основании данной методики из 542 культур было идентифицировано 318 культур, из которых 257 составили культуры, выделенные только от одного пациента в процессе динамического наблюдения, 37 – культуры, выделенные от разных пациентов, но связанные эпидемиологически (в очагах), 24 – культуры, формировавшие вспышки и повторно выделявшиеся от одних и тех же пациентов. Среди культур, выделенных повторно от одного пациента, средняя кратность выделения составила 2,5, среди культур, выделенных повторно только в очагах, – 4,9, среди культур, формировавших вспышки и повторно выделявшихся от пациентов, – 12,2. При этом 1 культура метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, склонная к формированию как резидентного носительства, так и вспышечной заболеваемости, была выявлена у 3 пациентов и 1 медицинского работника, причем от одного из пациентов на протяжении периода наблюдения в 12 недель (3 месяца) было получено 4 культуры (изолята).

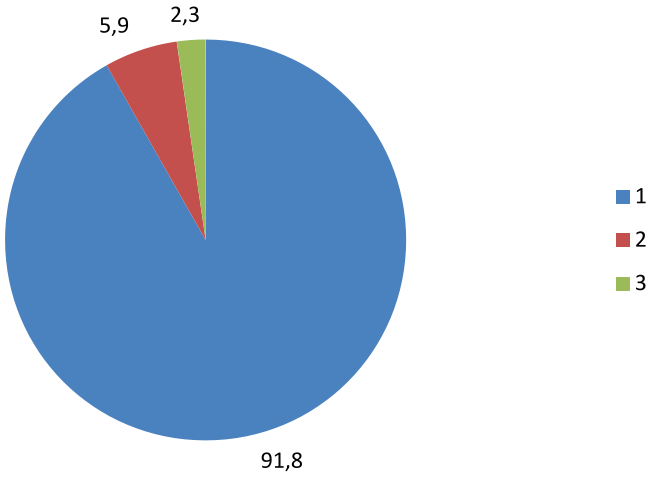


Рис. 1. Источники выделения культур микроорганизмов: 1 – больные; 2 – персонал; 3 – внешняя среда

После исключения повторов было идентифицировано 542 штамма, из которых 12 были выделены из внешней среды, 32 – от персонала, 498 – от пациентов (таблица).

Источники выделения культур микроорганизмов

Источники выделения культур	Число выделенных культур	Число выделенных штаммов	Из них при клинических состояниях (заболеваниях)	Из них при бессимптомных состояниях (от носителей)
От пациентов	498	293	277	16
От персонала	32	21	16	5
Из окружающей среды	12	4	–	–
Итого	542	318	293	21

Относительно небольшое число культур, полученных от носителей, объясняется ориентацией микробиологических обследований в стационаре на клиническую, а не эпидемиологическую диагностику, первоочередным вниманием и приоритетным обслуживанием больных. В то же время существование бессимптомных бактериовыделителей среди больных и персонала свидетельствует о наличии внутрибольничного эпидемического процесса. Среди персонала бессимптомное бактериовыделение представляло в абсолютном большинстве случаев носительство золотистого стафилококка. Для последующего анализа было отобрано 277 штаммов, выделенных от пациентов с клиническими формами инфекционных осложнений.

Частота этиологической расшифровки инфекционных осложнений составила 94,5 % (277 штаммов возбудителей, 293 случаев инфекционных осложнений). В части случаев инфекционное осложнение вызывалось ассоциацией микроорганизмов. Наиболее часто определялись ассоциации грамотрицательных бактерий, стафилококков, *Bacteroides, Fusobacterium*, Peptostreptococcus (такие инфекции протекали наиболее тяжело). Этиологическая структура ГСИ челюстно-лицевой области представлена широким спектром бактерий и грибов. Выявляется все большее число возбудителей ГСИ, представленных микроорганизмами-оппортунистами: условно-патогенными бактериями и грибами, вызывающими инфекционный процесс на фоне иммунодефицитного состояния макроорганизма. Этиологическая структура выделенных микроорганизмов представлена на рис. 2.

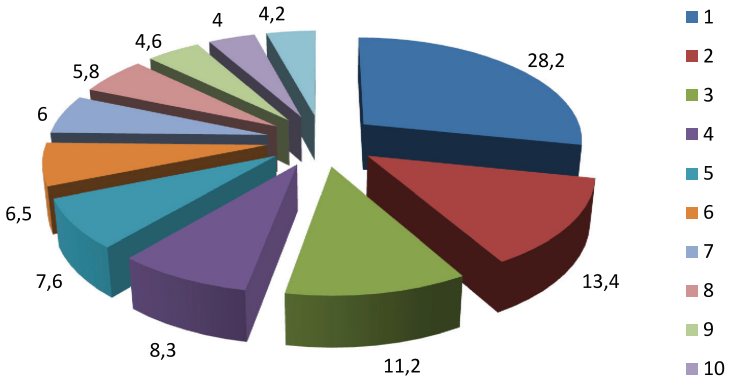


Рис. 2. Этиологическая структура инфекционных осложнений в стоматологии:
1 – Peptostreptococcus spp.; 2 – Fuzobacterium nucleatum; 3 – Bacteroides melaninogenicus;
4 – Bacteroides gingivalis; 5 – Staphylococcus aureus; 6 – Bacteroides oralis;
7 – Streptococcus oralis; 8 – Borrelia vinsenti; 9 – Aerobacter aerogenes;
10 – Candida albicans штамма; 11 – прочие возбудители других родов

В структуре выделенных возбудителей преобладал *Peptostreptococcus* spp. – 78 штаммов (28,2 %), *Fuzobacterium nucleatum* 37 штаммов (13,4 %), *Bacteroides melaninogenicus* 31 штамм (11,2 %), *Bacteroides gingivalis* 23 штамма (8,3 %), *Staphylococcus aureus* 21 штамм (7,6 %), *Bacteroides oralis* – 18 штаммов (6,5 %), *Streptococcus oralis* – 16 штаммов (6,0 %), *Borrelia vinsenti* – 15 штаммов (5,8 %),

Aerobacter aerogenes 14 штаммов (4,6%), *Candida albicans* 12 штаммов (4,0%), на прочие возбудители других родов (13 штаммов) приходится в общей сложности 4,2%. Всего было выделено 277 штаммов.

Заключение

ГСИ до сих пор является основной причиной неблагополучного состояния стоматологического здоровья населения. Широкая распространенность ГСИ обусловлена как низкой приверженностью, так и из года в год снижающейся эффективностью их лечения, что вызвано развитием резистентности возбудителей к широкому кругу антибактериальных средств. Ко всему и этиологическая структура возбудителей ГСИ претерпевает перестройку, что осложняет дифференциальную их диагностику и выбор оптимальной тактики лечения. Анализ этиологической структуры различных клинических форм гнойных инфекционных осложнений челюстно-лицевой области в целом подтверждает данные, приводимые в изучаемых литературных источниках [5, 6, 7, 8]. Полученные результаты наряду с ускоренными методами микробиологических исследований использовались в ранней терапии инфекционных осложнений. Микробный пейзаж с объектов окружающей среды и бессимптомных носителей в целом повторяет структуру микроорганизмов, выделенных от больных с гнойными осложнениями челюстно-лицевой области.

Резидентную микрофлору инфекционных гнойных осложнений челюстно-лицевой области представляют различные микроорганизмы, доминирующими среди которых можно назвать *Peptostreptococcus* spp. При ГСИ челюстно-лицевой области также часто высевались в большом количестве *Fusobacterium*, *Bacteroides*. Среди аэробных представителей можно перечислить *Streptococcus*, *Staphylococcus*, грибы рода *Candida*.

Список литературы

1. Губин М.А., Харитонов Ю.М., Лазутиков О.В. Клинико-лабораторная характеристика форм гнойной инфекции у стоматологических больных // Стоматология. – 2008. – № 1. – С. 28–33.

2. Кармиев Х.К.Клиническая ценность определения сорбционной способности эритроцитов, уровня молекул средней массы и циркулирующих иммунных комплексов при оценке эндотоксемии убольных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области // Стоматология. – 2010. – № 2. – С. 20–24.

3. Чумаков А.А., Миринова Л.Г., Зотова Л.А.Роль ассоциативной условно-патогенной флоры в развитии одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Стоматология. – 2007. – № 6. – С. 30–32.

4. Flynn T.R., Paster B.J., Stokes L.N., Susarla S.M., Shanti R.M. Molecular methods for diagnosis of odontogenic infections // J Oral Maxillofac Surg. – 2012, Aug. – № 70(8). – P. 1854–9.

5. Chunduri N.S., Madasu K., Goteki V.R., Karpe T., Reddy H. Evaluation of bacterial spectrum of orofacial infections and their antibiotic susceptibility // Ann Maxillofac Surg. – 2012, Jan. – № 2(1). – P. 46–50.

6. Gay S., Bs M., Goel S., Singh M.P., Astekar M. Facial pain followed by unilateral facial nerve palsy: a case report with literature review // J Clin Diagn Res. – 2014. Aug. – № 8(8). – ZD34-5.

7. Gupta S.K., Saxena P. Cutaneous manifestation of odontogenic infection misdiagnosed as having dermatologic etiology: a report of two cases // Quintessence Int. – 2011, Jun. – № 42 (6). – P. 455–8.

8. Walia I.S., Borle R.M., Mehendiratta D., Yadav A.O. Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck spaceinfections of odontogenic origin // J Maxillofac Oral Surg. – 2014, Mar. – № 13(1). – P. 16–21.

References

1. Gubin M.A., Haritonov Ju.M., Lazutikov O.V. Klinikolaboratornaja harakteristika form gnojnoj infekcii u stomatologicheskih bolnyh // Stomatologija, no. 1, 2008, pp. 28–33.

2. Karmiev H.K.Klinicheskaja cennost opredelenija sorbcionnoj sposobnosti jeritrocitov, urovnja molekul srednej massy i cirkulirujushhih immunnyh kompleksov pri ocenke jendotoksemii ubolnyh s abscessami i flegmonami cheljustno-licevoj oblasti // Stomatologija, no. 2, 2010, pp. 20–24.

3. Chumakov A.A., Mirinova L.G., Zotova L.A.Rol associativnoj uslovno-patogennoj flory v razvitii odontogennyh vospalitelnyh zabolevanij cheljustno-licevoj oblasti // Stomatologija no. 6, 2007, pp. 30–32.

4. Flynn T.R., Paster B.J., Stokes L.N., Susarla S.M., Shanti R.M. Molecular methods for diagnosis of odontogenic infections // J Oral Maxillofac Surg., 2012, Aug; 70(8): 1854–9.

5. Chunduri N.S., Madasu K., Goteki V.R., Karpe T., Reddy H. Evaluation of bacterial spectrum of orofacial infections and their antibiotic susceptibility // Ann Maxillofac Surg., 2012, Jan; 2(1): 46–50.

6. Gay S., Bs M., Goel S., Singh M.P., Astekar M. Facial pain followed by unilateral facial nerve palsy: a case report with literature review // J Clin Diagn Res., 2014. Aug; 8(8): ZD34–5.

7. Gupta S.K., Saxena P. Cutaneous manifestation of odontogenic infection misdiagnosed as having dermatologic etiology: a report of two cases // Quintessence Int., 2011, Jun; 42 (6): 455–8.

8. Walia I.S., Borle R.M., Mehendiratta D., Yadav A.O. Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck spaceinfections of odontogenic origin // J Maxillofac Oral Surg., 2014, Mar; 13(1): 16–21.

Рецензенты:

Сафаров А.М., д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии Азербайджанского медицинского университета, г. Баку;

Пашаев А.Ч., д.м.н., заведующий кафедрой терапевтической стоматологии Азербайджанского медицинского университета, г. Баку.

УДК 6181-094-176

ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ГЕЛЬМИНТНО-ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЙ

Манафова Н.К.

Центральный таможенный госпиталь, Баку, e-mail: khalafli@mail.ru

Средний уровень содержания гемоглобина в крови у инвазированных беременных был ниже, чем у неинвазированных беременных, и колебался в районе нижней границы нормы (110 г/л). Отклонения в содержании эритроцитов менее $3,5 \cdot 10^{12}$/л статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, встречались только у беременных с лямблиозом. В совокупности результаты оценки частоты анемии показали, что снижение показателей красной крови ниже нормы встречается с определенной частотой среди всех беременных женщин в течение всей беременности, однако в среднем степень выраженности отклонений у современных женщин незначительна. У инвазированных беременных, снижение рассматриваемых показателей встречается чаще, чем у неинвазированных женщин только в самом начале беременности, а затем различия между ними нивелируются. Можно утверждать, что гельминтно-протозойные инфекции оказывают умеренное негативное влияние на показатели красной крови и на содержание и экскрецию белка в период беременности.

Ключевые слова: беременность, гельминты, лямблии, протозойные инвазии

LABORATORY COURSE PREGNANCY AGAINST HELMINTHS DISTRIBUTED-PROTOZOAL INFESTATIONS

Manafova N.K.

Central Customs Hospital, Baku, e-mail: khalafli@mail.ru

The average level of the maintenance of haemoglobin in blood at invasions pregnant women was more low, than at non invasions pregnant women, and fluctuated around the bottom border of rate (110 g/l). Deviations in the maintenance эритроцитов less than $3,5 \cdot 10^{12}$/l statistically significantly more often, than in control group met only at pregnant women with lambliosis. In aggregate results of an estimation of frequency of an anaemia have shown, that decrease in indicators of red blood below norm meet certain frequency among all pregnant women during all pregnancy, however on the average degree of expressiveness of deviations at modern women is insignificant. At invasions pregnant women, decrease in considered indicators meets more often, than at non invasions women only at the very beginning of pregnancy, and then distinctions between them are levelled. It is possible to assert that helminthes-protozoan infections make moderate negative impact on indicators of red blood and on the maintenance and allocation the squirrel in pregnancy.

Keywords: pregnancy, helminthes, giardia, protozoan infestations

Ведение нормального течения беременности и достижение ее благополучного исхода актуально в настоящее время и является одной из проблем для многих стран мира. В связи с этим выявление факторов, отягощающих течение беременности, и их своевременное устранение признано экспертами ВОЗ одной из приоритетных задач здравоохранения [1]. Кишечные паразитозы являются одними из таких факторов, социально-экономическая значимость, патогенное воздействие на организм человека и широта распространения которых общеизвестны. Наиболее общим патологическим воздействием практически всех возбудителей паразитарных болезней, в первую очередь гельминтов, является иммуносупрессия и аллергизация [1, 2].

Как в данных прошлых лет, так и в современных данных наблюдается значительный разброс показателей частоты инвазий при обследовании в сходных группах и регионах. На результаты оценки частоты паразитозов влияют также объем выборки, качество здоровья обследуемого населения и региональные санитарно-экологические условия проживания. Наличие лямблиоза у матери может быть значимым фактором для здоровья ребенка. Так, было показано, что у детей, рожденных женщинами, страдающими лямблиозом, в 1,6 раз чаще встречается перинатальная патология [3, 4, 5].

В акушерской практике распространенность дефицита железа у беременных женщин принято считать высокой. 30% инвазированных женщин имеют анемию уже в начале беременности, которая прогрессирует во втором и третьем триместрах. По данным Mahmoud M.S. et al. [6], у 37% беременных с нематодами наблюдается железодефицитная анемия. Лямблиоз у беременных сопровождается приступами метеоризма, болью в эпигастрии и неустойчивым стулом. Кроме того, у беременных с лямблиозом

наблюдаются признаки интоксикации, похожие на токсикоз, астено-вегетативные реакции с преобладанием угнетенного состояния психики, синдром раздраженного кишечника и гиповитаминоз. Лямблии не только сами воздействуют на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, но также изменяют микробиоценоз, что приводит к развитию бактериальной инвазированности двенадцатиперстной кишки и к формированию очага хронической бактериальной инфекции. Согласно литературным данным, при гельминтно-протозойных инфекциях наблюдается протеинурия и гипопротеинемия [7]. Гельминтная и протозойная инвазии влияют на свертывающую систему крови путем изменения ферментативной функции печени. Эти изменения нарушают связывание белка в крови, что приводит к снижению его содержания и экскреции его с мочой. Изменения в свертывающей системе крови приводят к нарушению реологических свойств крови, что в свою очередь приводит к нарушению кровоснабжения почек, ухудшению фильтрационной способности почек и появлению белка в моче [5, 6]. Усугублению этих процессов также способствуют токсины, выделяемые паразитами в организме хозяина [7].

Цель исследования: выявить особенности лабораторных показателей у беременных с гельминтно-протозойными инвазиями.

Материалы и методы исследования

В нашей работе для осуществления цели исследования на основании разработанных клинико-лабораторных критериев за период с 2010 по 2014 год было обследовано 135 беременных женщин в возрасте от 18 до 38 лет (средний возраст 27,98 ± 5,3) с гельминтно-протозойной инвазией, в сроке 16–40 недель беременности. Все они прошли паразитологическое обследование с целью выявления гельминтно-протозойной инвазии (лямблиоза, аскаридоза, энтеробиоза, токсокароза). Эти женщины составили основную группу, они были беременны на момент начала проведения исследования. В контрольную группу вошли 50 женщины, которые были беременными и не инвазированными на период исследования. Для выявления особенностей влияния гельминтно-протозойных инфекций на течение текущей беременности при обследовании беременных женщин были использованы классические клинико-лабораторные и акушерские методы, а также методы, направленные на определение аллергологического статуса и выявление паразитозов. При наблюдении беременных проводились осмотр кожных покровов (бледность, наличие или отсутствие высыпаний), измерение окружности живота, размеров таза, высоты стояния дна матки, определялось наличие или отсутствие отеков, оценивалась прибавка веса женщин. Все женщины прошли общее клиническое обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на ВИЧ и RW, влагалищные мазки на гонорею и флору, общий анализ мочи. Результаты исследований обработали при помощи биометрических методов.

Результаты исследований и их обсуждение

Проведенными исследованиями установлено, что средний уровень содержания гемоглобина в крови у беременных основной группы был ниже, чем у беременных контрольной группы, и колебался в районе нижней границы нормы (110 г/л). Оценивалась частота встречаемости меньших, чем нижняя граница нормы, значений содержания гемоглобина и эритроцитов (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления отклонений в показателях красной крови у беременных женщин по триместрам

Обследуемый контингент	Значение гемоглобина (менее 110г/л)					
	I триместр		II триместр		III триместр	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основная группа (n = 135)	41	30,4 ± 3,9	49	36,3 ± 4,1	21	15,6 ± 3,2
Контрольная группа (n = 50)	6	12,0 ± 4,6	12	24,0 ± 6,0	8	16,0 ± 5,2
Эритроциты (< $3{,}5 \cdot 10^{12}$/л)						
Основная группа (n = 135)	56	41,5 ± 4,2	43	31,8 ± 4,0	14	10,4 ± 2,6
Контрольная группа (n = 50)	8	16,0 ± 3,2	10	20,0 ± 5,6	6	12,0 ± 4,6
Эозинофилы (до 400 кл/мкл)						
Основная группа (n = 135)	91	67,4 ± 4,0	98	72,5 ± 3,8	120	88,9 ± 2,7
Контрольная группа (n = 50)	22	44,0 ± 7,0	24	48,0 ± 7,1	27	54,0 ± 7,0

Таблица 2

Средний уровень сывороточного железа в крови у женщин в I и во II триместрах беременности

Показатель	Основная группа (*n* = 135)		Контрольная группа (n = 50)	
Железо, мкмоль/л	Абс.	%	Абс.	%
I триместр	28	20,7 ± 3,5	8	16,0 ± 3,2
II триместр	31	22,9 ± 3,6	10	20,0 ± 5,6

За нижние границы нормы принимались следующие показатели: гемоглобин менее 110 г/л, эритроциты менее $3{,}5 \cdot 10^{12}$/л. За нижнюю границу нормы цветового показателя (ЦП) принималось значение менее 0,85 единиц. Сниженное значение уровня ЦП в течение всей беременности встречалось в группах примерно с одинаковой частотой. Для проверки полученных выводов о менее выраженной частоте анемизации у современных беременных в сыворотке женщин был определен уровень содержания железа и рассчитаны средние значения в каждой группе (табл. 2).

В норме показатели содержания железа колеблются от 12,5 до 26,0 мкмоль/л. Во всех изучаемых группах средние значения были в пределах нормальных границ, что указывает в целом на не столь частое выявление выраженной гипохромии у современных беременных женщин. В совокупности результаты оценки частоты анемии показали, что снижение показателей красной крови ниже нормы встречаются с определенной частотой среди всех беременных женщин в течение всей беременности, однако в среднем степень выраженности отклонений у современных женщин незначительна. У беременных основной группы, снижение рассматриваемых показателей встречается чаще, чем у женщин контрольной группы, только в самом начале беременности, а затем различия между ними нивелируются.

В данной работе у обследуемых беременных в каждом триместре проводился биохимический анализ крови с акцентом на содержание белка и его фракций. Были рассчитаны средние значения содержания белка в крови и средний альбумин-глобулиновый коэффициент. Сравнение показало, что в первой половине беременности в группе инвазированных женщин гипопротеинемия встречалась чаще, чем в контрольной группе, при этом альбумин-глобулиновый коэффициент у этих женщин был самым маленьким (1,29 ± 0,03) и статистически значимо отличался от коэффициента в контрольной группе (1,50 ± 0,09). В третьем триместре средние значения отличались в меньшей степени, однако тенденция сохранялась прежней.

При сравнении среднего показателя содержания белка в течение всей беременности мы получили тенденцию: у инвазированных этот показатель был ниже (65,84 ± 0,17 г/л), чем в группе неинвазированных (68,93 ± 0,95 г/л; $p < 0{,}05$), хотя все показатели колебались в районе нижней границы нормы. Изменение толерантности к глюкозе, увеличение содержания инсулина в плазме, повышение уровня свободных жирных кислот приводят у беременных женщин к накоплению запасов жира и увеличению спонтанного липолиза. Усиленная утилизация жирных кислот в печени и гиперинсулинемия вызывают увеличение синтеза триглицеридов, холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) (табл. 3).

Таблица 3

Частота повышенного содержания биохимических показателей крови в исследуемых группах женщин

Показатель	Основная группа (*n* = 135)		Контрольная группа (*n* = 50)	
	Абс.	%	Абс.	%
Холестерин (> 6,5 ммоль/л)	18	13,3 ± 2,8	4	8,0 ± 3,8
Креатинин > 115 мкмоль/л	8	5,9 ± 2,0	6	12,0 ± 3,3
Триглицериды (> 1,7 ммоль/л)	31	22,9 ± 3,6	7	14,0 ± 4,9
ЛПОНП > 1,68 ммоль/л	15	11,1 ± 2,6	6	12,0 ± 3,3
ЛПНП > 3,88 ммоль/л	23	17,0 ± 3,2	3	6,0 ± 3,3

При паразитарных заболеваниях происходит нарушение пигментного обмена с лабораторными признаками цитолиза, что проявляется повышением уровня трансаминаз в крови. Уровень трансаминаз в нашем исследовании во всех группах был в пределах нормы.

Заключение

Приведенные данные показали, что в течение беременности в основной группе женщины с содержанием гемоглобина менее 110 г/л встречались чаще ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, причем максимально часто пониженный уровень гемоглобина отмечался у женщин со смешанным инвазированием (37,5 ± 3,7%). Отклонения в содержании эритроцитов менее $3,5 \cdot 10^{12}$/л статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, встречались у беременных основной группы ($p < 0,05$). В основной группе эозинофилы определялись в процентах в формуле крови, при этом в контрольной группе не было значимых различий по этому показателю. При пересчете процента эозинофилов в абсолютное количество клеток в 1 мкл уровень содержания эозинофилов в крови был в пределах нормы (до 400 кл/мкл) у всех беременных женщин. Однако во все триместры у беременных основной группы он был выше, чем у женщин контрольной группы, а в I триместре различие было значимым (225,2 ± 94,5; 113,0 ± 48,7 кл/мкл; $p < 0,05$). Сравнение частоты выявления эозинофилов в периферической крови беременных, независимо от срока беременности, и небеременных женщин показало, что у женщин основной группы эозинофилы выявлялись чаще, чем у женщин контрольной группы. У беременных женщин, инфицированных лямблиями и/или нематодами (88,9 ± 2,7%), эозинофилы в периферической крови обнаруживались статистически чаще, чем у неинвазированных женщин (54,0 ± 7,0%; $p < 0,001$).

При лямблиозе и осложненных формах аскаридоза нарушаются функции желчевыделительной системы, что сопровождается нарушениями липидного обмена. У пациентов с гельминтно-протозойными инфекциями наблюдается изменение соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности с преобладанием последних, а также может повышаться уровень холестерина, креатинина и фосфатаз. Тенденция к преобладанию частоты повышенного содержания холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности отмечалась у инвазированных беременных.

С целью оценки функции почек учитывалось выведение белка с мочой, однако не во всех случаях проводился учет суточной экскреции белка. Поэтому мы сочли возможным провести не столько количественную, сколько качественную оценку, сравнив частоту выявления и уровень белка в моче в изучаемых группах беременных женщин. Наличие экскреции белка с мочой в основной группе встречалось чаще, чем в контрольной группе: во втором триместре – в 1,8 раз (14,6 ± 3,0% и 7,7 ± 3,7%; $p < 0,01$), в третьем триместре – в 1,4 раза (25,6 ± 3,7% и 17,7 ± 5,4%; $p < 0,01$). Однако существенных различий по уровню содержания белка в моче между группами выявлено не было, то есть выраженность протеинурии была сходной во всех сравниваемых группах и соответствовала преимущественно нетяжелым формам гипертензивных состояний.

Таким образом, можно говорить о том, что гельминтно-протозойные инфекции оказывают умеренное негативное влияние на показатели красной крови и на содержание и экскрецию белка в период беременности.

Список литературы

1. Гасанова Т.А. Значение трихомониаза и лямблиоза в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – № 1. – С. 22–25.

2. Давыдова Ю.В. Беременность и гельминтозы // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 5. – С. 24–29.

3. Дрынов Г.И. Эффективность и безопасность лечения аллергических заболеваний у беременных // Мед. помощь. – 2001. – № 3. – С. 30–33.

4. Arruda L.K., Santos A.B. Immunologic responses to common antigens in helminthic infections and allergic disease // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2005. – Vol. 5 (5). – P. 399–402.

5. Bell R.G. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum // Immunol. Cell Biol. . – 2009, Aug. – Vol. 74 (4). – P. 337–345.

6. Mahmoud M.S., Salem A.A., Rifaat M.M. Human giardiasis as an etiology of skin allergy: the role of adhesion molecules and interleukin-6 // J Egypt Soc Parasitol. – 2008, Dec. – Vol. 34 (3). – P. 723–737.

7. Vose L. Pinworm in pregnancy // J. Midwifery Womens Health. – 2012. – Vol. 57, № 2. – P. 184–187.

References

1. Gasanova T.A. Znachenie trihomoniaza i ljamblioza v razvitii vospalitelnyh zabolevanij organov malogo taza // Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni, 2005, no. 1, pp. 22–25.

2. Davydova Ju.V. Beremennost i gelmintozy // Medicinskie aspekty zdorovja zhenshhiny, 2009, no. 5, pp. 24–29.

3. Drynov G.I. Jeffektivnost i bezopasnost lechenija allergicheskih zabolevanij u beremennyh // Med.pomoshh, 2001, no. 3, pp. 30–33.

4. Arruda L.K., Santos A.B. Immunologic responses to common antigens in helminthic infections and allergic disease // Curr Opin Allergy Clin Immunol., 2005, Vol. 5 (5), pp. 399–402.

5. Bell R.G. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum // Immunol. Cell Biol., 2009, Aug., Vol. 74 (4), pp. 337–345.

6. Mahmoud M.S., Salem A.A., Rifaat M.M. Human giardiasis as an etiology of skin allergy: the role of adhesion molecules and interleukin-6 // J Egypt Soc Parasitol., 2008, Dec.,Vol. 34 (3), pp. 723–737.

7. Vose L. Pinworm in pregnancy // J. Midwifery Womens Health., 2012, Vol. 57, no. 2, pp. 184–187.

Рецензенты:

Агаева Н.А., д.б.н., профессор кафедры микробиологии и иммунологии, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку;

Нифтуллаев М.З., д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку.

УДК 618.146-006.6-085.277.3:615.382.012:615.37]-089

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Назаралиева Н.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

Статья посвящена изучению эффективности различных вариантов неоадъювантной химиотерапии больных местно-распространенными формами рака шейки матки. Больным основной группы проводили индукционную химиотерапию в сочетании с сеансом плазмафереза и неспецифической иммунотерапией препаратом «аллокин-альфа». Больные контрольной группы получали химиотерапию по общепринятой стандартной методике. Проанализированы непосредственные и ближайшие результаты лечения, токсичность цитотоксической терапии, лекарственный патоморфоз в опухоли, сроки возникновения рецидивов и метастазов в обеих группах. Показано, что комбинация неоадъювантной химиотерапии с лечебным плазмаферезом и иммунотерапией позволяет в более короткие сроки добиться регрессии опухоли, увеличивает безрецидивную выживаемость больных, снижает частоту и выраженность осложнений противоопухолевого лечения, позволяет отдалить возврат и метастазирование заболевания

Ключевые слова: неоадъювантная полихимиотерапия, плазмаферез, иммунотерапия, рак шейки матки

COMPARATIVE ASSESSMENT OF VARIOUS MODIFICATIONS PREOPERATIVE POLYCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Frantsiyants E.M., Ushakova N.D., Nazaralieva N.A.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

The article is dedicated to studying the efficiency of various methods of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. The patients of the main group were conducted induction chemotherapy in combination with a session of plasmapheresis and nonspecific immunotherapy with a medicament «Allokin-alpha». The control group were given chemotherapy of the standard conventional method. The immediate and proximate results of the treatment, the toxicity of cellulotoxic therapy, medical pathomorphosis in the tumor, the timing of relapse and metastasis in both groups were analyzed. It was shown that the combination of neoadjuvant chemotherapy with therapeutic plasmapheresis and immunotherapy allows to achieve tumor regression in a shorter time, increases recurrence-free survival of the patients, reduces incidence and severity of complications of cancer treatment, allows to delay the return and cancer spread of the disease.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, plasmapheresis, immunotherapy, cervical cancer

В мире ежегодно диагностируется около 500 тыс. случаев рака шейки матки, из них почти половина заканчивается летально [9]. Среди впервые выявленных опухолей местно-распространенные формы рака шейки матки (МРРШМ) встречаются в 20–50%, при этом отмечен неуклонный рост заболеваемости у женщин молодого возраста [4, 6].

Инициальным лечением инвазивных новообразований РШМ, начиная с IB_2 стадии, являются неоадъювантная химиотерапия или химиолучевое лечение [5, 14]. Теоретическими предпосылками к использованию неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) служат лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, не поврежденными вследствие лучевой терапии и операции, возможность уменьшения опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения, вероятность патоморфологической оценки эффекта и эрадикация микрометастазов [2, 12]. Однако онкологи и химиотерапевты зачастую сталкиваются с возникающей резистентностью опухоли к цитостатикам [7].

По мнению немецких исследователей, лекарственный плазмаферез (ПА) способен повысить эффективность лечения за счет снижения резистентности к химиопрепаратам, неизбежно развивающейся в процессе лечения, особенно в условиях раковой интоксикации [13]. Одним из механизмов клинического действия ПА на организм больных является повышение чувствительности организма к медикаментозным веществам [11]. В процессе ПА происходит десорбция с поверхности клеток крови и транспортных белков лигандов различной природы и, как следствие, деблокирование рецепторного аппарата клетки [1]. При этом публикации, посвященные применению плазмафереза в онкологии, немногочислен-

ны и в основном декларируют целесообразность борьбы с интоксикацией, обусловленной уже проведенным химиолучевым лечением. В исследованиях, проведенных в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте, доказано, что проведение ПА перед НАХТ у больных распространенным раком яичников способствует нормализации или существенному улучшению состояния общей реактивности организма, обеспечивая компенсацию эндогенной интоксикации и позволяя сохранять дозовую интенсивность ХТ у больных с высоким риском развития осложнений [8, 10]. Исследована и проанализирована переходная динамика реагирования организма на детоксикационные, цитотоксические и иммуномодулирующие воздействия при проведении неоадъювантной химиотерапии больным МРРШМ IB-IIIB стадий. Выявлено, что включение в программу лечения плазмафереза и неспецифической иммунотерапии обеспечивает синергизм и пролонгирование активности механизмов антистрессорной защиты, а также повышение противоопухолевой сопротивляемости организма больной.

В настоящее время идентифицирован этиологический фактор рака шейки матки – вирус папилломы человека. Экспериментальные данные, имеющиеся на сегодняшний день, указывают на то, что иммунный статус индивидуума служит базой, формирующей разрешающие условия для развития злокачественной опухоли шейки матки [3]. Представленные отечественными исследователями результаты, свидетельствующие о положительном влиянии препарата «аллокин-альфа» на иммунный статус организма с пре- и микроинвазивным раком шейки матки, дали обнадеживающие результаты при минимальных органосберегающих вмешательствах [3].

Таким образом, представляется перспективным использование комбинации неоадъювантной химиотерапии в сочетании с афферентными методами лечения и неспецифической химиотерапией в лечении инвазивных опухолей шейки матки.

Цель исследования – сравнить эффективность различных модификаций предоперационной химиотерапии больных МРРШМ с включением в программу лечения плазмафереза и неспецифической иммунотерапии.

Материалы и методы исследования

В работе проанализирована эффективность лечения 72 больных РШМ $T_{1b2\text{-}2b}N_{0\text{-}1}M_0$ стадий в возрасте от 25 до 48 лет, находившихся на лечении в отделении онкогинекологии Ростовского научно-исследовательского института онкологии в период с 2009 по 2015 годы. Первым этапом лечения у всех пациенток применялась неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) по схеме: цисплатин (75 мг/м^2 в 1 день введения) и блеомицетин (20 мг/м^2 в 1 и в 5 дни химиотерапии).

Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от модификации инициального лечения:

I – (контрольную) группу составили 33 больные, получавшие стандартную внутривенную химиотерапию.

II – (основную) группу составили 39 больных, разделенных на 2 подгруппы:

- 22 больным проведен сеанс гравитационного плазмафереза, через сутки после которого начинали курс неоадъюванной химиотерапии.
- 17 больным проведен сеанс гравитационного плазмафереза, через сутки после которого начинали курс цитотоксической терапии. На следующий день после окончания первого курса химиотерапии начинали курс неспецифической иммунотерапии препаратом «Аллокин-альфа» (6 инъекций препарата подкожно через день в суммарной дозе 6 мг).

Общая характеристика больных

Характеристики опухоли шейки матки / Группы больных	Основная (n = 39)	Контрольная (n = 33)
Морфологический тип опухоли:		
Плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак	34 (87,1%)	28 (84,8%)
Аденокарцинома	5 (13,9%)	5 (15,2%)
Степень дифференцировки опухоли		
Высокодифференцированный	14 (36%)	12 (36,4%)
Умереннодифференцированный	13 (33,3%0	11 (33,3%)
Низкодифференцированный	12 (30,7%)	10 (30,3%)
Форма роста опухоли		
Экзофитная	23 (59%)	20 (60,6%)
Эндофитная	7 (17,9%)	5 (15,2%)
Смешанная	9 (23,1%)	8 (24,2%)

У 62 из 72 пациенток (86%) выявлен плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак, из них G3 и G2 – у 46 женщин (64%). В 60% (43 пациентки) отмечен экзофитный рост опухоли, в 17% (12 больных) – эндофитный рост, в 23% (17 пациенток) – смешанная форма поражения. У большинства больных (69% – 50 женщин) отмечен влагалищно-параметральный вариант распространения опухоли, у 6 больных (8%) – маточно-параметральный, у 12 пациенток (17%) – изолированный влагалищный вариант. 4 пациентки (5,5%) имели $T_{1b2}N_{0-1}M_0$ стадии и были включены в исследование ввиду большого объема экзофитной опухоли. 24 пациентки (33%) поступили в наш институт после выполненных круговых биопсий и конизаций шейки матки в различных учреждениях общей лечебной сети. При этом у 10 женщин конизация выполнена по опухоли (гистологически подтвержденное наличие раковых клеток по линии резекции), а у 14 пациенток глубина поражения в иссеченном конусе превышала 5 мм, т.е. фактически ни у одной больной до диагностической хирургической манипуляции диагноз рака шейки матки выставлен не был. Более того, 9 пациенток (12,5% из общего количества больных) обратились в институт спустя 1–7 месяцев после родоразрешения через пораженную опухолью шейку матки. Набор в группы осуществлялся методом «случай-контроль». Пациентки контрольной и основной групп были сопоставимы по первичному статусу опухоли. На внедрение нового варианта неоадъювантной химиотерапии получено разрешение этического комитета РНИОИ. Все пациентки были детально информированы о способе, особенностях и возможных осложнениях предстоящего лечения. Получено информированное добровольное согласие больных на медицинское вмешательство. Эффект лечения оценивали через 3 недели после каждого проведенного курса ХТ: учитывали субъективные ощущения больных (спонтанные кровянистые выделения из влагалища, интенсивность болевого синдрома), проводили бимануальный и ректовагинальный осмотр, комбинированное УЗИ гениталий в режимах ЦДК и ЭДК, УЗИ забрюшинных лимфоузлов и органов брюшной полости, при необходимости выполняли КТ/МРТ. Токсические реакции дифференцировали по шкале NCCN. Для статистической обработки использовали стандартный пакет программ STATISTICA 6.

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе частичная регрессия опухоли отмечена после проведения 1–2 курсов НАХТ в 87% случаев (34 пациентки). В подгруппе больных, получавших НАХТ в сочетании с плазмаферезом и аллокином-альфа, уже после первого курса радикально прооперированы 78% больных. В контрольной группе в 76% случаев (25 пациенток) частичная регрессия опухоли отмечена только после проведения 3 курсов НХТ. Таким образом количество курсов химиотерапии, необходимых для перевода опухоли в резектабельное состояние, у больных основной группы было достоверно меньше ($p < 0,05$). В то же время 3 пациенткам (8%) основной группы и 9 пациенткам (27%) контрольной группы ($p < 0,05$) в связи с недостаточной эффективностью 3 курсов неаодъювантной химиотерапии и невозможностью проведения хирургического этапа лечения в оптимальном объеме в последующем проведена химио-лучевая терапия.

Отмечено, что больные основной группы лечение переносили легче: гастроинтестинальная токсичность не превышала I степени и отмечена у 13% больных; гематологической токсичности не было ни в одном случае. Таким образом, проведение индукционной химиотерапии в сочетании с плазмаферезом не приводило к нарушению интервального режима и не влияло на сроки проведения хирургического этапа, тогда как в контрольной группе у 27% пациенток гематологическая токсичность III степени (в основном, за счет развития лейкопении и анемии) требовала изменения ритма и режима проводимого лечения. Развитие гастроинтестинальной токсичности II–III степени в группе больных, получавших стандартную химиотерапию, отмечено у 57,5% больных, что требовало более длительного пребывания пациенток в стационаре и проведения дополнительной инфузионной детоксикационной и сопроводительной терапии. При оценке кожной токсичности выявлено, что алопеция у пациенток контрольной группы отмечена в 35% наблюдений. В основной группы алопеция зарегистрирована только у двух больных. Гиперпигментация кожи была одинаково выраженной в обеих группах. Проведение плазмафереза и иммунотерапии не приводило к развитию клинически значимых осложнений.

Из 39 больных, получавших I этапом лечения НАХТ в сочетании с плазмаферезом, 36 пациенток (92%) были прооперированы – им всем выполнена расширенная экстирпация матки с придатками (операция Piver III). В подгруппе больных, получавших помимо НАХТ и плазмафереза, неспецифическую иммунотерапию, прооперированы 100% больных. В контрольной группе процент прооперированных больных составил 73% (24 пациентки), при этом большинство больных получили 3 курса индукционной химиотерапии, а 5 пациенткам (15%) контрольной группы для перевода в резектабельное состояние понадобилось еще и проведение дистанционной гамма терапии в СОД 20 Гр.

Лекарственный патоморфоз (ЛП) в опухоли отмечен у всех прооперированных пациенток основной группы, при этом у 25 пациенток (64%) – ЛП II–III степени, у 5 человек (13%) – ЛП IV степени. В контрольной группе превалировал ЛП I–II степени – в 55% и 34% соответственно, в 11% наблюдений – ЛП III степени ($p < 0,05$).

Набор больных и анализ данных продолжается. На данный момент, анализируя сроки и частоту возникновения рецидивов и метастазов в обеих группах больных, можно сделать следующие предварительные заключения. Подгруппа пациенток с включением в программу индукционного лечения иммунотерапии находится под наблюдением только 15 месяцев. В подгруппе больных, получавших иммунотерапию, не зарегистрировано возобновление заболевания ни в одном случае. После завершения лечения рецидивы заболевания в контрольной группе и в первой подгруппе основной группы наблюдений возникли в сроки от 6 до 26 месяцев. Необходимо отметить, что регионарные рецидивы и метастазы отмечены только у больных с высоким риском прогрессирования заболевания: низкой степенью дифференцировки опухоли, метастатическим поражением тазовых лимфоузлов, опухолевыми эмболами в лимфатических и кровеносных сосудах. Ни в одном случае у прооперированных больных обеих групп не зарегистрирован рецидив в рубце влагалища. Регионарные рецидивы в контрольной группе диагностированы у 26% больных в сроки от 6 до 19 месяцев после окончания лечения, тогда как в первой подгруппе основной группы этот показатель был значимо ниже и более отдален по времени возникновения (12% в сроки от 14 до 26 месяцев). Возобновление опухолевого процесса в шейке матки в группе неоперированных больных, которым было проведено химио-лучевое лечение, отмечено через 18 месяцев у 1 больной (2,5%) первой подгруппы основной группы и через 9–14 месяцев у 3 больных (12%) контрольной группы. Метастазы в печень, кости, забрюшинные парааортальные и внутригрудные лимфоузлы отмечены у 14% больных контрольной группы в сроки от 12 до 36 месяцев, тогда как в первой подгруппе основной группы отдаленные метастазы (в легкие и внутригрудные лимфоузлы) зарегистрированы не ранее 36 месяцев после окончания лечения у 3 больных (7,7%). У одной больной основной группы (2,5%) солитарный метастаз в надпочечник выявлен через 16 месяцев после окончания лечения.

Выводы

Таким образом, обобщая представленные данные, необходимо отметить, что включение в программу неоадъювантного лечения плазмафереза и курса иммунотерапии позволяет в более короткие сроки добиться регрессии опухоли без ухудшения состояния и самочувствия больных и привести их к оптимальному стандартному варианту хирургического лечения. Применение НАХТ в сочетании с плазмаферезом и иммунотерапией позволяет улучшить безрецидивную выживаемость больных, снизить частоту и выраженность осложнений специального лечения, отдалить возврат и метастазирование заболевания, что является главной целью противоопухолевого лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-4427.2014.7 «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунотерапии в комплексе персонализированного лечения и реабилитации больных при злокачественных опухолях гениталий».

Список литературы

1. Бондарь Г.В., Олейников К.Н., Комендант В.В., Лисовская Н.Ю. Патогенетические обоснование и методические аспекты лечебного плазмафереза у больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию // Новоутворення. – 2007. –№ 2. – С. 28–38.

2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – № 19 (2). – Прил. 1.

3. Ковчур П.И., Бахидзе Е.В., Волкова Т.О. Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели клеточного иммунитета и активность апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки // Молекулярная диагностика. – 2014. –Т. 2. – С. 202–203.

4. Косенко И.А., Матылевич О.П., Дударев В.С., Литвинова Т.М., Орехов В.Ф., Фомина И.Н., Курчина Т.М., Осипова Т.В. Эффективность комплексного лечения местно-распространенного рака шейки матки с использованием химиоэмболизации маточных артерий // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – № 1. – С. 15–19.

5. Меньшенина А.П., Назаралиева Н.А., Ушакова Н.Д., Моисеенко Т.И. Повышение эффективности предоперационной химиотерапии у больных раком шейки матки // Международный научно-практический журнал «Евразийский онкологический журнал». – 16–18 сентября 2014 г. – Казань. – С. 570.

6. Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Урманчеева А.Ф., Красильников И.А. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60. – № 3. – С. 288–297.

7. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Тюляндин С.А., Лебедев А.И., Захарова Т.И. Химиолучевое лечение первично неоперабельного рака шейки матки // Материалы IV Российской онкологической конференции. – М., 21–23 ноября 2010. – RosOncoWeb.ru/library/congress/ru/04/56.php.

8. Неродо Г.А., Ушакова Н.Д., Горошинская И.А., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П. Применение плазмафереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III-IV стадий // Известия ВУЗОВ Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2014. – № 1. – С. 98–102.

9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2014 – 192 с.: ил.

10. Ушакова Н.Д., Неродо Г.А., Горошинская И.А., Златник Е.Ю., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 21–26.

11. Ушницкая Е.К., Орджоникидзе Н.В., Федорова Т.А. Патогенетическое и клиническое обоснование применения плазмафереза в лечении внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 6–9.

12. Pattaranutaporn P., Thirapakawong C., Chansilpa Y. et al. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIb cervical carcinoma // Gynecol. Oncol. – 2001. – Vol. 81. – P. 404–407.

13. Rolf Bambauer, Reinhard Latzo, Ralf Schiel. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results – 2013. – P. 395–402.

14. Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V., Balima Poma C., Perotto S., Modafarri P., Marta F., Fuso L. Treatment of early cervical cancer: survival, complication and economical aspects // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 3 (51). – С. 5–13. Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты / пер. Т.А. Ивановой; под ред. Л.А. Коломиец, С.Г. Афанасьевой. – С. 14–21.

References

1. Bondar G.V., Olejnikov K.N., Komendant V.V., Lisovskaja N.Ju. Patogeneticheskie obosnovanie i metodicheskie aspekty lechebnogo plazmafereza u bolnyh, poluchajushhih protivoopuholevuju lekarstvennuju terapiju // Novoutvorennja. 2007. no. 2. pp. 28–38.

2. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistika zlokachestvennyh novoobrazovanij v Rossii i stranah SNG v 2006 g. // Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN 2008. no. 19 (2) Pril. 1.

3. Kovchur P.I., Bahidze E.V., Volkova T.O. Vlijanie immunomodulirujushhej terapii na pokazateli kletochnogo immuniteta i aktivnost apoptoza limfocitov perifericheskoj krovi u bolnyh s preinvazivnym i mikroinvazivnym rakom shejki matki // Molekuljarnaja diagnostika 2014–T. 2 pp. 202–203.

4. Kosenko I.A., Matylevich O.P., Dudarev V.S., Litvinova T.M., Orehov V.F., Fomina I.N., Kurchina T.M., Osipova T.V. Jeffektivnost kompleksnogo lechenija mestno-rasprostranennogo raka shejki matki s ispolzovaniem himiojembolizacii matochnyh arterij // Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena 2012. no. 1. pp. 15–19.

5. Menshenina A.P., Nazaralieva N.A,, Ushakova N.D., Moiseenko T.I. Povyshenie jeffektivnosti predoperacionnoj himioterapii u bolyh rakom shejki matki // Mezhdunarodnyj nauchno-prakticheskij zhurnal «Evrazijskij onkologicheskij zhurnal». 16–18 sentjabrja 2014 g. Kazan pp. 570.

6. Merabishvili V.M., Bahidze E.V., Lalianci Je.I., Urmancheeva A.F., Krasilnikov I.A. Rasprostrannennost ginekologicheskogo raka i vyzhivaemost bolnyh // Voprosy onkologii. 2014 T. 60 no. 3. pp. 288–297.

7. Morhov K.Ju., Kuznecov V.V., Tjuljandin S.A., Lebedev A.I., Zaharova T.I. Himioluchevoe lechenie pervichno neoperabelnogo raka shejki matki // Materialy IV Rossijskoj onkologicheskoj konferencii. 21–23 nojabrja 2010 g. Moskva. RosOncoWeb.ru/library/congress/ru/04/56.php.

8. Nerodo G.A., Ushakova N.D., Goroshinskaja I.A., Mkrtchjan Je.T., Menshenina A.P. Primenenie plazmafereza v kompleksnom lechenii rasprostranennogo raka jaichnikov III-IV stadij // Izvestija VUZOV Severo-Kavkazskij region. Estestvennye nauki. 2014 no. 1. pp. 98–102.

9. Rogovskaja S.I. Papillomavirusnaja infekcija u zhenshhin i patologija shejki matki: v pomoshh praktikujushhemu vrachu // Izd. 2-e, ispr. I dop. M.: GJeOTAR-Medicina. – 2014. – 192 p.: il.

10. Ushakova N.D., Nerodo G.A., Goroshinskaja I.A., Zlatnik E.Ju., Mkrtchjan Je.T., Menshenina A.P. Ocenka jeffektivnosti plazmafereza v lechenii bolnyh rakom jaichnikov // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2014 no. 3 pp. 21–26.

11. Ushnickaja E.K., Ordzhonikidze N.V., Fedorova T.A. Patogeneticheskoe i klinicheskoe obosnovanie primenenija plazmafereza v lechenii vnutriutrobnoj infekcii // Akusherstvo i ginekologija 2008 no. 6 pp. 6–9.

12. Pattaranutaporn P., Thirapakawong C., Chansilpa Y. et al. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIb cervical carcinoma // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 81. pp. 404–407.

13. Rolf Bambauer, Reinhard Latzo, Ralf Schiel. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results – 2013. pp. 395–402.

14. Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V., Balima Poma C., Perotto S., Modafarri P., Marta F., Fuso L. Treatment of early cervical cancer: survival, complication and economical aspects // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. no. 3 (51). rr. 5–13. Lechenie rannego raka shejki matki: vyzhivaemost', oslozhnenija i jekonomicheskie aspekty / per. T.A. Ivanovoj; pod red. L.A. Kolomiec, S.G. Afanas'evoj. rr. 14–21.

Рецензенты:

Неродо Г.А., д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Тодоров С.С., д.м.н., зав. патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

УДК 616-001.52

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ И НЕКОЛЛАГЕНОВЫХ БЕЛКОВ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В ПРОЦЕССЕ ОСТЕОРЕПАРАЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА «ВИНФАР»

Миханов В.А., Полякова В.С., Мхитарян Е.Е., Мещеряков К.Н., Бакаева Н.Р., Шурыгина Е.И.

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, e-mail: vmikhanov@gmail.com

В ходе эксперимента выполнялись открытые переломы большеберцовой кости крыс с последующей инъекцией в область перелома препарата «Винфар» и иммуногистохимическим исследованием микропрепаратов тканей зоны перелома. В результате были выявлены особенности динамики изменений содержания коллагеновых и неколлагеновых белков межклеточного матрикса в костной мозоли при заживлении перелома диафиза кости на различных сроках репаративного гистогенеза костной ткани при использовании препарата «Винфар». Было установлено, что в опытной группе показатели синтеза коллагена II на всех сроках эксперимента значительно ниже таковых по сравнению с контролем. Относительная объемная плотность коллагена II типа в эндостальной мозоли всегда меньше таковой в периостальной мозоли. Уменьшение в эндостальной мозоли коллагена I и II типа в опыте на 28, а в контроле на 44 сутки эксперимента объясняется её редукцией, соответственно более ранней в опытной группе. Уменьшение содержания остеокальцина происходит в более ранние сроки по сравнению с коллагеновыми белками, что, вероятно, связано с меньшей молекулярной массой остеокальцина и, следовательно, большей скоростью катаболизма. Экспериментально доказано, что консолидация перелома диафиза большеберцовой кости при применении препарата «Винфар» происходит в более ранние сроки.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов, коллаген, остеокальцин, «Винфар»

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF TRENDS IN THE COLLAGEN AND NON-COLLAGEN PROTEINS EXTRACELLULAR MATRIX IN THE PROCESS OF USING THE DRUG OSTEOREPARATION «VINFAR»

Mikhanov V.A., Polyakova V.S., Mkhitaryan E.E., Mescheryakov K.N., Bakaeva N.R., Shurygina E.I.

Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: vmikhanov@gmail.com

In the experiment performed open tibial fractures with subsequent injections in rats to fracture the drug «Vinfar» and immunohistochemical studies of tissue photomicrographs of fracture zones. As a result, the peculiarities of the dynamics of changes in the content of collagen and non-collagenous proteins in the extracellular matrix in the healing callus bone shaft fractures at different dates reparative histogenesis of bone tissue using the drug «Vinfar». It has been found that the performance in the test group II collagen synthesis at all stages of the experiment is much lower compared with those of controls. The relative volume density of type II collagen in endosteal callus is always less than that of the periosteal callus. Decrease in endosteal callus collagen type I and II in the experiment at 28, and the control on day 44 of the experiment is explained by its reduction, respectively, earlier in the test group. Reduction of osteocalcin occurs at an earlier timing compared to collagenous proteins, which is probably due to the lower molecular weight osteocalcin and hence greater rate of catabolism. It is experimentally proved that the consolidation of the fracture of the tibial shaft when using the drug «Vinfar» occurs at an earlier date.

Keywords: fibroblast growth factor, collagen, osteocalcin, «Vinfar».

Репарация костной ткани является одной из важнейших проблем регенеративной медицины, особенно травматологии, реконструктивной хирургии, стоматологии [4]. Ежегодно в мире травматизм, связанный с переломами костей, растет. При этом большой проблемой является высокая степень инвалидизации, закономерно увеличивающаяся с возрастом пострадавших [3]. В связи с этим перед современной медициной возникает задача стимуляции посттравматической регенерации костной ткани, особенно при ограничении собственных компенсаторных реакций организма, обусловленном различными этиологическими факторами [1]. На процесс заживления переломов костей большое значение оказывает качественное и количественное содержание белков межклеточного матрикса костной ткани в области перелома на различных сроках остеорепарации, продуцируемых клетками фибробластического, хондробластического и остеобластического дифферонов. Местная стимуляция пролиферативной активности клеток выше перечисленных дифференов – один из путей решения задачи активации посттравматической остеорепарации. С этой целью

используют стимуляторы регенерации – репаранты, к которым относятся факторы роста и, в частности, фактор роста фибробластов (ФРФ) [6].

В 2011 году на кафедре травматологии и ортопедии Оренбургской государственной медицинской академии разработан препарат «Винфар», содержащий ФРФ (Патент № 2427644 от 27.08.2011), выделенный из метаболитов штамма бактерий *Bacillus subtilis* 804.

Цель исследования – изучение особенностей динамики изменений содержания коллагеновых и неколлагеновых белков межклеточного матрикса в костной мозоли при заживлении перелома диафиза кости в условиях применения препарата «Винфар».

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование проведено на 70 половозрелых крысах-самцах линии «Вистар». Все исследования на животных были выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минвуза СССР от 13.11.1984 г. № 724). Животным под ингаляционным наркозом формировали открытый поперечный перелом средней трети диафиза левой большеберцовой кости. В опытной группе (ОГ) животным в область перелома на 1 и 2 сутки эксперимента вводили по 0,5 мл препарата «Винфар», в контрольной группе (КГ) – 0,5 мл физ. раствора. Осуществлена естественная иммобилизация посредством сохранившей целостность малоберцовой кости. Животных выводили из опыта на 3, 14, 21, 28, 44 и 61 сутки. Фрагменты отломков костей с костной мозолью фиксировали в 10% нейтральном формалине (на фосфатном буфере) с последующей декальцинацией смесью: Трилон Б + 40% NaOH + H_2O (дист.), обезвоживанием в спиртах возрастающей крепости, заливкой кусочков парафином – целлоидином и изготовлением гистосрезов толщиной 5,0 мкм. Исследования проводили с использованием гистологических, иммуногистохимических методов и морфометрии. Гистологическое исследование включало окраску гематоксилином Майера и эозином. При проведении иммуногистохимических методов исследования для выявления экспрессии Osteocalcin (маркер созревания костной ткани), collagen II (маркер хондрогенеза) и collagen I (в нашем исследовании – маркер остеогенеза) использовались соответственно антитела anti-Osteocalcine («SPRING Bioscience», США), anti-Collagene II Type и anti-Collagene I Type («GeneTex», США). Используемая система детекции – Reveal Polyvalent HRP – DAB Detection System («SPRING Bioscience», США). Подсчет площади остеокальцина и коллагеновых волокон производился в относительных значениях (относительная объёмная плотность – ООП), как отношение площади остеокальцина и/или коллагеновых волокон к общей площади тканевых элементов, в пределах исследуемого гистосреза на 1 микрофотографии (равной 1 полю зрения) при увеличении х300 минимум в 5 полях зрения (микрофотографий) для каждого показателя. При проведении статистической обработки результатов вычисляли средние значения абсолютных и относительных величин (M), ошибки средних величин (*m*) и t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверно значимыми, при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На 3 сутки у животных контрольной группы (КГ) в периостальной зоне перелома синтез остеокальцина незначителен и составляет 0,218 ± 0,009%, тогда как в опытной группе (ОГ) ООП остеокальцина в 2 раза выше – 0,423 ± 0,013% (рис. 1). Экспрессия коллагена I типа в ОГ (ООП 9,40 ± 0,62%) больше таковой группы контроля (ООП 3,92 ± 0,31%) почти в 3 раза. У животных контрольной группы ООП коллагена II типа составляет 4,77 ± 0,11%, что незначительно превышает данный показатель в ОГ (ООП коллагена II типа 4,03 ± 0,08%).

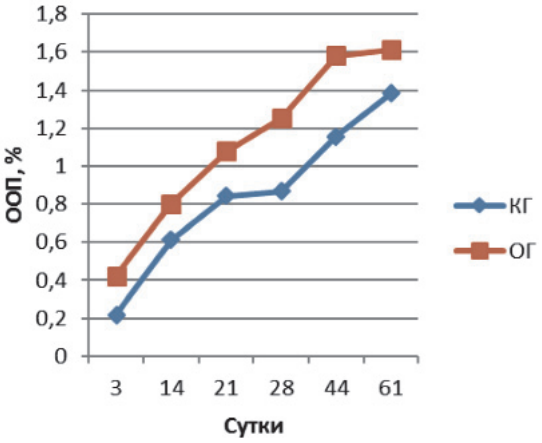


Рис. 1. ООП остеокальцина в периостальной мозоли

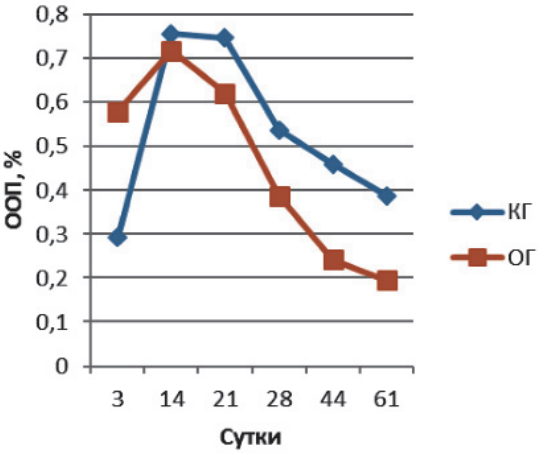


Рис. 2. ООП остеокальцина в эндостальной мозоли

В эндостальной костной мозоли на 3 сутки эксперимента содержание остеокальцина в ОГ вдвое больше КГ и незначительно превышает аналогичные показатели

периостальной зоны (ООП остеокальцина КГ 0,293 ± 0,011 % и ООП остеокальцина КГ 0,579 ± 0,013 %) (рис. 2). ООП коллагена I типа в эндостальной мозоли в обеих группах троекратно, а ООП коллагена II типа – четырехкратно меньше, чем в периостальной мозоли (рис. 3, 4).

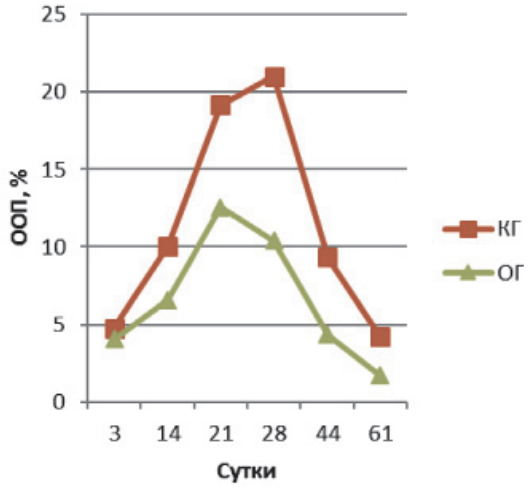


Рис. 3. ООП коллагена II типа в периостальной мозоли

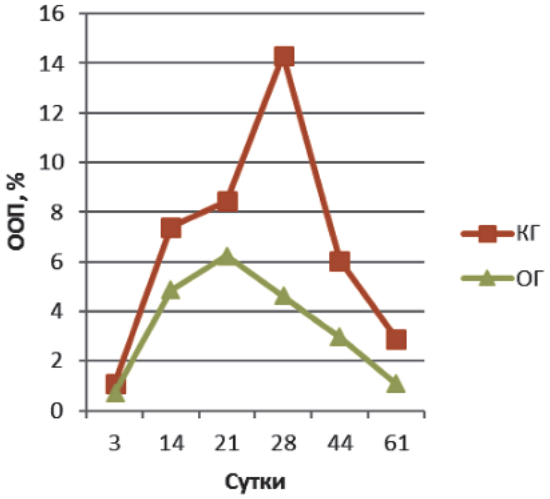


Рис. 4. ООП коллагена II типа в эндостальной мозоли

На 14 сутки у животных КГ в периостальной зоне перелома ООП остеокальцина составляет 0,612 ± 0,024 %, а в ОГ ООП остеокальцина – 0,802 ± 0,031 %. Экспрессия коллагена I типа в ОГ (ООП 15,21 ± 0,23 %) на этом сроке, по сравнению с предыдущим, значительно возрастает и по-прежнему больше таковой группы контроля (ООП 9,24 ± 0,12 %). У животных контрольной группы ООП коллагена II типа составляет 10,04 ± 0,16 %, что почти двукратно превышает данный показатель в ОГ (ООП коллагена II типа 6,58 ± 0,27 %).

В эндостальной костной мозоли на 14 сутки эксперимента содержание остеокальцина в КГ (ООП 0,757 ± 0,007 %) незначительно превышает ООП остеокальцина ОГ (0,718 ± 0,008 %). ООП коллагена I типа эндостальной мозоли в КГ – 3,33 ± 0,08 %, в ОГ – 6,97 ± 0,13 %. ООП коллагена II типа КГ – 7,41 ± 0,22 %, в ОГ – 4,86 ± 0,39 %.

На 21 сутки у животных КГ в периостальной зоне перелома ООП остеокальцина составляет 0,841 ± 0,035 %, а в ОГ ООП остеокальцина – 1,078 ± 0,027 %. Экспрессия коллагена I типа в ОГ (ООП 20,7 ± 1,01 %) на этом сроке возрастает и по-прежнему больше таковой группы контроля (ООП 11,25 ± 1,12 %). У животных контрольной группы ООП коллагена II типа составляет 19,16 ± 0,98 %, в ОГ ООП коллагена II типа – 12,55 ± 0,52 %, т.е. происходит двукратное увеличение экспрессии коллагена II по сравнению с предыдущим сроком.

В эндостальной костной мозоли на 21 сутки эксперимента содержание остеокальцина в КГ (ООП 0,747 ± 0,008 %) незначительно превышает ОГ (ООП 0,621 ± 0,013 %), ООП остеокальцина которой меньше значений предыдущего срока, что означает более раннее (по сравнению с КГ) начало редукции эндостальной мозоли. ООП коллагена I типа эндостальной мозоли в КГ – 8,47 ± 0,89 %, в ОГ – 19,24 ± 1,72 %. ООП коллагена II типа КГ – 8,44 ± 0,36 %, в ОГ – 6,25 ± 0,32 %.

На 28 сутки у животных КГ в периостальной зоне перелома содержание остеокальцина по сравнению с предыдущим сроком почти не изменяется и составляет 0,866 ± 0,023 %, тогда как в ОГ ООП остеокальцина увеличивается на четверть и достигает 1,253 ± 0,056 %. Экспрессия коллагена I типа в ОГ (ООП 29,85 ± 1,03 %) на этом сроке возрастает на треть и по-прежнему больше таковой группы контроля (ООП 16,23 ± 1,08 %). У животных контрольной группы ООП коллагена II типа составляет 21,01 ± 1,12 %, в ОГ ООП коллагена II типа – 10,38 ± 1,02 %, т.е. в ОГ в отличие от КГ происходит уменьшение экспрессии коллагена II по сравнению с предыдущим сроком, что, вероятно, связано с хондролизом хряща и остеогенной реорганизацией периостальной мозоли (это подтверждается увеличением ООП коллагена I типа, см. выше).

В эндостальной костной мозоли на 28 сутки эксперимента содержание остеокальцина уменьшается в обеих группах животных, но тем не менее в КГ ООП (0,538 ± 0,019 %) двукратно превышает ООП остеокальцина ОГ (0,288 ± 0,012 %), что подтверждает более выраженную

редукцию эндостальной мозоли в опытной группе по сравнению с контролем. ООП коллагена I типа эндостальной мозоли в КГ продолжает увеличиваться – 10,52 ± 0,07 %, тогда как в ОГ двукратно уменьшается – 12,09 ± 0,22 %, так же, как и уменьшение содержания остеокальцина, подтверждая развитие эндостальной мозоли в КГ и выраженность процесса её редукции в ОГ на данном сроке эксперимента. ООП коллагена II типа КГ – 14,32 ± 0,72 %, в ОГ – 4,61 ± 0,41 %.

На 44 сутки у животных КГ в периостальной зоне перелома ООП остеокальцина составляет 1,156 ± 0,034 %, а в ОГ ООП остеокальцина уже на данном сроке достигает значений (ООП 1,582 ± 0,026 %), близких с ООП нормальной (около 1,6 %) костной ткани [2]. Экспрессия коллагена I типа в ОГ (ООП 42,43 ± 2,21 %) на этом сроке возрастает на четверть и по-прежнему двукратно больше таковой группы контроля (ООП 21,23 ± 1,94 %) (рис. 5). У животных контрольной группы ООП коллагена II типа составляет 9,35 ± 0,97 %, в ОГ ООП коллагена II типа – 4,33 ± 0,82 %, т.е. происходит уменьшение экспрессии коллагена II в обеих группах по сравнению с предыдущим сроком, из-за остеогенной реорганизацией периостальной мозоли, что также подтверждается увеличением ООП коллагена I типа, см. выше.

эндостальной мозоли в ОГ по сравнению с контролем. ООП коллагена I типа эндостальной мозоли в КГ все еще увеличивается – 12,2 ± 0,49 %, тогда как в ОГ уменьшается – 8,75 ± 0,53 %, подтверждая развитие эндостальной мозоли в КГ и продолжение процесса её редукции в ОГ на данном сроке эксперимента. ООП коллагена II типа КГ – 6,04 ± 0,12 %, в ОГ – 2,97 ± 0,47 %.

На 61 сутки у животных КГ в периостальной зоне перелома ООП остеокальцина увеличивается на четверть по сравнению с предыдущим сроком и достигает 1,384 ± 0,028 %, а в ОГ ООП остеокальцина почти не изменяется, составляя 1,612 ± 0,031 %. Экспрессия коллагена I типа в ОГ (ООП 69,25 ± 2,23 %) на этом сроке возрастает более чем на треть и на треть больше таковой группы контроля (ООП 46,09 ± 1,74 %), на данном сроке достигая значений близких с ООП коллагена I нормальной (около 70,0 %) костной ткани [2]. У животных контрольной группы ООП коллагена II типа составляет 4,19 ± 0,13 %, в ОГ ООП коллагена II типа – 1,68 ± 0,09 %, т.е. происходит двукратное уменьшение экспрессии коллагена II в обеих группах по сравнению с предыдущим сроком, из-за остеогенной реорганизации периостальной мозоли, что также подтверждается увеличением ООП коллагена I типа, см. выше.

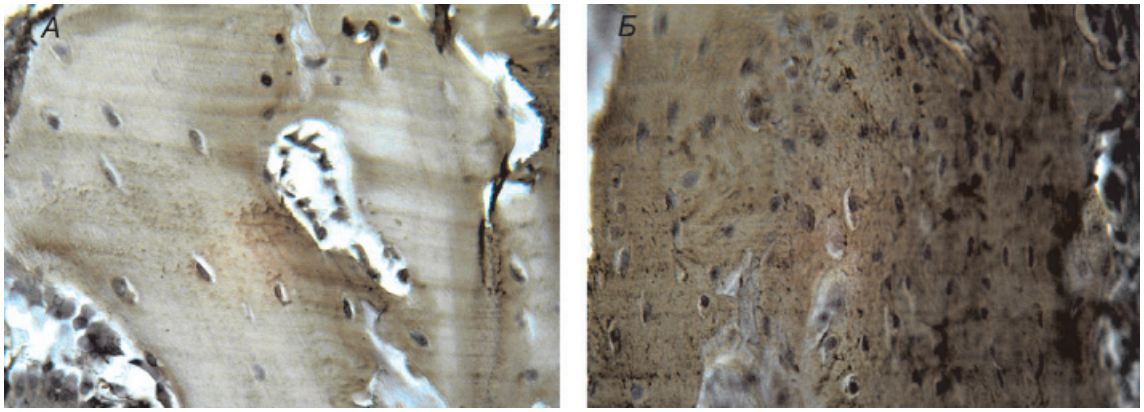


Рис. 5. А – контрольная группа, периостальная зона перелома (мозоль), иммуногистохимическая реакция на выявление экспрессии коллагена I типа (коричневого цвета), об. ув. х 600; Б – опытная группа, периостальная зона перелома (мозоль), иммуногистохимическая реакция на выявление экспрессии коллагена I типа (коричневого цвета), об. ув. х 600

В эндостальной костной мозоли на 44 сутки эксперимента содержание остеокальцина продолжает уменьшаться в обеих группах животных и по прежнему, в КГ ООП (0,460 ± 0,017 %) двукратно превышает ООП остеокальцина ОГ (0,242 ± 0,028 %) из-за более выраженной редукции эн-

В эндостальной костной мозоли на 44 сутки эксперимента содержание остеокальцина продолжает уменьшаться в обеих группах животных и по прежнему в КГ ООП (0,388 ± 0,008 %) двукратно превышает ООП остеокальцина ОГ (0,195 ± 0,017 %) из-за более выраженной редукции

эндостальной мозоли в ОГ по сравнению с контролем. ООП коллагена I типа эндостальной мозоли в КГ начинает уменьшаться только на данном сроке – 8,87 ± 0,05 %, подтверждая только начавшийся процесс редукции эндостальной мозоли, тогда как в ОГ ООП коллагена I типа составляет 8,01 ± 0,02 %, достигая значений близких с ООП коллагена I нормальной костной ткани (около 7,0–8,0 %). ООП коллагена II типа КГ – 2,9 ± 0,03 %, в ОГ – 1,09 ± 0,02 %.

Заключение

В обеих сравниваемых группах сращение отломков кости проходит хрящевую стадию, подтверждаемую экспрессией коллагена II типа, но в ОГ из-за преобладания интрамембранного остеогенеза показатели синтеза коллагена II на всех сроках эксперимента значительно ниже таковых по сравнению с контролем. ООП коллагена II типа при сопоставимых сроках в эндостальной мозоли всегда меньше таковой в периостальной мозоли, что объясняется лучшей неоваскуляризацией эндостальной костной мозоли и, следовательно, оксигенацией эндостальной зоны перелома из-за более значительной миграции предшественников эндотелиоцитов со стороны эндоста и красного костного мозга. Уменьшение в эндостальной мозоли ООП коллагена I и II типа в опыте на 28, а в КГ только на 44 сутки эксперимента объясняется её редукцией, соответственно более ранней в ОГ. При этом уменьшение ООП остеокальцина происходит в более ранние сроки по сравнению с коллагеновыми белками, что, вероятно, связано с меньшей молекулярной массой остеокальцина и, следовательно, большей скоростью катаболизма. Отсутствие значимого увеличения остеокальцина в периостальной зоне перелома у животных ОГ в отличие от КГ на 61 сутки эксперимента (по сравнению с 44 сутками) подтверждает завершение реорганизации периостальной костной мозоли в компактное вещество кортикальной кости диафиза.

Таким образом, динамика изменений коллагеновых и неколлагеновых белков эндостальной и периостальной мозолей в процессе заживления перелома диафиза большеберцовой кости подтверждает более ранние сроки консолидации при применении препарата «Винфар», что, вероятно, обусловлено мощным ангиогенным воздействием входящего в его состав ФРФ, а также влиянием на пролиферативную активность клеток хондрогенного и остеогенного дифферонов, ответственных за синтез соответствующих белков межклеточного матрикса.

Список литературы

1. Алексеев А.А., Бобровников А.Э. Местное применение стимуляторов регенерации для лечения ран // Комбустиология. – 2010. – Вып. 41. – С. 5–15.

2. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полостей рта: учебное пособие. – 2-е изд., испр. и доп. – 2008. – 208 с.

3. Марков Д.А. Стимуляция репаративного гистогенеза при лечении диафизарных переломов длинных костей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2008. – 23 с.

4. Омельяненко Н.П. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани / Н.П. Омельяненко, С.П. Миронов, Ю.И. Денисов-Никольский и др. // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – № 4. – С. 85–88.

5. Kanczler J.M., Oreffo R.O. Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone // Eur. Cell Mater. – 2008. – Vol. 15. – P. 100–114.

6. Ornitz D.M. Fibroblast growth factors // Genon Biology. – 2001. – № 2. – P. 3005.1–3005.12.

References

1. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E. *Kombustiologiya*, 2010, no. 41, pp. 5–15.

2. Vavilova T.P. *Biokhimiya tkanei i zhidkostei polostei rta: uchebnoe posobie*, 2-e izd., ispr. i dop., 2008, 208 p.

3. Markov D.A. *Stimulyatsiya reparativnogo gistogeneza pri lechenii diafizarnykh perelomov dlinnykh kostei*, Avtoref. dis. kand. med. nauk, Saratov, 2008, 23 p.

4. Omel'yanenko N.P., Mironov S.P., Denisov-Nikolskii Yu.I. i dr. *Vestn. travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*, 2002, no. 4, pp. 85–88.

5. Kanczler J.M., Oreffo R.O. *Eur. Cell Mater*, 2008, Vol. 15, pp. 100–114.

6. Ornitz D.M. *Genon Biology*, 2001, no. 2, pp. 3005.1–3005.12.

Рецензенты:

Стадников А.А., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург;

Красиков С.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой химии и фармацевтической химии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург.

УДК 576.311.336:616.613-003.7:57.012.4/.085

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

[2]Мотин Ю.Г., [1]Лапий Г.А., [2]Лепилов А.В., [3]Бгатова Н.П., [2]Жариков А.Ю., [2]Мотина Н.В., [1]Непомнящих Л.М.

[1]ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru;
[2]ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул;
[3]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск

С целью оценки структурной перестройки тканевых элементов на начальных этапах литогенеза проведено морфологическое и ультраструктурное исследование почек крыс с экспериментальным оксалатным нефролитиазом. Изучались особенности развития стресса эндоплазматического ретикулума при нефролитиазе и на фоне применения альфа-токоферола. Выявлены признаки прогрессирующего развития стресса эндоплазматического ретикулума с активацией проапоптозной ветви и повреждением клеточной выстилки канальцев нефронов и собирательных трубок. Показаны ультраструктурные изменения органелл, ядер и клеточных мембран эпителиоцитов. В зонах интенсивного литогенеза обнаружены признаки проапоптозного изменения клеток. В ходе коррегирующего воздействия альфа-токоферола отмечена меньшая степень выраженности патогистологической перестройки почки и ультраструктурных изменений эпителия и замедление процесса литогенеза. Установлена определенная взаимосвязь процессов стресса эндоплазматического ретикулума и оксидативного повреждения, развивающегося на ранних сроках литогенеза.

Ключевые слова: экспериментальный нефролитиаз, стресс эндоплазматического ретикулума, α-токоферол, эпителий почки, ультраструктура

MORPHOLOGICAL STUDY OF RAT KIDNEY DURING EXPERIMENTAL OXALATE NEPHROLITIASIS

[2]Motin Y.G., [1]Lapiy G.A., [2]Lepilov A.V., [3]Bgatova N.P., [2]Zharikov A.Y., [2]Motina N.V., [1]Nepomnyaschikh L.M.

[1]Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru;
[2]Altaic State Medical University, Barnaul;
[3]Research Institute of clinical and experimental lymphology, Novosibirsk

To assess kidneys structural changes in early lithogenesis, were conducted morphological and ultrastructural study kidneys from rats with experimental oxalate nephrolithiasis. Peculiarities of endoplasmic reticulum stress development at nephrolithiasis and during treatment with alpha-tocopherol was studied. The signs of the progressive development of endoplasmic reticulum stress with proapoptotic branch activation and damage the cell lining of the tubules and collecting ducts of nephrons were noted. Changes in the ultrastructure of organelles, nuclei and cell membranes of epithelial cells were found. Signs of proapoptotic cell changes have been revealed in areas of intensive lithogenesis. In the course of correcting exposure α-tocopherol the pathohistological restructuring kidney and ultrastructural changes in the epithelium were less intense, lithogenesis was slowed. A certain relationship between endoplasmic reticulum stress and oxidative damage during early stages of lithogenesis development was detected.

Keywords: experimental oxalate nephrolithiasis, endoplasmic reticulum stress, α-tocopherol, epithelium of the kidney, ultrastructure

Стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР-стресс) представляет собой нарушение нормального фолдинга и накопление в просвете эндоплазматического ретикулума (ЭПР) аберрантных несвернутых или неправильно свернутых протеинов. Нарушение созревания белковых молекул ведет к прекращению нормального функционирования клетки и угрожает ей гибелью. Для нормального созревания белка необходимо определенное соотношение между биосинтетической нагрузкой и функциональной вместимостью ЭПР. Для обеспечения этого равновесия в клетках выработался сложный комплекс эволюционно сохраненных высокоспецифичных сигнальных путей, получивших наименование UPR (unfolded protein response) [4]. С биохимической точки зрения UPR представляет собой комплекс диверсифицированных, но тесно взаимосвязанных сигнальных ветвей, объединенных общим тригерным механизмом [2]. Этот механизм представлен мембранными белками – киназами PERK и IRE1, а также фактором транскрипции ATF6. Их регуляторные домены погружены в просвет

ЭПР и связаны с шапероном BiP (binding immunoglobulin protein – белок, связывающий иммуноглобулины). Это один из наиболее изученных шаперонов ЭПР, относится к подсемейству белков теплового шока (Hsp70), также обозначается как GRP78 (glucose-regulated protein – белок, регулируемый глюкозой). При возрастании нагрузки на ЭПР содержание свободных шаперонов в его просвете падает и GRP78 отделяется для выполнения своей основной функции – защиты созревания белка. Таким образом, центральная регуляторная роль в запуске адаптивной ветви UPR принадлежит шаперону GRP78 (BiP) [4].

В случае продолжительного или чрезмерного ЭР-стресса клетка следует по пути запрограммированной гибели, подвергаясь апоптозу. Этот процесс индуцируется протеином GADD153 (growth arrest and DNA damage inducible genes – белок, вызывающий прекращение роста и повреждение *ДНК*), также известном как CHOP (CCAAT/enhancer-binding protein-homologus protein). Активированный CHOP индуцирует ряд генов, кодирующих участвующие в апоптозе протеины, такие как GADD34 и TRB3. Также CHOP подавляет экспрессию антиапоптозного гена bcl-2 и транскрипцию соответствующего протеина, что ведет к усилению оксидативного стресса и апоптоза [14, 9].

Современные данные позволяют рассматривать дисфункцию ЭПР и развитие ЭР-стресса как общее звено многих заболеваний человека, в том числе патологии почек. Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению ЭР-стресса в почке при ряде заболеваний (врожденные и наследственные заболевания, поликистоз почек, гломерулонефриты, диабетическая нефропатия, повреждение, вызванное ишемией/реперфузией, воздействием ряда лекарственных препаратов, солями тяжелых металлов), в литературе недостаточно освещены вопросы развития ЭР-стресса и его проявления при нефролитиазе.

Ранее нами получены данные, свидетельствующие о развитии оксидативного повреждения на ранних сроках литогенеза [5] и нарушении синтеза в почке белков-модуляторов процессов кристаллизации [3] факторов, доказанно вызывающих ЭР-стресс. Это позволило предположить, что процессы литогенеза могут сопровождаться развитием ЭР-стресса в клеточных элементах почки с нарушением их патофизиологии, микро- и ультраструктурной организации. Для оценки потенциальной роли ЭР-стресса в повреждении клеточных элементов почки на ранних сроках литогенеза мы провели сравнительное исследование биомаркеров ЭР-стресса (GRP-78 и GADD153) у крыс с экспериментальным нефролитиазом.

Цель данного исследования – оценить ультраструктурные изменения канальцевого и тубулярного эпителия почки и влияние стресса эндоплазматического ретикулума на процессы литогенеза при экспериментальном оксалатном нефролитиазе.

Материалы и методы исследования

Экспериментальная модель оксалатного нефролитиаза была выполнена на 80 сертифицированных самцах крыс линии Wistar массой тела от 180 до 250 г.

Все животные были разделены на четыре группы по 20 крыс в каждой. Крысы первой группы находились на общевиварном рационе, для питья получали водопроводную воду, мочекаменная болезнь у них не инициировалась. Данная группа использовалась в качестве контрольной. Животные второй группы на фоне стандартной диеты в течение 21 дня получали в качестве питья 1% водный раствор этиленгликоля в свободном доступе, что индуцировало развитие оксалатного экспериментального нефролитиаза [11]. Животные третьей группы находились в условиях стандартной диеты в течение 42 дней и получали для питья 1% раствор этиленгликоля. В четвертой группе животных в течение 3 недель моделировали экспериментальный нефролитиаз, в последующие 3 недели на фоне продолжающегося приема этиленгликоля животные получали с пищей α-токоферол в дозе 300 мг/кг.

Для гистологического исследования животных декапитировали путем дислокации шейного позвонка под эфирным наркозом с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или других научных целей» (Страсбург, 1986 г.), и Федерального закона Российской Федерации «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997. Материалом исследования служила почка крысы. Орган фиксировали в 10% растворе формалина, обрабатывали по стандартной методике, заливали в парафин. Поперечные срезы через почечный сосочек толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Для выявления отложений соединений кальция использовали импрегнацию серебром по методу Косса. Оценивали характер отложения и распределения кальциевых депозитов, их средние размеры, особенности локализации в тканях почки.

Для определения экспрессии маркеров адаптивной (белок GRP78) и дизадаптивной (GADD153) ветвей ЭР-стресса применяли непрямой двухшаговый стрептавидин-биотиновый метод с контролем специфичности реакции. После стандартной процедуры депарафинизации и регидратации выполняли блокирование эндогенной пероксидазы согласно рекомендациям производителя антител (Santa Cruz, USA). Восстановление антигенной специфичности производилось с помощью предварительной обработки срезов, погруженных в цитратный буфер (pH 6,0) в микроволновой печи при мощности 600 Вт 3 раза по 7 минут [1]. В качестве первичных антител использовали антитела к GRP78 (N-20: sc-1050), 1:50 и антитела к GADD153 (F-168: sc-575), 1:100 фирмы Santa Cruz (USA). Продукты реакции визуализировали с помощью системы Goat ABC Staining system: sc-2023 (Santa Cruz), Rabbit ABC Staining system: sc-2018 (Santa Cruz) и диаминобензидина (ДАБ).

Для электронно-микроскопического исследования образцы почки фиксировали в 4% растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, затем в 1% растворе OsO_4 на фосфатном буфере (pH = 7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали толуидиновым синим, изучали под световым микроскопом. Ультратонкие срезы толщиной 35–45 нм изготавливали на ультратоме Leica EM UC7, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400 («Jeol») при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 и AxioVision 3.4LE. Степень экспрессии (в баллах – 1+, 2+, 3+) оценивали по интенсивности окрашивания диаминобензидина (ДАБ). Для удобства интерпретации результатов рассчитывали интенсивность экспрессии по формуле

$$E\% = 100 - \frac{100 \cdot D_x}{256},$$

где $E\%$ – интенсивность экспрессии; 256 – максимум интенсивности окраски; D_x – интенсивность окрашивания ДАБ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета R версии 2.12 (лицензия GNU General Public License) для Microsoft Windows®. Межгрупповые различия оценивали по критерию Дана. Результаты работы представлены в виде значений $\bar{X}$ (средняя арифметическая) ± SD (стандартное отклонение).

Результаты исследования и их обсуждение

У животных контрольной группы наблюдали нормальную гистологическую картину строения коркового и мозгового вещества почки. Размер просвета собирательных трубок составил в среднем 15,5 ± 0,53 мкм. Кальциевые депозиты у крыс интактной группы гистохимически не были верифицированы. Ультраструктурные изменения в эпителиоцитах канальцев и собирательных трубок не выявлялись. Ядра клеток имели округлую форму с оформленным гетерохроматином. Расширений элементов и нарушений структуры гранулярной эндоплазматической сети (грЭПС) не отмечали. Визуализировались овальные митохондрии с правильно расположенными, четкими кристами, базальная мембрана незначительной толщины.

Иммуногистохимическое исследование показало умеренно выраженную (2+) экспрессию GRP78 в цитоплазме эпителиальных клеток канальцев нефрона и эпителиоцитах собирательных трубок. Экспрессия GADD153 была слабо выраженной (1+).

После 3 недель моделирования оксалатного нефролитиаза в почках крыс наблюдались дистрофические изменения эпителия канальцев и собирательных трубок в виде гидропической дистрофии, расширение просвета собирательных трубок (19,3 ± 0,41 мкм). В просвете собирательных трубок выявлялся слущенный эпителий и белковые депозиты.

В эпителии канальцев и собирательных трубок, в интерстиции мозгового вещества, в просветах собирательных трубок в составе белковых цилиндров обнаруживались умеренные отложения соединений кальция (в среднем 17,1 ± 2,00 в поле зрения). Характерной являлась локализация соединений кальция – преимущественно в области основания и средней трети почечного сосочка. Средний размер депозитов составил 9,2 ± 0,43 мкм. В 10% наблюдений обнаруживались довольно крупные микролиты (размером до 38,5 мкм) с обтурацией просвета собирательных трубок и инкрустацией их эпителия соединениями кальция.

Электронно-микроскопическое исследование выявило ультраструктурные изменения эпителиоцитов канальцевой системы почки и собирательных трубок, затрагивающие клеточные органеллы, ядра и клеточные мембраны. Светооптические изменения эпителиоцитов по типу гидропической дистрофии электронно-микроскопически проявлялись расширением цистерн грЭПС и формированием различного размера вакуолей. Содержимое большинства из них было электронно-светлым, на поверхности мембран определялись одиночные, неравномерно расположенные рибосомы. Отмечались умеренные изменения митохондрий в виде набухания, нарушения целостности внутренней мембраны, нарушения правильного расположения крист. Ультраструктурные изменения в большей степени затрагивали апикальные части клеток; базальные полюса эпителиоцитов страдали в меньшей степени. Микроворсинки апикальной части клеток несколько сглаживались, но обычно сохранялись. Цитоплазма и отдельные увеличенные митохондрии содержали мелкие электронно-плотные депозиты кальция. Эндоплазматическая сеть таких клетках была значительно расширена. Ядра отдельных клеток выглядели сморщенными, с признаками кариорексиса и кариолизиса; в цитоплазме визуализировались лизосомы с ламеллярным содержимым, иногда аутофагосомы. Наблюдалось разрыхление базальной мембраны.

Иммуногистохимическое исследование показало умеренно выраженную (2+) экспрессию GRP78 эпителием почечных канальцев, статистически значимо не отличавшуюся от показателей интактных животных. Однако в участках интенсивного литогенеза экспрессия шаперона GRP78 была выраженной (3+), что на 34,8% превышало показатели здоровых животных.

Отмечена активация проапоптозной ветви ЭР-стресса: выраженная (3+) экспрессия GADD153 (на 32,4 % превышающая показатели контрольной группы, $p < 0,05$). В местах интенсивного литогенеза, в областях отложения крупных кальциевых депозитов, выраженность экспрессии GADD153 была максимальной, на 58,3 % превышая соответствующие показатели интактной группы.

После 6 недель моделирования оксалатного нефролитиаза наблюдалась выраженная патогистологическая перестройка почки с дистрофическими и некробиотическими изменениями клеток и тканевых структур. Средний размер просвета собирательных трубок значительно увеличивался и составлял 24,9 ± 0,62 мкм. Отложения кальция располагались по всей площади почечного сосочка, включая верхушку и, реже, в канальцах коркового вещества, выявляясь в больших количествах, в среднем 27,4 ± 3,22 (с максимальными значениями 57) в поле зрения. Характерным являлось наличие отложений соединений кальция в просвете элементов петли (тонком и в восходящем толстом – прямом дистальном канальце) и в собирательных трубках, часто с выраженной инкрустацией их эпителия. Обнаруживаемые кальциевые депозиты были сравнительно крупными, в среднем составляя 11,8 ± 0,62 мкм. В 40 % наблюдались крупные депозиты кальция (размером до 57,4 мкм), обтурирующие канальцы петли нефрона или собирательные трубки. В зонах отложения кальция выявлялись разрастания соединительной ткани с формированием перитубулярного и периваскулярного фиброза.

Электронно-микроскопически отмечались выраженные ультраструктурные изменения эпителиоцитов канальцев и собирательных трубок. Обращало на себя внимание расширение цистерн грЭПС с формированием светлых вакуолей. На поверхности мембран определялись одиночные, неравномерно расположенные рибосомы. В цитоплазме визуализировались гигантские митохондрии, с набуханием и просветлением матрикса, выраженными деструктивными изменениями крист и мембран. Определялись мелкие электронноплотные депозиты кальция, фиксированные в структурах цитоплазмы и на поврежденных кристах внутри митохондрий. Часто в митохондриях формировались ампулярные расширения крист, где также фиксировались соли кальция. Ядра эпителиоцитов подвергались кариорексису и кариолизису; в цитоплазме выявлялись лизосомы с ламеллярным содержимым, аутофагосомы, часто включающие остатки митохондрий. Отмечалось разрыхление базальной мембраны, увеличение содержания коллагеновых волокон в интерстиции.

Иммуногистохимическое исследование показало уменьшение экспрессии (1+) GRP78 эпителиоцитами канальцев нефронов и собирательных трубок. В области средней трети и вершины почечного сосочка этот показатель оказался существенно сниженным, на 8,3 % уступая значениям животных контрольной группы. В эпителиоцитах собирательных трубок, обтурированных мочевым камнем, снижение экспрессии шаперона достигало максимума и было на 21,7 % ниже контрольных показателей. При этом отмечалась продолжающаяся активация проапоптозной ветви ЭР-стресса: выраженная (3+) экспрессия GADD153, с превышением средних показателей контрольной группы на 24,6 % ($p < 0,05$). В области отложения соединений кальция отмечалось выраженное увеличение экспрессии GADD153 (3+) в цитоплазме клеток (на 49,8 % превышая показатели здоровых животных).

В условиях применения в эксперименте α-токоферола определялась значительно меньшая степень выраженности патогистологических изменений структур почки. В эпителиоцитах собирательных трубок коркового и мозгового вещества отмечались признаки гиалиново-капельной дистрофии. Просвет собирательных трубок характеризовался относительной равномерностью в различных полях зрения, составляя в среднем 16,40 ± 1,56 мкм. Просветы некоторых собирательных трубок содержали одиночные слущенные эпителиоциты, белковые цилиндры.

В мозговом веществе почки определялось умеренное количество (до 17,6 ± 2,39 в поле зрения) отложений кальция, располагавшихся относительно равномерно по всей площади почечного сосочка, преимущественно в составе эпителия собирательных трубок и в их просвете среди слущенных эпителиоцитов. Кальциевые депозиты были мелкими, их средний размер составил 5,40 ± 0,28 мкм. Крупных соединений кальция, обтурировавших просвет канальцев и собирательных трубок, или инкрустации их эпителия не обнаруживалось.

Электронно-микроскопическое исследование показало умеренную выраженность ультраструктурных изменений эпителиоцитов канальцевой системы почки. Отмечалось умеренное расширение гранулярной эндоплазматической сети, набухание митохондрий с увеличением их размеров, просветлением матрикса и сглаженностью крист, выявлялись немногочисленные лизосомы с ламеллярным содержи-

мым. Ядра отдельных эпителиоцитов были пикнотичными, признаков кариорексиса не наблюдалось.

Иммуногистохимическое исследование почек крыс после применения α-токоферола показало выраженную (3+) экспрессию GRP78 эпителиоцитами собирательных трубок, статистически значимо (на 7,7%) превышавшую показатели контрольных животных. Интенсивность экспрессии GADD153 была сопоставима с таковой в интактной группе и существенно ниже (1+), чем у животных с экспериментальным оксалатным нефролитиазом.

Необходимо отметить, что одним из конечных продуктов метаболизма, входящим в состав большинства почечных камней, является оксалат. В ряде работ было показано токсическое влияние оксалата на тубулярный и канальцевый эпителий, что выражалось повреждением клеточных мембран, нарушением деятельности митохондрий, снижением клеточной активности. Помимо этого, в результате действия оксалата на клетки образуется большое количество реактивных форм кислорода и снижается общая жизнеспособность клеток [13].

Прогрессирующая структурная перестройка тканей почки происходит в результате оксидативного повреждения, стимулятором которого могут быть и кальциевые депозиты. В этих условиях активируется клеточная реакция, апоптоз и некробиотические процессы в почечном интерстиции и в эпителии почечных канальцев [7, 8].

Продукция активных форм кислорода обусловливает изменение клеточных редокс-зависимых реакций, обеспечивает взаимодействие активных форм кислорода с дисульфидными связями протеинов, что приводит к нарушению нормального фолдинга белков в грЭПС. Накопление таких неправильно свернутых протеинов в элементах грЭПС получило название стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР-стресс) [4]. В современной литературе четко прослеживается взаимосвязь между оксидативным повреждением и ЭР-стрессом. При этом часть авторов инициирующим фактором считают оксидативный стресс [15], другие – ЭР-стресс [10].

Проведенное нами исследование показало развитие ЭР-стресса при экспериментальном оксалатном нефролитиазе и его связь с развитием оксидативного повреждения тканевых структур почек. Выявлены гистотопографические особенности развития оксалатного нефролитиаза с формированием местных условий для течения процессов литогенеза [6]. При этом наблюдались ультраструктурные изменения эпителиоцитов канальцевой системы почки и собирательных трубок, затрагивающие цитоплазматические органеллы, ядра и клеточные мембраны. Отмечались умеренные изменения митохондрий в виде набухания, нарушения целостности внутренней мембраны и нарушения правильного расположения крист. В зонах интенсивного литогенеза в эпителии регистрировались признаки проапоптозного изменения клеток: кариопикноз и кариорексис, формирование аутолизосом. В цитоплазме обнаруживались крупные вакуоли с немногочисленными, неравномерно расположенными на поверхности мембран рибосомами, что позволило идентифицировать эти элементы как расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети.

Выявленные ультраструктурные изменения свидетельствуют о структурно-функциональной перестройке ЭПС, формирование UPR со срывом адаптации и развитием ЭР-стресса. Более выраженные изменения отмечались в апикальных полюсах эпителиоцитов, что, вероятно, объясняется процессом миграции нерастворимых соединений кальция из просвета почечных канальцев в цитоплазму клеток и далее в интерстиций [12]. При этом иммуногистохимическое исследование показало умеренно выраженную (2+) экспрессию шаперона GRP78 клеточной выстилкой почечных канальцев, статистически значимо не отличавшуюся от показателей интактных животных. Выраженную экспрессию этого маркера в местах интенсивного литогенеза, вероятно, следует рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на сдерживание процессов развития ЭР-стресса. Повышенная экспрессия GADD153 (примерно в 2 раза больше показателей здоровых животных) в эпителиоцитах канальцев нефронов и собирательных трубок свидетельствует об активации проапоптозной ветви ЭР-стресса уже на 3 неделе развития нефролитиаза.

При продолжающемся воздействии этиленгликоля до 6 недель ультраструктурные изменения клеток были выражены в значительно большей степени. На фоне продолжавшейся перестройки элементов эндоплазматической сети, проапоптозных изменений клеток отмечалось формирование гигантских митохондрий с характерными ампулярно расширенными кристами, на которых часто фиксировались соединения кальция. По всей видимости, такая структурная перестройка обусловлена продолжающимся воздействием повреждающих агентов, усилением процессов литогенеза и дальнейшим развитием проапоптозной ветви ЭР-стресса. Это подтверждается уменьшением экспрессии (1+) маркера компенсаторной ветви развития ЭР-стресса – шаперона GRP78 эпителиоцитами канальцев нефронов и собирательных трубок (в среднем на 8,3% ниже показателей контрольной группы) и значительным (на 21,7%) снижением экспрессии шаперона в зонах интенсивного

литогенеза. При этом экспрессия GADD153 сохранялась на высоком уровне.

В условиях коррекции процессов перекисного окисления липидов применением α-токоферола отмечалось выраженное усиление экспрессии шаперона GRP78, что указывает на определенную взаимосвязь процессов ЭР-стресса и оксидативного повреждения при экспериментальном оксалатном нефролитиазе. Уровень экспрессии GADD153 в целом соответствовал показателям интактной группы. При этом отмечена меньшая степень выраженности структурной перестройки почек, изменения ультраструктуры эпителия по сравнению с группой животных с нефролитиазом и замедление процесса литогенеза, что, вероятно, обусловлено активацией компенсаторной реакции клеток в ходе коррегирующего воздействия.

Таким образом, при экспериментальном оксалатном нефролитиазе обнаружены признаки развития стресса эндоплазматического ретикулума с ранней (уже на 3 неделе) активацией проапоптозной ветви и повреждением клеточной выстилки канальцев нефронов и собирательных трубок. Выявлены ультраструктурные изменения эпителиоцитов, затрагивающие клеточные органеллы, ядра и клеточные мембраны. Показана определенная взаимосвязь процессов стресса эндоплазматического ретикулума и оксидативного повреждения, развивающегося на ранних сроках литогенеза.

Список литературы

1. Гуревич Л.Е., Исаков В.А. Использование в иммуногистохимических исследованиях метода восстановления антигенной специфичности воздействием микроволн на ткани, фиксированные формалином и заключенные в парафин // Архив патологии. – 1999. – № 2. – С. 48–50.

2. Дедов И.И., Смирнова О.М., Горелышев А.С. Стресс эндоплазматического ретикулума: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 5. – С. 57–66.

3. Жариков А.Ю., Мотин Ю.Г., Зверев Я.Ф. и др. Влияние α-токоферола ацетата на экспрессию внутрипочечных ингибиторов кристаллизации при экспериментальном нефролитиазе // Медицина в Кузбассе. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 27–31.

4. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Стресс эндоплазматического ретикулума глазами нефролога // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 54–72.

5. Мотин Ю.Г., Жариков А.Ю., Брюханов В.М. и др. Оксидативный стресс как один из факторов повреждения на ранних сроках экспериментального нефролитиаза // Морфологія. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 33–38.

6. Мотина Н.В., Брюханов В.М., Азарова О.В. и др. Морфологические изменения в почках крыс при экспериментальном нефролитиазе на фоне длительного применения клеточной культуры Маакии амурской // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 75–79.

7. Мотина Н.В., Зверев Я.Ф., Лепилов А.В. и др. Оксидативное повреждение почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 68–73.

8. Aihara K., Byer K.J., Khan S.R. Calcium phosphate induced renal epithelial injury and stone formation: involvement of reactive oxygen species // Kidney International. – 2003. – Vol. 64, № 4. – P. 1283–1291.

9. Anding A.L., Chapman J.S., Barnett D.W. The unhydrolyzable fenretinide analogue 4-hydroxybenylretinone induces the proaptotic genes GADD 153 (CHOP) and Bcl-2-binding component 3 (PUMA) and apoptosis that is caspase-dependent and independent of the retinoic acid receptor // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67. – P. 6270–6277.

10. Cullinan S.B., Diehl J.A. Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/Nrf2 signaling pathway // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2006. – Vol. 38, № 3. – P. 317–332.

11. Green M.L., Hatch M., Freel R.W. Ethylene glycol induces hyperoxaluria without metabolic acidosis in rats // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2005. – Vol. 289. – P. 536–543.

12. Khan S.R. Experimental calcium oxalate nephrolithiasis and the formation of human urinary stones // Scanning Microsc. – 1995. – Vol. 9, № 1. – P. 89–100.

13. Khan S.R. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models, and tissue-culture studies // Clin. Exp. Nephrol. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 75–88.

14. McCullough K.D., Martindale J.L., Klotz L.O. et al. Gadd 153 sensitizes cells by downregulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state // Mol. Cell Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 1249–1259.

15. Yokouchi M., Hiramatsu N., Hayakawa K. et al. Involvement of selective reactive oxygen species upstream of proapoptotic branches of unfolded protein response // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, № 7. – P. 4252–4260.

Referenses

1. Gurevich L.E., Isakov V.A. *Arkhiv patologii – Archives of Pathology*, 1999, no. 2, pp. 48–50.

2. Dedov I.I., Smirnova O.M., Gorelyshev A.S. *Problemy endokrinologii – Endocrinology problems*, 2012, no.5, pp. 57–66.

3. Zharikov A.Yu., Motin Yu.G., Zverev Ya.F. et al. *Meditsina v Kuzbasse – Medicine in Kuzbass,* 2011, vol. 10, no. 3, pp. 27–31.

4. Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. *Nefrologiya – Nephrology*, 2012, vol. 16, no. 3, pp. 54–72.

5. Motin Yu.G., Zharikov A.Yu., Bryukhanov V.M. et al. *Morfologiya – Morphology,* 2011, vol. 5, no. 1, pp. 33–38.

6. Motina N.V., Bryukhanov V.M., Azarova O.V. et al. *Nefrologiya – Nephrology*, 2009, vol. 13, no. 4, pp. 75–79.

7. Motina N.V., Zverev Ya.F., Lepilov A.V. et al. *Nefrologiya – Nephrology*, 2010, vol. 14, no. 1, pp. 68–73.

8. Aihara K., Byer K.J., Khan. S.R. *Kidney International*., 2003, vol. 64, no. 4, pp. 1283–1291.

9. Anding A.L., Chapman J.S., Barnett D.W. *Cancer Res.,* 2007, vol. 67, pp. 6270–6277.

10. Cullinan S.B., Diehl J.A. *Int. J. Biochem. Cell Biol.,* 2006, vol. 38, no. 3, pp. 317–332.

11. Green M.L., Hatch M., Freel R.W. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.,* 2005, vol. 289, pp. 536–543.

12. Khan S.R. *Scanning Microsc.,* 1995, vol. 9, no. 1, pp. 89–100.

13. Khan S.R. *Clin. Exp. Nephrol*., 2004, vol. 8, no. 2, pp. 75–88.

14. McCullough K.D., Martindale J.L., Klotz L.O. et al. *Mol. Cell Biol.,* 2001, vol. 21, pp. 1249–1259.

15. Yokouchi M., Hiramatsu N., Hayakawa K. et al. *J. Biol. Chem.,* 2008, vol. 283, no. 7, pp. 4252–4260.

Рецензенты:

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией функциональной морфологии лимфатической системы, ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск;

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией медицинской биотехнологии, ФГБНУ «НИИ биохимии», г. Новосибирск.

УДК 616.127-005.8-039.73-089:615.2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Назаров А.М.

ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, e-mail: ookbmedis@mail.ru

Цель исследования: определить эффективность реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда (ИМ), используя технологию риск-менеджмента. Обследовано 573 больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Из них у 451 проводилась реперфузионная терапия, у 122 больных данная терапия по разным причинам не проведена. Тромболитическая терапия (ТЛТ) выполнена у 64 больных, ТЛТ и ангиопластика – у 231 больного, только ангиопластика у 156 больных. Результатом проведения реперфузионной терапии у больных ИМ было снижение госпитальной летальности, сроков госпитализации и длительности лечения в реанимационном отделении в сравнении с теми больными ИМ, которым данная терапия не проводилась. Финансовые затраты непосредственно на реперфузионную терапию – тромболизис и ангиопластику оказались меньшими, чем экономический прирост за счет увеличения трудового потенциала в результате снижения госпитальной летальности.

Ключевые слова: реперфузионная терапия, инфаркт миокарда, риск-менеджмент, эффективность

THE EFFECTIVENESS OF REPERFUSION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Nazarov A.M.

Orenburg regional clinical hospital, Orenburg, e-mail: ookbmedis@mail.ru

Objective: To determine the efficacy of reperfusion therapy in patients with myocardial infarction (MI), using the technology of risk management. The study involved 573 patients with ST elevation acute coronary syndrome . Of these, 451 carried reperfusion therapy. In 122 patients this therapy for various reasons are not carried out. Thrombolytic therapy (TLT) was performed in 64 patients, thrombolysis and angioplasty – in 231 patient, only angioplasty in 156 patients. Reperfusion therapy in patients with myocardial infarction reduced hospital mortality, length of hospitalization and duration of treatment in the intensive care unit in compare with patients without this kind of therapy. Financial expenses directly to reperfusion therapy – thrombolysis and angioplasty were less than the economic growth by increasing labor potential following to reduced hospital mortality.

Keywords: reperfusion therapy, myocardial infarction, risk management, effectiveness

Возникшее в конце XX века в развитых странах новое научно-практическое направление, риск-менеджмент, исследует влияние случайных событий (рисков) на различные сферы человеческой деятельности в том числе и на здоровье пациентов, наносящих им физический, моральный и экономический ущерб [8]. Научная теория медицинских рисков и технология управления ими в нашей стране только начинают разрабатываться. Современный подход к управлению рисками базируется на парадигме стоимости риска [7]. Внедрение системы управления рисками (риск-менеджмент) в здравоохранение направлено на повышение эффективности и качества оказания медицинской помощи [3].

Решение этих задач методами риск-менеджмента включает в себя выявление, идентификацию, оценку, прогноз и профилактику рисков. Высокая смертность и экономический ущерб при инфаркте миокарда определяет актуальность минимизации рисков у этих больных. В целом ряде работ [1, 2], посвященных проблеме лечения больных с острым инфарктом миокарда, показано, что достижение тромболитической или механической реперфузии в бассейне инфаркт-связанной артерии – основной фактор, влияющий на ближайший и отдаленный прогноз заболевания. На сегодняшний день нет сомнений в том, что ранняя реперфузия миокарда при ИМ является одной из эффективных возможностей влиять на ограничение зоны повреждения сердечной мышцы, снижая тем самым частоту госпитальной летальности, а восстановление адекватного кровотока в инфаркт ответственной артерии улучшает отдаленный прогноз, сократительную способность миокарда [11]. Но при этом не решен вопрос об эффективности реперфузионной терапии с учетом больших финансовых затрат на проведение тромболитической терапии (ТЛТ) и ангиопластику.

Эффективность лечения по определению Всемирной организации здравоохранения – это отношение затратных ресурсов к полученным клиническим результатам [9]. Каково это отношение при назначении реперфузионной терапии – основы сегодняшнего лечения ИМ? Следует ли

рассматривать отсутствие реперфузионной терапии при остром коронарном синдроме (ОКС) с подъемом сегмента ST как инцидент риска госпитальной летальности больных ИМ и какие факторы организационного характера данного риска? Каков риск финансовых инвестиций в реперфузионную терапию? Как минимизировать риск госпитальной летальности и какова его стоимость, если риск госпитальной летальности рассматривать через призму реперфузионной терапии? Все эти вопросы требуют решения.

В связи с этим цель исследования – определить эффективность реперфузионной терапии у больных ИМ, используя технологию риск-менеджмента.

Материал и методы исследования

Обследовано 573 больных ОКС с подъемом сегмента ST. Из них у 451 проводилась реперфузионная терапия, у 122 больных данная терапия по разным причинам не проведена. Тромболитическая терапия (ТЛТ) выполнена у 64 больных, ТЛТ и ангиопластика – у 231 больного, только ангиопластика у 156 больных. При статистических расчетах применялись стандартные формулы получения среднего арифметического (M) и ошибки среднего арифметического (m). Сравнение распределения признака проводилось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона (Вилкоксона) [6]. Сравнение процентов проводилось по формуле установления статистических различий в процентах [6]. Обработку делали с помощью пакета программ Statistica 10 (Stat Soft, Ink., США) [4]. Потерянные годы потенциальной жизни (ПГПЖ) и соответствующий коэффициент, отражающий количество смертей от предотвратимых причин, рассчитывали по методическим рекомендациям по использованию показателя «потерянные годы потенциальной жизни» для обоснования приоритетных проблем здоровья населения России на федеральном, региональном и муниципальном уровнях [10]. При расчете ПГПЖ определяли число лет, не дожитых больными ИМ до 70 лет.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе больных, получавших реперфузионную терапию, – 451 больной, летальность составила 7,1 %, что достоверно ниже, чем в группе больных с ОКС, не получивших реперфузионную терапию – 122 больных, где летальность была 30,3 % (табл. 1). Определены достоверные различия по продолжительности госпитализации и длительности лечения в реанимационном отделении между группами больных, которым проводилась реперфузионная терапия и которым эта терапия не проводилась, соответственно – 419 больных (451 – 32 = 419) и 85 больных (122 – 37 = 85). При сравнении были исключены из первых групп 451 и 122 больных летальные случаи – соответственно 32 и 37 больных. Но в данных группах больных были различия по возрасту и по исходной фракции выброса (ФВ), которая определялась при поступлении больного в реанимационное отделение при эхокардиоскопии. Возраст больных, получивших реперфузионную терапию, был достоверно ниже и ФВ была достоверно выше, чем у больных, которым реперфузионная терапия не проводилась (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение двух групп больных, получавших и не получавших реперфузионную терапию, по исходным данным и по результатам лечения

Показатель	Больные, получившие реперфузионную терапию (n = 419)	Больные, не получившие реперфузионную терапию (n = 85)	Вероятность сходства показателей, p
Возраст, лет (M ± m)	59,07 ± 0,53	64,96 ± 1,60	0,001*
ФВ, % (M ± m)	55,82 ± 0,40	52,24 ± 1,18	0,003*
Срок госпитализации, сутки (M ± m)	13,50 ± 0,18	15,33 ± 0,41	0,023*
Длительность лечения в реанимационном отделении, сутки (M ± m)	1,85 ± 0,07	2,76 ± 0,21	0,004*
Летальность, %	7,10	30,33	0,001*

Примечание. * – различия достоверные.

Учитывая, что ПГПЖ рассчитывалась исходя из возраста 70 лет, а также различия в возрасте имеющихся групп с реперфузионной и без репефузионной терапии, были сформированы новые группы больных из первых групп, ограничив первые группы возрастом 70 лет. В новых группах больных с ограничением возраста не более 70 лет, с реперфузионной терапией было 173, без реперфузионной терапии 57 больных, летальность составила в группе с реперфузионной терапией – 5,4 %, в группе без репер-

фузионной терапии – 15,8 %, различия были достоверные (табл. 2). При этом различия по возрасту между данными группами больных были незначительные и недостоверные (табл. 2). В то же время сроки госпитализации и длительности лечения в реанимационном отделении были существенными большими и достоверными в группе без реперфузионной терапии (табл. 2).

исходя из тарифов фонда обязательного медицинского страхования – (за лечение ИМ – 55586 рублей, отдельно оплачивается ангиопластика в размере 130000 рублей и ТЛТ – пуролаза 24 тыс. рублей, метализе – 73000 рублей, альтеплаза – 45000 рублей), составили на одного больного ИМ без реперфузионной терапии 55586 рублей, соответственно с реперфузионной

Таблица 2

Сравнение исходных данных, госпитальной летальности, а также сроков госпитализации и лечения в реанимационном отделении (РО) у больных с реперфузионной и без реперфузионной терапии при возрасте 70 лет и меньше

Признак	С реперфузионной терапией	Без реперфузионной терапии	Вроятность сходства показателей, p
Возраст, лет (M ± m)	56,03 ± 0,46	54,71 ± 1,58	0,883
Сроки госпитализации, сутки (M ± m)	13,17 ± 0,17	15,35 ± 0,46	0,001*
Сроки лечения в РО, сутки (M ± m)	1,73 ± 0,06	2,56 ± 0,29	0,001*
ФВ, % (M ± m)	56,07 ± 0,44	52,10 ± 1,69	0,033*
Летальность, %	5,42	15,82	0,001*

Примечание. * – различия достоверные.

Таким образом, ограничив сравниваемые группы больных возрастом 70 лет и нивелировав тем самым влияние возраста на летальность при сравнении, определили существенное снижение госпитальной летальности в группе больных с реперфузионной терапией в 2,9 раза (15,8:5,4 % = 2,9) по сравнению с группой без реперфузионной терапии. Коэффициент ПГПЖ в расчете на 1000 ИМ для больных из числа, не получивших реперфузионную терапию, составил 1580 лет, а из числа, получивших реперфузионную терапию, – 840 лет. Связывая величину потерь, количество потерянных человеко-лет и размер дохода, приходящегося на душу населения в конкретном году, можно опосредованно оценить недополученную выгоду в виде утраченной части национального продукта [10]. В Оренбургской области размер дохода на душу населения в 2013 году составлял 312 000 рублей [5]. Несложные арифметические расчеты позволяют определить экономический ущерб из-за отсутствия реперфузионной терапии у больных ИМ в расчете на

$$1000 \text{ ИМ} – 312\,000 \cdot (1580 – 840) = 230880000 \text{ (рублей)}.$$

В то же время это можно расценивать как экономический прирост за счет увеличения трудового потенциала в результате снижения госпитальной летальности при проведении реперфузионной терапии. Непосредственные финансовые затраты,

терапией – 206 911 рублей. При этом стоимость только реперфузионной терапии на одного больного составила 151 325 рублей. Определяли стоимость лечения одного больного с реперфузионной терапией, исходя из данных проведенных чрескожных коронарных вмешательств и количества использованных для лечения тромболитических препаратов – пуролазы, метализе, альтеплазы у 451 больного ИМ с проведенной реперфузионной терапией. При расчете на 1000 больных ИМ затраты на реперфузионную терапию составили 151 325 000 рублей. Но это меньше на 79 555 000 рублей (230 880 000 – 151 325 000 = 79 555 000), чем полученный экономический прирост от снижения госпитальной летальности в случае проведения реперфузионной терапии. То есть целесообразность проведения реперфузионной терапии не вызывает сомнения с клинической и экономической точки зрения, она эффективна при ИМ. Следовательно, ее отсутствие при лечении больных ОКС с подъемом сегмента ST можно расценивать как инцидент риска снижения эффективности лечения и повышения госпитальной летальности этой категории больных. Проанализировав все случаи не проведения реперфузионной терапии у 122 больных ОКС с подъемом сегмента ST, определили, что только 5 больных отказались от реперфузионной терапии, у 3 больных были противопоказания к ТЛТ, а 114 больным реперфузионная терапия не проводилась

по причине поздней госпитализации, соответственно в процентах от общего количества больных это было – 4,1; 2,5 и 93,4%. Таким образом, поздняя госпитализация больных ИМ основной фактор риска госпитальной летальности и низкой эффективности лечения при ИМ. Следовательно, среди мер, направленных на снижение госпитальной летальности больных ИМ, акцент следует делать на их своевременной госпитализации.

Выводы

1. Реперфузионная терапия у больных ИМ приводит к снижению госпитальной летальности, сроков госпитализации и длительности лечения в реанимационном отделении.
2. Финансовые затраты на реперфузионную терапию меньше, чем получаемый экономический результат от ее применения в виде минимизации потерь человеческого и трудового потенциала за счет снижения преждевременной смертности больных ИМ.
3. Поздняя госпитализация – основной фактор риска госпитальной летальности и снижения эффективности современного лечения больных ИМ.

Список литературы

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных после острых коронарных синдромов // Consilium-medicum. – 2004. – Т. 6, № 11. – С. 432–440.

2. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Неосложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 2 (20). – С. 60–71.

3. Бурыкин И.М., Алеева Г.Н., Хафизьянова Р.Х. Управление рисками в системе здравоохранения как основа безопасности оказания медицинской помощи // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. URL: http://www.science-education.ru/107-8463 (дата обращения: 23.07.2014).

4. Боровиков В.П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.

5. ВРП Оренбургской области [Электронный ресурс] URL: http://newsruss.ru/doc/index.php/ВРП_Оренбургской_области (дата обращения: 11.05.2015).

6. Закс Л.З. Статистическое оценивание – М.: Статистика, 1976. – 598 с.

7. Иванов А.А., Олейников С.Я., Бочаров С.А. Риск-менеджмент. Учебно-методический комплекс. – М.: Изд. центр ЕАОИ, 2008. – 193 с.

8. Кучеренко В.З. Проблемы управления рисками в здравоохранении // Проблемы управления здравоохранением. – 2001. – № 1. – С. 39–43.

9. Логика и методология экспертизы качества лечебно-диагностического процесса в отдельном случае оказания помощи: учебное пособие / сост.: М.А. Карачевцева, С.М. Михайлов, В.Ф. Чавпецов и др. – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2008. – 51 с.

10. Методические рекомендации по использованию показателя «Потерянные годы потенциальной жизни» (ПГПЖ) для обоснования приоритетных проблем здоровья населения России на федеральном, региональном и муниципальном уровнях. – М.: ЦНИМ ОИЗ, 2014. – 32 с.

11. Ryan T.J. Refining the classification of chest pain: A logical next step in the evaluation of patients for acute cardiac ischemia in the emergency department // Ann Emerg Med. – 1997. – Vol. 29, № 1. –P. 166–168.

References

1. Aronov D.M., Lupanov V.P. *Consilium-medicum,* 2004, Vol. 6, no. 11, pp. 432–440.

2. Arutyunov G.P., Rozanov A.V. *Serdtse,* 2005, Vol. 4, no. 2 (20), pp. 60–71.

3. Burykin I.M., Aleeva G.N., Khafisianova R.K. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education,* 2013, no. 1, available at: http://www.science-education.ru/107-8463.

4. Borovikov V.P. *Statistica. Iskusstvo analiza dannykh na kompyutere: dlya professionalov* [Statistica. The art of data analysis on a computer: for the experts]. 2nd edition. St. Petersburg: Piter, 2003. 688 p.

5. *VRP Orenburgskoy oblasti* [The gross regional product of the Orenburg region] Available at: http://newsruss.ru/doc/index.php/ВРП_Оренбургской_области (accessed 11 May 2015).

6. Zaks L.Z. *Statisticheskoe otsenivanie* [Statistical estimation]. Moscow: Statistika, 1976. 598 p.

7. Ivanov A.A., Oleynikov S.Y., Bocharov S.A. *Risk-menedzhment: ucheb.-metod. kompleks* [Risk-management: teaching materials]. Moscow: Publishing Center EAOI, 2008. 193 p.

8. Kucherenko V.Z. *Problemy upravleniya zdravookhraneniem,* 2001, no. 1, pp. 39–43.

9. *Logika i metodologiya ekspertizy kachestva lechebno-diagnosticheskogo protsessa v otdelnom sluchae okazaniya pomoshchi: uchebnoe posobie* [Logic and Methodology of examination of quality treatment and diagnostic process in a particular case aid: tutorial] / M.A. Karachevtseva, S.M. Mikhaylov, V.F. Chavpetsov et al. St. Petersburg: SPbGMA im. I.I. Mechnikova, 2008. 51 p.

10. *Metodicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu pokazatelya «Poteryannye gody potentsialnoy zhizni» (PGPZh) dlya obosnovaniya prioritetnykh problem zdorovya naseleniya Rossii na federalnom, regionalnom i munitsipalnom urovnyakh* [Guidelines on the use of the indicator «Potential Year of Life Lost» (PYLL) to support priority health problems of the Russian population at the federal, regional and municipal levels]. Moscow, TsNIM OIZ, 2014. 32 p.

11. Ryan T.J. *Ann Emerg Med,* 1997, Vol. 29, no. 1, pp. 166–168.

Рецензенты:

Сайфутдинов Р.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и эндокринологии, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург;

Кудрин В.С., д.м.н., врач-методист, ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», г. Оренбург.

УДК 618.11-006.6-085.277.3:615.37

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАРОНА В КОМПЛЕКСЕ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III-IV СТАДИЙ

Неродо Г.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Арджа А.Ю.

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

Проведена оценка эффективности применения Ингарона у больных раком яичников при проведении курсов неоадъювантной полихимиотерапии. 22 больным раком яичников III-IV стадии в возрасте 34–77 лет проведена химиотерапия по схеме « CAP» в комплексе с Ингароном. Количество курсов в среднем составило 2 с интервалом в 21 день. При оценке эффективности лечения учитывали жалобы больных, данные локального статуса при объективном обследовании, изменение картины периферической крови, выраженность побочных явлений химиотерапии. На основании представленных данных следует, что применение Ингарона в комплексе с химиотерапией позволяет уменьшить токсические реакции и улучшает непосредственные результаты лечения, что позволило всем больным провести курсы неоадъювантной химиотерапии в срок и в дальнейшем выполнить хирургическое лечение. Результаты представленных данных свидетельствуют о целесообразности применения Ингарона в комплексе с химиотерапией.

Ключевые слова: рак яичников, III-IV стадия, химиотерапия, Ингарон

APPLICATION OF INGARON IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH STAGE III-IV OVARIAN CANCER

Nerodo G.A., Novikova I.A., Zlatnik E.Y., Ardzha A.Y.

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

Effectiveness of Ingaron in ovarian cancer patients during neoadjuvant polychemotherapy was assessed. 22 patients aged 34–77 years with stage III–IV ovarian cancer received CAP chemotherapy with Ingaron. The average number of courses was 2 with a 21 day interval. Complaints of patients, local status data during objective examination, changes in peripheral blood and severity of side effects of chemotherapy were considered in assessing the effectiveness of the treatment. The data demonstrated that application of Ingaron in combination with chemotherapy allows reducing toxic reactions and improves the immediate results of the treatment, allowing neoadjuvant chemotherapy courses for all patients in time with the following surgical treatment. The results suggest the expediency of Ingaron application in combination with chemotherapy.

Keywords: ovarian cancer, stage III-IV, chemotherapy, Ingaron

Рак яичников является одной из актуальных проблем онкогинекологии, и несмотря на постоянное совершенствование методов лечения результаты остаются неудовлетворительными [2]. В России рак яичников занимает 3-е место среди опухолей женских половых органов [9], 5-летняя выживаемость не превышает 30–35 % [2]. Основным методами лечения рака яичников является хирургический метод с последующей химиотерапией, пациентам же с первично неоперабельной опухолью и большим распространением опухолевого процесса рекомендовано проведение курсов неоадъювантной химиотерапии [7].

Известно, что у онкологических больных на фоне комбинированного и довольно длительного лечения определяются существенные функциональные и количественные нарушения в иммунной системе, которые проявляются аллергическими, инфекционными и токсическими проявлениями, что в свою очередь препятствует продолжению лечения, снижает его эффективность и ухудшает качество жизни больных [8].

Отмечены положительные стороны применения у онкологических больных интерферонов, которые способны повышать чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии, подавлять ангиогенез и регулировать опухолевый рост, однако стандарты лечения до настоящего времени разработаны недостаточно [1, 3].

На современном этапе одним из перспективных цитокинов, применяемых в сочетании с химиотерапией, является интерферон-гамма ингарон, по своим свойствам являющийся природным цитокином, обеспечивающим стимуляцию клеточного иммунитета, обладающим антипролиферативным и иммуномодулирующеим действием [4, 5, 10]. Данный препарат исследовался и применялся при раке шейки матки, раке молочной железы, раке легкого, меланоме, продемонстрировав эффективность даже в далеко зашедших стадиях [6].

Цель исследования – оценить эффективность применения ингарона у больных раком яичников с III-IV стадий при проведении курсов неоадъювантной полихимотерапии.

Материал и методы исследования

В зависимости от способа получаемой неоадъювантной химиотерапии, больные были разделены на две группы: основная – 22 больных III–IV стадий, которым лечение было начато с проведения неоадъювантной химиотерапии по схеме «САР» с включением интерферона-гамма (ингарона) и контрольная – 26 больных III–IV стадий, которые также получали системную химиотерапию по «САР» схеме, но без введения ингарона. Химиоиммунотерапия в основной группе проводилась в следующем режиме: в 1-й, 2-й, 3-й, 5-й день внутримышечно вводился Ингарон на 0,9% физиологическом растворе, в дозе 500 тыс. МЕ/м^2, но не более 1 млн МЕ на одно введение. На 4-й день проводилась химиотерапия на фоне гипергидратации и форсированного диуреза по схеме: цисплатин 75–100 мг/м^2, эндоксан 400–600 мг/м^2, доксорубицин 40–50 мг/м^2. Количество курсов определялось индивидуально для каждой больной и составило в среднем 2 курса, интервал между курсами составлял в 21 день. В основной группе больных у 16 женщин (72,7%) установлена IIIC стадия заболевания, у 6 (27,3%) IV стадия.

Возраст больных был в пределах 34–77 лет, при этом наибольшее количество больных отмечалось в возрастной группе 50–59 лет (42,3%). Анализ менструальной и детородной функции показал, что с момента выявления заболевания 6 (27,3%) женщин продолжали менструировать, а 16 (72,7%) находились в менопаузе. У 8 (36,4%) больных в анамнезе одни роды, у 8 (36,4%) 2 родов, у 4 (18,2%) 3 и более родов; 2 (9%) женщины не рожали. 18 (82%) заболевших в анамнезе имели по одному аборту и 4 (18%) не делали ни одного аборта. В процессе сбора анамнеза выяснилось: 12 (55%) были замужем, 10 (45%) женщин были в разводе или овдовели. Наличие злокачественной опухоли у родственников отметили 6 (27%) больных, у 16 (73%) онкопатологии в семье не отмечено. Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у наибольшей части больных выявлен хронический холецисто-панкреатит у 18 (81,9%), хронический гастрит у 14 (63,6%) и артериальная гипертензия у 14 (63,6%) женщин. В наименьшем количестве отмечалась язвенная болезнь желудка, жировой гепатоз, хронический бронхит, хронический пиелонефрит по 9% и хронический колит у 4 (18,2%). Наибольшая часть женщин – 18 (82%) обратилась за медицинской помощью в срок от 1–3 мес. от появления первых жалоб, 2 (9%) обратились через 6 мес., остальные 2 (9%) через год от начала проявления заболевания.

При поступлении в отделение пациенты подвергались общеклиническому обследованию, включающему: электрокардиографию, флюорографию, общие анализы крови, мочи, биохимические показатели крови (глюкоза, билирубин, креатинин, общий белок), коагулограмму, уровень маркера СА-125, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, ирригоскопия, ФГДС, при необходимости для уточнения распространенности процесса выполнялось СРКТ. Подтверждение диагноза у большей части больных было получено путем цитологического исследования асцитической жидкости полученной в результате пункции заднего свода у 4 (18%), у 14 (64%) в результате лапароцентеза, у 4 (18%) верификация была получена при проведении операции по поводу другой патологии.

У 12 (55%) выявлена цистаденокарцинома, 10 (45%) аденокарцинома и у 2 (4,17%) железистый рак.

Контрольная группа больных по стадиям заболевания, возрасту и общему состоянию была идентична основной группе.

Результаты исследования и их обсуждение

Уже в первые дни после проведения химиотерапии в комплексе с ингароном (табл. 1) у значительной части больных отмечалось исчезновение или значительное уменьшение болевого синдрома, уменьшение объема живота, одышки, увеличение суточного диуреза. Как видно из данных таблицы, два симптома: увеличение живота и наличие асцита – беспокоили больных в 72,7% случаев. После проведения лечения увеличение живота не отмечено ни у одной пациентки. На боли внизу живота, снижение суточного диуреза, общую слабость, нарушение аппетита, одышку до лечения жаловались 63,6%, тогда как после лечения слабость беспокоила только 4 пациенток (18,2%), нарушение мочеиспускания 2 (9,09%), жалобы на боли и одышку после лечения отсутствовали. В контрольной группе основными жалобами были у 16 человек (61,5%) боли внизу живота, у 20 (76,9%) наличие асцита и у 16 (61,5%) увеличение живота в размерах. После проведения лечения боли беспокоили 12 больных (46,2%), увеличение живота в размерах 10 (38,5%), наличие асцита попрежнему отмечали 12 человек (46,2%).

Оценку эффективности лечения проводили после окончания ПХТ, с учетом изменения локального статуса по данным объективного осмотра и данным УЗИ органов малого таза и брюшной полости, изменения картины периферической крови и динамики маркера СА-125, а также учитывалось общее состояние больных и выраженность побочных явлений химиотерапии. Объективные изменения состояния больных до и после проведения неоадъювантной химиоиммунотерапии оценивались по данным клинико-инструментальных обследований. С этой целью мы сравнивали изменение размеров опухоли, оценивали ее подвижность, состояние заднего свода, паховых лимфоузлов, метастазов в большой сальник, пупок, наличие патологического выпота в брюшной полости и в полости малого таза. Полученные данные отражены в табл. 2 и 3. Из таблицы видно, что после проведенного лечения в основной группе полная регрессия опухоли отмечена у 6 больных (27,3%), опухоли более 10 см не определялись ни у одной больной. В контрольной группе после лечения полная регрессия опухоли отмечена у 3 больных (11,5%), опухоли более 10 см определялись у 6 больных (23,1%). После неоадъювантной химиотерапии подвижные и ограниченно подвижные опухоли в основной группе определялись у 8 (36,39%) женщин, тогда в контрольной этот показатель составлял 61,6,% (16 человек).

Таблица 1

Изменение характера жалоб больных раком яичников после проведения химиотерапии в зависимости от введения ингарона

Жалобы	ХТ + Ингарон (*n* = 22)				ХТ без Ингарона (*n* = 26)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Боли	14	63,6	0	0	16	61,5	12	46,2
Слабость	14	63,6	4	18,2	8	30,8	7	26,9
Тошнота, рвота	6	27,3	2	9,09	8	30,8	5	19,2
Похудение	12	54,5	0	0	8	30,8	8	30,8
Асцит	16	72,7	4	18,2	20	76,9	12	46,2
Нарушение аппетита	14	63,6	0	0	10	38,5	4	15,4
Запоры	6	27,3	6	27,3	4	15,4	4	15,4
Нарушение мочеиспускания	14	63,6	2	9,09	10	38,5	8	30,8
Отеки	6	54,5	0	0	5	19,2	4	15,4
Одышка	14	63,6	0	0	8	30,8	6	23,1
Увеличение живота в размерах	16	72,7	0	0	16	61,5	10	38,5

Таблица 2

Изменение локального статуса больных раком яичников асцитной формы IIIC–IV стадий до и после проведения ПХТ с ингароном

Локальный статус		До ПХТ (*n* = 22)		После ПХТ (*n* = 22)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Размеры опухоли яичников	Опухоль не определяется			6	27,3
	Опухоль до 5 см	8	36,3	8	36,3
	До 10 см	6	27,3	8	36,4
	Более 10 см	8	36,4	0	–
Подвижность опухоли	Неподвижные	2	9,09	0	–
	Ограниченно подвижные	8	36,4	2	9,09
	Подвижные	4	18,2	6	27,3
Метастазы в задний свод		12	54,5	12	54,5
Плеврит		6	27,3	2	9,09
Метастазы в пупок		0	–	0	–
Метастазы в паховые лимфоузлы		0	–	0	–
Метастазы в большой сальник (пальпируемая плотная опухоль в мезогастрии)		10	45,5	2	9,09
Асцит		22	100	6	27,3

Благодаря проведенному химиолечению в основной группе уменьшилось количество больных с плевритом (с 27,3 до 9,09%), тогда как в контрольной этот показатель уменьшился с 21,3 до 15,4%. Резорбция асцита отмечена у 16 (72,7%) больных основной группы, а в контрольной группе у 23,1%. Для объективного подтверждения имеющихся изменений, всем больным спустя 3–4 недели после проведения курса ПХТ проводилось контрольное ультразвуковое исследование, при котором обращали внимание на размеры опухоли, наличие свободной жидкости в брюшной полости, наличие метастатического поражения большого сальника, паховых лимфоузлов. Ультразвуковой контроль после проведения предоперационной ПХТ с Ингароном также выявил ряд существенных изменений, которые подтвердили данные бимануального обследования, а именно увеличилось количество больных, у которых опухоли не визуализировались – 14 женщин – 63,6,5% , опухоли от 5 до 10 см определялись в 36,4,% (8 человек), а опухоли больших размеров не определялись ни у одной больной. В 72,7,% отмечена полная резорбция асцита, в 27,3% отмечено умеренное количество выпота по фланкам брюшной полости или в заднем своде. Метастазы в задний свод в виде узлового образования определялись у 12 больных – 54,5%, инфильтрация заднего свода – у 6 больных (27,3%).

Таблица 3

Изменение локального статуса больных раком яичников асцитной формы IIIC–IV стадий до и после проведения ПХТ без ингарона

Локальный статус		До ПХТ (n = 26)		После ПХТ (n = 26)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Размеры опухоли яичников	Опухоль не определяется			3	11,5
	Опухоль до 5 см	8	30,8	9	34,6
	До 10 см	4	15,4	8	30,8
	Более 10 см	14	53,8	6	23,1
Подвижность опухоли	Неподвижные	4	15,4	2	7,7
	Ограниченно подвижные	8	30,8	12	46,2
	Подвижные	6	23,1	4	15,4
Метастазы в задний свод		16	61,5	10	38,5
Плеврит		6	23,1	4	15,4
Метастазы в пупок		0	–	0	–
Метастазы в паховые лимфоузлы		2	7,7	2	7,7
Метастазы в большой сальник (пальпируемая плотная опухоль в мезогастрии)		10	38,5	8	30,8
Асцит		24	92,3	18	69,2

При сравнительной оценке токсических реакций химиотерапии (табл. 4) в основной и контрольной группе выявлено, что оба метода лечения приводят к развитию лейкопении, но в основной группе лейкопения только I степени наблюдалась у 6 больных (27,3 %) и не требовала назначения гемостимулирующей терапии, у больных контрольной группы кроме лейкопении I степени у 6 (23,1 %), отмечена и лейкопения II степени – 44 женщины (15,4 %), лейкопения III степени не отмечена ни у одной больной в обеих группах. При сравнении частоты развития и тяжести анемий в исследуемых группах обнаружено, что данное осложнение чаще развивалось в контрольной группе, чем в основной. Так, у больных основной группы анемия I степени наблюдалась у 8 больных (36,4 %), тогда как в контрольной группе – у 14 женщин (59,8 %), анемия II степени отмечена только в контрольной группе – у 4 женщин (15,4 %).

Нефротоксичности у больных основной группы не отмечено, у 4 больных (15,4 %) контрольной группы наблюдалось повышение креатинина до 150 мкмоль/л, в связи с чем у этих больных был сделан вынужденный перерыв в лечении, проводилась дезинтоксикационная терапия до нормализации показателей. Нейротоксичность отмечена в легкой степени у 4 больных (18,2 %) в основной группе и имела непродолжительный характер. Астенический синдром наблюдался у 10 женщин (45,5 %) в основной группе, тогда, как в контрольной отмечен у 24 женщин (92,4 %).

Таблица 4

Оценка гематологической токсичности проводимой химиотерапии в исследуемых группах

Токсичность	Степень токсичности	Основная группа (n = 22)		Контрольная группа (n = 26)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Анемия	I	8	36,4	14	59,8
	II	0	–	4	15,4
	Всего	8		18	
Лейкопения	I	6	27,3	6	23,1
	II	0	–	4	15,4
	III	0	–	0	
	Всего	6		10	

Таблица 5

Оценка токсичности проводимой предоперационной химиотерапии в исследуемых группах у больных раком яичников в зависимости от введения Ингарона

Токсичность	Степень тяжести	Основная группа (n = 22)		Контрольная группа (n = 26)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Рвота	легкая	14	63,6	6	23,1
	средняя	6	27,3	16	61,5
	тяжелая	0	–	4	15,4
Астения	легкая	6	27,3	8	30,8
	средняя	4	18,2	12	46,2
	тяжелая	0	–	4	15,4
Кожная (алопеция)	легкая	18	81,8	10	38,5
	средняя	2	9,09	16	61,5
	тяжелая	0	–	0	-
Нефротоксичность	легкая	0	9,09	4	15,4
	средняя	0	–	–	–
	тяжелая	0	–	0	–
Нейропатия	легкая	4	18,2	0	–
	средняя	0	–	0	–
	тяжелая	0	–	0	–

Таблица 6

Эффективность химиотерапии у больных раком яичников III–IV стадии

	ПХТ + Ингарон (n = 22)		ПХТ без Ингарона (n = 26)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Полный эффект	6	27,3	3	11,5
Частичный эффект	15	68,2	20	76,9
Стабилизация	1	4,5	1	15,4
Прогрессирование	–	–	2	7,8

При оценке эффективности проведенной химиотерапии (табл. 6), после проведения ПХТ с ингароном: полный эффект отмечен у 6 (27,3%) больных, частичный эффект достигнут у 15 (68,2%), стабилизация в 4,5% случаев, прогрессирования процесса не наблюдалось. В группе без введения ингарона полный эффект от лечения отмечен у 3 (11,5%), частичный эффект отмечен у 20 (76,9%), у 1 (3,8%) наблюдалась стабилизация процесса и 2 (7,8%) прогрессирование.

В дальнейшем все больные подверглись оперативному лечению в основной группе операций полного объема выполнено у 18 (81,8%) больных пробных операций не было, а у больных без применения ингарона у 15 (57,7%) пробные операции у 2 (7,7%).

У больных основной группы, получавших химиотерапию с ингароном, отмечено повышение уровня Т-лимфоцитов (с 69,5 ± 3,1 до 78,8 ± 2,6%; $P < 0,05$) за счет $CD3^+CD4^+$ (с 39,9 ± 3,37 до 52,4 ± 5,0%; $P < 0,05$) отмечено на всех этапах лечения. У больных основной группы наблюдалось выраженное снижение уровня клеток с фенотипом «наивных» CD4-лимфоцитов с 21,6 ± 3,3 до 9,74 ± 2,7%, а также «наивных» CD8-лимфоцитов с 16,37 ± 1,5 до 10,4 ± 2,6% ($p < 0,05$). Проведение химиотерапии без ингарона не вызывает иммунологических изменений; показатели $CD3^+$ и $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов остаются на более низком уровне чем в основной группе (70,1 ± 2,9 до 39,2 ± 4,4%), соответственно, ($p < 0,05$).

Заключение

На основании выше представленных данных следует, что применение Ингарона в комплексе с химиотерапией позволяет уменьшить токсические реакции химиотерапии и улучшает непосредственные результаты лечения, что позволило всем больным, получавшим химиотерапию в комплексе с иммуномодулятором, провести курсы неоадъювантной химиотерапии в срок и в дальнейшем выполнить хирургическое лечение. Результаты представленных

данных свидетельствуют о целесообразности применения Ингарона в комплексе с химиотерапией.

Список литературы

1. Арджа А.Ю., Пржедецкий Ю.В., Неродо Г.А., Шихлярова А.И., Куркина Т.А. Самоорганизация сыворотки крови больных распространенными формами рака яичников при химиотерапии в сочетании с Ингароном // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 10. – С. 226–232. URL: http:// www.rae.ru/meo/?section = content&op = show_article&article_id = 4217

2. Игнатьева В.И. Экономическое бремя злокачественных новообразований яичников в Российской Федерации // Онкогинекология. – 2013. – № 1. – С. 29–34.

3. Кадагидзе З.Г. Современные методы иммунотерапии в онкологии // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний/ Под ред.Н.И. Переводчиковой. – М., 2011. – С. 49–54.

4. Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Арджа А.Ю. Предварительные данные применения Ингарона в комплексе с химиотерапией у больных III-IV стадий рака яичников // Международный научно-практический журнал «Евразийский онкологический журнал». – 16–18 сентября 2014. – № 3. – С. 426.

5. Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Бахтин А.В., Закора Г.И., Арджа А.Ю., Мкртчян Э.Т. Показатели клеточного иммунитета при применении Ингарона в качестве терапии сопровождения при раке яичников // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 141–143.

6. Платинский Л.В. Возможности иммунотерапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – № 4 – С. 86–94.

7. Пристман Т. Практическая химиотерапия / под. ред. А.М. Гарина. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 192.

8. Прохач Н.Э, Сорочан П.П., Громакова И.А. Современный опыт и перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии онкологических больных // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 86–93.

9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 256 с.

10. Jonasch E., Haluska F.G. Inerferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical application, and toxicities // The Oncologist. – 2001. – Vol. 6. – P. 34–55.

References

1. Ardzha A.Y, Przhedetskiy Y.V., Nerodo G.A., Shikhliarova A.I, Kurkina T.A. *International Journal of Experimental Education,* 2013, no. 10, pp. 226–232. URL: http:// www.rae.ru/meo/?section = content&op = show_article&article_id = 4217.

2. Ignateva V.I. *Onkoginekologiya*, 2013, no.1, pp. 29–34.

3. Kadagidze Z.G. *Sovremennye metody immunoterapii v onkologii. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy* [Modern methods of immunotherapy in oncology. Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases] Pod red. N.I. Perevodchikovoy. Moscow, 2011. pp. 49–54.

4. Nerodo G.A., Zlatnik E.Yu., Ardzha A.Yu. *Eurasian Oncology Journal*, 2014, no. 3, pp. 426.

5. Nerodo G.A., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Bakhtin A.V., Zakora G.I., Ardzha A.Yu., Mkrtchyan E.T. *Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 1, no. 1, pp. 141–143.

6. Platinskiy L.V. *Russian Journal of Biotherapy*, 2008, no.4, pp. 86–94.

7. Pristman T. Prakticheskaya khimioterapiya [Practical chemotherapy] Pod red. A.M. Garina. Moscow, Prakticheskaya meditsina, 2011. pp. 192.

8. Prokhach N.E., Sorochan P.P., Gromakova I.A. International Medical Journal, 2006, no.4. pp. 86–93.

9. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrov G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2008 godu (zabolevaemost i smertnost')* [Malignant diseases in Russia in 2008 (morbidity and mortality)]. Moscow, FGU «MNIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhnologiy», 2010. 256 p.

10. Jonasch E., Haluska F.G. Inerferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical application, and toxicities. The Oncologist, 2001, Vol. 6, pp. 34–55.

Рецензенты:

Иванова В.А., д.м.н., профессор, врач отделения гинекологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Ващенко Л.Н., д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей кожи, костей, мягких тканей, молочной железы, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

УДК 616.12-008.46

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

[1]Осипова О.А., [2]Никитина В.В., [1]Шеховцова Л.В., [1]Нагибина А.И., [3]Власенко М.А.

[1]ГОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: osipova_75@inbox.ru;

[2]МБУЗ «Центр общей врачебной (семейной) практики», Белгород, e-mail: nikitina.V-65@yandex.ru;

[3]Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, e-mail: vlasenko_olga@inbox.ru

В данном обзоре литературы представлены основные данные о нейрогуморальной концепции патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН). Рассмотрено влияние базовых групп медикаментозных препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы бета-адренергических рецепторов, блокаторы рецепторов ангиотензина II, на основные звенья патогенеза, в частности на деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, активность нейрогормональных факторов регуляции сердечно-сосудистой системы, а также их основное регулирующее воздействие на функции миокарда, состояние внутрисердечной, коронарной и системной гемодинамики, адаптивные и патологические эффекты на сердце и сосуды. Выявлена целесообразность применения препаратов данных групп ввиду их разнопланового влияния на процессы ремоделирования и фиброзирования миокарда. Изучен вопрос дифференциальных подходов к лечению ХСН, особенно в случаях с сочетанием различных в патогенетическом понимании процессов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, нейрогуморальные механизмы, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, система провоспалительных цитокинов

NEUROHUMORAL MODULATORS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC-TION HEART FAILURE

[1]Osipova O.A., [2]Nikitina V.V., [1]Shekhovtsova L.V., [1]Nagibina A.I., [3]Vlasenko M.A.

[1]Belgorod state national research University, Belgorod, e-mail: osipova_75@inbox.ru;

[2]Center of general (family) practice, Belgorod, e-mail: nikitina.V-65@yandex.ru;

[3]Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, e-mail: vlasenko_olga@inbox.ru

In this literature review presents the main data on neurohumoral concepts of the pathogenesis of chronic heart failure (CHF). The influence of the basic groups of drugs, such as inhibitors angiotensinase enzyme inhibitors, blockers of beta-adrenergic receptors, blockers of receptors of angiotensin II, on the main links of pathogenesis, in particular on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic-adrenal systems, the activity of neurohormonal factors of regulation of the cardiovascular system as well as their primary regulatory effects on myocardial function, status, intracardiac, coronary and systemic hemodynamics, adaptive and pathological effects on the heart and blood vessels. Identified the feasibility of application of preparations of these groups because of their diverse influence on the processes of remodeling and myocardial fibrosis. Examine the issue of differential approaches to the treatment of CHF, especially in cases with the combination of different in the pathogenetic understanding of the processes.

Keywords: chronic heart failure, neurohumoral mechanisms, the renin-angiotensin-aldosterone system, the system of pro-inflammatory cytokines

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых серьезных медицинских проблем. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении данного заболевания, прогноз больных ХСН, особенно с тяжелой, декомпенсированной ХСН, остается крайне неблагоприятным [1]. В связи с совершенствованием методов терапии острого инфаркта миокарда (ИМ) значительно снизилась смертность в течение первого года. Более успешное лечение пациентов в острой стадии, создание региональных сосудистых и кардиохирургических центров в РФ привело к увеличению числа больных, выживших после обширных и повторных ИМ, повлекших за собой выраженное ремоделирование и значительные нарушения функции левого желудочка (ЛЖ). В связи с этим возросло количество пациентов с признаками ХСН [6].

В настоящее время основные механизмы патогенеза ХСН включают в себя нарушение инотропной функции миокарда, водно-солевого обмена и активацию нейрогормональных факторов регуляции сердечно-сосудистой системы. Важное значение уделяется симпато-адреналовой системе (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), а также семейству натрийуретических пептидов, кининам,

простагландинам, гормонам коры надпочечников, жировой ткани, цитокинам провоспалительного и антивоспалительного действия [2, 8]. Признанным фактом является то, что центральную роль в патогенезе и нарастании тяжести ХСН играет РААС [3]. В связи с чем из всех блокаторов и модуляторов действия этих систем наиболее важную роль играют ингибиторы действия РААС и блокаторы β-адренергических рецепторов (БАБ) ввиду их плейотропности фармакодинамических эффектов и основного регулирующего воздействия на функции миокарда, состояние внутрисердечной, коронарной и системной гемодинамики, адаптивные и патологические эффекты на сердце и сосуды [5, 6]. Особое внимание уделяется модуляторам действия РААС, так как она обладает способностью активировать образование ангиотензина II (А-II), влиять на образование оксида азота путем блокады синтеза карбоксикатенсина, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и усиливать фармакодинамические эффекты брадикинина, при этом действуя как синергист САС [4].

Идея нейрогуморальной блокады как способа лечения ХСН возникла с появлением в клинической практике ингибиторов АПФ (ИАПФ). Этот класс лекарств, безусловно, относится к первой линии в лечении ХСН и в настоящее время ИАПФ используются как базовые препараты. Целесообразность применения этой группы препаратов определяется их разноплановым действием на РААС, компоненты которой вырабатываются в клетках «плотного пятна» в почках, и активация которой оказывает как локальные, в частности тканевые, так и системные эффекты в миокарде [11]. Тканевая РААС миокарда активируется при ишемических и воспалительных нарушениях, участвует в процессах фиброзирования, индуцирует апоптоз кардиомиоцитов, а также ремоделирование миокарда [12]. При этом влияние ингибирования РААС при ишемическом генезе неоднозначно. Несмотря на множественные основательные теоретические предпосылки их применения, во многих исследованиях результаты получены как положительные, так и без утвердительных эффектов. Это касается эналаприла, каптоприла и других ИАПФ [7]. Отсутствие четких положительных результатов в этих многоцентровых исследованиях было связано с подбором больных, где главным критерием включения было наличие острого поражения сердечной мышцы в виде инфаркта миокарда, наличие артериальной гипертензии в первые часы острого периода и достаточно большое количество больных с сохранной функцией ЛЖ [13]. Тем не менее в большинстве исследований имелись четкие признаки в виде снижения смертности как общей, так и сердечно-сосудистой, повторных госпитализаций и даже повторных ИМ и аритмий. Это, в свою очередь, говорит о воздействии ИАПФ на механизмы нейроэндокринной активации, а не только о влиянии на процессы вазодилатации, что и сказывается на благоприятном влиянии препаратов данной группы [14].

Аналогичные данные были получены при исследовании влияния блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), действие которых реализуется на уровне рецепторных взаимодействий ангиотензина II (А-II) с органами-мишенями. При этом не было получено ощутимого преимущества влияния БРА над ИАПФ [4]. Несмотря на существующие теоретические предпосылки преимущества действия БРА на тканевом уровне за счет возможного положительного влияния на функциональные свойства рецепторов к А-II второго типа, а также подавление разрушения брадикинина и тканевого угнетения образования А-II и альдостерона под влиянием ИАПФ, клинический эффект этих групп препаратов – и ИАПФ, и БРА, не ощущался. Создавалось впечатление, что органопротективное действие ограничивается другими механизмами, участвующими в протективных возможностях [8].

Блокаторы бета-адренергических рецепторов (БАБ) представляют группу лечебных средств, использование которых вошло в национальные стандарты лечения не только ИБС, артериальной гипертензии, но и ХСН [10]. Их положительное влияние связано в первую очередь с блокадой рецепторного тканевого аппарата и зависит от характеристики тканевых рецепторов в органах и тканях, которые представляют лабильную систему и соотношение которых меняется с возникновением и прогрессированием ХСН. Изменение соотношения β_1 и β_2 рецепторов в миокарде при наличии ХСН определяет токсический эффект катехоламинов на миокард [13].

Иной аспект влияния активации САС представляет синергизм действий этой системы на РААС как на уровне усиления секреции ренина, влияния на сосудистую стенку, миоциты и кардиомиоциты, так и в процессах гипертрофии, фиброзирования и апоптоза кардиомиоцитов в сердце. Вместе с тем до настоящего времени существуют серьезные разногласия о времени появления хронической активации САС у больных инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом, а также наличием и выраженностью ХСН [11]. Острая

мобилизация САС в остром периоде инфаркта миокарда является адаптивной и направлена на стабилизацию гемодинамики. Хроническое преобразование рецепторного аппарата миокарда, скорее всего, в начале развития ХСН представляет ответ с фармакодинамической перестройкой действия САС, при котором он направлен на мобилизационные нейрогуморальные и кардиальные механизмы оптимизации кровообращения [7]. При этом усиливается токсический эффект катехоламинов на миокард, возникает его ремоделирование, активируются РААС и другие механизмы вазоконстрикции: система эндотелинов, вазопрессин, натрийуретические пептиды и провоспалительные механизмы. Отсюда – осторожность при использовании БАБ в качестве преимущественного лечения у больных ХСН, медленный накопительный режим фармакодинамического эффекта и использование традиционных медикаментозных средств: сердечных гликозидов, мочегонных и донаторов энергообразования [5].

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что нейрогуморальная концепция патогенеза ХСН дала понимание основных патогенетических механизмов и существенно повлияла на характер лечения таких больных. Вместе с тем она поставила вопрос дифференциальных подходов к лечению ХСН, особенно в случаях с сочетанием различных в патогенетическом понимании процессов, таких как артериальная гипертензия, ИБС, постинфарктный кардиосклероз, кардиомиопатии [3].

Безусловно, крупные исследования, которые планируют для оценки влияния длительного лечения на такие конечные точки, как смертность, частота госпитализации и др., не могут выявлять механизмы взаимодействия лекарственных препаратов и ответить на вопросы – почему тот или иной вид лечения вдруг оказывается бесполезным или даже нежелательным. Ответы на них можно получить в небольших по объему, специально спланированных исследованиях с изучением влияния длительной комбинированной терапии как на РААС, САС, так и иммунные механизмы формирования ХСН у больных после перенесенного инфаркта миокарда. До конца не изучена проблема одновременного комплексного влияния комбинированной терапии на нейрогуморальную систему и патогенетические механизмы цитокиновой агрессии, на прогрессирование, течение и прогноз больных с ХСН ишемического генеза после перенесенного инфаркта миокарда [8]. Особый интерес представляют пациенты с ХСН на фоне прогрессирующего коронаросклероза, перенесшие реваскуляризацию миокарда, т.к. работы по исследованию этой проблемы немногочисленны и противоречивы.

Список литературы

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 336 с.

2. Егорова Е.Н., Калинкин М.Н., Мазур Е.С. Системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. – Т. 10. – № 1. – С. 16–19.

3. Мареев В.Ю. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 7. – №. 81. – С. 379–472.

4. Марцевич С.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина: есть ли основания говорить о равенстве двух классов препаратов с позиций доказательной медицины // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9. – № 4.

5. Остроумова О.Д., Фомина В.М. Метопролола сукцинат в лечении хронической сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – №. 25. – С. 1279–1282.

6. Прибылова Н.Н., Осипова О. А. Анализ смертности у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения бета-адреноблокаторами. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 551–554.

7. Сидоренко Б.А. и др. Изучение проблемы хронической сердечной недостаточности // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 4. – С. 9–82.

8. Хроническая сердечная недостаточность: монография / О.А. Осипова и др. – Белгород: ИПК НИУ, 2012. – 324 с.

9. Brum P.C., Rolim N.P., Bacurau A.V., Medeiros A. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors // An Acad Bras Cienc. – 2006 Sep. – № 78(3). – P. 485–503.

10. de Groote P., Fertin M., Duva Pentiah A., Goéminne C., Lamblin N., Bauters C. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after β-blocker therapy // Circ Heart Fail. – 2014 May. – № 7(3). – P. 434–9.

11. Emdin M., Fatini C., Mirizzi G., Poletti R., Borrelli C., Prontera C., Latini R., Passino C., Clerico A., Vergaro G. Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: how useful, how feasible? // Clin Chim Acta. – 2015 Mar 30. – № 443. – P. 85–93.

12. Guideines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. – 2005. – № 26 (22). – P. 2472.

13. Konstantinou D.M., Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D. Pathophysiology-based novel pharmacotherapy for heart failure with preserved ejection fraction // Pharmacology & therapeutics. – 2013. – № 140 (2). – P. 156–166.

14. Komajda M., Lam C.S. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma // Eur Heart J. – 2014 Apr. – № 35(16). – P. 1022–32.

References

1. Ageev F.T., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N. at al. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost [Chronic Heart Failure]. Moscow, «Geotar-Media», 2010: pp. 336.

2. Egorova E.N., Kalinkin M.N., Mazur E.S. Sistemnoe vospalenie v patogeneze hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal [Upper Volga Medical Journal], 2012, t. 10, no. 1: pp. 16–19.

3. Mareev V.Ju. i dr. Nacionalnye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniju HSN. Serdechnaja nedostatochnost, [Comprehensive Heart Failure Practice Guideline Journal of Cardiac Failure], 2013, t. 7, no. 81: pp. 379–472.

4. Marcevich S. Ju. Ingibitory angiotenzinprevrashhajushhego fermenta i antagonisty receptorov angiotenzina: est li osnovanija govorit o ravenstve dvuh klassov preparatov s pozicij dokazatelnoj mediciny. Racionalnaja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2013, t. 9, no. 4.

5. Ostroumova O.D., Fomina V.M. Metoprolola sukcinat v lechenii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Russkij medicinskij zhurnal [Russian Journal of Medicine], 2012, t. 20, no. 25: pp. 1279–1282.

6. Pribylova N.N., Osipova O.A. Analiz smertnosti u bolnyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnostju na fone lechenija beta-adrenoblokatorami. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah [System Analysis and Management in Biomedical Systems], 2012, t. 11, no. 2: pp. 551–554.

7. Sidorenko B. A. at al. Izuchenie problemy hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik, 2014, no. 4: pp. 9-82.

8. O.A. Osipova at al. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost: monografija. Belgorod: IPK NIU, 2012: pp. 324.

9. Brum P.C., Rolim N.P., Bacurau A.V., Medeiros A. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. An Acad Bras Cienc. 2006 Sep; no. 78(3): pp. 485–503.

10. de Groote P., Fertin M., Duva Pentiah A., Goéminne C., Lamblin N., Bauters C. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after β-blocker therapy. Circ Heart Fail. 2014 May; no. 7(3): pp. 434–9.

11. Emdin M., Fatini C., Mirizzi G., Poletti R., Borrelli C., Prontera C., Latini R., Passino C., Clerico A., Vergaro G. Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: how useful, how feasible? Clin Chim Acta. 2015 Mar 30; no. 443: pp. 85–93.

12. Guideines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005; no. 26 (22): pp. 2472.

13. Konstantinou D.M., Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D. Pathophysiology-based novel pharmacotherapy for heart failure with preserved ejection fraction. Pharmacology & therapeutics, 2013; no. 140 (2): pp. 156–166.

14. Komajda M., Lam C.S. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. Eur Heart J. 2014 Apr; no. 35(16): pp. 1022–32.

Рецензенты:

Прибылова Н.Н., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, ФПО ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск;

Чефранова Ж.Ю., д.м.н., профессор, главный врач ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород.

УДК 616 – 001 (470.56): 614.8

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ГОРОДА ОРЕНБУРГА

[1]Павленко Т.Н., [1]Головко О.В., [2]Димова С.Г.

[1]ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail:orgma@esoo.ru;

[2]Министерство здравоохранения Оренбургской области, Оренбург, e-mail:dimova64@mail.ru

В работе представлены результаты анализа частоты и структуры острых отравлений у детей и подростков г. Оренбурга. Проанализировано 2959 случаев острых отравлений, госпитализированных в лечебные учреждения за период с 2005–2014 гг. Установлено, что в последние годы участились случаи госпитализации детей и подростков в токсикологические отделения. В возрастной структуре острых отравлений преобладают дети раннего возраста. Во всех возрастных группах на первом месте – отравления медикаментозными препаратами, на втором – средства бытовой химии, на третьем – алкоголем и его суррогатами. За изучаемый период более чем в 6 раз возросла частота госпитализации подростков с отравлениями алкоголем, в том числе медикаментозно-алкогольными отравлениями, протекающими с особой тяжестью. Установлена закономерность частоты острых отравлений в зависимости от времени суток и дня недели. Полученные результаты диктуют необходимость проведения комплекса мероприятий по профилактике острых отравлений у детей и подростков.

Ключевые слова: острые отравления, структура, частота, дети, подростки, профилактика

CURRENT STATE OF THE CHILDREN AND ADOLESCENT ACUTE POISONING PROBLEM IN ORENBURG

[1]Pavlenko T.N., [1]Golovko O.V., [2]Dimova S.G.

[1]Orenburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, e-mail: orgma@esoo.ru;

[2]Ministry of Healthcare of the Orenburg region, Orenburg, e-mail:dimova64@mail.ru

The work presents the analysis results of frequency and patterns of children and adolescents acute poisoning in Orenburg. 2959 cases of acute poisoning hospitalizations were analyzed during the period 2005–2014. It stated that children and adolescents cases in Toxicological Units have increased recent years. Toddlers dominate in the acute poisoning age structure. Drug poisoning takes the first place, household chemicals keep the second position, alcohol and its surrogates complete the list. Frequency of adolescents' drug – alcohol poisoning hospitalizations has increased more than 6-fold. The acute poisoning frequency and regularity depend on the time and the day of the week. The results identify the need for acute poisonings preventive actions.

Keywords: acute poisoning, structure, frequency, children, teenagers, preventive actions

В последнее десятилетие острые отравления вошли в число актуальных медико-социальных проблем. Значительную часть всех несчастных случаев у детей и подростков занимают различные виды острых отравлений. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о нарастании распространённости острых отравлений в различных регионах страны [3, 4, 5]. Анализ проблемы показал, что вопрос химического отравления детей и подростков в отечественной и зарубежной библиографии изучен недостаточно [1, 2, 6, 8]. В рамках профилактики детских отравлений учёные отмечают важность поддержания более безопасной окружающей среды, необходимость создания регистра химических отравлений и образовательных превентивных программ [1, 7, 10]. Необходимость уменьшения частоты отравлений, а также снижения летальности от них ставят перед медицинской наукой задачу изыскания действенных профилактических мер [1, 5, 9]. Все понимают, что отравления и борьба с ними являются дорогостоящей проблемой [1, 2, 10].

Учитывая актуальность и практическую значимость данной проблемы, целью исследования явилось изучение частоты острых отравлений химической этиологии детей и подростков г. Оренбурга в динамике за период 2005–2014 гг., их структуры и медико-социальных факторов.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на основании данных отделения острых отравлений детского токсикологического центра ГАУЗ ГКБ № 6 и отделения острых отравлений ГБУЗ ГКБ № 1 г. Оренбурга. Проведён анализ отчётной формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» за 2005–2014 гг. и материалов Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по г. Оренбургу о ежегодной половозрастной численности детского населения и подростков,

первичной заболеваемости детского населения и её структуре. Выбор учреждений здравоохранения был обусловлен возрастной категорией изучаемых групп пациентов. В токсикологический центр ГАУЗ ГКБ № 6 госпитализируются дети в возрасте от 0–14 лет, в отделение острых отравлений ГБУЗ ГКБ № 1 – подростки 15–18 лет. В г. Оренбурге все дети с отравлениями, независимо от вида яда и степени тяжести отравления, госпитализируются только в палаты интенсивной терапии реанимационных отделений в указанные лечебные организации, создавая все предпосылки для систематизации сведений об отравлениях у детей и анализа ситуации. Обращаемость детского населения г. Оренбурга по поводу химической травмы была изучена на основании данных приёмных отделений ГАУЗ ГКБ № 6 и ГБУЗ ГКБ № 1. Всего проанализировано 2959 случаев острых отравлений у детей и подростков, госпитализированных в данные лечебные учреждения.

Оценивались распространённость, структура, половозрастной состав пациентов, сезонность госпитализации, вид острого отравления. Обстоятельства острой химической травмы изучались на основании анализа 180 историй болезни (медицинская карта стационарного больного – форма № 003/у). На всех этапах исследования по результатам анализа проводился промежуточный контроль качества выборки – соответствия характеристик выборочной и генеральной совокупностей. Статистическая обработка данных осуществлялась путём расчёта экстенсивных и интенсивных статистических коэффициентов, определения темпа роста и прироста показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

Из анализа материалов Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по г. Оренбургу установлено, что первичная заболеваемость на 1000 детского населения за исследуемый период 2005–2014 гг. в среднем составила – 2011,5 с тенденцией роста в последние годы. Травмы и отравления в структуре первичной заболеваемости детей занимают второе-третье место, конкурируя по ранговому положению в различные годы с болезнями кожи и подкожной клетчатки, и составляют в среднем 5,7%.

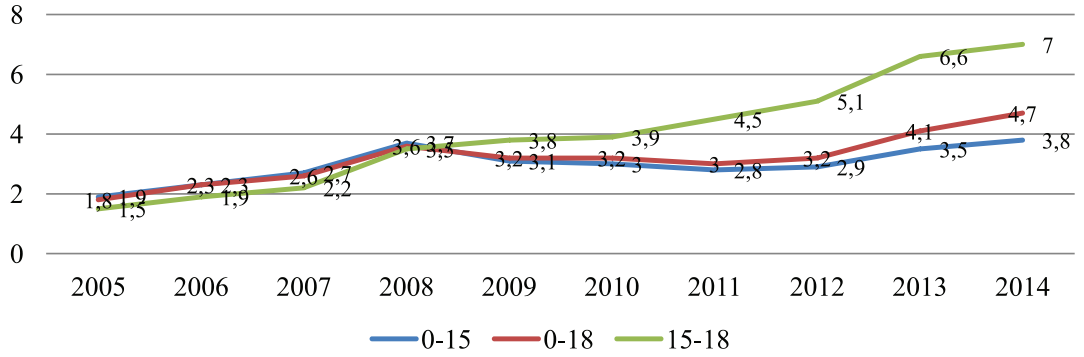
За период с 2005 по 2014 гг. увеличилось абсолютное количество случаев госпитализации детей и подростков с острой химической травмой от 181 до 378. В возрастной структуре госпитализированных детей с острыми отравлениями преобладают дети от 0 до 3 лет, на долю которых приходится в среднем 40%. Дети дошкольного возраста составляют в среднем 12,4%, а в возрасте от 7 до 15 лет – 25,9%, подростки 15–18 лет – 21,7%. В динамике с 2005–2014 гг. доля детей раннего возраста с острыми отравлениями сократилась с 43,4 до 36,6%, а подростков старше 15 лет – возросла с 17,3 до 28,7%. Существенных гендерных различий в структуре острых отравлений у детей и подростков не установлено (табл. 1).

Анализ частоты госпитализации (рисунок) детей и подростков с острыми отравлениями позволил установить неблагоприятную общую тенденцию роста по всем возрастным группам. Среди детей в возрасте от 0–15 лет данный показатель за изучаемый период возрос в 2 раза – с 1,9 до 3,8 на 1000 детского и подросткового населения. Самая тревожная ситуация среди подростков 15–18 лет: при сравнительно минимальных значениях в 2005 г. – 1,5 на 1000 населения данной возрастной группы, он ежегодно возрастал и достиг 7,0 в 2014 г. при условии, что численность подрастающего поколения этой категории сократилась в 1,6 раз.

Таблица 1

Половозрастная структура госпитализированных детей и подростков с острыми отравлениями за период 2005–2014 гг. (%)

Группы	Годы									
	2005 *n* = 181	2006 *n* = 219	2007 *n* = 248	2008 *n* = 341	2009 *n* = 296	2010 *n* = 318	2011 *n* = 306	2012 *n* = 322	2013 *n* = 350	2014 *n* = 378
Возраст										
0–3 лет	43,4	44,3	44,2	41,4	38,2	38,3	39,3	39,6	35	36,6
3–7 лет	13,2	12,3	14,1	14,8	12,8	12,2	10,1	12,2	10,7	11,4
7–15 лет	25,8	24,2	24,4	26,2	28,6	26,7	26,8	25,1	27,6	23,3
Старше 15 лет	17,6	19,2	17,3	17,6	20,4	22,8	23,8	23,1	26,7	28,7
Всего	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Пол										
Мальчики	53	55	42	56	58	48	42	54	47	52
Девочки	47	45	58	44	42	52	58	46	53	48
Всего	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100



Частота госпитализации детей и подростков с острыми отравлениями на 1000 детского населения

Неорганизованные дети и подростки, которые не посещают детские ясли, сады, не учатся и не работают, составляют большинство госпитализированных с острыми отравлениями (59%), из года в год отмечается увеличение данной категории пациентов. Доля детей, посещающих детские сады (ясли), составляет – 3,3%, школьников – 23,7%, студентов вузов – 4,2%, учащихся средних и специальных учебных заведений – 9,8%.

Неравномерно распределяется число госпитализированных детей и подростков с острыми отравлениями по дням недели и времени суток. Анализ историй болезни свидетельствует, что случайные отравления преобладают в вечернее время суток с 18^{00}–24^{00} часов это составляет 47–50%, в период 12^{00}–18^{00} часов – 30,5–39,5% случаев.

Наименьшее число отравлений отмечается в ночное время суток 24^{00}–6^{00} часов и составляет 10,8–12,2%. Минимум отравлений приходится на утро с 06^{0}–12^{00} часов и составляет 7,31–12,10%. Наибольшее количество химических травм зарегистрировано в среду, субботу и воскресенье, наименьшее – в понедельник. Существенных колебаний частоты отравлений в зависимости от времени года не установлено.

Анализ тяжести состояния детей и подростков с острыми отравлениями показал, что 18,7% имели лёгкую степень отравления, в состоянии средней тяжести госпитализированы 58,6%, и дети, поступившие в отделения с тяжёлой степенью отравления, составили 22,7%.

Среди этиологических факторов острых отравлений у детей и подростков во всех возрастных группах преобладают отравления медикаментозными препаратами, составляя в среднем 51,8%; на втором месте – отравления средствами бытовой химии – 18,5%; на третьем месте – отравления алкоголем и его суррогатами – 16,2% (табл. 2).

Таблица 2

Структура острых отравлений среди госпитализированных детей и подростков в зависимости от этиологического фактора за период 2005–2014 гг. (%)

Этиологический фактор	Годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Лекарственные препараты	54,6	56,3	52,1	52	52,7	51,5	48,8	49,3	47,5	46,0
Алкоголь и его суррогаты	12,9	12,3	10,3	14,1	16,3	16,8	19,4	18,7	20,3	20,9
Наркотические вещества	4,6	3,9	2,5	1,8	2,9	2,9	2,3	3,1	2,8	3,5
Прижигающие вещества	3,4	4,2	4,8	2,8	1,8	2,1	2,8	2,9	2,5	1,8
Средства бытовой химии, сильные кислоты, щёлочи	13,4	14,4	15,3	17,9	19,5	18,5	20,3	21,4	22,3	22,7
Растительные и животные яды	2,3	2,8	7,6	4,4	2,7	2,5	1,8	1,6	1,3	3,0
Угарный и другие газы	3,4	5,4	4,8	3,7	2,8	4,2	3,4	1,8	2,4	1,3
Прочие	3,4	0,7	2,6	3,3	1,3	1,5	1,2	1,2	0,9	0,8

В группе пациентов с отравлением лекарственными препаратами (табл. 3) наибольший удельный вес имеют отравления средствами, влияющими на сердечно-сосудистую систему, – 29%. Как причина медикаментозных отравлений, преимущественно у детей раннего возраста, обращает на себя внимание неправильное применение сосудосуживающих капель в нос (назол, санорин, нафтизин) – 22,2%. Значительную группу отравлений составляют нейролептические, психотропные средства, транквилизаторы – 16,3%, на долю седативных и снотворных препаратов приходится – 14,8%, опиоидных анальгетиков – 2,2%, ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства в пределах 5,8–6,8%. В динамике с 2005 г. отмечается сокращение доли отравлений препаратами железа с 2,6 до 0,8% всех случаев лекарственных отравлений, 8% случаев острой химической травмы приходятся на неизвестные медикаментозные средства, что связано как с невозможностью анамнестически выяснить вид токсиканта, так и недостаточным лабораторным ресурсом в определении принятого яда.

ных отравлений, преимущественно у подростков с 12,9% в 2005 г. до 20,9% в 2014 г., причём 4,6% из них составляют комбинированные медикаментозно-алкогольные отравления, отличающиеся особой тяжестью, учитывая взаимодействие алкоголя и психотропных препаратов. В регистре отравлений имеются пациенты с отравлениями наркотическими веществами, на их долю приходится в среднем за весь исследованный период – 3,0% случаев с тенденцией роста в последний год, отмечается также увеличение отравлений растительными ядами (3,4%), принимаемыми с целью одурманивания (плодами дурмана, белены, и т.д.), особенно отравления курительными смесями. Среди отравляющих веществ были нефтепродукты (керосин, бензин, и др.) и прижигающие вещества – 3%. В структуре острых отравлений отравление угарным газом и другими ядами распределено неравномерно, с периодическими периодами подъёма и спада. Отравления инсектицидами, пестицидами, солями тяжёлых металлов редки (менее 1%), но они отличаются большей тяжестью и сопровождаются клиникой экзотоксического шока.

Таблица 3

Структура лекарственных средств, вызывающих острые отравления детей

Лекарственные средства	Годы, число госпитализаций		
	2005–2007 $n = 335$	2008–2010 $n = 493$	2011–2014 $n = 505$
Гипотензивные средства	31,5	27,3	28,4
Седативные и снотворные препараты	13,0	15,7	15,8
Психотропные, нейролептические средства, транквилизаторы	14,3	17,1	17,5
Препараты железа	2,6	1,2	0,8
Опиоидные анальгетики	1,3	2,4	2,8
Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства	6,8	5,9	5,8
Сосудосуживающие капли в нос	22,7	21,6	22,2
Противоаритмические средства	5,8	4,3	3,8
Диуретики	0,8	1,8	1,2
Противосудорожные средства	1,2	2,7	1,7

Отравления веществами немедицинского назначения составляют в среднем 48,2% (табл. 2). Обращает на себя внимание неблагоприятная динамика увеличения в структуре острой химической травмы отравлений средствами бытовой химии, сильными кислотами и щелочами с 13,4% в 2005 г. до 22,7% в 2014 г. Количество случаев отравлений кислотами и щелочами увеличилось, в сравнении с 2005 г. в 1,5 раза. В данной группе отравлений преобладает уксусная эссенция (63%). За исследуемый период существенно увеличилась доля алкоголь-

Среди детей и подростков, госпитализированных в реанимационные отделения, несчастные случаи составили – 60,3%, преднамеренные отравления – 29,7%, суициды – 4,5%, наркомания и токсикомания – 5,5%. Более 80% всех суицидальных попыток составили лекарственные отравления (жаропонижающие, транквилизаторы, психотропные средства, нейролептические, гипотензивные, противоаритмические препараты).

Большинство детей и подростков поступают в стационары с экспозицией яда до 2–3 часов и промытым желудком врачами

скорой медицинской помощи. Средняя продолжительность пребывания детей в стационаре в большинстве случаев составляет от 1 до 3 дней. В отделении острых отравлений детского токсикологического центра ГАУЗ ГКБ № 6 и в отделении острых отравлений ГБУЗ ГКБ № 1 г. Оренбурга летальных исходов не было. У детей с тяжёлыми отравлениями срок госпитализации превышает 10 дней. Тяжесть состояния госпитализированных детей требует интенсивной терапии и значительных финансовых затрат на лечение в стационаре и реабилитацию.

Следовательно, характер и структура бытовых отравлений детского населения дают основания наметить приоритетные направления первичной профилактики. К их числу относится профилактика отравлений лекарственными препаратами, химическими веществами, алкоголем и ядами растительного происхождения.

В последние годы участились случаи острых отравлений детей и подростков в г. Оренбурге. Среди изучаемого контингента преобладают неорганизованные дети, преимущественно младшего возраста. В структуре причин острых отравлений на первом месте отравления медикаментозными препаратами, на втором месте средства бытовой химии, на третьем – отравления алкоголем и его суррогатами. Доля алкогольных отравлений, преимущественно у подростков, увеличилась в 1,5 раза, а показатель частоты госпитализации этой возрастной категории более чем в 4,7 раз.

Полученные результаты диктуют необходимость оптимизации профилактической работы, направленной на предотвращение острых отравлений у детей и подростков с учетом возрастных особенностей, характера отравляющего агента, а также ведущих факторов и условий, влияющих на данный процесс.

Список литературы

1. Гребняк Н.П., Черний В.И., Федоренко А.Ю. Концепция профилактики отравлений детей и молодежи / Н.П. Гребняк, В.И. Черний, А.Ю. Федоренко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2009. – Т. 9, № 3. – С. 419–422.

2. Доклад о профилактике детского травматизма в Европе / Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения. – Копенгаген: ВОЗ, 2009. – 117 с.

3. Результаты мониторинга острых отравлений химической этиологии населения Архангельской области за 2007–2010 годы / ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Архангельской области». – Архангельск: [б. и.], 2011. – 25 с.

4. Соболева М.К., Кольцов О.В. Регистр острых отравлений у детей г. Новосибирск за 15 лет // Педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 61–65.

5. Суходолова Г.Н. Анализ возрастной, нозологической и социальной структуры острых отравлений у детей / Г.Н. Суходолова, В.А. Таболин, С.И. Страхов // Педиатрия. – 2011. – № 5. – С. 94–96.

6. Dale R, Hasselberg M, Jakobsson A, Hensing G. Children's Perceptions of Injuries: A Qualitative Study in Sweden // Natl J Pediatric Nursing. – 2013. – № 39(5). – P. 225–232.

7. Denning B., et al. Injuries in the North – analysis of 20 years of surveillance data collected by the Canadian Hospitals Injury Reporting and Prevention Program. Int J Circumpolar Health. 2013; 72: 21090-http: // dx.doi.org/10.3402/ijch.v72i0.21090. – P. 1–6.

8. Naisaki A, Wainigolo I, Kafoa B, Kool B, Taoi M. Fatal and hospitalised childhood injuries in Fiji (TRIP Project – 3) // Journal of Paediatrics and Child Health. – 2013. – № 49. – P. 63–67.

9. Putnam-Hornstein E., Cleves M.A., Licht R., Needell B. Risk of Fatal Injury in Young Children Following Abuse Allegations: Evidence From a Prospective, Population – Based Study // American Journal of Public Health. – 2013. – № 103(10). – P. 39–45.

10. Toblin R.L. et al. Preventing Young Children's Injuries: Analysis of Data from a Population – Based Surveillance // Matern Child Health J. – 2011. – № 15. – S35–S41.

References

1. Grebnjak N.P., Chernij V.I., Fedorenko A.Ju. Koncepcija profilaktiki otravlenij detej i molodezhi / N.P. Grebnjak, V.I. Chernij, A.Ju. Fedorenko // Arhiv klinicheskoj i jeksperimentalnoj mediciny. 2009. T. 9, no. 3. pp. 419–422.

2. Doklad o profilaktike detskogo travmatizma v Evrope / Evropejskoe regionalnoe bjuro Vsemirnoj organizacii zdravoohranenija. Kopengagen: VOZ, 2009. 117 p.

3. Rezultaty monitoringa ostryh otravlenij himicheskoj jetiologii naselenija Arhangelskoj oblasti za 2007–2010 gody / FGUZ «Centr gigieny i jepidemiologii Arhangelskoj oblasti». Arhangelsk: [b. i.], 2011. 25 p.

4. Soboleva M.K., Kolcov O.V. Registr ostryh otravlenij u detej g. Novosibirsk za 15 let // Pediatrija. 2009. no. 3. pp. 61–65.

5. Suhodolova G.N. Analiz vozrastnoj, nozologicheskoj i socialnoj struktury ostryh otravlenij u detej / G.N. Suhodolova, V.A. Tabolin, S.I. Strahov // Pediatrija. 2011. no. 5. pp. 94–96.

6. Dale R, Hasselberg M, Jakobsson A, Hensing G. Childrens Perceptions of Injuries: A Qualitative Study in Sweden // Natl J Pediatric Nursing. 2013. no. 39(5). pp. 225–232.

7. Denning B., et al. Injuries in the North analysis of 20 years of surveillance data collected by the Canadian Hospitals Injury Reporting and Prevention Program. Int J Circumpolar Health. 2013; 72: 21090-http: // dx.doi.org/10.3402/ijch.v72i0.21090. pp. 1–6.

8. Naisaki A, Wainigolo I, Kafoa B, Kool B, Taoi M. Fatal and hospitalised childhood injuries in Fiji (TRIP Project 3) // Journal of Paediatrics and Child Health. 2013. no. 49. pp. 63–67.

9. Putnam-Hornstein E., Cleves M.A., Licht R., Needell B. Risk of Fatal Injury in Young Children Following Abuse Allegations: Evidence From a Prospective, Population Based Study // American Journal of Public Health. 2013. no. 103(10). pp. 39–45.

10. Toblin R.L. et al. Preventing Young Childrens Injuries: Analysis of Data from a Population Based Surveillance // Matern Child Health J. 2011. no. 15. S35–S41.

Рецензенты:

Борщук Е.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 1, директор института профессионального образования, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет», г. Оренбург;

Павлов Ю.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сестринского дела, ухода за больными и менеджмента, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

УДК 618.19-006.6-037

ЦИТОКИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК МАРКЕРЫ ОНКОГЕНЕЗА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС WISTAR

[1]Повещенко А.Ф., [1]Казаков О.В., [1]Орлов Н.Б., [1]Повещенко О.В., [1]Ким И.И., [1]Бондаренко Н.А., [1]Миллер Т.В., [2]Соловьева И.Г., [3]Стрункин Д.Н., [1]Кабаков А.В., [1]Райтер Т.В., [1]Лыков А.П., [4]Рогачев В.А., [4]Богачев С.С., [1]Коненков В.И.

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск;
[2]ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, Новосибирск;
[3]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск;
[4]ФГБУН «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru

В патогенезе рака молочной железы существенную роль играют цитокины. Цель работы – изучение уровней цитокинов, вовлеченных в патогенез рака молочной железы. Рак молочной железы индуцировали введением n-метил-N-нитрозомочевины крысам породы Wistar. Часть животных подвергалась только оперативному вмешательству или же только полихимиотерапии (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил). У части животных сочетали оба вида терапии, а также в отдельной группе к полихимиотерапии добавляли введение препарата панаген, представляющего собой фрагментированные молекулы ДНК. Для исследования концентрации цитокинов в сыворотке крови использовали тест-систему Bio-Plex Pro Rat Cytokoness 24-Plex Assay (Bio-Rad, США). При проведении сравнительного исследования цитокинового профиля сыворотки крови крыс Wistar установлено, что содержание цитокинов зависело от проводимой терапии у животных с индуцированным раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, цитокины сыворотки крови, полихимиотерапия, панаген, крысы Wistar

SERUM CYTOKINES OF WISTAR RATS – MARKERS OF CARCINOGENESIS AND EFFECTIVENESS OF CANCER THERAPY

[1]Poveschenko A.F., [1]Kazakov O.V., [1]Orlov N.B., [1]Poveschenko O.V., [1]Kim I.I., [1]Bondarenko N.A., [1]Miller T.V., [2]Soloveva I.G., [3]Strunkin D.N., [1]Kabakov A.V., [1]Rayter T.V., [1]Lykov A.P., [4]Rogachev V.A., [4]Bogachev S.S., [1]Konenkov V.I.

[1]FGBNU «Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology», Novosibirsk;
[2]Medical University NSMU Russian Ministry of Health, Novosibirsk;
[3]FGBNU «Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology», Novosibirsk;
[4]Federalnoe State Institution of Science Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru

Cytokines play an important role in the pathogenesis of breast cancer. Purpose – to study the levels of cytokines involved in the pathogenesis of breast cancer. Breast cancer is induced by introducing n-methyl-N-nitrosourea breed rats Wistar. Some of the animals subjected to only surgery or only chemotherapy (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil). Some animals combine both types of therapy, as well as a separate group to the administration of the drug was added PCTs Panagene – a fragmented DNA molecule. To investigate cytokine concentrations in serum test system using Bio-Plex Pro Rat Cytokoness 24-Plex Assay (Bio-Rad, USA). In a comparative study of serum cytokine profile of Wistar rats that concentrations depended on cytokine therapy in animals with breast cancer.

Keywords: breast cancer, cytokines of serum, chemotherapy, Panagene, Wistar rats

Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующую позицию среди онкологической патологии у женщин во всем мире [4]. Одним из патогенетических механизмов возникновения и прогрессии опухолевого роста являются белковые медиаторы – цитокины, хемокины и ростовые факторы. Цитокины секретируются как лимфоидными, так и опухолевыми клетками [1, 2, 3, 9], оказывают влияние на множество различных клеток-мишеней, а цитокиновая сеть является важнейшим регуляторным механизмом межклеточных взаимодействий. С одной стороны, цитокины проявляют себя как факторы опухолевой прогрессии, активируя ангиогенез и миграцию опухолевых клеток, изменяют функцию клеток-мишеней, вовлечены в механизм уклонения

опухолевых клеток от системы иммунного надзора [11]. С другой стороны, цитокины могут являться основными медиаторами противоопухолевого иммунитета. Концентрация и баланс уровней цитокинов и их антагонистов способствуют усилению или ингибированию роста рака молочной железы [10]. Изменения относительной концентрации некоторых цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-11, IL-19, TGF-β, могут прямо и опосредованно стимулировать рак молочной железы [10]. Цитокины также могут влиять на эффективность лечения рака, усугублять токсическое воздействие химиотерапии и оказывать действие на метаболизм лекарственных препаратов. В настоящее время важная роль системы цитокинов как факторов внутренней среды организма в нормальных условиях и на разных этапах онкогенеза, как прогностических факторов при развитии социально значимых болезней не вызывает сомнений. Изучение уровня продукции цитокинов в сыворотке крови при опухолях имеет большое значение для прогнозирования выживаемости, оценки риска развития рецидивов и смертности онкологических больных. Однако данные литературы по этому вопросу часто являются противоречивыми. Проблема участия цитокинов в опухолевом росте и при применении различных способов лечения требует дальнейшего изучения.

Цель работы – определить количественные характеристики и качественные особенности цитокинового профиля крови на различных этапах онкогенеза РМЖ, провести сравнительное исследование цитокинов сыворотки крови крыс Wistar после проведения операции, полихимиотерапии, полихимиотерапии в сочетании с курсом терапии препаратом панаген.

Материалы и методы исследования

Эксперименты на лабораторных животных проведены в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755) и с соблюдением принципов Хельсинкской декларации ВМА (2000). Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Забой выполняли одновременно в утренние часы.

Исследования проводили на половозрелых (возраст 3 мес.) крысах-самках породы Wistar массой 250–300 г в количестве 9–10 животных в каждой группе: 1-я группа – интактные крысы; 2-я группа – крысы с РМЖ (опухоленосители); 3-я группа – крысы с РМЖ после проведения полихимиотерапии (ПХТ); 4-я группа – крысы после удаления РМЖ (оперированные животные), 5-я группа – крысы после удаления РМЖ и ПХТ, 6-я группа – крысы после удаления ОМЖ в сочетании с ПХТ и введением препарата панаген. Опухоль индуцировали инъекцией экотоксикант N-метил-N-нитрозомочевины (МНМ) в область молочной железы крысам-самкам пятикратно (1 инъекция в неделю) (Sigma-Aldrich, США) [5]. Оперативное лечение проводили через 6 месяцев от момента индукции РМЖ. Для ПХТ использовали схему ЦМФ (циклофосфан – в дозе 100 мг/м^2 с 1 по 14 день; метотрексат – в дозе 40 мг/м^2 в 1 и 8 дни; 5-фторурацил – в дозе 600 мг/м^2 в 1 и 8) (Sigma-Aldrich, США). Курс терапии панагеном (5мг/кг) проводили внутрибрюшинным введением однократно в течение 14 дней через 3 часа после введения циклофосфана. В экспериментах использовали субстанцию препарата панаген с содержанием фрагментированной ДНК 1,7 мг/мл (ЛСР № 004429/08 от 09.06.08), выделенный из плаценты человека. Животных из эксперимента выводили через 6 месяцев под наркозом (40 мг/кг нембутана внутрибрюшинно; Sigma-Aldrich, США).

Аликвоты собранных сывороток крови замораживали и хранили при минус 20°С до тестирования. Для исследования концентрации цитокинов использовали тест-систему Bio-Plex Pro Rat Cytokoness 24-Plex Assay (Bio-Rad, США). Содержание цитокинов в сыворотке крови выражали в пикограммах в миллилитре (пг/мл).

Результаты представлены средним значением и среднеквадратическим отклонением ($M \pm \sigma$); медианой (Me), нижним и верхним квартилями (Q1; Q3). Достоверность различия рассчитывалась по U-критерию Манна – Уитни. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования содержания цитокинов в сыворотке крови животных представлены в таблице. У крыс с РМЖ содержание большинства исследованных цитокинов, таких как, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-13, IL-17A, IFN-γ, MIP-1α, MIP-3α, RANTES, TNF-α, MCP-1, было статистически значимо выше, чем у интактных животных. Причем уровень провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α увеличился при РМЖ в 1,8 раз ($p = 0,002$); в 2,5 раз ($p = 0,0007$); в 2,6 раз ($p = 0,001$) соответственно. Индуцирование РМЖ приводило к повышению уровня ряда хемокинов, таких как MIP-1α, MIP-3α, RANTES, MCP-1, в 2,1 раза ($p = 0,04$); в 1,5 раз ($p = 0,002$); в 1,7 раз ($p = 0,003$); в 1,2 раз ($p = 0,01$); соответственно, и снижению продукции GRO/KC в 1,4 раз ($p = 0,02$). Провоспалительные цитокины и хемокины могут способствовать метастазированию опухоли и стимулировать ангиогенез как прямо, так и опосредованно через другие биологически активные вещества. Индуцирование РМЖ приводило к снижению продукции противовоспалительного цитокина IL-10 в 1,5 раз ($p = 0,02$), что может способствовать иммуносупрессии и ослаблению противоопухолевой защиты. Можно предположить, что указанные цитокины, в том числе провоспалительные и хемокины,

продуцируются прежде всего опухолевыми клетками, а также инфильтрирующими опухоль лимфоидными клетками. Некоторые из этих цитокинов действуют как аутокринные или паракринные факторы роста для опухолевой ткани. По мнению многих исследователей, провоспалительные цитокины внутри опухоли и ее микроокружения связаны с прогрессированием РМЖ [4, 5, 6]. Высокое содержание этих биологически активных факторов у животных с РМЖ позволяет отнести их к маркерам опухолевого роста. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей [2, 3, 4].

Оперативное удаление опухоли приводило к достоверному снижению содержания в сыворотке крови как провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-12, IL-18, TNF-α), хемокинов (MIP-1α, MIP-3α, RANTES, GRO/KC), так и противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-13, и ростовых факторов IL-7 и EPO, по сравнению с РМЖ. Количество IL-10 после операции осталось на уровне РМЖ.

Сравнительное исследование показателей содержания цитокинов после удаления опухоли с интактными животными показало, что содержание IL-10, IL-18, EPO, GRO/KC, RANTES было достоверно выше в группе контрольных животных. Причем уровень продукции IL-10 и EPO после операции был сопоставим с уровнем при РМЖ. Основным источником IL-10 в опухолевом микроокружении являются макрофаги, которые увеличивают экспрессию IL-10 в ответ на сигналы от гибнущих раковых клеток. Удаление первичного опухолевого очага, очевидно, ослабило сигнальные пути, и продукция IL-10 была невысокой [4]. Содержание IL-6, TNF-α и хемокина MCP-1 в группе прооперированных животных было достоверно выше по сравнению с контролем, что позволяет считать их не только провоспалительными маркерами, но и маркерами метастазирования. Доказано, что удаление первичных опухолей (без удаления региональных лимфоузлов и последующей химиотерапии) может приводить к ускорению метастазирования, что связано со многими факторами, в том числе со стимулированием ангиогенеза и лимфангиогенеза [4].

Проведение ПХТ привело к достоверному снижению содержания IL-1β, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-18, MIP-1α, MIP-3α, RANTES в сыворотке крови крыс с РМЖ. При ПХТ в отличие от оперативного лечения не снижался уровень продукции TNF-α. Уровень IL-10 как при ПХТ, так и после операции оставался на уровне РМЖ. Вероятно, результаты отражают ингибирующий эффект цитостатиков прежде всего на опухолевые клетки, а также на функциональную активность лимфоидных клеток. Ингибирующий эффект на исследуемые ростовые факторы и хемокины такие как EPO, G-CSF GM-CSF, M-CSF, VEGF, GRO/KC, не был достоверным.

При исследовании концентрации цитокинов в сыворотке крови крыс после удаления опухоли по сравнению с животными после удаления РМЖ и ПХТ не было обнаружено достоверных различий. Тем не менее, содержание IL-2, IL-5, IL-7, IL-13, IL-17A, G-CSF, MCP-1 в сыворотке крови было достоверно выше в группе оперированных животных по сравнению с сочетанной терапией. В данном случае отсутствуют изменения продукции маркеров метастазирования таких как IL-1β, IL-6, MIP-1α, MIP-3α, VEGF, MCP-1. Но в то же время уровень продукции хемокинов GRO/KC и RANTES выше при сочетании ПХТ и оперативного лечения. Очевидно, что GRO/KC и RANTES определяют не только метастазирование, но и хемотаксис иммунокомпетентных клеток.

Сравнительное исследование содержания цитокинов в сыворотке крови прооперированных животных после проведения полихимиотерапии и введения препарата панаген показало, что большинство показателей содержания цитокинов (IL-2, IL-4, IL-5, IL6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-18, G-CSF GM-CSF, GRO/KC, IFNγ, MIP-1α, MIP-3α) сыворотки крови было выше после введения препарата панаген. Стимулирующее влияние препарата панаген на лимфоидные клетки выражается в увеличении продукции целого ряда цитокинов. Концентрация IL-2, IL-4, IL-6, IL-17A, GM-CSF при введении панагена была выше по сравнению с интактными животными. Это совпадает с представлениями о том, что цитостатики в сочетании с препаратом ДНК, возможно, обеспечивают противоопухолевый эффект и стимулируют лимфоидные клетки иммунной системы [8]. Установлено, что двуцепочечная ДНК (дцДНК) приводит к созреванию дендритных клеток и индуцирует гуморальный и клеточный иммунитет. Добавление фрагментов дцДНК человека в культуру дендритных клеток приводит к продукции ими Th1- цитокинов, увеличивается аллостимуляторная активность дендритных клеток, приводящая к пролиферации Т-лимфоцитов [8].

Цитостатическая терапия остается одним из основных методов лечения злокачественных новообразований в настоящее время. Однако возможности химиотерапии лимитируются выраженными побочными эффектами цитостатических препаратов, связанных в первую очередь с низкой селективностью противоопухолевого эффекта

большинства известных в настоящее время цитостатиков и их токсическим влиянием на нормальные активно пролиферирующие клеточные системы организма. В связи с этим при проведении химиотерапии для повышения эффективности лечения применяют модификаторы биологических реакций – агенты различной природы, воздействующие как на опухолевые клетки, так и различные регуляторные системы организма, к которым относят и препараты ДНК (панаген). Данные литературы указывают на возможность не только усиления с помощью препаратов ДНК противоопухолевой активности цитостатических препаратов, но и стимулирующего влияния на лимфоидные клетки иммунной системы, что согласуется с полученными нами результатами [8]. Полученые результаты не противоречат представлениям других авторов о роли цитокинов в регуляции клеточного роста, ангиогенеза, метастазирования [4, 5].

Содержание цитокинов в сыворотке крови крыс опухоленосителей РМЖ по сравнению с контролем и после проведения различных видов лечения (пг/мл)

Содержание цитокина, (пг/мл)	Группа животных					
	Контрольная группа (интактные животные) M ± σ Me; (LQ-HQ)	РМЖ M ± σ Me; (LQ-HQ)	Животные после операции удаления РМЖ M ± σ Me; (LQ-HQ)	Животные с РМЖ после ПХТ M ± σ Me; (LQ-HQ)	Животные после операции удаления РМЖ и ПХТ M ± σ Me; (LQ-HQ)	Животные после операции удаления РМЖ и полихимиотерапии и введения панагена M ± σ Me; (LQ-HQ)
1	2	3	4	5	6	7
IL-1α	596,4 ± 92,9 610,6; (541,8–621,1)	600,4 ± 119,7 643,0; (563,3–670,5)	518,0 ± 142,6 466,7; (430,0–573,6)	400,3 ± 126,6 359,1; (276,6–486,8) •	550,6 ± 102,9 579,5; (488,7–645,0)	545,9 ± 125,6 611,7; (518,5645,6)
IL-1β	455,5 ± 130,8 446,0; (354,5–585,3)	837,3 ± 169,8 726,5; (696,0–976,3) **	419,9 ± 135,3 394,3; (270,8–419,8) #	585,3 ± 168,9 477,6; (435,2–680,3) •	479,9 ± 109,6 482,0; (395,1–551,7)	502,5 ± 171,3 559,8; (397,0–661,2)
IL-2	1275,4 ± 173,7 1339,0; (1245,9–1443,4)	2250,6 ± 562,5 2053,9; (1850,2–2433,8) **	1247,7 ± 309,0 1086,5; (1051,5–1512,2) #	1607,4 ± 193,6 1549,7; (1483,7–1749,6) •	862,3 ± 142,2 855,5; (732,1–962,5) ♦	2209,3 ± 698,3 2490,3; (1780,8–2630,9)&†
IL-4	94,3 ± 21,6 83,8; (79,7–101,0)	145,2 ± 26,2 125,1; (123,8–166,7) **	89,2 ± 28,8 98,1; (54,9–113,6) #	110,9 ± 31,4 97,0; (85,7–115,0) •	98,2 ± 13,3 103,2; (90,0–109,3)	140,3 ± 28,1 144,8; (121,2–159,2) &†
IL-5	679,3 ± 31,3 673,1; (655,5–686,7)	675,1 ± 63,5 645,2; (608,3–731,2)	687,5 ± 38,1 690,1; (664,0–722,7)	682,2 ± 37,6 680,5; (640,8–728,5)	536,0 ± 71,7 544,1; (476,6–592,7) ♦	659,1 ± 39,7 668,7; (614,8–691,6) †
IL-6	482,8 ± 124,4 532,8; (431,3–567,2)	1190,1 ± 166,5 1190,1; (1139,5–1337,7) **	841,4 ± 286,0 813,1; (645,0–1072,6) *	745,4 ± 441,7 482,6; (432,0–713,0) •	547,5 ± 146,2 484,9; (451,2–559,1)	1048,3 ± 91,0 1033,5; (970,5–1131,8) & †
IL-7	493,0 ± 136,1 443,1; (386,2–617,7)	908,6 ± 317,0 744,7; (734,3–825,5) **	502,7 ± 154,3 453,5; (394,0–658,3) #	549,6 ± 58,3 567,9; (504,5–586,6) •	331,0 ± 78,9 329,5; (260,4–388,5) ♦	489,9 ± 138,2 449,5; (353,7–609,9) †
IL-10	3620,2 ± 771,3 3639,6; (3223,4–4476,6)	2434,9 ± 652,2 2292,2; (1937,3–3084,9) **	2375,8 ± 711,4 2291,2; (1772,6–2757,5) *	2246,0 ± 943,5 1809,7; (1429,8–2541,4)	2222,9 ± 278,9 2174,3; (2035,7–2368,0) ♦	3113,0 ± 559,4 3136,4; (2807,9–3679,1) †
IL-12	101,0 ± 23,9 98,2; (87,6–115,0)	171,7 ± 35,1 163,0; (142,9–191,3) **	86,7 ± 25,9 83,4; (73,4–113,3) #	116,4 ± 42,7 106,5; (83,3–138,8) •	83,7 ± 22,6 78,2; (70,3–83,7)	121,2 ± 32,5 118,3; (100,0–151,1) †
IL-13	298,5 ± 66,0 268,2; (236,8–309,1)	473,4 ± 40,9 454,4; (447,8–524,4) **	316,6 ± 97,7 302,2; (234,7–411,3) #	416,7 ± 150,6 378,4; (288,0–502,2)	173,1 ± 32,5 184,0; (133,4–220,4) ♦	344,9 ± 144,5 327,7; (185,0–417,7)
IL-17 A	179,7 ± 28,2 173,8; (156,5–197,8)	253,1 ± 67,9 238,2; (186,4–317,2) **	190,5 ± 41,6 188,1; (159,0–232,7)	176,0 ± 42,4 164,5; (145,3–221,4) •	137,5 ± 17,2 136,7; (126,6–148,7) ♦	303,0 ± 142,7 235,7; (200,7–272,1) & †
IL-18	8192,1 ± 3348,7 10449,8; (4657,2–10990,0)	9199,0 ± 1057,8 9726,5; (8806,5–9988,8)	2242,9 ± 818,2 1870,3; (1658,4–2409,6) *#	3569,7 ± 938,1 3169,1; (2827,3–3657,3) •	2466,2 ± 749,2 2103,7; (1812,0–2646,4) ♦	7424,4 ± 2447,4 7985,6; (6048,1–9673,5) †
EPO	2317,9 ± 1040,5 2306,0; (1319,5–3240,1)	2072,1 ± 1065,7 1494,4; (1295,9–2191,3)	1956,6 ± 1911,9 860,2; (840,1–1041,9) *#	1535,8 ± 463,2 1554,1; (1123,1–1888,2)	1268,3 ± 435,0 1145,7; (883,4–1561,6) ♦	1992,7 ± 1086,4 2165,0; (670,5–2834,7)

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7
G-CSF	15,6 ± 4,2 17,3; (10,1–19,9)	24,7 ± 6,4 29,5; (19,6–29,8) **	16,9 ± 5,2 19,9; (10,1–20,4)	18,0 ± 8,0 15,0; (10,0–26,0)	8,7 ± 2,0 9,9; (9,6–10,1) ♠♦	34,9 ± 28,8 19,9; (17,3–22,6) †
GM-CSF	361,4 ± 84,6 336,7; (294,3–366,0)	428,5 ± 152,0 427,6; (324,3–546,9)	381,0 ± 148,9 423,4; (224,1–530,1)	399,6 ± 83,3 361,3; (330,4–444,6)	315,5 ± 91,5 314,1; (232,1–390,3)	433,5 ± 139,2 485,4; (364,2–573,2) &†
GRO/KC	4115,0 ± 1073,5 3915,4; (3510,9–5457,8)	2971,9 ± 416,2 2917,4; (2535,1–3489,3) **	1182,8 ± 239,8 1175,4; (1108,0–1467,9) *#	4224,3 ± 2187,2 3487,5; (2787,9–5026,8)	2097,1 ± 242,4 2108,2; (2023,4–2246,1) ♠♦	3744,4 ± 549,1 3649,6; (3621,3–4037,2) †
IFNγ	112,6 ± 40,6 87,5; (80,6–151,2)	165,3 ± 59,7 201,7; (113,9–209,4) **	123,4 ± 49,0 125,3; (88,4–173,0)	120,9 ± 88,0 74,4; (52,9–125,3)	75,3 ± 17,9 83,2; (75,7–88,0) ♠	158,6 ± 52,9 170,6; (129,1–213,1) †
M-CSF	489,6 ± 88,0 455,4; (441,8–543,1)	459,5 ± 136,5 351,6; 344,3–523,4)	433,3 ± 30,8 426,4; (413,3–438,5)	372,4 ± 92,8 332,8; (290,5–469,5)	408,3 ± 123,1 401,7; (316,5–532,1)	466,5 ± 50,2 486,2; (420,4–498,2)
MIP-1 α	1519,7 ± 680,0 1147,3; (973,6–1515,8)	3340,4 ± 2119,6 2178,6; (1539,1–5606,7)	1283,7 ± 363,9 1148,3; (1005,2–1448,0) #	1211,3 ± 403,6 1195,1; (859,9–1413,2) •	955,5 ± 177,1 952,2; 861,8–1017,6)	2648,0 ± 1881,9 1427,5; (1068,8–3232,4) †
MIP-3 α	229,9 ± 32,6 205,9; (203,0–250,4)	333,8 ± 32,6 349,6; (314,9–361,3) **	214,3 ± 32,5 216,4; (183,4–246,9) #	271,3 ± 41,1 276,8; (239,4–302,4) •	207,8 ± 31,2 203,3; (182,0–233,8)	266,6 ± 59,5 294,0; (215,3–322,6) †
RANTES	3050,3 ± 1039,0 3204,8; (1819,9–3650,7)	5240,0 ± 751,9 4942,2; (4645,9–5769,4) **	2975,6 ± 892,3 2689,1; (2154,8–3186,9) *#	3903,5 ± 577,0 3942,6; (3492,3–4259,1) •	3782,5 ± 377,0 3717,9; (3486,3–4012,2) ♠	4080,5 ± 567,3 4261,8; (3895,5–4683,3)
TNFα	26,6 ± 10,1 25,0; (19,7–37,5)	67,7 ± 5,8 69,9; (60,2–70,5) **	38,7 ± 8,7 35,3; (30,1–49,9) *#	50,0 ± 22,9 39,9; (30,1–65,0)	44,0 ± 11,4 39,9; (38,1–44,5) ♦	45,8 ± 10,8 43,1; (37,5–49,9) &
VEGF	63,6 ± 8,0 63,7; (57,8–70,3)	66,4 ± 12,6 64,4; (53,4–81,3)	62,0 ± 26,3 49,1; (37,0–96,5)	63,5 ± 14,2 58,0; (52,2–70,3)	44,3 ± 5,8 40,9; (40,3–42,5) ♦	46,4 ± 9,4 43,4; (39,9–51,3) &
MCP-1	3325,8 ± 257,5 3307,3; (3055,5–3436,7)	3916,5 ± 134,1 3920,6 (3900,7–4013,6) **	4528,4 ± 1276,4 3931,5; (3594,9–4116,3) *	3604,7 ± 463,9 (3174,3–3827,9)	2916,0 ± 431,7 3169,9; (2490,9–3316,1) ♠	3284,9 ± 642,7 3316,1; (2621,5–3977,3)

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей сыворотки крови: интактных (** при $p < 0,05$), от сыворотки крови крыс с РМЖ. интактных (* – при $p < 0,05$), от сыворотки крови крыс после операции удаления РМЖ, интактных (♦ – при $p < 0,05$), от сыворотки крови крыс после операции удаления РМЖ и ПХТ. (интактных (& при $p < 0,05$), от сыворотки крови крыс после операции удаления РМЖ и ПХТ и введения панагена. РМЖ (# – при $p < 0,05$), сыворотки крови оперированных животных. РМЖ (• – при $p < 0,05$), сыворотки крови РМЖ после ПХТ. Животных после операции удаления РМЖ(♠ – при $p < 0,05$), сыворотки крови животных после операции удаления РМЖ и ПХТ. Животных после операции удаления РМЖ в сочетании с ПХТ († – при $p < 0,05$), по сравнению с животными после операции удаления РМЖ и проведения ПХТ и введения панагена.

Опухолевые клетки способны продуцировать различные цитокиновые молекулы и имеют к ним рецепторы, что позволяет осуществлять аутокринную регуляцию собственной жизнедеятельности. В процессе опухолевой прогрессии появляются новые свойства опухолевых клеток и локального микроокружения (включающего фибробласты, эндотелиоциты, иммунные клетки, компоненты экстрацеллюлярного матрикса), которые способствуют диссеминации путем регуляции воспаления, клеточной миграции, пролиферации и инвазии опухолевых клеток, стимуляции роста лимфатических сосудов [13, 14]. Показано, что один и тот же цитокин может проявлять различные эффекты на разных стадиях опухолевого процесса [4]. Результаты некоторых исследователей показали, что содержание всех изученных цитокинов в опухолевой ткани было существенно выше, чем в неизмененной ткани. Так, IL-6, IL-8, IL-10 могут продуцироваться опухолевыми клетками и служить факторами роста и прогрессии опухоли, что совпадает с полученными нами результатами [4, 6]. Характер течения, эффективность лечения и исход РМЖ, с одной

стороны, определяются биологическими свойствами опухолевых клеток, с другой – могут модулироваться различными факторами организма. В процесс взаимодействия «опухоль – организм» вовлекается множество цитокинов.

Согласно современным исследованиям, наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются цитокины IL-1β, TNFα, IL-6 и IL-4. Известно, что провоспалительные цитокины IL-6, TNF-α и IL-1β, которые вырабатываются как лимфоцитами, так и опухолевыми клетками, проявляют себя как факторы усиления опухолевой прогрессии, активирующие ангиогенез и миграцию опухолевых клеток, а TNF-α, являясь индуктором апоптоза, может вызывать усиление гибели лимфоцитов, и миграции в этот орган опухолевых клеток [5, 6]. Для ряда солидных опухолей человека показана корреляция уровня данных цитокинов с агрессивностью течения онкологических заболеваний, метастатическим потенциалом, риском развития рецидивов и продолжительностью жизни больных [12]. С увеличением тяжести опухолевой прогрессии повышается способность клеток крови к продукции цитокинов, обладающих мощным проопухолевым влиянием, то есть активируются механизмы положительной обратной связи.

Заключение

При проведении сравнительного исследования цитокинового профиля сыворотки крови крыс Wistar установлено, что количественное содержание цитокинов при РМЖ зависит от типа проводимой терапии по поводу заболевания. РМЖ стимулирует продукцию как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, основными продуцентами которых являются иммунокомпетентные клетки, клетки опухолевого микроокружения и самой опухоли. Продукция цитокинов может изменяться в процессе прогрессирования, подавления развития опухоли или метастазирования. Уровни цитокинов сыворотки крови могут служить прогностическим критерием эффективности проводимой терапии и риска метастазирования РМЖ.

Список литературы

1. Повещенко А.Ф., Абрамов В.В., Козлов В.А. Цитокины – факторы нейроэндокринной регуляции // Успехи физиол. наук. – 2007. – № 3. – С.40–46.

2. Повещенко А.Ф., И Коненков В. Механизмы и факторы ангиогенеза // Успехи физиологических наук. – 2010. – Т. 41. – № 2. – С. 68–89.

3. Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43. – № 3. – С. 48–61.

4. Соснина А.В., Великая Н.В., Аутеншлюс А.И. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных ново- образований. – Новосибирск: Вектор-Бест, 2013. – С.80.

5. Стахеева М.Н., Слонимская Е.М., Кухарев Я.В., Гарбуков Е.Ю., Горева Е.П., Сенников С.В., Козлов В.А., Чердынцева Н.В. Взаимосвязь уровня продукции IL-1β клетками крови у больных раком молочной железы с различным исходом // Цитокины и воспаление. – 2010. –Т. 9, – № 3. – С. 72–73.

6. Чердынцева Н.В., Стахеева М.Н., Литвяков Н.В., Бабышкина Н.Н., Малиновская Е.А., Слонимская Е.М. Цитокины в патогенезе злокачественных новообразований // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 103.

7. Чочиева А.Р. Химиопрофилактика рака молочной железы в эксперименте: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Старая Купавна, 2010. – С.47.

8. Alyamkina E.A., Leplina O.Y., Sakhno L.V., Chernykh E.R., Ostanin A.A., Efremov Y.R., Shilov A.G., Proskurina A.S., Orishchenko K.E,, Dolgova E.V., Rogachev V.A., Nikolin V.P., Popova N.A., Zagrebelniy S.N., Bogachev S.S., Shurdov M.A. Effect of double-stranded DNA on maturation of dendritic cells in vitro. // Cellular Immunology. – 2010. – Vol. 266. – P. 46–51.

9. Boon T. and van den Eynde B. Tumour immunology // Current Opinion in Immunology. – 2003. – Vol.15, № 2. – P. 129–130.

10. Nicolini A., Carpi A., and Rossi G. Cytokines in breast cancer // Cytokine & Growth Factor Reviews. м 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 325–337.

11. Purohit A., Newman S. P., and Reed M. J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. // Breast Cancer Research. – 2002. – Vol. 4, № 2. – P. 65–69.

12. Sivaparvathi M., R. Sawaya R., Wang S.W. Overexpression cytokines during the progression of human gliomas // Clin. Exp. Metastasis. – 1995. – V. 13, № 1. – P. 49–56.

13. Waugh D.J., Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – P. 6735–6741.

14. Wang T.B., Deng M.H., Qiu W.S., Dong W.G. Association of serum vascular endothelial growth factor-C and lymphatic vessel density with lymph node metastasis and prognosis of patients with gastric cancer // World J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 1794–1797.

15. Wilson J. and Balkwill F. The role of cytokines in the epithelial cancer microenvironment // Seminars in Cancer Biology. – 2002. – Vol. 12, № 2. – P. 113–120.

References

1. Poveshchenko A.F., Abramov V.V., Kozlov V.A. Citokiny faktory nejrojendokrinnoj reguljacii // Uspehi fiziol. nauk. 2007. no. 3. pp. 40–46.

2. Poveshchenko A.F., I Konenkov V. Mehanizmy i faktory angiogeneza. Uspehi fiziologicheskih nauk. 2010. T. 41. no. 2. pp. 68–89.

3. Poveshchenko O.V., Poveshchenko A.F., Konenkov V.I. Fiziologicheskie i citologicheskie osnovy kletochnoj reguljacii angiogeneza. Uspehi fiziologicheskih nauk. 2012. T. 43. no. 3. pp. 48–61.2. Sosnina A.V., Velikaja N.V., Autenshljus A.I. Rol citokinov v patogeneze zlokachestvennyhnovo- obrazovanij. Novosibirsk : Vektor-Best, 2013. pp. 80.

4. Staheeva M.N., Slonimskaja E.M., Kuharev Ja.V., Garbukov E.Ju., Goreva E.P., Sennikov S.V., Kozlov V.A., Cherdynceva N.V. Vzaimosvjaz urovnja produkcii IL-1β

kletkami krovi u bolnyh rakom molochnoj zhelezy s razlichnym ishodom // Citokiny i vospalenie. 2010. T. 9, no. 3. pp. 72–73.

5. Cherdynceva N.V., Staheeva M.N., Litvjakov N.V., Babyshkina N.N., Malinovskaja E.A., Slonimskaja E.M. Citokiny v patogeneze zlokachestvennyh novoobrazovanij // Citokiny i vospalenie. 2005. no. 2. pp. 103.

6. Cherdynceva N.V., Staheeva M.N., Litvjakov N.V., Babyshkina N.N., Malinovskaja E.A., Slonimskaja E.M. Citokiny v patogeneze zlokachestvennyh novoobrazovanij // Citokiny i vospalenie. 2005. no. 2. pp. 103.

7. Chochieva A.R. Himioprofilaktika raka molochnoj zhelezy v jeksperimente: avtoref. dis. … dokt. med. nauk. Staraja Kupavna, 2010. pp.47.

8. Alyamkina E.A., Leplina O.Y., Sakhno L.V., Chernykh E.R., Ostanin A.A., Efremov Y.R., Shilov A.G., Proskurina A.S., Orishchenko K.E,, Dolgova E.V., Rogachev V.A., Nikolin V.P., Popova N.A., Zagrebelniy S.N., Bogachev S.S., Shurdov M.A. Effect of double-stranded DNA on maturation of dendritic cells in vitro. // Cellular Immunology. 2010. Vol. 266. pp. 46–51.

9. Boon T. and van den Eynde B. Tumour immunology // Current Opinion in Immunology. 2003. Vol.15, no. 2. pp. 129–130.

10. Nicolini A., Carpi A., and Rossi G. Cytokines in breast cancer // Cytokine & Growth Factor Reviews. 2006. Vol. 17, no. 5. pp.325–337.

11. Purohit A., Newman S. P., and Reed M. J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. // Breast Cancer Research. 2002. Vol. 4, no.2. pp. 65–69.

12. Sivaparvathi M., R. Sawaya R., Wang S.W. Overexpression cytokines during the progression of human gliomas // Clin. Exp. Metastasis. 1995. Vol. 13, no.1. pp. 49—56.

13. Waugh D.J., Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. // Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 14. P. 6735–6741.

14. Wang T.B., Deng M.H., Qiu W.S., Dong W.G. Association of serum vascular endothelial growth factor-C and lymphatic vessel density with lymph node metastasis and prognosis of patients with gastric cancer. // World J Gastroenterol. 2007. Vol. 13. pp.1794–1797.

15. Wilson J. and Balkwill F. The role of cytokines in the epithelial cancer microenvironment. // Seminars in Cancer Biology. 2002. Vol. 12, no. 2. pp. 113–120.

Рецензенты:

Бгатова Н.П., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией ультраструктурных исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск;

Мичурина С.В., д.м.н., профессор, руководитель группы гистолимфатических отношений, главный научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии лимфатической системы, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск.

УДК 572.512.7-053.67:57.087

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНДЕКСА W.L. REES – H.J. EYSENCK В ОЦЕНКЕ ФИЗИЧЕСКОГО СТАТУСА МУЖЧИН ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

Романенко А.А.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск, e-mail: rector@krasgmu.ru

Проведено изучение физического статуса мужчин юношеского возраста (256 человек) с использованием антропометрии, метода биоимпедансного анализа и определения типов телосложения. Антропометрическое обследование проведено с использованием стандартизированного набора инструментов по классической методике В.В. Бунака и включало: определение длины тела, массы тела, диаметров плеч и таза, поперечного диаметра грудной клетки, обхватных размеров талии и бедер. Компонентный состав тела определен при помощи анализатора состава тела и баланса водных секторов организма АВС-01 «Медасс». Проведена оценка основного обмена и определены абсолютные и относительные величины жировой, мышечной и костной масс и их составляющие. Типы телосложения определены по индексу W.L. Rees – H.J. Eysenck (1945). Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью статистического программного пакета SPSS 22.0.

Ключевые слова: физический статус, антропометрические показатели тела, компонентный состав тела, индекс W.L. Rees – H.J. Eysenck, мужчины юношеского возраста

THE USE OF THE W.L. REES – N.J. EYSENCK BODY INDEX FOR ASSESSING THE PHYSICAL STATE OF YOUNG MEN

Romanenko A.A.

Krasnoyarsk state medical university named after prof. V.F. Vojno-Yasenetskij, Krasnoyarsk, e-mail: rector@krasgmu.ru

The physical state of men adolescence (256) was studied using anthropometry, method of bioimpedance analysis and determination of body types. Anthropometric survey conducted using a standardized set of instruments classical method Bunak V.V. and include measurement of body length, weight, diameter shoulder and pelvis, transverse diameter of the chest, waist line and hip circumference. The body composition was determined by body composition analyzer and balance the body's water sector ABC 01 «Medass». This method makes it possible to evaluate the basal metabolic rate, and determined the absolute and relative value of fat, muscle and bone mass and their components. The body types have been identified by the W.L. Rees – N.J. Eysenck body index (1945). Statistical analysis of the results was performed using the statistical software package SPSS 22.0.

Keywords: physical state, body anthropometry, body composition, the W.L. Rees – N.J. Eysenck body index, young men

Внешними признаки физического статуса человека являются масса тела, продольные, обхватные и поперечные размеры тела. Отношения размеров тела к массе и друг другу позволяют достоверно выявить особенности строения организма и установить связи с характером человека, функционированием внутренних органов, клинической картиной заболевания. Большая изменчивость длины, периметров и диаметров тела вносит высокую долю субъективности при визуальной оценке веса и формы тела. В частности, высокие долихоморфные люди обычно кажутся худощавыми, а низкорослые брахиморфные – полнотелыми [2, с. 142]. Индексная оценка соматического статуса человека нивелирует фактор субъективности исследователя, что позволяет наиболее полно охарактеризовать физические и функциональные возможности организма человека [1, с. 148; 3, с. 164.]. Изучение соматического статуса лиц юношеского возраста является крайне важной задачей современного здравоохранения. Анализ полученных антропометрических показателей с определением типов телосложения юношей позволяет выявить параметры в определенном цикле онтогенетического развития (юношеский возраст), которые могут интерпретироваться как предикторы риска развития хронических неинфекционных заболеваний у молодых людей [6, с. 30; 8].

Цель данного исследования: определение физического статуса мужчин юношеского возраста различных типов телосложения.

Материал и методы исследования

В выборку были включены мужчины юношеского возраста, обучающиеся в Красноярском государственном медицинском университете им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. В обследовании приняли участие 256 юношей. Средний возраст студентов составил 18,55 ± 0,11 лет.

Определение параметров физического статуса юношей проводилось с использованием антропометрии и биоимпедансного анализа. Антропометрическое обследование было проведено с использованием

набора инструментов по стандартной методике В.В. Бунака и включало в себя определение длины тела, массы тела, диаметров плеч и таза, поперечного диаметра грудной клетки, обхватных размеров талии и бедер. С помощью биоимпедансного анализатора оценки баланса водных секторов организма АВС-01 «Медасс» определяли компонентный состав тела (абсолютные и относительные величины жировой, мышечной и костной масс и их составляющие) [9]. Вычисляли индекс W.L. Rees – H.J. Eysenck (1945): отношение длины тела к поперечному диаметру грудной клетки. Значение индекса W.L. Rees – H.J. Eysenck выше 106 соответствует астеническому соматотипу, от 96 до 106 – нормостеническому типу телосложения, менее 96 характерно для представителей пикнического соматотипа [10].

Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием стандартных методов математической статистики в пакете прикладных программ SPSS 22.0. Тип распределения исследуемых показателей определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Достоверность различий вычисляли с помощью критерия Краскела – Уоллиса и U-критерия Манна – Уитни, так как распределение исследуемых признаков отличалось от нормального. Функциональные связи между параметрами были определены с помощью коэффициента корреляции Спирмена, который считали достоверным при $p < 0,05$ [4, 5, 7].

Результаты исследования и их обсуждение

Костная ткань представляет собой стабильный компонент тела человека, который лежит в основе костей скелета и определяет их размеры. Высокая информативность индекса W.L. Rees – H.J. Eysenck основана на стабильности костного компонента на протяжении всего онтогенетического цикла развития и отношения продольного размера тела к поперечному размеру. Астенический тип телосложения характеризуется относительным преобладанием длины тела над поперечным размером грудной клетки, пропорциональность длины тела и поперечного размера грудной клетки соответствует нормостеническому типу телосложения, относительное преобладание поперечного размера грудной клетки над длиной тела соответствует пикническому типу телосложения.

Результаты исследования показали, что среди мужчин юношеского возраста представители астенического типа телосложения встречались в 56,25 % случаев, нормостенический тип телосложения был отмечен у 37,50 % юношей, пикнический тип телосложения определялся в 6,25 % случаев (таблица).

Мужчины юношеского возраста различных типов телосложения статистически достоверно не различались по длине тела. Юноши астенического типа телосложения имели достоверно наименьшую массу тела по сравнению с юношами нормостенического и пикнического типов телосложения ($p < 0,001$).

Поперечные размеры тела (поперечный диаметр грудной клетки, диаметр плеч) у представителей астенического типа телосложения были достоверно меньшими в сравнении с представителями нормостенического и пикнического типов телосложения ($p < 0,01$).

Достоверно меньшими определялись и обхватные размеры тела (обхват талии и бедер) у мужчин астенического типа телосложения ($p < 0,001$), но не имели достоверных отличий между представителями нормостенического и пикнического типов телосложения.

По результатам биоимпедансного анализа было установлено, что лица астенического типа телосложения имели достоверно меньшие абсолютные значения жировой, мышечной и костной масс, чем мужчины нормостенического и пикнического типов телосложения. Однако относительное содержание мышечного и костного компонентов сомы у лиц астенического типа телосложения достигало наибольших значений ($p < 0,001$).

Основной обмен, тощая масса и общая жидкость организма у представителей астенического типа телосложения были достоверно наименьшими по сравнению с юношами нормостенического и пикнического типов телосложения ($p < 0,001$).

Для выявления статистической зависимости между исследуемыми признаками, определения ее тесноты и формы был проведен корреляционный анализа с вычислением коэффициента корреляции (рисунок).

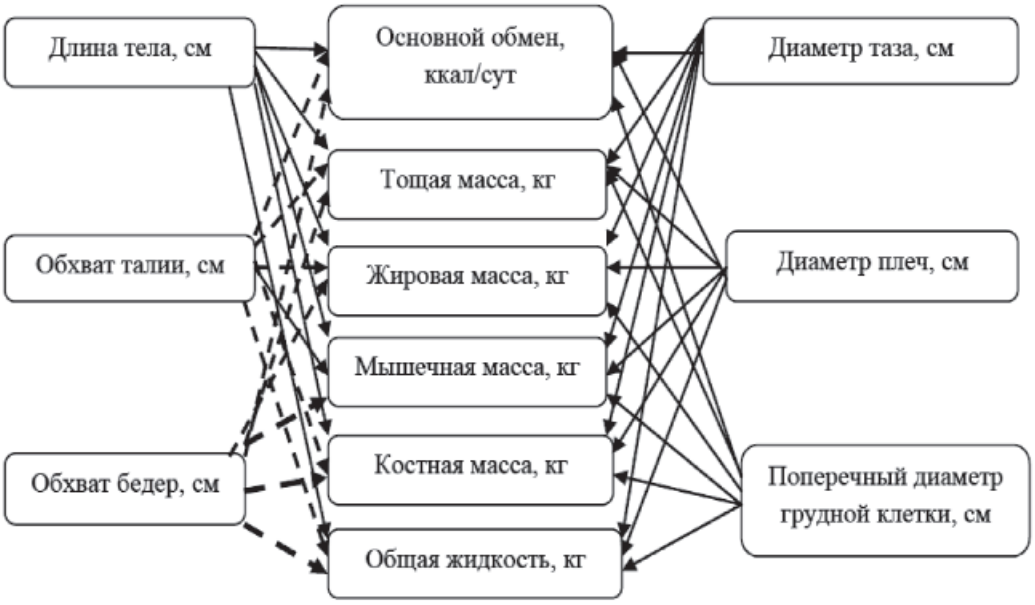
Средние по силе корреляционные связи были установлены между длиной тела и абсолютными величинами жировой массы, тощей массы и ее компонентами: костной и мышечной и общей жидкостью. Обхватные размеры тела (обхват талии и обхват бедер) статистически значимо коррелировали с компонентным составом тела (жировой, мышечной и костной массами) и основным обменом, между которыми были установлены сильные корреляционные связи ($r = 0,767–0,845$).

Поперечные размеры тела (поперечный диаметр грудной клетки, диаметры плеч и таза) имели, исключительно, средние по силе корреляционные связи с жировой, мышечной и костной массами и основным обменом.

Антропометрические показатели и компонентный состав тела мужчин юношеского возраста с учетом индекса W.L. Rees – H. Eysenck (N = 256)

Показатели	Me [Q_1; Q_3]			Критерий Краскела – Уоллиса	Критерий Манна – Уитни*
	Астенический (n_1 = 146)	Нормостенический (n_2 = 94)	Пикнический (n_3 = 16)		
	1	2	3	4	5
Длина тела, см	179,00 [173,38; 182,50]	177,00 [173,38; 181,50]	176,75 [171,13; 182,75]	p = 0,474	
Масса тела, кг	71,25 [63,78; 79,52]	80,55 [71,85; 91,00]	89,90 [76,70; 104,06]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} = 0,282
Обхват талии, см	74,75 [70,50;79,62]	81,50 [77,88; 86,00]	89,25 [83,63;97,38]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} = 0,078
Обхват бедер, см	93,00 [89,00; 97,50]	98,50 [93,38; 104,13]	103,75 [97,25;10 9,38]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} = 0,178
Поперечный диаметр грудной клетки, см	26,30 [25,20; 27,25]	28,70 [27,95; 29,40]	30,80 [29,95; 31,80]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} < 0,05
Диаметр плеч, см	38,20 [37,20; 39,45]	39,50 [37,80; 40,60]	41,00 [38,25; 41,70]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,01; p_{2-3} = 0,328
Диаметр таза, см	26,80 [25,50; 28,20]	27,80 [26,80; 28,80]	28,10 [25,80; 30,10]	p < 0,001	p_{1-2} < 0,01; p_{1-3} = 0,112; p_{2-3} = 1,0
Фазовый угол	8,56 [8,07; 9,11]	8,81 [8,21; 9,41]	8,51 [7,85; 9,16]	p = 0,071	
Индекс массы тела	22,60 [20,40; 24,43]	25,85 [23,48; 27,50]	29,00 [25,53; 31,50]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} = 0,210
Основной обмен, ккал/ сут	1882,50 [1766,25; 2062,75]	2044,50 [1884,00; 2169,75]	2079,00 [1994,50;2287,25]	p < 0,001	p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < 0,01; p_{2-3} = 0,734
Тощая масса, кг	62,65 [56,97; 70,23]	68,20 [63,08; 74,73]	75,50 [66,75; 79,18]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} = 0,223
Жировая масса, кг	7,00 [4,18; 11,13]	12,35 [6,85; 16,80]	16,95 [8,33; 26,80]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} = 0,370
Жировая масса, %	9,81 [6,24; 14,40]	14,65 [9,22; 19,38]	19,70 [10,97; 24,75]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} = 0,379
Мышечная масса, кг	35,59 [32,58; 39,66]	37,95 [35,32; 41,64]	40,93 [37,57; 43,26]	p < 0,01	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,01; p_{2-3} = 0,316
Мышечная масса, %	51,27 [48,21; 53,65]	47,54 [44,33; 51,75]	43,88 [40,50;50,51]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} = 0,405
Костная масса, кг	12,88 [11,76; 14,35]	13,96 [12,95; 15,22]	15,36 [13,67; 16,06]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} = 0,225
Костная масса, %	18,51 [17,53; 19,28]	17,41 [16,47; 18,58]	16,44 [15,28; 18,23]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} = 0,339
Активная клеточная масса, кг	40,10 [36,65; 45,83]	45,25 [40,15; 49,15]	46,30 [43,65; 52,88]	p < 0,001	p_{1-2} < 0,001; P_{1-3} < 0,01; p_{2-3} = 0,735
Активная клеточная масса, %	64,45 [62,70; 66,30]	65,25 [63,25; 67,23]	64,30 [61,63; 66,45]	p = 0,059	
Общая жидкость, кг	45,90 [41,70; 51,40]	49,95 [46,18;54,70]	55,25 [48,85;57,90]	p < 0,001	$p_{1-2, 1-3}$ < 0,001; p_{2-3} = 0,225

Примечание. * – критерий Манна – Уитни скорректирован с поправкой на множественное сравнение.



Корреляционные связи между антропометрическими показателями и компонентным составом тела мужчин юношеского возраста:
– сильная сила корреляционной связи (от 0,7 до 1,0);
– средняя сила корреляционной связи (от 0,3 до 0,7)

Выводы

1. Мужчины юношеского возраста более чем в половине случаев имели астенический тип телосложения, юноши пикнического типа телосложения встречались крайне редко.

2. Юноши астенического типа телосложения характеризуются достоверно меньшими величинами поперечных и обхватных размеров тела, абсолютным содержанием жирового, мышечного и костного компонентов тела в сравнении с юношами-нормостениками и юношами-пикниками, но большими величинами относительного содержания мышечного и костного компонентов сомы.

3. Визуальный анализ корреляционного поля выявляет не только статистическую зависимость между исследуемыми параметрами, но и ее тесноту и форму, что позволяет выявить причинно-следственные отношения между изучаемыми признаками.

4. Антропометрия, биоимпедансный анализ, определение типа телосложения по индексу W.L. Rees – H.J. Eysenck позволяют провести комплексную оценку физического статуса и выявить отклонения в физическом здоровье человека, что поможет разработать эффективные профилактические мероприятия и предупредить развитие хронических неинфекционных заболеваний у молодых людей.

Список литературы

1. Горбунов Н.С. Региональные особенности определения типа телосложения мужчин / Н.С. Горбунов, В.И. Чикун, М.Н. Мишанин // Морфологические ведомости. – 2008. – Т. 1., № 1–2. – С. 148–149.

2. Деревцова С.Н. Соматометрические особенности пропорциональности телосложения мужского населения города Красноярска // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2010. – № 4–1. – С. 141–147.

3. Деревцова С.Н. Соматометрические особенности пропорциональности телосложения женского населения Красноярска // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 1–1. – С. 164–169.

4. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин: учеб. пособие. – СПб.: Фолиант, 2006. – 432 с.

5. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа. – М.: ГЕОТАР-Мед., 2004. – 186 с.

6. Николаев В.Г. Биофизические маркеры и их роль в оценке физического статуса человека / В.Г. Николаев, Н.Н. Медведева, А.В. Шульмин, Л.В. Синдеева, С.Н. Деревцова // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 6. – С. 30–32.

7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение метода прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

8. Романенко А.А. Применение метода корреляционного анализа в изучении соматического статуса лиц юношеского возраста / А.А. Романенко, С.Н. Деревцова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3.

9. Синдеева Л.В. Возрастные, половые и этнические закономерности изменчивости состава тела человека: автореф. ... д-ра мед. наук. – Красноярск, 2014. – 42 с.

10. Rees W.L., Eysenck H.J. A factorial study of some morphological and psychological aspects of human constitution // Journal of Mental Science. – 1945. – Vol. 91 (386). – P. 8–21.

References

1. Gorbunov N.S. Regionalnye osobennosti opredelenija tipa teloslozhenija muzhchin / N.S. Gorbunov, V.I. Chikun, M.N. Mishanin // Morfologicheskie vedomosti. 2008. T. 1., no. 1–2. pp. 148–149.

2. Derevcova S.N. Somatometricheskie osobennosti proporcionalnosti teloslozhenija muzhskogo naselenija goroda Krasnojarska // Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Tomsk). 2010. no. 4–1. pp. 141–147.

3. Derevcova S.N. Somatometricheskie osobennosti proporcionalnosti teloslozhenija zhenskogo naselenija Krasnojarska // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2011. no. 1–1. pp. 164–169.

4. Zajcev V.M. Prikladnaja medicinskaja statistika / V.M. Zajcev, V.G. Lifljandskij, V.I. Marinkin: ucheb. posobie. SPb.: Foliant, 2006. 432 p.

5. Kucherenko V.Z. Primenenie metodov statisticheskogo analiza. M.: GEOTAR-Med., 2004. 186 p.

6. Nikolaev V.G. Biofizicheskie markery i ih rol v ocenke fizicheskogo statusa cheloveka / V.G. Nikolaev, N.N. Medvedeva, A.V. Shulmin, L.V. Sindeeva, S.N. Derevcova // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2013. no. 6. p. 30–32.

7. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie metoda prikladnyh programm STATISTICA. M.: MediaSfera, 2002. 312 p.

8. Romanenko A.A. Primenenie metoda korreljacionnogo analiza v izuchenii somaticheskogo statusa lic junosheskogo vozrasta / A.A. Romanenko, S.N. Derevcova // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015. no. 3.

9. Sindeeva L.V. Vozrastnye, polovye i jetnicheskie zakonomernosti izmenchivosti sostava tela cheloveka: avtoref. ... d-ra med. nauk. Krasnojarsk, 2014. 42 p.

10. Rees W.L., Eysenck H.J. A factorial study of some morphological and psychological aspects of human constitution // Journal of Mental Science. 1945. Vol. 91 (386). pp. 8–21.

Рецензенты:

Залевский А.А., д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск;

Зайцева О.И., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск.

УДК 616-07:616-053.2

АКТУАЛЬНОСТЬ ОЦЕНКИ ПИЩЕВОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Левчук Л.В., Красилова А.В., Крылова Л.В.

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, e-mail: larisalevchuk@yandex.ru

В статье приведены данные по изучению пищевого статуса у детей грудного, раннего и дошкольного возраста. Проведено обследование 46 детей грудного возраста, 84 детей раннего и 98 детей дошкольного возраста. Выявлены нарушения физического развития: отставание – у половины детей раннего возраста, избыточная масса тела и ожирение обнаружены у 30,4% дошкольников. Зарегистрирован дисбаланс показателей липидного обмена у половины детей дошкольного возраста. С возрастом отмечено снижение экскреции кальция с мочой, снижение медианы фторурии в грудном и раннем возрасте и йододефицит легкой степени в группе детей с 1 до 3 и с 3 до 7 лет. У всех детей обнаружено значительное снижение средней величины экскреции цинка. Доказана взаимосвязь низкой обеспеченности цинком и высокой заболеваемости; сниженной обеспеченности йодом и задержкой физического развития, высокой заболеваемости, отставания некоторых показателей интеллектуального развития. Выявленные нарушения пищевого статуса позволили разработать систему мероприятий, включающих коррекцию рациона питания с помощью молочного напитка для детей старше 1 года, продукта клинического питания и обогащенной карамели с йодом.

Ключевые слова: дети, питание, микронутриенты, здоровье, физическое развитие

THE RELEVANCE OF ASSESSING THE NUTRITIVE STATUS OF EARLY AND PRESCHOOL AGE CHILDREN

Sannikova N.E., Borodulina T.V., Levchuk L.V., Krasilova A.V., Krylova L.V.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, e-mail: larisalevchuk@yandex.ru

The present article is dedicated to the study of nutritional status in infants, early and preschool age. A survey of 130 and 98 preschool children. The violations of physical development in the form of a backlog of almost half of the young children; and overweight and obesity in 30,4% of preschool children. We have registered an imbalance in lipid metabolism in half of the children of preschool age. Decreased excretion of calcium with urine in children of early and preschool age, the median reduction of fluoride in infancy and early childhood and mild iodine deficiency in children from 1 to 3 and 3 to 7 years. Children of all groups revealed a significant decrease in the excretion of zinc. Proven relationship to the low availability of zinc and high morbidity; reduced iodine availability and delay of physical development, high morbidity, and some indicators of intellectual development. The violations of nutritional status allowed us to develop a system of measures, including the correction of their diet with milk drink for children older than 1 year, product of clinical nutrition and enriched caramel with iodine.

Keywords: children, nutrition, micronutrients, health, physical development

Представление о питании как об одном из ключевых факторов гармоничного роста и развития детей заняло прочное место в современной педиатрии и нутрициологии. Обеспеченность эссенциальными элементами питания, в частности витаминами и минеральными веществами, чрезвычайно важна, особенно в первые годы жизни, так как в этот период происходит интенсивный процесс роста и развития ребенка. Установлено, что сбалансированный рацион питания должен полностью удовлетворять потребности детского организма в макро- и микронутриентах [1, 2].

В исследованиях последних лет особое внимание уделяется значению таких микронутриентов, как кальций, цинк, селен, железо, йод и др. [1, 6, 7, 8]. Нутритивный дисбаланс, особенно в младшем возрасте, зачастую приводит к формированию дефицитных состояний (анемия, рахит, белково-энергетическая недостаточность, паратрофия, йоддефицитные состояния), хронических заболеваний, задержке физического и нервно-психического развития, несостоятельности иммунной системы [3, 4, 5].

Цель исследования: оценить пищевой статус и микронутриентное обеспечение детей раннего и дошкольного возраста.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились дети грудного возраста (46 человек), дети раннего возраста (84 человека) и дети дошкольного возраста (98 человек). Изучение нутритивного статуса проводили по ряду показателей: оценке физического развития, нервно-психического развития (дети грудного и раннего возраста), лабораторным методам исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением показателей белкового, жирового, углеводного обменов и некоторых микроэлементов). Для углубленного изучения микронутриентной обеспеченности использовались неинвазивные методы

диагностики – определение суточной экскреции макро- и микроэлементов с мочой: кальция, фосфора, магния, йода, селена, цинка, железа, меди, молибдена.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что физическое развитие по уровню биологической зрелости у детей грудного и раннего возраста соответствовало паспортному возрасту в 49,1 и 38,9% соответственно. У половины детей первых двух возрастных групп (41,8 и 50,5%) диагностировалось отставание в физическом и нервно-психическом (НПР) развитии. Морфофункциональный статус у 60,0 и 55,8% обследуемых оказался гармоничным. Большинство детей обеих групп (91,0 и 71,6% соответственно) имели I группу НПР, II группа определялась у 9,0% детей грудного и у 28,4% детей раннего возраста. Отставание регистрировалось по показателю речевого развития и формированию навыков.

Физическое развитие детей дошкольного возраста соответствовало паспортному возрасту в 67,1%; у 24,7% детей – опережало паспортный возраст; в 8,2% зарегистрировано отставание роста. Одновременно отмечено, что у 61,2% дошкольников морфофункциональный статус был гармоничным. У 25,9% обследуемых выявлялся дисгармоничный, у 12,9% – резко дисгармоничный морфофункциональный статус. Дисгармоничность развития у 30,4% обусловливалась избыточной массой тела и ожирением, у 12,9% – дефицитом массы.

Показатели белкового, липидного и углеводного обменов у детей первых трех лет жизни соответствовали референсным значениям. При определении макронутриентного обеспечения у дошкольников выявлены некоторые изменения по состоянию белкового и липидного обмена. 18,2% детей имели гипопротеинемию, 4,5% – гиперхолестеринемию и у половины детей обнаружен дисбаланс в содержании липопротеидов низкой и высокой плотности. Параллельно отмечено снижение уровня ферритина в динамике роста: у детей до 1 года – 32,53 ± 4,47 нг/мл, с 1 до 3 лет – 26,8 ± 4,34 нг/мл, с 3 до 7 лет – 20,43 ± 9,56 нг/мл.

Суточная экскреция кальция с мочой соответствовала референсным значениям только у детей первого года жизни и составила 3,28 ± 2,09 ммоль/сут В динамике роста данный показатель снижался от 2,64 ± 2,02 ммоль/сут (у детей раннего возраста) до 2,32 ± 1,69 ммоль/сут (у дошкольников). У детей всех возрастных групп уровень фосфора в моче соответствовал нормативным значениям, при этом соотношение уровня кальция и фосфора в моче было нарушено, что отражает наличие дисбаланса со стороны фосфорно-кальциевого обмена.

Изучение обеспеченности детей фтором (по показателю медианы фторурии) позволило установить, что у детей первого года жизни уровень экскреции фтора был снижен и составил 0,40 ± 0,01 мг/л, у детей дошкольного возраста – 0,72 ± 0,08 мг/л, но среди них 26,1% обследуемых имели сниженную экскрецию фтора с мочой.

Уровень обеспеченности йодом у детей на первом году жизни (по медиане йодурии) соответствовал нижнему пределу нормативных значений (102,85 мкг/л). У детей раннего и дошкольного возраста медиана йодурии снизилась (74,33 и 83,84 мкг/л соответственно), что указывало на йодный дефицит легкой степени. Распределение детей по уровню йодного обеспечения представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение детей в зависимости от степени йодного дефицита, абс. число (%)

Степени йодного дефицита	Дети до 1 года (n = 46)	Дети 1–3 лет (n = 84)	Дети 3–7 лет (n = 98)	p
	1	2	3	
Норма (100–500 мкг/л)	24 (52,2)	32 (38,0)	37 (37,8)	1:2 0,126 1:3 0,115 2:3 1,000
Лёгкая степень (99–50 мкг/л)	10 (21,7)	23 (27,4)	37 (37,8)	1:2 0,531 1:3 0,059 2:3 0,117
Средней тяжести (49–20 мкг/л)	5 (10,9)	21 (25,0)	23 (23,4)	1:2 0,059 1:3 0,090 2:3 0,753
Тяжёлая степень (менее 20 мкг/л)	7 (15,2)	8 (9,5)	1 (1,0)	1:2 0,399 1:3 0,384 2:3 1,000

Таблица 2

Обеспеченность детей макро- и микроэлементами по уровню экскреции с мочой

Показатель	Дети до 1 года (n = 18)	Дети 1–3 лет (n = 17)	Дети 3–7 лет (n = 19)	p	Референсное значение (Н.У. Тиц, 2003)
	1	2	3		
Кальций, ммоль/сут (95 % ДИ)	3,28 ± 2,09 σ = 0,49 (2,24–4,32)	2,64 ± 2,02 σ = 0,49 (1,59–3,68)	2,32 ± 1,69 σ = 0,41 (0,29–5,06)	1:2 0,350 1:3 0,133 2:3 0,608	2,5–7,5
Фосфор, ммоль/сут (95 % ДИ)	21,63 ± 10,69 σ = 2,52 (16,32–26,95)	23,08 ± 9,99 σ = 2,42 (17,94–28,21)	21,74 ± 8,29 σ = 2,01 (11,9–42,05)	1:2 0,682 1:3 0,972 2:3 0,663	12,9–42,0
Магний, ммоль/л (95 % ДИ)	4,27 ± 0,66 σ = 2,82 (2,87–5,68)	6,08 ± 1,39 σ = 5,74 (3,12–9,03)	4,05 ± 1,65 σ = 0,4 (1,34–8,01)	1:2 0,000 1:3 0,602 2:3 0,004	3,00–5,00
Цинк, мкмоль/л (95 % ДИ)	0,0100 ± 0,0082 σ = 0,0019 (0,0059–0,0140)	0,0054 ± 0,0036 σ = 0,0009 (0,0036–0,0072)	0,0047 ± 0,0035 σ = 0,0005 (0,0014–0,0093)	1:2 0,411 1:3 0,014 2:3 0,558	2,8–13,0
Селен, мкмоль/л (95 % ДИ)	0,63 ± 0,07 σ = 0,32 (0,47–0,79)	0,37 ± 0,05 σ = 0,21 (0,26–0,48)	0,34 ± 0,17 σ = 0,04 (0,10–0,73)	1:2 0,000 1:3 0,000 2:3 0,489	0,09–2,03
Молибден, мкг/л (95 % ДИ)	74,73 ± 12,85 σ = 54,54 (47,61–101,85)	51,72 ± 7,07 σ = 30,03 (36,79–66,66)	29,6 ± 25,60 σ = 6,21 (3,80–99,50)	1:2 0,000 1:3 0,000 2:3 0,002	28,0–32,0
Медь, мкмоль/л (95 % ДИ)	0,24 ± 0,02 σ = 0,1 (0,19–0,29)	0,18 ± 0,02 σ = 0,09 (0,13–0,23)	0,10 ± 0,08 σ = 0,02 (0,007–0,320)	1:2 0,000 1:3 0,000 2:3 0,003	0,03–1,26
Железо, мкмоль/л (95 % ДИ)	0,13 ± 0,03 σ = 0,1 (0,05–0,20)	0,16 ± 0,004 σ = 0,18 (0,06–0,256)	0,082 ± 0,05 σ = 0,01 (0,003–0,198)	1:2 0,003 1:3 0,001 2:3 0,000	0,04–1,3

Нами проведено изучение обеспеченности детей такими эссенциальными макро- и микроэлементами, как магний, селен, цинк, железо, медь, молибден.

Средний уровень экскреции магния, цинка, железа, селена и меди у детей раннего возраста соответствовал нормативным показателям. Зарегистрировано высокое содержание молибдена, превышающее верхний предел референсных значений в 2 раза (64,82 ± 7,95 мкг/л).

У дошкольников ряд показателей микронутриентного состава мочи соответствовал референсным значениям (магний, медь, железо, селен, молибден). Значительно сниженным оказался показатель экскреции цинка (0,0047 ± 0,0035 мкмоль/л).

Проведенный корреляционный анализ показал влияние микроэлементного обеспечения детей на формирование их здоровья: определена отрицательная связь средней силы между уровнем цинка и высокой заболеваемостью (r = –0,29, p = 0,018), уровнем селена, цинка и гипотрофией (r = –0,48, p = 0,003; r = –0,3, p = 0,05), уровнем йода и задержкой физического развития (r = –0,82, p = 0,04); установлена слабая положительная связь между уровнем фосфора и задержкой физического развития (r = 0,23; p = 0,026).

У детей дошкольного возраста со сниженной йодной обеспеченностью выявлено снижение показателей обучаемости, уровня образования понятий, уровня развития речи, общей осведомленности, владения отношениями множеств, памяти, способности к дифференциации ощущений, способности к работе ручкой и карандашом.

Выявленные нарушения пищевого статуса у детей от 1 до 7 лет свидетельствовали о необходимости коррекции режима питания. Обнаруженный дефицит макро- и микронутриентов: протеина, липидов, кальция, железа, йода и цинка потребовал разработки мероприятий по коррекции рациона питания детей.

Диетологическая коррекция рациона детям раннего возраста проводилась специализированной молочной смесью «Фрисолак 3» (Нидерланды). На фоне приема молочной смеси на протяжении 45 дней удалось компенсировать дефицит массы тела, нормализовать показатели фосфорно-кальциевого обмена и повысить уровень обеспеченности йодом (до 176,9 мкг/л).

В рацион питания детям дошкольного возраста с нарушением пищевого статуса включался молочный продукт клинического питания «Педиашур 1,5» (Эббот, США)

на период 45 дней, позволивший добиться значительного улучшения показателей физического развития.

Для профилактики дефицита йода у детей нами применялся обогащенный пищевой продукт, содержащий профилактическую дозу йода 25 мкг (Биологически-активная добавка к пище «Йодинка» – карамель с йодом, патент «Лечебно-профилактическая карамель» № 2448724 от 11.01.2011 г.).

Заключение

В результате проведенных исследований доказано наличие отклонений в пищевом статусе детей раннего и дошкольного возраста. На основании комплексной оценки здоровья детей с изучением параметров физического развития, оценки уровня обеспеченности макро- и микронутриентами разработана концепция профилактики и коррекции дефицитных состояний. Последняя включает организацию мероприятий по ранней диагностике нутритивного дисбаланса, а также дополнительного назначения к основному рациону питания адаптированных молочных смесей для детей старше года и пищевых продуктов, обогащенных витаминами и микроэлементами, для детей дошкольного возраста.

Список литературы

1. Детское питание: руководство для врачей / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 744 с.

2. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / сост. А.А. Баранов, А.В. Тутельян, О.В. Чумакова и др. – М., 2011. – 68 с.

3. Николаева С.В. Изменение питания и здоровье детей // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 108–111.

4. Оценка здоровья и состояния местного иммунитета у детей раннего возраста / Т.В. Бородулина, Н.Е. Санникова, В.В. Базарный, Е.Ю. Тиунова, И.Я. Конь // Вопросы детской диетологии. – 2012. – № 1. – С. 5–11.

5. Скворцова В.А. Нарушения питания у детей раннего возраста / В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, О.К. Нетребенко // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 36–41.

6. Щеплягина Л.А. Значение питания для формирования костей скелета у детей / Л.А. Щеплягина, О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 107–113.

7. Щеплягина Л.А. Йодная профилактика у детей: что должен знать педиатр? / Л.А. Щеплягина, В.М. Чернов, С.И. Долбова // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 94–96.

8. Эрман М.В. Железодефицитные анемии у детей // Вопросы практической педиатрии. – 2014. – Т.9, № 1. – С. 75–78.

References

1. Detskoe pitanie: rukovodstvo dlja vrachej / pod red. V.A. Tuteljana, I.Ja. Konja. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2013. 744 p.

2. Nacionalnaja programma optimizacii vskarmlivanija detej pervogo goda zhizni v Rossijskoj Federacii / sost. A.A. Baranov, A.V. Tuteljan, O.V. Chumakova i dr. M., 2011. 68 p.

3. Nikolaeva S.V. Izmenenie pitanija i zdorove detej // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2013. T. 12, no. 1. pp. 108–111.

4. Ocenka zdorovja i sostojanija mestnogo immuniteta u detej rannego vozrasta / T.V. Borodulina, N.E. Sannikova, V.V. Bazarnyj, E.Ju. Tiunova, I.Ja. Kon // Voprosy detskoj dietologii. 2012. no. 1. pp. 5–11.

5. Skvorcova V.A. Narushenija pitanija u detej rannego vozrasta / V.A. Skvorcova, T.Je. Borovik, O.K. Netrebenko // Lechashhij vrach. 2011. no. 1. pp. 36–41.

6. Shhepljagina L.A. Znachenie pitanija dlja formirovanija kostej skeleta u detej / L.A. Shhepljagina, O.K. Netrebenko // Pediatrija. 2012. T. 91, no. 1. pp. 107–113.

7. Shhepljagina L.A. Jodnaja profilaktika u detej: chto dolzhen znat pediatr? / L.A. Shhepljagina, V.M. Chernov, S.I. Dolbova // Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2009. T. 4, no. 2. pp. 94–96.

8. Jerman M.V. Zhelezodeficitnye anemii u detej // Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2014. T.9, no. 1. pp. 75–78.

Рецензенты:

Царькова С.А., д.м.н., профессор, декан факультета ФПК и ПП, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург;

Вахлова И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург.

УДК 616-007.274-007.271-053.2-07-089

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ СО СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

[1]Смоленцев М.М., [2]Разин М.П.

[1]ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет» Минобразования России, Сургут;
[2]ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Сургут – Киров, e-mail: mprazin@yandex.ru

В работе обобщен опыт лечения 175 детей, поступивших в стационар с клиникой острой спаечной кишечной непроходимости (ОСКН). Основная масса поступивших была представлена детьми от 8 до 14 лет – 105 человек (60%). Мальчиков 108 человек, девочек – 67. Авторами представлена сравнительная характеристика больных, оперированных традиционно (лапаротомия, 42 больных) и современно (эндовидеоскопия, 34 больных). Выяснено, что метод видеоэндолапароскопии в лечении ОСКН малотравматичен, безопасен, высокоинформативен и перспективен как в алгоритме диагностики, так и для лечения данной патологии у детей. Использование лапаротомного доступа при ОСКН у детей травматично, приводит к усугублению воспалительного и спаечного процесса в брюшной полости, более длительному реабилитационному периоду, течению эндогенной интоксикации и большему проценту осложнений (35,71%). Применение метода эндовидеолапароскопии в лечении ОСКН у детей позволило значительно улучшить результаты лечения: снизить процент осложнений в 3 раза с 35,71 до 14,71%; уменьшить время, проведенное в стационаре, с 16,2 к/д после лапаротомии до 10,03 к/д; уменьшить количество рецидивов с 35,29 до 5,4%.

Ключевые слова: острая спаечная кишечная непроходимость, оперативное лечение, лапароскопия, дети

SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN WITH ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION TODAY

[1]Smolentsev M.M., [2]Razin M.P.

[1]Surgut State University, Surgut;
[2]Kirov State Medical Academy; Surgut-Kirov, e-mail: mprazin@yandex.ru

There are the experience of treatment of 175 children admitted to hospital with clinical acute adhesive intestinal obstruction (AAIO) summarized in the article. The majority of admitted children were from 8 to 14 years – 105 people (60%). Boys 108, girls – 67. Authors presented the comparative characteristics of patients operated conventionally (laparotomy, 42 patients) and modern (endovideoscopy, 34 patients). It was found that the method of videoendolaparoscopy treatment for AAIO is low-traumatic, safe, highly informative and promising in algorithm of diagnosis and treatment for this disease in children. Using a laparotomy in children with AAIO is traumatic, leading to inflammation and worsening of adhesions in the abdominum, has a longer rehabilitation period, the flow of endogenous intoxication and as a result, a large percentage of complications (35,71%). Application of the endovideolaparoscopy method in the treatment of children with AAIO has greatly improved treatment outcomes: to reduce complication rate by 3 times from 35,71 to 14,71%; to decrease time spent in the hospital from a 16.2 after laparotomy to 10.03; to reduce the number of relapses from 35,29 to 5,4%.

Keywords: acute adhesive intestinal obstruction, surgery, laparoscopy, children

Острая спаечная кишечная непроходимость (ОСКН) является одним из распространенных заболеваний в абдоминальной хирургии. Ее удельный вес от всех видов кишечной непроходимости у детей составляет по нашим данным до 40%, что в целом согласуется с данными литературы [2, 5]. Лечение больных со спаечной болезнью органов брюшной полости является сложной задачей, что связано с тяжестью клинического течения и развитием грозных осложнений, отсутствием адекватных унифицированных методов предупреждения рецидивов [3–4], четко не определенными показаниями к применению различных методов лечения ОСКН.

Цель исследования – сравнение различных методов оперативного лечения ОСКН у детей.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 175 детей, поступивших с клиникой ОСКН 1998–2011 г. Основная масса поступивших представлена детьми от 8 до 14 лет – 105 человек (60%). Мальчиков 108 человек, девочек – 67, что составило 1,6:1. В качестве причины первичной операции лидировал деструктивный аппендицит (более чем у 50% пациентов).

У 53 (30,29%) детей проведенная консервативная терапия позволила в короткие сроки исключить острую хирургическую патологию. Первая группа состояла из 85 (48,57%) больных, оперированных ранее по разным причинам «открытым» способом. ОСКН у них подтвердилась клинически и при помощи инструментальных методов диагностики. У 43 (50,59%) детей этой группы консервативная терапия помогла полностью купировать проявления ОСКН и выписать детей без оперативного вмешательства. Оставшимся 42 (49,41%) больным выполнена лапаротомия, а консервативные мероприятия послужили предоперационной подготовкой. Вторую группу составили

37 (21,14 %) детей, оперированных лапароскопически ранее или которым оперативное вмешательство по поводу ОСКН начато с диагностической лапароскопии. У 3 (8,11 %) из них ОСКН разрешена при помощи консервативных мероприятий, у остальных 34 (91,89 %), оперативное лечение проведено эндовидеолапароскопически.

Все цифровые данные были статистически обработаны по методике С. Гланца (1994). Определяли среднее значение по совокупности (M) и стандартное отклонение – s (M ± s). Учитывая, что большинство распределений являлись не гауссовскими, определяли медиану (A), 25 % квантиль (L) и 75 % квантиль (H). Анализ полученных результатов проводился путем расчета непараметрических критериев: критерия χ^2, сравнение между группами осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента. К статистически достоверным данным отнесли показатель достоверности – p, который не превышал 0,05 ($p < 0,05 – 0,001$), при этом минимальная достоверность различий составила 95 %. Для оценки групп прогноза оперативного лечения провели регрессионный анализ и с помощью коэффициента корреляции измерили силу связи между группой прогноза и балльной градацией. Вероятность ошибки не превышает 0,001, $P < \alpha$, зависимость статистически значима. Для описания линейной связи количественных признаков использовали коэффициент корреляции Пирсона – r. Коэффициент Пирсона по нашим данным равен 0,925, что говорит о связи переменных.

Результаты исследования и их обсуждение

Оперативному лечению после неэффективной консервативной терапии было подвергнуто 76 (43,43 %) детей: лапаротомии – 42 больных (24 %) и лапароскопии – 34 (19,43 %). Показаниями для оперативного вмешательства служили не купирующиеся боли в животе, тахикардия, рвота, сохраняющееся вздутие живота, изменения в ОАК с нарастанием лейкоцитоза и ЛИИ. Наибольшее количество детей, оперированных по поводу ОСКН, концентрировалось в возрастном диапазоне 4–18 лет (90,8 %). При анализе половой дифференциации преобладали мальчики 2,3:1. Перед оперативным лечением всем детям вводились антибактериальные препараты широкого спектра действия с целью профилактики гнойно-септических осложнений.

По виду оперативного лечения дети, как указывалось выше, разделены на две группы. Первая группа – это дети, которым применялась лапаротомия. Вторая группа – это дети, по отношению к которым использовались эндовидеоскопические методики. Во второй группе работа проводилась с эксплуатацией эндовидеолапароскопической стойки «ЭндоМИТ» с двумя ЖК-экранами, УЗ-аппаратом и набором инструментов, представленных атравматическими зажимами, диссекторами, ножницами, моно- и биполярным коагулятором. Во всех случаях использовал 5 мм телескоп как с прямой, так и с косой оптикой 30°.

Вывод о месте введения первого порта делался на основе ультразвуковой и рентгенологической картины брюшной полости. После осмотра брюшной полости производилось введение портов для манипуляционных инструментов в свободных от сращений областях, в плоскостях, перпендикулярных плоскости лапароскопа. В дальнейшем решался вопрос о выборе метода оперативного лечения – конверсия или лапароскопический адгезиолизис. Оценивались распространенность спаечного процесса, наличие и характер экссудата, жизнеспособность органов, вовлеченных в процесс, степень газонаполнения петель кишечника.

Установить локализацию места обструкции и наличие странгуляционного компонента помогали расширенные петли кишечника, заполненные бариевой взвесью над местом обструкции и спавшиеся петли кишки ниже зоны кишечной непроходимости. При оценке распространенности спаечного процесса мы руководствовались классификацией, предложенной О.И. Блинниковым [1]. Данная классификация подразумевает подразделение распространенности спаек в брюшной полости на 4 типа: I тип – единичный штранг или плоскостная спайка, II тип – спаечный конгломерат, который ограничен одной анатомической областью, III тип – спайки располагаются более чем в 2-х областях брюшной полости, в спаечный процесс могут быть включены паренхиматозные органы, IV тип – все отделы брюшной полости заполнены спайками, фиксирующими петли кишечника.

Разделить плоскостные спайки острым или тупым путем между кишечными петлями при рыхлом спаечном процессе (ранняя ОСКН), а также спайки между передней брюшной стенкой и кишечником не составляло трудностей. Единичные шнуровидные тяжи пересекались и частично направлялись для патолого-морфологического исследования. Наибольшие технические трудности с затратой операционного времени связаны с разделением спаечных конгломератов с вовлечением послеоперационных рубцов передней брюшной стенки, что наблюдается чаще при поздней спаечной кишечной непроходимости. В нашей практике, к сожалению, были отмечены 3 случая перфорации кишечной стенки при отделении кишечного конгломерата от послеоперационного рубца. Особенно это актуально при предшествующем диастазе лапаротомной раны. После проведения адгезиолизиса проводится обязательная

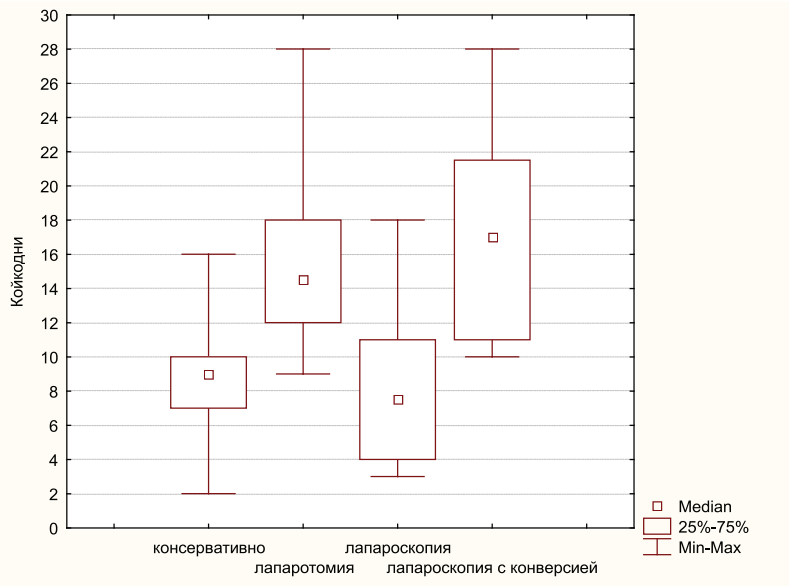
ревизия брюшной полости с осмотром кишки от места обструкции до скопления $BaSO_4$. Критерием восстановления проходимости кишечника является заполнение контрастом и газом кишки ниже места обструкции. В случае десерозирования значительных участков кишечника накладывались серо-серозные узловые швы. Брюшная полость санировалась, в брыжейку тонкой кишки вводился теплый 0,25% раствор прокаина в возрастной дозировке с гидрокортизоном. В послеоперационном периоде все пациенты продолжали получать стимуляцию перистальтики с курсами антибактериальных препаратов. Течение послеоперационного периода оценивалось по восстановлению перистальтики ЖКТ, отхождению стула, показателю ЛИИ, наличию осложнений, пребыванию в реанимационно-анестезиологическом отделении.

В первой группе детей в раннем послеоперационном периоде у 12 (28,57%) человек возникли 15 (35,71%) различных осложнений. Со стороны брюшной полости осложнения наблюдались у 7 (16,67%) пациентов: ранняя ОСКН у 2-х (4,76%), перитонит – у 3 (7,15%), нагноение раны – у 1 (2,38%) и эвентрация кишечника – у 1. Осложнения вне брюшной полости и передней брюшной стенки зафиксированы у 5 (11,9%) детей: бронхит в 1 (2,38%) случае, пневмония у 1 (2,38) ребенка, дуоденит – у 1. Анемия средней степени тяжести была диагностирована у 2 детей (4,76%).

Во второй группе зафиксировано 5 осложнений у 4 пациентов (11,76%). В 3-х (8,82%) случаях – перфорация петли кишки. У 2-х (5,88%) детей перфорация происходила во время лапароскопического отделения кишечного конгломерата от послеоперационного рубца, что потребовало конверсии. У одного (2,94%) ребенка перфорация была диагностирована после развития клиники гнойного перитонита, по поводу чего выполнена лапаротомия. Повторно взят в операционную 1 (2,94%) ребенок из-за развившегося через 7 дней после лапароскопического адгезиолизиса рецидива ОСКН, что также потребовало лапаротомии. Все эти характеристики осложнений были статистически значимы ($\chi^2 = 8,12$; $p = 0,0873$). Летальных исходов в обеих группах не зафиксировано.

При сравнении времени, проведенного в стационаре, у детей оперированных «традиционно» и детей, которым применялись эндовидеоскопический метод лечения, становится очевидным значительное сокращение показателя койко-дня во 2-ой группе больных. Это связано с более быстрой реабилитацией, меньшим болевым синдромом, ранним восстановлением функций ЖКТ, меньшим процентом осложнений. При выполнении конверсии показатель среднего койко-дня незначительно отличался от аналогичного при проведении лапаротомии.

Перед началом статистического анализа групп пациентов по койко-дню из выборки были удалены резко выделяющиеся значения данного показателя у 2 пациентов (40 к/д и 31 к/д). Построена диаграмма (рисунок), на которой видны различия между группами, требующие статистического обоснования.



Показатели койко-дня больных с ОСКН в зависимости от вида лечения

Таблица 1

Суммы рангов в группах для теста Крускала – Уоллиса

Группа	Кол-во набл.	Сумма рангов
Лапаротомия	40	3559,500
Лапароскопия	26	1016,000
Лапароскопия с конверсией	8	739,000

Таблица 2

Попарное сравнение групп по критерию Данна

Группа	Кол-во набл.	Сумма рангов	Средний ранг	Критерий Данна (Q)		
				лапароскопия с конверсией	лапаротомия	консервативно
Лапароскопия	26	1016,0	39,07	**3,79 ***	**5,69 ***	0,38
Лапаротомия	40	3559,5	88,98	0,25		
Лапароскопия с конверсией	8	739,0	92,38			

Таблица 3

Описательные статистики групп

Группа	KD	KD	KD	KD	KD	KD
	Means	N	Std.Dev.	Q25	Медиана	Q75
Лапаротомия	15,20000	40	4,392301	12,00000	14,5	18,0
Лапароскопия	8,11538	26	4,150440	4,00000	7,5	11,0
Лапароскопия с конверсией	17,12500	8	6,599513	11,00000	17,0	21,5
ВСЕГО	11,27500	120	5,281906	8,00000	10,5	14,0

Нет способа подтвердить нормальное распределение данных для выборок малого объема, поэтому применялись непараметрические критерии. Для выявления статистически значимых различий между группами применялся общий тест Крускала – Уоллиса для определения факта присутствия различий между группами (табл. 1).

Kruskal-Wallis test:

$$H\ (N = 120) = 56{,}31293,\ p = 0{,}00001$$

Для попарного сравнения групп применился критерий Данна (табл. 2).

Критическое значение критерия Данна при сравнении групп для уровня значимости $\alpha = 0{,}01$ составляет 3,14. В табл. 3 показаны наблюдаемые значения критерия, при этом статистически значимые различия выделены звездочкой. Различия не выявлены между группами «лапаротомия» и «лапароскопия с конверсией», а также между группами «лапароскопия» и «консервативно». Описать различия можно с помощью медиан (табл. 3).

Согласно этим данным, в группе с лапароскопией половина пациентов находилась в больнице не более 7,5 дней, при проведении «традиционного» оперативного вмешательства половина пациентов получала стацлечение не более 14,5 дней, при проведении лапароскопии с конверсией – не более 17 дней. При интерпретации квартиля 75% в группе детей с лапароскопией 75% пациентов находились в больнице не более 11 дней, с лапаротомией – не более 18 дней и при переходе с лапароскопии на конверсию не более 21 дней.

Статистически доказано отсутствие различия в длительности пребывания пациентов в стационаре между группами детей с консервативным лечением и лапароскопическим пособием, что делает малоинвазивную методику преимущественной по данному критерию. Выявлено сходство между группами детей, оперированных традиционно, при различной степени распространенности адгезивного процесса в брюшной полости и группой, в которой применена лапароскопия с конверсией при III и IV типе спаечного процесса в брюшной полости говорит о травматичности лапаротомии и длительном реабилитационном периоде.

При сравнительном анализе осложнений оперативного лечения в раннем послеоперационном периоде в обеих группах очевидно снижение количества осложнений в 3 раза с 15 (35,71%) в 1-й группе до 5 (14,71%) во 2-й. Нужно отметить, что осложнения во второй группе связаны с техникой оперативного вмешательства. Таким образом, мы считаем принципиальным

отказ от лапароскопического разделения спаек при ОСКН III и IV типов, здесь целесообразен переход на лапаротомию после диагностической лапароскопии.

При анализе осложнений в позднем послеоперационном периоде выявлено, что они представлены рецидивами ОСКН. В группе из 85 детей, оперированных лапаротомным доступом, неоднократно получали лечение по поводу ОСКН 30 (35,29 %) детей. Длительность между обращениями составляла от 1 месяца до 6 лет. Из них 24 (28,23 %) ребенка поступали дважды с клиникой ОСКН, 6 (7,06 %) больных – трижды. Из 30 (35,29 %) детей однократно оперированы по поводу ОСКН на разных этапах поступления 13 (15,3 %) человек, дважды – 3 (3,53 %) ребенка. У 14 (16,47 %) детей ОСКН разрешена консервативно.

После лапароскопического вмешательства рецидив ОСКН возник у 2 (5,4 %) детей. У одного пациента – через 7 месяцев после эндовидеоскопического разделения спаек непроходимость разрешена консервативно. Рецидив у второго ребенка связан с не диагностированным во время лапароскопии склеротическим изменением стенки кишки после ДТП. Девочке через 7 дней выполнена диагностическая лапароскопия с конверсией на срединную лапаротомию и резекцией измененного участка тонкой кишки с анастомозом.

Выводы

1. Использование лапаротомного доступа при ОСКН у детей травматично, приводит к усугублению воспалительного и спаечного процесса, более длительной реабилитации и эндогенной интоксикации, большему проценту осложнений, который достигает 35,71 %.

2. Метод видеоэндолапароскопии в лечении ОСКН малотравматичен, безопасен, высокоинформативен, перспективен и в алгоритме диагностики, и для лечения данной патологии у детей.

3. Применение метода эндовидеолапароскопии в лечении ОСКН у детей позволило значительно улучшить результаты лечения: снизить процент осложнений в 3 раза (с 35,71 до 14,71 %); уменьшить время, проведенное в стационаре (с 16,2 к/д после лапаротомии до 10,03 к/д); уменьшить количество рецидивов в 6,5 раз (с 35,29 до 5,4 %).

4. При локальном распространении спаечного процесса в брюшной полости (I и II тип по О.И. Блинникову) в лечении ОСКН показан лапароскопический метод рассечения спаек.

5. При распространенном спаечном процессе (III и IV тип) лапароскопия должна применяться с диагностической целью для определения объема оперативного вмешательства с последующим переходом на лапаротомию.

Список литературы

1. Блинников О.И. Лапароскопия в диагностике и лечении спаечной кишечной непроходимости у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1988.

2. Дронов А.Ф., Шамсиев А.М., Кобиев Э.Э. Сравнительная оценка лапароскопических и традиционных методов хирургического лечения острой спаечной кишечной непроходимости у детей // Детская хирургия. – 2006. – no. 5. – С. 13–15.

3. Минаев С.В., Доронин В.Ф., Обедин А.Н., Тимофеев С.В. Течение спаечного процесса брюшной полости в детском возрасте // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 13. no. 1. – С. 17–20.

4. Разин М.П., Галкин В.Н., Игнатьев С.В., Скобелев В.А. Некоторые аспекты диспансеризации детей с угрозой развития спаечных осложнений // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – no. 1. – С. 46–47.

5. Разин М.П., Минаев С.В., Скобелев В.А., Стрелков Н.С. Неотложная хирургия детского возраста – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 328 с.

References

1. Blinnikov O.I. Laparoskopija v diagnostike i lechenii spaechnoj kishechnoj neprohodimosti u detej: Avtoref. dis. kand. med. nauk. M., 1988.

2. Dronov A.F., Shamsiev A.M., Kobiev Je.Je. Sravnitelnaja ocenka laparoskopicheskih i tradicionnyh metodov hirurgicheskogo lechenija ostroj spaechnoj kishechnoj neprohodimosti u detej, *Detskaja hirurgija*. 2006. no. 5. pp. 13–15.

3. Minaev S.V., Doronin V.F., Obedin A.N., Timofeev S.V. Techenie spaechnogo processa brjushnoj polosti v detskom vozraste, *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2009. no 1. pp. 17–20.

4. Razin M.P., Galkin V.N., Ignatev S.V., Skobelev V.A. Nekotorye aspekty dispanserizacii detej s ugrozoj razvitija spaechnyh oslozhnenij, *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2009. no1. pp. 46-47.

5. Razin M.P., Minaev S.V., Skobelev V.A., Strelkov N.S. *Neotlozhnajahirurgijadetskogovozrasta* M.: GJeOTAR-Media, 2015 g. 328 p.

Рецензенты:

Иллек Я.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии, Кировская государственная медицинская академия, г. Киров;

Никитин Н.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, Кировская государственная медицинская академия, г. Киров.

УДК 616.314-002-08

ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕНТИНА ЗУБОВ

[1]Суфиярова Р.М., [2]Герасимова Л.П.

[1]ГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 2», Уфа, e-mail: arslana85@mail.ru;
[2]ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

В статье предложена методика денситометрического исследования дентина интактных зубов и зубов, пораженных кариесом, по данным радиофизиографии, зарегистрированным с помощью аппарата «Trophy 2000» (Франция). Всего обследовано 106 зубов жевательной группы верхней и нижней челюсти, у молодых лиц в возрасте 20–30 лет. Из них были 30 интактных зубов и 86 зубов с кариесом дентина (II класс по Блеку). Плотность дентина обследуемых зубов оценивали на радиовизиографических снимках в нескольких точках. В настоящей работе представлены данные нормы оптической плотности дентина жевательных групп зубов верхней и нижней челюсти и денситометрические измерения зубов, пораженных кариесом дентина (II класс по Блеку). Проведен сравнительный анализ показателей нормы с денситометрическими данными зубов, пораженных кариесом, дентина жевательных групп зубов верхней и нижней челюсти. Определено достоверное снижение денситометрических показателей дентина зубов, пораженных кариесом.

Ключевые слова: кариес дентина, денситометрия, оптическая плотность, радиофизиография

DENSITOMETRIC ANALYSIS OF DENTINE

[1]Sufiiarova R.M., [2]Gerasimova L.P.

[1]GBUS «Dental clinic № 2», Ufa, e-mail: arslana85@mail.ru;
[2]GO of higher professional education Bashkir state medical University, Ufa

In the article the technique densitometric studies of intact dentin of the teeth and teeth affected by caries according to radiovisiography registered by the apparatus «Trophy 2000» (France). We examined 106 teeth chewing upper and lower jaw in young people aged 20–30 years. Of them were intact teeth 30 and 86 of teeth with caries of dentin (class II according to Black). The density of the dentin of the examined teeth were evaluated for radioviziograficheskie images at several points. This work presents the data rate of the optical density of dentin posterior teeth of the upper and lower jaw, and density measurements of teeth affected by caries of dentin (class II according to Black). A comparative analysis of the performance standards with densitometric data of teeth affected by caries of dentin posterior teeth of the upper and lower jaw. Identified significant decrease densitometric characteristics of the dentin of teeth affected by caries.

Keywords: dentine caries, densitometry, optical density, radio physiography

В настоящее время кариес зубов занимает одно из первых мест по распространенности среди населения земного шара, в России распространенность кариеса среди взрослого населения составляет 98%, (О.Г. Аврамова, 2003; Э.М. Кузьмина, 2006; M. Sarsiva Et al., 2007 и др.). Несмотря на достигнутые успехи в лечении и профилактике кариеса, процент его осложнений остается высоким. Лечение кариеса зависит от характера изменений в твердых тканях зуба и пульпы [1].

Для диагностики кариеса используются различные дополнительные методы: рентгенологический, электроодонтометрический, трансиллюминации и другие.

Рентгенологическое исследование является важным дополнительным методом диагностики кариеса и его осложнений. Рентгенограмма в некоторых случаях позволяет выявить кариозное поражение при полном отсутствии клинических его проявлений. Кариозное поражение дентина на рентгенограмме выглядит как участок просветления в соответствующей области коронки зуба [6]. Отрицательный результат рентгенологического исследования (отсутствие на рентгенограмме дефекта твердых тканей зуба) не является 100% гарантией отсутствия в этом зубе очага кариозного поражения. Это связано с тем, что диагностическая информативность рентгенологического (в том числе радиовизиографического) исследования в ряде случаев ограничена. Этот метод не позволяет выявить кариозные поражения эмали, кроме того, затруднения могут возникнуть при кариозном поражении поверхностных слоев дентина зуба, а также при наложении изображений зубов друг на друга.

Еще одним методом диагностики скрытого кариеса является трансиллюминация – просвечивание коронки зуба ярким световым потоком. При этом очаги кариозного поражения образуют тень, видимую при осмотре зуба с противоположной стороны. Наиболее эффективно использование данной методики при исследовании фронтальной группы зубов позволяет выявить трещины эмали и оценить состояние тканей зуба вокруг ранее наложенных пломб,

но если кариес поражает боковые зубы, трансиллюминация не столь эффективна.

Метод объективного анализа оптической плотности тканей зуба для диагностики скрытых очагов кариозного поражения реализован в приборах «KaVo Diagnodent» и «KaVo Diagnodent Pen». Принцип работы этих приборов основан на анализе оптических свойств тканей зуба при облучении их импульсным лазерным излучением.

Выявление очагов кариозного поражения основано на том, что в этих участках происходит изменение оптических свойств тканей зуба. Прибор позволяет оценивать состояние тканей зуба, недоступных при зондировании и визуальном осмотре. Он позволяет диагностировать скрытый фиссурный и апроксимальный кариес, рецидивный кариес по краю пломбы, а также выявлять и контролировать динамику очагов деминерализации эмали. Недостатком метода является дороговизна прибора.

Для диагностики кариеса применяется метод электроодонтометрии, основанный на определении порога чувствительности пульпы к электрическому току. Недостатком метода является, то что цифровые показатели результата зависят от возраста пациента, его психического состояния, возбудимости его нервной системы; от строгого соблюдения основ электрометрического исследования. Электроодонтометрия позволяет провести количественную оценку, но не является объективным методом.

На сегодняшний день перспективным является денситометрический метод. Денситометрия – диагностическое исследование, объединяющее в себе различные методы получения изображения, его количественного анализа, основной задачей которого является определение минеральной плотности костной ткани объекта [2]. Преимуществом денситометрической радиовизиографии является высокая чувствительность, компьютерная обработка данных, быстрое получение изображения на мониторе, возможность определить и выделить ткани одинаковой плотности с помощью цветового насыщения. Оптическая денситометрия позволяет объективно оценить результаты и эффективность проводимого лечения [4]. Для анализа данных денситометрии тканей зубов, пораженных кариесом, необходимо иметь сравнительные показатели нормы. В доступной литературе мы не встретили данных о денситометрических показателях дентина интактных зубов и зубов с кариесом. В связи с этим определение показателей нормы оптической плотности дентина зубов является актуальной проблемой в практической стоматологии.

Цель исследования – определение денситометрических показателей дентина интактных зубов и зубов с кариесом дентина у лиц молодого возраста.

Материалы и методы исследования

Метод денситометрии проводили у молодых лиц в возрасте 20–30 лет, исследовали дентин 30 интактных зубов (контрольная группа) и 86 зубов с кариесом дентина (основная группа) по II классу жевательной группы верхней и нижней челюстей на RVG снимках, имеющихся в базе данных кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИПО («Trophy 2000», Франция).

Плотность дентина интактных зубов по данным радиовизиографии оценивали в двух точках *A* и *B*. Точка А находится на пересечении прямой *d*, проходящей на 1,5 мм выше вершин рогов пульпы перпендикулярно оси зуба, и прямой а, проходящей вертикально по вершине рога пульпы (рис. 1).

Точка В находится на пересечении прямой с проходящей параллельно прямой *d* на 1,5 мм ниже вершин рогов пульпы и прямой *b*, проходящей перпендикулярно прямой с между прямой а и точкой *E,* являющейся границей зуба (рис. 1).

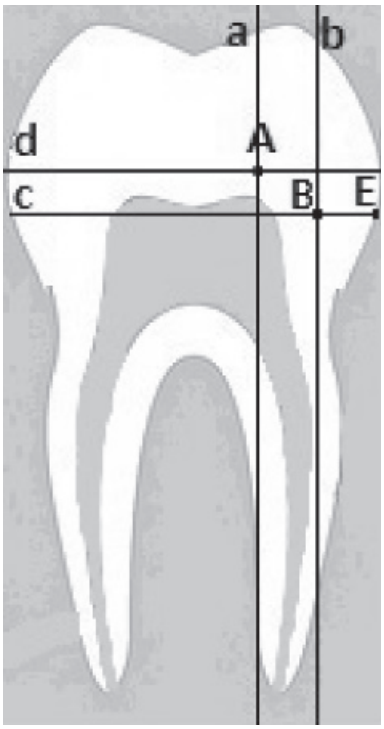


Рис. 1. Изображение схематических точек плотности дентина интактных зубов

Плотность дентина зубов с кариесом по II классу оценивали также в двух точках *A* и *B*. Точка *A* находится на пересечении прямой *d*, проходящей на 1,5 мм выше вершин рогов пульпы перпендикулярно оси зуба, и прямой *a*, проходящей вертикально по вершине рога пульпы (рис. 2).

Точка *B* находится на пересечении прямой с проходящей параллельно прямой *d* на 1,5 мм ниже вершин рогов пульпы и прямой *b,* проходящей перпендикулярно прямой с между прямой а и точкой *E,* являющейся границей зуба (рис. 2).

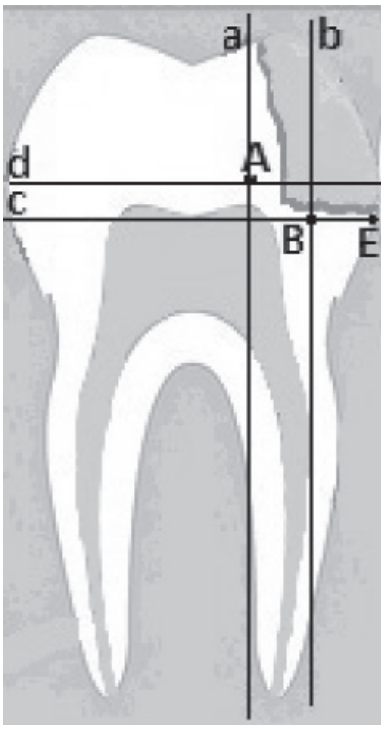


Рис. 2. Изображение схематических точек плотности дентина зубов, пораженных кариесом

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены показатели денситометрии дентина интактных зубов в области жевательных групп по данным денситометрии.

По данным табл. 1 видно, что денситометрические данные дентина интактных зубов жевательных групп верхней и нижней челюсти не имеют достоверных различий и находятся в пределах 132,5–140,5 у.е. Полученные показатели приняты нами за показатели нормы у лиц в возрасте 20–30 лет.

Таблица 1

Показатели денситометрии дентина контрольной группы

Группы зубов	Показатели денситометрии	
	Точка А	Точка В
Жевательная группа зубов верхней челюсти	132,5 ± 3,7*	135,8 ± 4,0*
Жевательная группа зубов нижней челюсти	140,5 ± 4,1*	136,8 ± 4,4*
p*	> 0,05	> 0,05

Примечание. p* достоверность между значениями верхней и нижней жевательной групп зубов.

В табл. 2 приведены показатели денситометрии дентина зубов, пораженных кариесом в области жевательных групп (II класс по Блеку).

По данным табл. 2 видно, что денситометрические данные дентина зубов, пораженных кариесом, жевательных групп верхней и нижней челюсти не имеют достоверных различий и находятся в пределах 95,8–98,9 у.е. Денситометрические показатели дентина зубов, пораженных кариесом по II классу, были снижены в 1,3 раза на верхней челюсти и в 1,4 раза на нижней челюсти.

Таблица 2

Показатели денситометрии дентина зубов, пораженных кариесом

Группы зубов	Показатели денситометрии			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Точкак А	Точка В	Точка А	Точка В
Жевательная группа зубов верхней челюсти	97,8 ± 3,3*	95,8 ± 2,0*	132,5 ± 3,7*	135,8 ± 4,0*
Жевательная группа зубов нижней челюсти	98,9 ± 1,6*	98,2 ± 1,5*	140,5 ± 4,1*	136,8 ± 4,4*
p*	> 0,05		–	
p**	< 0,001			

Примечания:
p* достоверность между значениями основной группы;
p** достоверность между значениями основной и контрольной групп.

По данным денситометрического анализа с помощью метода радиовизиографии были определены показатели нормы оптической плотности дентина жевательных групп зубов верхней и нижней челюсти. Определено достоверное снижение денситометрических показателей этих же групп зубов по сравнению с показателями нормы, что необходимо учитывать при выборе метода лечения и мониторинга проводимой терапии.

Список литературы

1. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология / Е.В. Боровский и др. – М., 2001.

2. Дедов Н.И., Чернова Т.О., Григорян О.Р., и др. Костная денситометрия в клинической практике // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 3.

3. Рабухина Н. А. Рентгенодиагностика в стоматологии / Н.А. Рабухина, А.П. Аржанцев. – М.: МИА, 2003. – 451 с.

4. Сорокин А.П., Герасимова Л.П. Оптическая денситометрия периапикальной области по данным радиовизиографии и дентальной компьютерной томографии // Практическая медицина. – Казань, 2013. – № 5. – С. 150–154.

5. Сорокин А.П., Герасимова Л.П. Возможность оптической денситометрии при динамическом наблюдении больны с деструктивными формами хронического периодонтита // Медицинский вестник Башкортостана. – Уфа, 2013. – № 1. – С. 64–67.

6. Терновой С.К., Васильев А.Ю., Аржанцев А.П. Лучевая диагностика в стоматологии: национальное руководство. – М., 2010.

References

1. Borovskij E.V. Terapevticheskaja stomatologija / E.V. Borovskij i dr. M., 2001

2. Dedov N.I., Chernova T.O., Grigorjan O.R., i dr. «Kostnaja densitometrija v klinicheskoj praktike» // Osteoporoz i osteopatii. 2000. no. 3.

3. Rabuhina N.A. Rentgenodiagnostika v stomatologii / N.A. Rabuhina, A.P. Arzhancev. M.: MIA, 2003. 451 p.

4. Sorokin A.P., Gerasimova L.P. Opticheskaja densitometrija periapikalnoj oblasti po dannym radioviziografii i dentalnoj kompjuternoj tomografii // Prakticheskaja medicina. Kazan. 2013. no. 5. pp. 150–154.

5. Sorokin A.P., Gerasimova L.P. Vozmozhnost opticheskoj densitometrii pri dinamicheskom nabljudenii bolny s destruktivnymi formami hronicheskogo periodontita // Medicinskij vestnik Bashkortostana. Ufa. 2013. no. 1. pp. 64–67.

6. Ternovoj S.K., Vasilev A.Ju., Arzhancev A.P. Luchevaja diagnostika v stomatologii: nacionalnoe rukovodstvo. Moskva, 2010.

Рецензенты:

Кабирова М.Ф., д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа;

Блашкова С.Л., д.м.н., доцент заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань.

УДК [616.379-008.64-092.11-058:613.6]:303.425.6:31(045)

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ СРЕДЫ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Усова С.В., Родионова Т.И.

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

В современных условиях актуальной проблемой здравоохранения является оценка качества жизни пациентов, страдающих сахарным диабетом. Материалы и методы. Качество жизни больных сахарным диабетом 2 типа определялось стандартизированным опросником MOS SF-36. Для определения уровня стресса в профессиональной деятельности использовался тест на профессиональный стресс (Т.Д. Азарных, И.М. Тыртышников). Для определения влияния условий профессиональной среды на качество жизни больных с сахарным диабетом 2 типа была разработана авторская анкета, включающая в себя 50 вопросов. В данное исследование вошли пациенты с сахарным диабетом в возрасте от 35 до 60 лет, 200 пациентов, из них 100 мужчин. Контрольную группу составляли относительно здоровые люди – 66 человек, из которых 33 человека – мужчины. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что качество жизни у больных с сахарным диабетом по сравнению со здоровыми людьми достоверно ниже вследствие влияния на него определенных факторов и условий профессиональной и производственной среды.

Ключевые слова: эндокринология, сахарный диабет, качество жизни, профессиональная среда

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF CONDITIONS OF THE PROFESSIONAL ENVIRONMENT ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2: A MEDICO-SOCIOLOGICAL STUDY

Usova S.V., Rodionova T.I.

SBEI HPE «Saratov SMU n.a. V.I. Razumovsky» of the The Ministry of health of the Russia, Saratov, e-mail: svetlana-gorbatenko@yandex.ru

In modern conditions, the actual health problem is to assess the quality of life of patients suffering from diabetes. Materials and methods. Quality of life (QOL) of patients with type 2 diabetes was determined by a standardized questionnaire MOS SF-36. To determine the level of stress in their professional activity test was used to occupational stress (T.D. Azarnyh, I.M. Tyrtyshnikov). To determine the influence of the conditions of the professional environment on the quality of life of patients with type 2 diabetes has been developed author's profile, which includes 50 questions. This study included patients with type 2 diabetes aged between 35 and 60 years of 200 patients, 100 of them men. The control group consisted of relatively healthy people – 66 people, of which 33 persons were women. The obtained results led to the conclusion that the quality of life in patients with diabetes compared to healthy individuals was significantly lower due to a certain influence on the environment and occupational factors, and work environment.

Keywords: endocrinology, diabetes, quality of life, professional environment

На сегодняшний день оценка качества жизни пациентов, страдающих сахарным диабетом, является крайне актуальной проблемой в отечественном здравоохранении [3, 6, 8, 12]. Данная патология является весьма распространенной в человеческой популяции – до 4–5 % – и характеризуется тяжелым течением, вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой, нервной и других жизненно важных систем [2, 5], поэтому больные сахарным диабетом постоянно нуждаются в систематическом мониторинге их состояния здоровья и качества жизни, качественном оказании высококвалифицированной медицинской помощи и постоянном контакте с медицинским персоналом [7, 13, 14].

В настоящий момент существующие опросники для оценки качества жизни преимущественно отражают либо общие характеристики состояния здоровья (SF-36), либо представлены иностранными оригиналами (Nottingham Health Profile, Quality of Well-Being Index). В связи с чем непосредственный перенос оригиналов опросников из страны происхождения в практику российского здравоохранения может дать неадекватные результаты поскольку имеются явные различия в системах оказания медицинской помощи, особенностями менталитета, культурных и религиозных воззрений населения, а также в связи с возможными неточностями перевода [1, 4, 9]. Кроме того, в используемых отечественными и зарубежными исследователями опросниках для оценки качества жизни пациентов с сахарным диабетом в подавляющем большинстве не делается

акцент на полисистемности проявлений заболевания, степени социальной адаптации, удовлетворенности от процесса лечения и организации медицинской помощи данной группе больных [10, 11].

Таким образом, определение показателей качества жизни больных на основании анализа сочетанного воздействия заболевания и процесса лечения с получением данных о тяжести клинической картины при сахарном диабете является актуальной задачей для врачей-эндокринологов и терапевтов. Решение данной задачи может дать сведения, позволяющие судить о степени компенсации болезни и эффективности подобранной терапии, об уровне социальной адаптации и активности больного человека, а также выявить дефекты в реальной практике оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом.

Материалы и методы исследования

Качество жизни (КЖ) больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) определялось стандартизированным опросником MOS SF-36. Для определения уровня стресса в профессиональной деятельности использовался тест на профессиональный стресс (Т.Д. Азарных, И.М. Тыртышников).

Для определения влияния условий профессиональной среды на качество жизни больных с СД2 была разработана авторская анкета, включающая в себя 50 вопросов. Пациентам предлагалось выразить свое отношение по каждому из указанных вопросов, выбрав для себя один из возможных вариантов ответов, который более всего соответствует действительности. Оценивались по вопросам: социальный профиль 1–8; соматическая проблема 9–27; психологическая составляющая (профессиональная среда) 28–50.

В том числе проводилось исследование гликемического профиля, уровня гликированного гемоглобина и липидного спектра, входящих в стандартный план обследования пациентов с сахарным диабетом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью прикладных программ «Microsoft Excel 2010. Для анализа был выбран непараметрический метод оценки достоверности корреляции – коэффициент Спирмена.

В данное исследование вошли пациенты с СД2, проходившие лечение в эндокринологическом стационаре ГУЗ СГКБ № 9 г. Саратова, в возрасте от 35 до 60 лет, с длительностью заболевания от 1 года до 16 лет. Не включались в исследование пациенты с сахарным диабетом 1 типа, больные с тяжелой соматической патологией, психическими и онкологическими заболеваниями, беременные и с другой эндокринной патологией. Проведено анкетирование 200 пациентов, из них 100 мужчин.

Контрольную группу составляли относительно здоровые люди – 66 человек, из которых 33 человека – мужчины.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам проведенного анкетирования нами было выявлено, что средний возраст по всей выборке составил 52 ± 7 лет, при этом среди женской выборки он был равен 52 ± 8 лет, а среди мужской выборки – 52 ± 6 лет.

При изучении качества жизни в целом по всей выборке нами было выявлено, что уровень профессионального стресса определялся следующими факторами:

– уровнем физического функционирования: чем выше уровень профессионального стресса, тем ниже уровень физического функционирования ($r = –0,38$, $p < 0,01$);

– уровнем ролевого функционирования: чем выше уровень профессионального стресса, тем ниже уровень ролевого функционирования ($r = –0,24$, $p < 0,01$);

– уровнем интенсивности боли: чем больше уровень профессионального стресса, тем меньше интенсивность боли ($r = 0,26$, $p < 0,01$);

– уровнем общего состояния здоровья: чем больше уровень профессионального стресса, тем меньше уровень общего состояния здоровья ($r = –0,36$ $p < 0,01$);

– уровнем жизнеспособности: чем больше уровень профессионального стресса, тем меньше уровень жизнеспособности ($r = –0,47$, $p < 0,01$);

– уровнем социального функционирования: чем больше уровень профессионального стресса, тем меньше уровень социального функционирования ($r = –0,38$, $p < 0,01$);

– уровнем эмоционального функционирования: чем больше уровень профессионального стресса, тем меньше уровень эмоционального функционирования ($r = –0,17$, $p < 0,05$);

– уровнем психологического здоровья: чем больше уровень профессионального стресса, тем меньше уровень психологического здоровья ($r = –0,44$, $p < 0,01$).

Также нами было установлено, что в целом по выборке уровень профессионального стресса слабоотрицательно коррелировал с уровнем триглицеридов (ТГ) ($r = 0,14$, $p < 0,05$) и имел слабоположительную корреляцию с гликированным гемоглобином с уровнем достоверности $p < 0,05$ ($r = 0,16$). Таким образом, чем выше уровень стресса, тем выше уровень гликированного гемоглобина.

Возраст достоверно отрицательно коррелировал с качеством жизни, т.е. чем старше возраст, тем ниже качество жизни по шкалам «физическое функционирование» ($r = –0,24$) и «боль» ($r = –0,20$) на уровне достоверности $p < 0,01$, а также со шкалой социальное функционирование на уровне достоверности $p < 0,05$ ($r = –0,143159$). В ходе проведенного исследования было установлено, что возраст слабоположительно коррелировал с рабочим стажем ($p < 0,01$): чем больше возраст, тем больше стаж ($r = 0,21$).

При анализе биохимических показателей крови нами было установлено, что уровень холестерина в целом по выборке достоверно коррелировал с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($r = 0,39$, $p < 0,01$), с уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ($r = 0,57$, $p < 0,01$), с уровнем ТГ ($r = 0,42$, $p < 0,01$), со стажем заболевания ($r = 0,20$, $p < 0,01$), с с коэффициентом атерогенности ($r = 0,17$, $p < 0,05$).

В свою очередь уровень ЛПВП в целом по выборке коррелировал с уровнем ЛПНП ($r = –0,23$, $p < 0,01$), с уровнем ТГ ($r = 0,19$, $p < 0,01$), с коэффициентом атерогенности ($r = –0,59$, $p < 0,01$).

Уровень ЛПНП в целом по выборке коррелировал с коэффициентом атерогенности ($r = 0,56$, $p < 0,01$) и рабочим стажем ($r = 0,23$, $p < 0,01$).

А профессиональный стаж в целом по выборке слабоположительно с уровнем достоверности $p < 0,01$ коррелировал с коэффициентом атерогенности ($r = 0,22$).

При изучении гендерных различий нами было установлено, что различия по показателям «гликированный гемоглобин», «коэффициент атерогенности» у мужчин были выше по сравнению с женщинами на уровне достоверности $p < 0,01$, а различия по методике SF-36 «витальность» у женщин были достоверно выше по сравнению с мужчинами на уровне достоверности $p < 0,05$.

При сравнительном анализе качества жизни основной и контрольной групп с использованием анкеты SF-36 наблюдались достоверно значимые различия по всем шкалам анкеты на уровне значимости $p < 0,01$.

Нами были выявлены достоверно значимые различия ($p < 0,05$) между основной и контрольной группами по уровню профессионального стресса и уровню физического функционирования (78,74 ± 21,78 и 93,79 ± 10,42 соответственно), ролевого функционирования (62,56 ± 37,77 и 87,12 ± 24,51 соответственно), интенсивности боли (62,56 ± 26,93 и 77,03 ± 23,65 соответственно), общего состояния здоровья (53,62 ± 15,53 и 65,85 ± 13,59 соответственно), жизнеспособности (57,80 ± 17,87 и 67,58 ± 13,10 соответственно), социального функционирования (71,58 ± 22,08 и 81,25 ± 17,30 соответственно), эмоционального состояния (66,51 ± 37,39 и 82,83 ± 29,38 соответственно), психического здоровья (67,56 ± 15,84 и 75,52 ± 12,38 соответственно).

В ходе исследования было установлено, что по всем шкалам методики SF-36 уровень жизни в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной (здоровой) группе с уровнем достоверности $p < 0,01$, а также уровень профессионального стресса в основной группе был ниже, чем в контрольной (здоровой) группе с уровнем достоверности $p < 0,05$.

При анализе внутригрупповых корреляций нами было установлено, что чем старше пациент, тем ниже у него (по его мнению) качество жизни по шкале физическое функционирование ($r = –0,37$, $p < 0,01$) и по шкале общее состояние здоровья ($r = –0,33$, $p < 0,01$).

Также нами было установлено, что уровень профессионального стресса отрицательно коррелировал со шкалами жизнеспособности ($r = –0,32$, $p < 0,01$) и психического здоровья ($r = –0,36$, $p < 0,01$).

В свою очередь шкала физического функционирования коррелировала со шкалами физического состояния ($r = 0,52$, $p < 0,01$); интенсивности боли ($r = 0,48$, $p < 0,01$); общего состояния здоровья ($r = 0,49$, $p < 0,01$); жизнеспособности ($r = 0,52$, $p < 0,01$); социального функционирования ($r = 0,45$, $p < 0,01$) и психического здоровья ($r = 0,50$, $p < 0,01$).

Шкала физического состояния достоверно коррелировала со шкалами интенсивности боли ($r = 0,58$, $p < 0,01$); жизнеспособности ($r = 0,54$, $p < 0,01$); социального функционирования ($r = 0,57$, $p < 0,01$); эмоционального состояния ($r = 0,62$, $p < 0,01$) и психического здоровья ($r = 0,45$, $p < 0,01$).

Шкала интенсивности боли достоверно коррелировала со шкалами общего состояния здоровья ($r = 0,32$, $p < 0,01$); жизнеспособности ($r = 0,54$, $p < 0,01$); социального функционирования ($r = 0,49$, $p < 0,01$); эмоционального состояния ($r = 0,39$, $p < 0,01$) и психического здоровья ($r = 0,46$, $p < 0,01$).

Шкала общего состояния здоровья достоверно коррелировала со шкалами жизнеспособности ($r = 0,39$, $p < 0,01$) и социального функционирования ($r = 0,33$, $p < 0,01$).

Шкала жизнеспособности достоверно коррелировала со шкалами социального функционирования ($r = 0,58$, $p < 0,01$); эмоционального состояния ($r = 0,40$, $p < 0,01$) и психического здоровья ($r = 0,72$, $p < 0,01$).

Шкала социального функционирования достоверно коррелировала со шкалами эмоционального состояния ($r = 0,58$, $p < 0,01$) и психического здоровья ($r = 0,45$, $p < 0,01$).

С достоверностью $p < 0,05$ возраст отрицательно коррелировал со шкалой физического функционирования ($r = –0,26$), т.е. с увеличением возраста способности к нормальному физическому функционированию снижаются, вызывая в свою очередь вполне закономерную корреляцию с уровнем эмоционального состояния ($r = 0,24$), т.е. чем хуже физическое функционирование,

тем ниже эмоциональный фон и хуже эмоциональное состояние. Общее состояние здоровья коррелировало с уровнем психического здоровья ($r = 0,28$), что также является вполне объяснимым, т.к. чем хуже общее состояние здоровья, тем хуже психическое здоровье. Более того, ни для кого не является секретом, что пациенты с диабетом 2 типа также имеют явно выраженные признаки энцефалопатии, поэтому наличие данной корреляционной связи вполне закономерно и объяснимо. В свою очередь и уровень эмоционального состояния коррелировал с уровнем психического здоровья ($r = 0,31$) вполне объяснимо, ибо чем хуже эмоциональный фон и эмоциональное здоровье, тем хуже показатели психического здоровья и более выражены явления тревожности, депрессии, явно отрицательные эмоции преобладают над положительными.

При изучении гендерных различий нами было установлено, что по качеству жизни, оцененной по шкалам SF-36, среди мужчин и женщин были выявлены достоверно значимые различия в восприятии ими качества их жизни на уровне $p < 0,05$. У женщин средний показатель $76,52 \pm 18,95$. У мужчин средний показатель $85,98 \pm 14,24$.

При подробном анализе авторской анкеты, направленной на выявление условий профессиональной среды, качества жизни и вредных привычек среди пациентов с диабетом 2 типа, нами были обнаружены следующие корреляционные связи:

– между общим состоянием здоровья и продолжительностью рабочего дня 7–8 часов ($70,37 \pm 12,35$) или посуточно по графику ($57,25 \pm 11,80$) с уровнем достоверности $p < 0,05$, а также между уровнем эмоционального состояния и продолжительностью рабочего дня 9–10 часов ($73,33 \pm 30,63$) или посуточно по графику ($100,00 \pm 0,00$) с уровнем достоверности $p < 0,05$. С использованием критерия Краскела – Уоллиса были выявлены достоверные различия по шкале общего состояния здоровья на уровне достоверности $p < 0,05$ ($p = 0,0145$);

– между уровнем эмоционального состояния и большой интенсивностью труда ($18,06 \pm 6,09$), а также неравномерной загрузкой по дням и в течение рабочего дня («рваный ритм») ($15,00 \pm 4,09$) на уровне достоверности $p < 0,05$, т.е. фактически были выявлены корреляционные связи между уровнем профессионального стресса и уровнем эмоционального состояния;

– между физическим функционированием и продолжительностью отдыха в течение 10, 30 и 60 минут с уровнем достоверности $p < 0,01$ ($p = 0,0041$);

– между уровнем профессионального стресса и возможностью внеочередного перерыва: при наличии такой возможности уровень профессионального стресса был достоверно ниже ($p < 0,01$);

– между общим состоянием здоровья и возможностью внеочередного перерыва в течение 5, 10 или 20 минут с достоверностью $p < 0,05$: т.е. чем больше длительность внеочередного перерыва, тем уровень профессионального стресса ниже, а уровень общего состояния здоровья выше. Также в этом случае отмечалась и корреляция с возрастом на уровне значимости $p < 0,01$: т.е. чем старше человек, тем чаще и длиннее ему необходимы перерывы в работе;

– между жизнеспособностью и комфортным ощущением себя в коллективе с уровнем достоверности $p < 0,01$: чем комфортнее себя человек ощущает в коллективе, тем выше у него показатели жизнеспособности;

– между атмосферой в коллективе и уровнем интенсивности боли и психическим здоровьем с уровнем достоверности $p < 0,05$: чем более дружеская атмосфера со взаимным уважением, тем более комфортно ощущает там себя человек и в психическом плане и физическом плане, вплоть до уровня боли – чем комфортнее человеку работать, тем меньше внимания он обращает на боль, выполняя свою работу;

– возрастом и склонностью к неразрешимости конфликтных ситуаций ($p < 0,05$): чем старше люди, тем менее склонны они искать пути к примирению после очередного служебного конфликта;

– пациентами, соблюдающими диету и не соблюдающими таковую, на уровне значимости $p < 0,01$;

– между частотой питания 3–4 раза в день и частотой 5–6 раз в день и развитием диабета 2 типа на уровне значимости $p < 0,01$;

– между наличием возможности выбирать для себя удобный тип работы и развитием профессионального стресса с уровнем достоверности $p < 0,01$ ($p = 0,00093$);

– между наличием успешных контактов с людьми и уровнем профессионального стресса ($p < 0,01$; $p = 0,00241$).

Выводы

Таким образом, полученные результаты позволяют делать вывод о том, что качество жизни у больных с сахарным диабетом по сравнению со здоровыми людьми достоверно ниже вследствие влияния на него определенных факторов и условий профессиональной и производственной среды. Особенности и характер производственных

взаимоотношений и взаимодействий могут рассматриваться в качестве действенного компонента пространства личности, влияющего на качество жизни пациентов с СД 2.

Список литературы

1. Кошанская А.Г. Взаимосвязи психологических и клинических характеристик у больных сахарным диабетом 2 типа при различных вариантах его течения: автореф. дис. ... канд. психол. н. – СПб., 2007.

2. Кром И.Л, Андриянова Е.А., Новичкова И.Ю., Чернышкова Е.В. Пространственное измерение инвалидизации в условиях соматических ограничений // Социология медицины. – 2011. – № 1. – С. 54–59.

3. Новик А.А., Ионова Т.И. под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.Л. // Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – 2-е изд. – М.: ОЛМА Медиагрупп, 2007. – С. 18–19.

4. Орлова Г.Л. Связь гликемического контроля и качества жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Терапевт. – 2014. – № 5. – С. 40–46.

5. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов и др. // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36–48.

6. Сахарный диабет в России: Проблемы и решения. – М.: Мед, 2008. – 36 с.

7. Чернышкова Е. В., Андриянова Е.А. Активный образ жизни в пожилом возрасте: медико-социальные стратегии, риски, практики. – Саратов, 2012. – 259 с.

8. Ядмаа О. Клиническая и фармако-экономическая эффективность различных схем терапии сахарного диабета типа 2: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Томск, 2010. – 29 с.

9. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes / R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. –P. 1577–1589.

10. Bloomgarden, Z.T. Approaches to treatment of type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 1697–1703.

11. Diabetes- and nondiabetes-related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care / R.J. Canavan, N.C. Unwin, W.F. Kelly, V.M. Connolly // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 459–463.

12. Goh SG, Rusli BN, Khalid BA. Development and validation of the Asian Diabetes Quality of Life (AsianDQOL) Questionnaire // Diabetes Res Clin Pract. 2015 Feb 28. pii: S0168-8227(15)00106-0. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.009.

13. Hyperglycemia and stroke mortality-comparison between and 2-hour glycosecriteria / M. Hvvarinen, O. Oiao, J. Tuomilehto et al. for the DECODE Study Group // Diabetes Care. 2008. – Vol. 18. – P. 1397–1402.

14. Standarts of medical care in diabetes 2008 / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 12–54.

References

1. Koshanskaja A.G. Vzaimosvjazi psihologicheskih i klinicheskih harakteristik u bolnyh saharnym diabetom 2 tipa pri razlichnyh variantah ego techenija: avtoref. dis. ... kand. psihol. n. SPb., 2007.

2. Krom I.L, Andrijanova E.A., Novichkova I.Ju., Chernyshkova E.V. Prostranstvennoe izmerenie invalidizacii v uslovijah somaticheskih ogranichenij // Sociologija mediciny. 2011. no. 1. pp. 54–59.

3. Novik A.A., Ionova T.I. pod red. akad. RAMN Shevchenko Ju.L. // Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicine. 2-e izd. M.: OLMA Mediagrupp, 2007. pp. 18–19.

4. Orlova G.L. Svjaz glikemicheskogo kontrolja i kachestva zhizni u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa // Terapevt. 2014. no. 5. pp. 40–46.

5. Populjacionnye pokazateli kachestva zhizni po oprosniku SF-36 (rezultaty mnogocentrovogo issledovanija kachestva zhizni «Mirazh») / V.N. Amirdzhanova, D.V. Gorjachev, N.I. Korshunov i dr. // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2008. no. 1. pp. 36–48.

6. Saharnyj diabet v Rossii: Problemy i reshenija. M.: Med, 2008. 36 p.

7. Chernyshkova E. V., Andrijanova E.A. Aktivnyj obraz zhizni v pozhilom vozraste: mediko-socialnye strategii, riski, praktiki. Saratov, 2012. 259 p.

8. Jadmaa O. Klinicheskaja i farmako-jekonomicheskaja jeffektivnost razlichnyh shem terapii saharnogo diabeta tipa 2: atoref. dis. … kand. med. nauk. Tomsk, 2010. 29 p.

9. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes / R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel et al. // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. pp. 1577–1589.

10. Bloomgarden, Z.T. Approaches to treatment of type 2 diabetes // Diabetes Care. 2008. Vol. 31, no. 1. pp. 1697–1703.

11. Diabetes- and nondiabetes-related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care / R.J. Canavan, N.C. Unwin, W.F. Kelly, V.M. Connolly // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. pp. 459–463.

12. Goh SG, Rusli BN, Khalid BA. Development and validation of the Asian Diabetes Quality of Life (AsianDQOL) Questionnaire // Diabetes Res Clin Pract. 2015 Feb 28. pii: S0168-8227(15)00106-0. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.009.

13. Hyperglycemia and stroke mortality-comparison between and 2-hour glycosecriteria / M. Hvvarinen, O. Oiao, J. Tuomilehto et al. for the DECODE Study Group // Diabetes Care. 2008. Vol. 18. pp. 1397–1402.

14. Standarts of medical care in diabetes 2008 / American Diabetes Association // Diabetes Care. 2008. Vol. 31, no. 1. pp. 12–54.

Рецензенты:

Чернышкова Е.В., д.соц.н., доцент, заведующая кафедрой иностранных языков, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Аникин Л.С., д.соц.н., профессор, заведующий базовой кафедрой социологии коммуникаций и управления, Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов.

УДК 615.038

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭСТРАДИОЛА С ДРОСПЕРИНОНОМ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ

Хафизьянова Р.Х., Мерзахмедова М.К., Бурыкин И.М.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Казань, e-mail: rofija_kh@mail.ru

Пилотное клиническое исследование посвящено оценке терапевтической ценности и стоимости эстрадиола в комбинации с дроспиреноном в терапии женщин с климактерическим синдромом (КС). В исследование включено 25 женщин в возрасте от 46 до 55 лет с продолжительностью менопаузы один год и умеренной степенью тяжести КС. Препарат назначался пациентам по одной таблетке в день однократно (согласно инструкции) в течение шести месяцев. Регистрировали антропометрические показатели, уровень гормонов, параметры сердечно-сосудистой системы. Качество жизни оценивали с использованием опросника SF-36. После завершения шестимесячного курса приёма препарата отмечалось значимое снижение нейровегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных симптомокомплексов на 80,6; 80,1 и 72,8 % соответственно. Регистрировалось достоверное улучшение качества жизни на различных сроках по всем шкалам SF-36. К концу исследования по интегральному физическому (ТРН) и психическому компоненту (ТМН) КЖ улучшение составило 22,8 и 95,9 % соответственно. Выявлено, что в исследуемой группе женщин было снижено содержание эстрадиола и повышены фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны. Препарат достоверно повышал содержание эстрадиола на 416,3 и 337,3 %, а также снижал содержание фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов на 78,1 %; 72,4 % и на 88,9 %; 78,6 % соответственно после 3 и 6-месячного курса приёма препарата. С третьего месяца достоверно снижались индекс массы тела, показатель окружность талии/окружность бёдер. Уровень систолического артериального давления имел достоверное снижение с первого, а диастолического с шестого месяца наблюдения. Показатель частоты сердечных сокращений не менялся. Коэффициент затраты/эффективность составил 178,8 руб. на один балл редукции общего модифицированного менопаузального индекса. Совокупность полученных данных позволяет заключить, что эстрадиол в сочетании с дроспиреноном проявляет выраженную терапевтическую эффективность, которая проявляется коррекцией нейровегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных симптомокомплексов климактерического синдрома и повышает качество жизни.

Ключевые слова: климактерический синдром, качество жизни, фармакотерапия климактерического синдрома, заместительная гормональная терапия, комбинация эстрадиола с дроспиреноном

THERAPEUTIC EFFECTIVENESS AND PHARMACOECONOMIC DETERMINANTS COMBINATION ESTRADIOL WITH DROSPIRENONE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH CLIMACTERIC SYNDROME

Khafizyanova R.K., Merzakhmedova M.K., Burykin I.M.

Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: pharmdoc@yandex.ru

A pilot clinical study focused on assessing the therapeutic value and cost of estradiol in combination with drospirenone in the treatment of climacteric syndrome (CS). The study included 25 women aged from 46 to 55 years old. Duration of menopause was one year and the severity of the SC was moderate. The drug was administered to patients one tablet once a day (according to the manual) for six months. We estimate anthropometric characteristics, hormone levels, parameters of the cardiovascular system for six months. Quality of life was assessed with SF-36 questionnaire. We observed a significant reduction in neurovegetative (80.6 **%**), endocrine-metabolic (80,1 **%**), and psycho-emotional (72,8 **%**) symptom after six-month course of the drug. The drug improved quality of life on all scales of the SF-36. The Total physical health (TPH) and total mental health (TMH) improved by 22,8 **%** and 95,9 **%**, at the end of the study. The women with CS had reduced estradiol and increased follicle-stimulating and luteinizing hormone levels. The drug significantly increased estradiol at 416,3 and 337,3 **%**, and reduces the content of follicle-stimulating hormones and luteinizing hormones by 78,1 **%**; 72,4 **%** and 88,9 **%**; 78,6 **%**, respectively, after three and six-month drug course. From the third month, the drug significantly decreased body mass index, WC/HC indicator (waist circumference / hip circumference). Systolic and diastolic blood pressure was significantly lower from the first and sixth month respectively. The index of heart rate did not change. Factor cost/efficiency was 178,8 RUB for one point reduction overall modified menopausal index. The clinical trial suggests that estradiol in combination with drospirenone exhibits pronounced therapeutic efficacy, correct neurovegetative, endocrine-metabolic, and psycho-emotional menopausal symptoms and improves quality of life.

Keywords: menopausal syndrome, quality of life, drug treatment of climacteric syndrome, hormone replacement therapy, estradiol drospirenone combination

Фармакотерапия климактерического синдрома у женщин является важной проблемой фармакологии и гинекологии. Наиболее широкое применение в настоящее время находят лекарственные препараты патогенетической терапии климактерического синдрома (КС) для коррекции нейровегетативных, психоэмоциональных,

эндокринно-метаболических нарушений и профилактики урогенитальных осложнений и постменопаузального остеопороза из группы заместительной гормональной терапии (ЗГТ), фитоэстрогенов и фитогормонов [8]. Однако по данным литературы, в нашей стране только три процента женщин для фармакотерапии климактерического синдрома применяют ЗГТ, в то время как за рубежом от 43 до 63 %. В основном такое редкое применение эффективных препаратов из группы ЗГТ в период менопаузы аргументируется обращением женщин с климактерическим синдромом к врачам других специальностей, а не к гинекологам [1].

Настоящая работа посвящена исследованию терапевтической ценности и стоимости курсовой терапии женщин в менопаузальном периоде, подвергнутых лечению одним из препаратов ЗГТ – эстрадиол в комбинации с дроспиреноном. Препарат представляет собой фиксированную комбинацию, состоящую из 1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона; выпускается фирмой Байер Шеринг Фарма (Германия) в виде таблеток. Он назначался пациентам по одной таблетке в день однократно (согласно инструкции) в течение шести месяцев.

Материалы и методы исследования

Проведено пилотное клиническое рандомизированное исследование у 25 женщин в возрасте от 46 до 55 лет; продолжительность менопаузы один год с умеренной степенью тяжести климактерического синдрома. Для формирования данной выборки предварительно были обследованы 195 женщин с климактерическим синдромом. Из них в исследование не были включены женщины с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом, миомой матки, страдающие лёгкой и тяжёлой степенью тяжести климакса.

При сборе анамнеза у каждой из женщин учитывали особенности и длительность перименопаузального периода, длительность климактерических расстройств, приём лекарственных препаратов для коррекции климактерического синдрома; наличие сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний и др. Для оценки общего состояния и проявлений климактерического синдрома и определения его степени тяжести был использован менопаузальный индекс Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (ММИ) [4]. Женщины с модифицированным менопаузальным индексом от 35 до 58 баллов, относящихся к категории с умеренной степенью тяжести, далее включались в данную выборку исследования. Регистрировали антропометрические показатели: измерение роста и массы тела, расчёт индекса массы тела (ИМТ, масса тела (кг): рост ($м^2$). Оценивались показатели сердечно-сосудистой системы: систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление и число сердечных сокращений. Кроме того, у исследуемых женщин до начала терапии (исходный уровень) и в процессе терапии в течение шести месяцев ежемесячно кроме ММИ оценивали качество жизни по опроснику SF-36 [6]. Исследование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы базировалось на определении содержания фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола (Е2) с использованием автоматического хемилюминесцентного анализатора Immulite 2000 фирмы Siemens (США) у пациенток до начала лечения и через три и шесть месяцев терапии.

Фармакоэкономический анализ проведён с использованием метода «затраты – эффективность» [10]. При проведении исследований по оценке затратной эффективности лечения женщин с климактерическим синдромом рассчитывалась стоимость курса лечения, а также показатель «затраты – эффективность». Учитывая, что климактерический синдром имеет хроническое течение, для анализа использовали «prevalence» подход и рассчитывали стоимость лечения за промежуток времени. В качестве основы были использованы результаты исследования эффективности шести месячной терапии исследуемым препаратом. Непрямые затраты были одинаковыми и при расчётах не учитывались.

Результаты исследования обрабатывали с использованием методов одномерной и многомерной статистики. Обработку проводили в пакете статистических программ Statistica 6 [10].

Результаты исследования и их обсуждение

Обследование женщин и оценка модифицированного менопаузального индекса позволили выявить, что среди исследуемых женщин с климактерическим синдромом средней степени тяжести у всех имелись нейровегетативные, психоэмоциональные и эндокринно-метаболические нарушения, проявляющиеся неравнозначно.

Нейровегетативные нарушения достоверно более выражены были в 2,97 раз, чем психоэмоциональные, и в 2,63 раза, чем эндокринно-метаболические. Модифицированный менопаузальный индекс был равен 45,50 ± 0,78, соответствовал величине, характеризующей климактерический синдром умеренной степени тяжести согласно литературным данным [5].

По мнению ряда исследователей, среди женщин, страдающих климактерическим синдромом, превалируют пациентки с умеренной степенью тяжести течения, и они составляют 50 и более процентов по сравнению с лёгкой и тяжёлой степенью течения [9]. В связи с этим наша тактика создания представленной выборки больных для оценки терапевтической эффективности в динамике при шестимесячном курсовом введении препарата эстрадиола с дроспиреноном с последующим фармакоэкономическим изучением стоимости лечения является обоснованным.

В табл. 1 представлены вышеописанные характеристики климактерического синдрома у пациенток до лечения (исходный этап исследования) и изменения параметров индекса Куппермана при лечении препаратом в динамике.

Таблица 1

Динамика изменения показателя ММИ и его симптомокомплексов в группе женщин, принимавших комбинацию эстрадиола с дроспиреноном, с первого по шестой месяц от начала лечения

Сроки исследования, мес.	Общий ММИ, балл	Нейровегетативные, балл	Психоэмоциональные, балл	Эндокринно-метаболические, балл
Исходный	45,50 ± 0,78	26,50 ± 0,51	8,93 ± 0,34	10,07 ± 0,34
1 мес.	36,71 ± 1,18*	21,00 ± 0,73*	7,64 ± 0,39*	8,07 ± 0,32*
2 мес.	30,36 ± 0,85*	17,14 ± 0,57*	6,64 ± 0,31*	6,57 ± 0,23*
3 мес.	25,43 ± 0,71*	14,57 ± 0,58*	5,43 ± 0,20*	5,43 ± 0,14*
4 мес.	18,57 ± 0,50*	10,21 ± 0,41*	4,21 ± 0,19*	4,14 ± 0,10*
5 мес.	13,86 ± 0,39*	7,29 ± 0,32*	3,43 ± 0,17*	3,14 ± 0,10*
6 мес.	9,57 ± 0,39*	5,14 ± 0,27*	2,43 ± 0,17*	2,00 ± 0,15*

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к исходному уровню.

Как видно из данных табл. 1, эстрадиол в комбинации с дроспиреноном с первого по шестой месяцы приёма препарата равнозначно достоверно снижал нейровегетативные и эндокринно-метаболические проявления климактерического синдрома у женщин. Следует отметить, что до лечения (исходный уровень) нейровегетативные нарушения составили 58,2 % от общего ММИ, в то время как эндокринно-метаболические – 22,1 % и психоэмоциональные – 19,6 % соответственно. Можно полагать, что комбинированный препарат начинает корригировать нейровегетативные нарушения раньше, чем эндокринно-метаболические и психоэмоциональные. Препарат в последующие месяцы приёма однонаправлено снижает как нейровегетативные, так и эндокринно-метаболические нарушения. Такая же направленность действия препарата проявляется и в отношении психоэмоциональных нарушений. Регистрируется достоверное снижение этих нарушений, хотя и менее выраженное по сравнению с нейровегетативным и эндокринно-метаболическим симптомокомплексами. После завершения шестимесячного курса приёма препарата отмечается значимое снижение нейровегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных нарушений у женщин с климактерическим синдромом на 80,6 %, 80,1 и 72,8 % соответственно. При увеличении длительности терапии препаратом наблюдается однонаправленное снижение ММИ и к концу курса терапии он снижается достоверно на 78,96 %.

Таблица 2

Динамика качества жизни пациенток с КС на фоне курсового введения препарата

Сроки, мес.	PF	RP	BP	GH	TPH
0	56,07 + 6,21	17,86 + 5,52	33,86 + 5,70	42,50 + 2,86	43,14 + 1,27
1	61,07 + 5,82	26,79 + 6,66	39,50 + 5,80	45,64 + 2,76*	44,12 + 1,35
2	59,64 + 4,90	35,71 + 7,74*	43,07 + 5,96*	46,93 + 2,77	44,62 + 1,44*
3	67,14 + 4,65	73,21 + 7,62*	54,43 + 5,10*	52,36 + 3,57*	50,00 + 1,32*
4	82,86 + 1,14*	75,00 + 2,62*	75,14 + 0,80*	76,50 + 1,30*	51,95 + 0,48*
5	82,14 + 0,86*	83,93 + 3,32*	92,00 + 2,58*	64,00 + 1,40*	56,73 + 0,58*
6	86,07 + 1,19*	78,57 + 3,57*	87,86 + 2,61*	77,00 + 1,62*	52,98 + 0,70*
	VT	SF	RE	MH	TMH
0	40,36 + 4,76	40,18 + 5,89	23,81 + 8,86	49,14 + 4,16	26,96 + 3,66
1	44,29 + 4,77	52,68 + 6,31*	38,10 + 10,97	51,71 + 3,76	32,73 + 3,65
2	45,36 + 4,08	49,11 + 5,32*	45,24 + 8,98*	52,29 + 3,85	32,50 + 3,37*
3	54,64 + 3,21	61,61 + 4,44*	54,76 + 6,64*	52,57 + 3,70	36,09 + 2,43*
4	46,43 + 1,52	79,46 + 2,49*	66,67 + 0,00*	55,14 + 1,20	40,22 + 1,05*
5	46,43 + 1,52	85,71 + 2,89*	73,81 + 3,79*	50,29 + 0,91	40,84 + 1,24*
6	55,00 + 1,57*	91,07 + 2,43*	76,19 + 4,18*	62,29 + 1,09*	46,95 + 0,96*

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к исходному уровню.

Одним из методов, позволяющих оценить тяжесть патологического процесса, его динамику и эффективность проводимых лечебных мероприятий, является оценка качества жизни (КЖ). КЖ – это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования обследуемого, основанная на его субъективном восприятии [2]. Оценка качества женщин с климактерическим синдромом в периоды пременопаузы, менопаузы и постменопаузы показала его снижение по сравнению с КЖ молодых женщин и показателей общей российской популяции [3].

В табл. 2 представлены данные, отражающие динамику изменений показателей КЖ женщин с климактерическим синдромом, применявших в течение шести месяцев эстрадиол в комбинации с дроспиреноном. Анализ данных табл. 2 демонстрирует, что препарат через один месяц от начала лечения достоверно однонаправлено повышает ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), от 99,9 до 339,9 %% по сравнению с исходным этапом исследования. Регистрируется значимое улучшение эмоционального состояния пациенток, сопровождающееся повышением показателя КЖ (RE) со второго по шестой месяцы приёма препарата на 90–219 % соответственно. Фармакотерапия препаратом у женщин снижает достоверно интенсивность боли (BR), начиная со второго месяца лечения на 27,2–159,4 %. Улучшение качества жизни женщин с климактерическим синдромом при лечении происходит на этих сроках исследования, о чем свидетельствуют достоверное повышение показателей КЖ: SF (на 31,1–126,6 %); GH (на 7,4–81,2 %); PF (на 47,7–53,5 % с четвертого по шестой месяцы), т.е. пациентки становятся социально активными, отмечают улучшение своего общего состояния здоровья и физическое состояние их не ограничивает выполнение физических нагрузок. Только после завершения шестимесячного курса терапии пациенты ощущают себя полными сил и энергии (VT значимо был повышен на 36,3 %) и отмечают снижение тревожных, депрессивных переживаний (МН был выше на 26,7 %). Фармакотерапия сопровождалась достоверным повышением психологического ТМН и физического ТРН компонентов жизни пациенток с климактерическим синдромом, начиная с двух месяцев и по завершении курса лечения препаратом на 21,4–74,1 и 3,4–22,8 %% соответственно.

Таким образом, можно заключить, что эстрадиол в комбинации с дроспиреноном при шестимесячном курсе терапии повышает качество жизни женщин с КС умеренной степени тяжести. В ряде исследований, посвящённых оценке качества жизни женщин, препарат также улучшал его в разной степени в зависимости от тяжести климактерического синдрома при многократном введении (6–12 месяцев) в той же лекарственной форме [7, 11].

Общепринято, что климактерический синдром возникает у женщин из-за дефицита эстрогенов, прогестерона и повышения уровня гонадотропных гормонов гипофиза [8]. Для ответа на вопрос, как меняется уровень этих гормонов и в какой мере корригирует курс терапии препаратом эти нарушения в динамике у женщин с климактерическим синдромом умеренной степени тяжести, нами были проведены исследования, результаты которых позволили бы ответить на поставленные вопросы.

Выявлено, что у исследуемых женщин было снижено содержание эстрадиола и повышено содержание ФСГ и ЛГ (табл. 3). Препарат достоверно повышал содержание эстрадиола на 416,3 и 337,3 % после трёхмесячного и шестимесячного курсов приёма соответственно. Содержание ФСГ и ЛГ на этих сроках регистрации было снижено на 78,1; 72,4 и на 88,9; 78,6 % соответственно. Таким образом, шестимесячный курс приёма эстрадиола с дроспиреноном корригирует нарушения эстрадиола и ФСГ, ЛГ у женщин с климактерическим синдромом умеренной степени тяжести. В многочисленных клинических исследованиях препарат оказывал аналогичный эффект.

Таблица 3

Содержание гормонов в сыворотке крови женщин с КС на 3 и 6 месяцах терапии и влияние курсового введения эстрадиола с дроспиреноном

Срок (мес.)	ФСГ (мМе/Л)	ЛГ (мМе/Л)	Эстрадиол (пг/мл)
0 (исходный)	95,17 ± 4,05	46,07 ± 4,77	12,41 ± 0,73
3	20,85 ± 3,55*	12,73 ± 1,62*	51,66 ± 3,83*
6	10,52 ± 1,42*	9,94 ± 1,22*	41,86 ± 2,42*

Примечание. * – $p > 0.05$ к исходному.

По данным литературы Анжелик снижает антропометрические показатели пациенток с климактерическим синдромом [7]. Результаты наших исследований показали, что эстрадиол с дроспиреноном вызывал достоверное изменение антропометрических показателей только после двухмесячного курса терапии. Так, масса тела, индекс массы тела, показатель ОТ/ОБ однонаправленно достоверно снижались с третьего по шестой месяцы исследований (табл. 4).

Анализ динамики показателей сердечно-сосудистой системы (САД, ДАД и ЧСС) показал, что уровень САД имел достоверное снижение с первого месяца наблюдения. Достоверное снижение показателей ДАД регистрировалось лишь на шестом месяце. Показатель ЧСС не менялся. Сопоставление исходных показателей ДАД с нормами, рекомендованными Российской ассоциацией кардиологов, показал, что только 65,3 % женщин имели нормальный уровень ДАД. Назначение исследуемого препарата повышало долю женщин, имеющих нормальный уровень ДАД, со второго месяца наблюдения до 95,7 % до конца исследования (табл. 5).

Фармакоэкономическое исследование позволяет оценить, какие затраты необходимо понести, чтобы добиться одной единицы терапевтической эффективности. Препараты, имеющие высокие показатели фармакоэкономической эффективности, должны иметь преимущество при включении в государственные программы субсидирования. Расчёт фармакоэкономических показателей приведён в табл. 6.

На основании полученных данных был рассчитан коэффициент «затраты – эффективность», показывающий, сколько затрат необходимо сделать в расчете на единицу эффективности по формуле:

$$E_n = DC_{\text{курс}}/Ef_n,$$

где E_n – коэффициент «затраты – эффективность»; $DC_{\text{курс}}$ – прямые затраты на лечение за 6 месяцев; Ef_n – эффективность в баллах ($Ef_{\text{до лечения}} - Ef_{\text{после лечении}}$).

Таблица 4

Динамика изменений антропометрических показателей и параметров артериального давления и числа сердечных сокращений

Срок (мес.)	Масса тела (кг)	ОТ/ОБ	ИМТ (кг/м^2)	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС (мин)
0	75,80 + 1,43	0,84 + 0,01	28,78 + 0,79	125,83 + 2,17	82,74 + 1,73	83,57 + 1,03
1	75,55 + 1,50	0,84 + 0,01	28,66 + 0,82	122,22 + 1,22*	82,00 + 1,25	83,30 + 1,15
2	75,73 + 1,47	0,84 + 0,01	28,72 + 0,81	120,96 + 0,89*	80,17 + 1,22	84,00 + 0,81
3	75,29 + 1,44*	0,83 + 0,01*	28,59 + 0,80*	122,83 + 0,88	82,39 + 0,76	82,65 + 0,63
4	74,26 + 1,42*	0,83 + 0,01*	28,20 + 0,80*	119,13 + 0,81*	79,13 + 0,87	81,78 + 0,42
5	73,65 + 1,38*	0,83 + 0,01*	27,93 + 0,79*	116,52 + 1,42*	78,26 + 1,46	81,87 + 0,61
6	73,26 + 1,37*	0,83 + 0,01*	27,82 + 0,79*	114,57 + 1,40*	73,70 + 1,51*	84,39 + 0,70

Примечание. * – p > 0,05 к исходному.

Таблица 5

Доля женщин, имевших ДАД выше нормы, рекомендованной Российским обществом кардиологов, 2009

Показатель	Срок (мес.)						
	Исх.	1	2	3	4	5	6
Число женщин, имевших нормальные показатели ДАД, %	65,3	82,7	95,7*	91,4*	0*	95,7*	95,7*

Таблица 6

Фармакоэкономическая оценка стоимости курса терапии женщин с КС эстрадиола с дроспиреноном

Препарат	Упаковка/стоимость	Стоимость одной таблетки	Курсовая доза Стоимость курса
эстрадиол 1 мг + дроспиренон 2 мг	28 таб. 1000 р.	1 таб. = 1000/28 = 35,7 руб.	1 таб×1 р/сут×6 мес. 1×30×6 = 180 35,7×180 = 6426 руб.

В качестве критерия эффективности было использовано улучшение общего состояния здоровья, оцениваемого по динамике общего ММИ, которое через 6 месяцев составило

$$45{,}5 - 9{,}57 = 35{,}93 \text{ балла.}$$

Соответственно, стоимость одного балла составила

$$6426/35{,}93 = 178{,}8 \text{ руб./балл.}$$

В результате проведенного исследования было рассчитано, что коэффициент «затраты–эффективность» составил 178,8 руб./балл. Таким образом, фармакоэкономическое исследование позволило оценить, что использование лекарственного препарата фиксированной комбинации эстрадиола с дроспиреноном для лечения женщин с КС сопровождается затратами 178,8 руб. на один балл редукции общего ММИ.

В соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р утверждён список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), цены на которые подлежат регистрации и государственному регулированию. Препараты для лечения климактерического синдрома представлены в группе G03F «Гестагены в комбинации с эстрогенами» и включают подгруппы: G03FA «Гестагены и эстрогены (фиксированные комбинации)» и G03FB «Гестагены в комбинации с эстрогенами (для последовательного приёма)». В перечне ЖНВЛП указанные группы препаратов не представлены. Поэтому для повышения доступности этих препаратов для женщин с КС целесообразно включить эстрадиол с дроспиреноном в список ЖНВЛП.

Совокупность полученных данных позволяет заключить, что эстрадиол в сочетании с дроспиреноном проявляет выраженную терапевтическую эффективность, которая проявляется коррекцией нейровегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных симптомокомплексов климактерического синдрома и повышает показатели качества жизни пациенток. Однако высокая стоимость препарата, длительность курсов терапии и отсутствие в списках ЖНВЛП делает его малодоступным для широкого круга женщин с климактерическим синдромом, так как они все лечатся амбулаторно и вынуждены покупать лекарства за личные средства.

Список литературы

1. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери-и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов // Системные гипертензии. – 2008. – № 3. – С. 26–39.

2. Гурылева М.Э., Журавлева М.В., Алеева Г.Н. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 10. – С. 761–763.

3. Исследование качества жизни у женщин с климактерическим синдромом // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 87–91.

4. Климактерический синдром. 3 издание. / под ред. Е.М. Вихляева. – М.: МИА, 2002. – 756 с.

5. Национальное руководство по акушерству и гинекологии / под ред. В.И. Кулаков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1079 с.

6. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: Олма Медиа Груп, 2002. – 320 с.

7. Пасман Н.М., Колесникова О.А. Влияние заместительной гормонотерапии препаратом Анжелик® и гормональной терапии тиболоном на качество жизни и состояние здоровья женщин с симптомами дефицита эстрогенов в постменопаузе // Русский мед. журнал. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 38–44.

8. Патология климактерия: руководство для врачей / под ред. Л.В. Аккер. – М.: МИА, 2010. – 440 с.

9. Серов В.Н., Сметник В.П., Балан В.Е. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии: пособие для врачей. – М.: Наука, 2001. – 36 с.

10. Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. – Казань: Медицина, 2006. – 374 с.

11. Цветкова Т.П. Лечебные эффекты заместительной гормональной терапии препаратом «Анжелик» // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: IV международный конгресс (Хабаровск, 8–12 октября 2007 г.). – Хабаровск, 2007. – С. 364–367.

References

1. Chazova, I.E., V.P. Smetnik, V.E. Balan, Ja.Z. Zajdieva, E.Ju. Majchuk, V.B. Mychka, A.A. Kirichenko, V.I. Podzolkov, N.M. Podzolkova, S.V. Jureneva. Sistemnye gipertenzii, 2008. no. 3. pp. 26–39.

2. Guryleva M.Je., Zhuravleva M.V., Aleeva G.N. Russkij medicinskij zhurnal, 2006, Vol. 14. no. 10. pp. 761–763.

3. Khafizianova, R.Kh., N.U. Gogsadze, I.M. Burykin, A.V. Gajnutdinova. Nizhegorodskij medicinskij zhurnal, 2006, no. 6. pp. 87–91.

4. Klimaktericheskij sindrom. 3 edition. / E.M. Vihljaeva. Moskva: MIA, 2002. 756 p.

5. Nacional guideline in obstetrics and gynecology / ed. V.I. Kulakov. Moskva: GJeOTAR-Media, 2009. 1079 p.

6. Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicine. Moskva: Olma Media Grup, 2002. 320 p.

7. Pasman N.M., Kolesnikova O.A. Russkij med. zhurnal. 2008. Vol. 16, no. 1, pp. 38–44.

8. Pathology of menopause: a guide for physicians / ed. L.V. Akker, Moskva: MIA, 2010. 440 p.

9. Serov V.N., Smetnik V.P., Balan V.E. Clinical efficacy of hormone replacement therapy: a Handbook for doctors. Moskow: Nauka, 2001. 36 p.

10. Khafizianova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. Kazan: Medicine, 2006, 374 p.

11. Cvetkova T.P. IV Mezhdunarodnyj kongress «Dokazatelnaja medicina – osnova sovremennogo zdravoohranenija», Habarovsk, 8–12 oktjabrja 2007, pp. 364–367.

Рецензенты:

Хасанов А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Казань;

Байкеев Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры биохимии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Казань.

УДК 617.55-089.844

К ВОПРОСУ ОБ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОМ УКРЕПЛЕНИИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СИНТЕТИЧЕСКИМИ МАТЕРИАЛАМИ, ОБЛАДАЮЩИМИ РАЗНЫМИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

[1]Чистяков Д.Б., [1,2]Мовчан К.Н., [1] Ященко А.С.

[1]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: dimdok@rambler.ru;

[2]СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург

В эксперименте на 60 кроликах оценены результаты интраабдоминального укрепления брюшной стенки материалами фирмы «Линтекс», обладающими разной биологической инертностью в организме. Основным критерием оценки результатов имплантации протезов служило развитие (отсутствие) спаечного процесса. Всего в опытах на 6 группах животных использованы 4 вида имплантатов, созданных на основе полипропилена, поливинилиденфторида, поливинилиденфторида со слоем коллагенового покрытия и поливинилиденфторида, покрытого карбоксиметилцелюлозой. Установлено, что наихудшие результаты (в плане образования спаек) констатированы при укреплении брюшной стенки имплантатами, созданными из полипропилена. Реже всего образование сращений в полости брюшины происходило при имплантации в брюшную стенку протезов, состоящих из поливинилиденфторидных материалов.

Ключевые слова: грыжи живота, герниопластика, сетчатые имплантаты, спаечный процесс

TO THE QUESTION OF INTRA-ABDOMINAL STRENGTHENING OF THE ABDOMINAL WALL IN THE EXPERIMENT OF SYNTHETIC MATERIALS WITH DIFFERENT PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES

[1]Chistyakov D.B., [1,2]Movchan K.N., [1]Yaschenko A.S.

[1]SBEE HPE, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, e-mail: dimdok@rambler.ru;

[2]St.-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Medical Information and Analytical Center», St.-Petersburg

In experimenten 60 rabbits evaluated the results of intra-abdominal strengthening abdominal wall prostheses firm «Lintex» with different biological inertnational foreign body in a living organism. The main evaluation criterion of the results of implantation of the prosthesis was the development/absence of adhesions. Only in experiments on 6 groups of animals used 4 types of prostheses are created on the basis of polypropylene, polyvinylideneftoride, polyvinylideneftoride layer with a collagen coating and polyvinylideneftoride with a coating layer of carboximetilcelulosa. It is established that the worst results (in terms of the formation of adhesions) ascertained while strengthening the abdominal wall implants created on the basis of polypropylene. Less often by the formation of adhesions in the peritoneal cavity occurred when implanted in the abdominal wall prostheses, consisting of PVDF materials.

Keywords: abdominal hernia, hernia repair, mesh implants, adhesions

Показатели заболеваемости жителей России грыжами живота (ГЖ) продолжают составлять не менее 4–7% [1–3]. В случаях устранения наружных вентральных грыж (ВГ) с использованием только тканей зоны хирургического вмешательства, частота рецидивов заболевания может превышать 40% [4–6]. Однако применение во время герниопластики (ГП) современных сетчатых имплантатов позволяет снизить частоту рецидивов данного заболевания до 2%, а в случаях послеоперационных грыж – до 10% [6].

Большинство протезов, интегрируемых в брюшную стенку (БС), обеспечивает укрепляющий её эффект. Подапоневротическое размещение имплантатов – технически сложная, травматичная, длительная (нередко – трудновыполнимая) процедура. В связи с этим особое внимание в плане минимизации операционной травмы привлекают возможности интраабдоминальной установки протезов. Контаминация имплантатов, используемых во время ГП с органами брюшной полости (БП), может сопровождаться негативными последствиями – образованием кишечных свищей, развитием спаечного процесса и др. [3, 5, 7].

Позитивные и негативные стороны интраабдоминальной постановки сетчатых имплантатов при устранении ГЖ изучены не в полной мере. Вероятно, это происходит в том числе и по причине редкого использования специалистами общехирургических подразделений неспециализированных

медицинских организаций материалов, имплантация которых в БС осуществляется эпизодически, по причинам чаще экономического плана. Тем не менее хирургические вмешательства по поводу ГЖ в обычных больницах проводятся ежедневно, а отсутствие убедительных (с позиции доказательной медицины) данных о преимуществах и недостатках интраабдоминального применения при ГП того или иного вида имплантатов, укрепляющих БС, побуждает к проведению специальных, в том числе и экспериментальных, исследований.

Материалы и методы исследования

Оценены результаты интраабдоминального применения протезов, изготавливаемых ООО «Линтекс» (Санкт-Петербург, Россия) для укрепления БС при устранении ГЖ. В ракурсе оценки противоспаечного эффекта проанализированы данные об использовании протезов, создаваемых на основе модифицированного поливинилиденфторидного (ПВДФ) синтетического материала (с коллагеновым (КЛГ) и карбоксиметилцеллюлозным (КМЦ) покрытиями). Результаты сравнивались с таковыми при применении протезов, изготовленных из полипропилена (ПП) и сугубо ПВДФ. Эксперимент проводился на 60 животных (кроликах породы «Советская шиншилла») обоих полов, весом 3−4 кг, в соответствии с «Правилами проведения работы с использованием экспериментальных животных» согласно Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, принятой в Страсбурге, 18 марта 1986 г.

Оценивались 4 вида сетчатых протезов из: ПП «Эсфил», ПВДФ «Унифлекс», ПВДФ со слоем КЛГ покрытия и ПВДФ с покрытием слоем КМЦ. Сформированы 6 групп экспериментов (по 10 животных). В I группе в БС кроликов имплантировался только сетчатый протез, созданный на основе ПП «Эсфил». У животных II группы в БС внедрялся сетчатый протез на основе ПВДФ «Унифлекс». При эксперименте с кроликами III группы использовался сетчатый протез на основе ПВДФ, покрытый КЛГ. В IV группе животных применялся модифицированный сетчатый протез на основе ПФДФ, покрытый слоем КМЦ. В V группе эксперимента в БС кроликов устанавливалась комбинация из двух сетчатых протезов (на основе ПП «Эсфил» и на основе ПФДФ «Унифлекс»). В VI группе кроликов в БС имплантировались сетчатые протезы, изготовляемые из ПВДФ «Унифлекс» и модифицированного его варианта, покрытого слоем КМЦ.

За 2 часа до операции всем животным внутримышечно вводились цефалоспорины. Наркоз кроликам осуществляли с использованием «Золетил 100» в сочетании с миорелаксантом «Ксилазином». Обезболивающие препараты вводились через катетер, установленный в вену уха кролика. После удаления бритвой шерсти осуществляли туалет БС с обработкой операционного поля раствором антисептика «АХДЕЗ 200». Лапаротомия осуществлялась срединным разрезом, протяженностью около 10 см.

Имплантаты устанавливали на расстоянии 1,5 см от лапаротомной раны, в Vй и VI группах – с двух сторон от разреза (рис. 1) с фиксацией к БС. ПП – имплантаты фиксировались ПП – мононитью 3/0, а ПВДФ эндопротез – ПВДФ – мононитью 3/0.

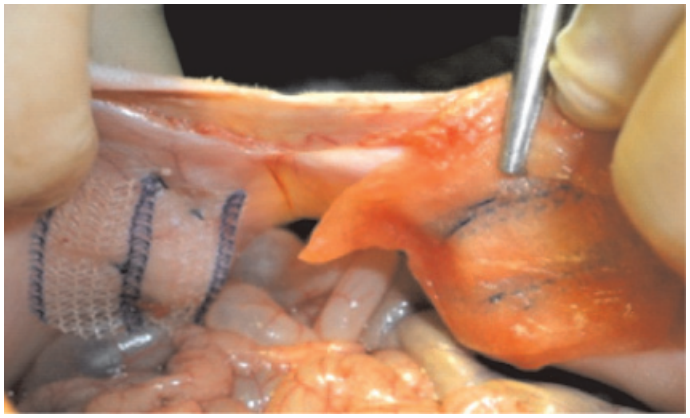


Рис. 1. Размещение в БС протезов, изготовленных из разных материалов

Шкала степеней выраженности спаечного процесса в брюшной полости

Критерии оценки	Степени выраженности (в баллах*)
Площадь протеза, покрытая сращениями (в %)	0 – отсутствие спаек; 1 – (1–25 %); 2 – (26–50 %); 3 – (51–75 %); 4 – (76–100 %)
Прочность сращений	0 – сращений нет; 1 – рыхлые сращения, разделяемые минимальным усилием без использования инструментов; 2 – плотные сращения разделяемые посредством инструментов; 3 – очень плотные сращения, разделяемые только острым путем

Примечание. * – учитывается сумма баллов (от 0 до 7).

В послеоперационном периоде профилактика инфекционных осложнений осуществлялась введением цефалоспоринов, а обезболивание – нестероидными противовоспалительными препаратами. Из эксперимента кролики выводились на 14 и 90 сутки после операции. При аутопсии у животных целенаправленно исследовались органы БП с особым акцентом в плане оценки выраженности спаечного процесса (табл. 1) по градации специалистов Вандербильтского университета [8].

Для гистологического исследования анатомический препарат БС извлекался вместе с протезом единым блоком и фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина. Из них (после проводки в спиртах) изготавливали парафиновые блоки (толщиной 5 мкм), которые окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону. При микроскопическом исследовании особое внимание обращалось на выраженность воспалительного процесса в зоне приживления протеза, особенности формирования структур соединительной ткани вокруг него и состояние неоваскуляризации в этой области.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 10 животных I группы исследования, у которых БС укреплялась протезом, изготовленным из ПП, на 2-е и 4-е сутки после операции погибли 2 кролика. Их гибель произошла из-за чрезмерной операционной травмы, т.к. этим животным во время установки протезов выполнялся обширный травматичный П-образный разрез передней БС, используемый, как правило, во время аутопсии при выводе животных из эксперимента. В большинстве же (8) экспериментов выполнялась срединная лапаротомия. На 14-е сутки из эксперимента выведены три кролика. Во всех трех случаях на аутопсии констатирован распространенный спаечный процесс – 6 баллов (рис. 2). При микроскопии препаратов БС этих животных вокруг протеза отмечена выраженная нейтрофильная инфильтрация и отек мышечной ткани с фибринозными изменениями (рис. 3). Еще 5 животных после имплантации им в БС ПП протеза (I группа) выведены из эксперимента на 90-е сутки после операции (рис. 4). У этих животных выраженность спаечного процесса достигла 7 баллов. А при микроскопии в зоне имплантации протезов обнаруживалась плотная соединительная ткань с фибробластами и с обилием новообразованных сосудов (рис. 5).

Среди 10 животных II группы, которым в БС имплантировался ПВДФ протез, в течение первых двух суток после эксперимента погибли два кролика (по той же причине, что и кролики I группы). У 4 животных, выведенных из эксперимента на 14-е сутки после операции, в БП отмечен минимальный спаечный процесс – 2 балла (рис. 6).

Рис. 2. Вид БП кролика на 14-е сутки после установки ПП протеза

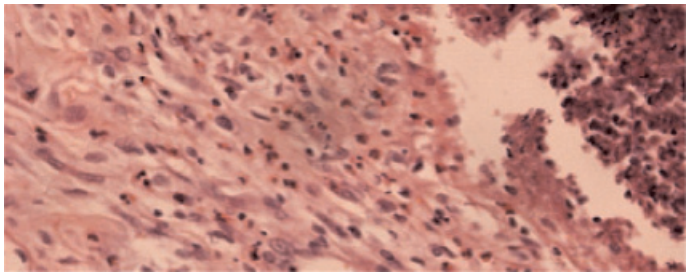


Рис. 3. Гистограмма БС с имплантированным ПП. 14-е сутки после операции. Окраска по Ван Гизону. Ув.×100

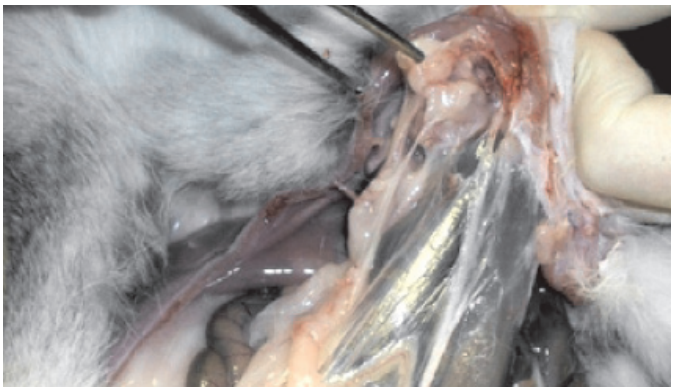


Рис. 4. Вид БП кролика на 90-е сутки после установки в БС ПП протеза

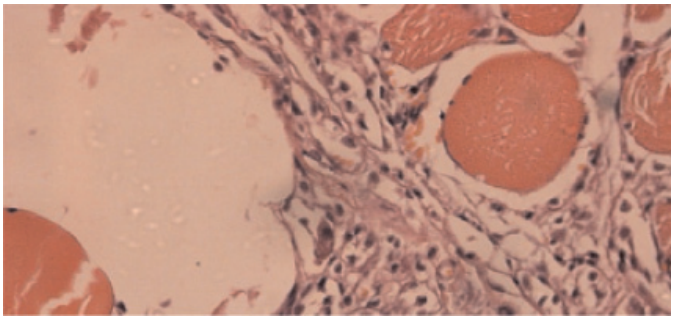


Рис. 5. Гистограмма БС кролика. 90-е сутки после внедрения ПП имплантата. Окраска по Ван Гизону. Ув. ×100

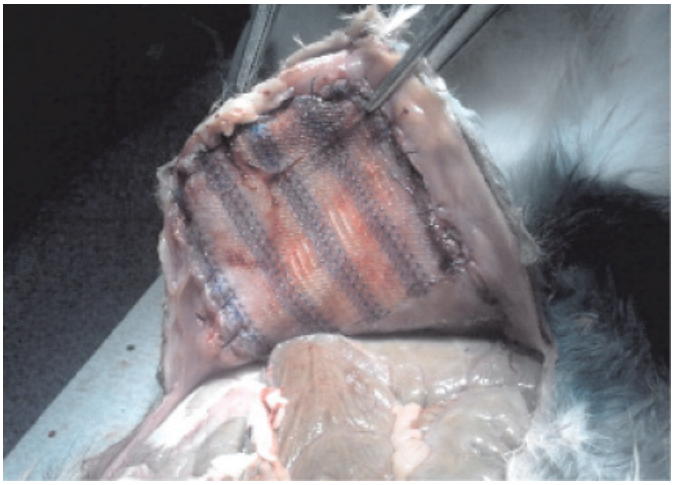


Рис. 6. Вид БП кролика на 14-е сутки после имплантации ПВДФ протеза

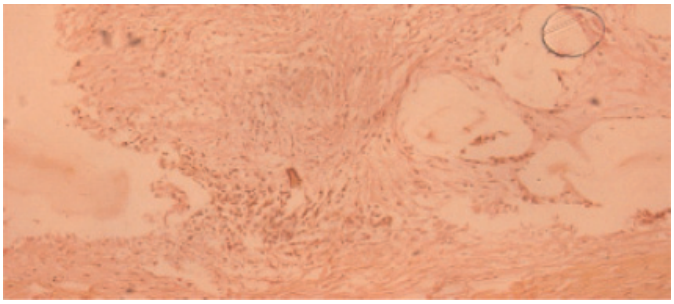


Рис. 7. Гистограмма БС, 14-е сутки после имплантации ПВДФ протеза. Окраска по Ван Гизону. Ув. ×100

При исследовании препаратов БС через 14 дней после операции в наблюдениях II группы эксперимента выявлена незначительная нейтрофильная инфильтрация (рис. 7).

На 90-е сутки из эксперимента выведены еще 4 оставшихся живых кролика II группы. У них спаечный процесс в БП по-прежнему не превышал 2 балла (рис. 8). При гистологическом исследовании БС животных II группы обнаруживалась созревшая плотная соединительная ткань с фибробластами и в большом количестве – новообразованные сосуды (рис. 9).

Среди 10 животных III группы, которым в БС устанавливался композитный сетчатый протез из ПВДФ, покрытый слоем КЛГ, непрогнозируемый смертельный исход констатирован в одном случае на 6-е сутки после операции по причине развития острой спаечной кишечной непроходимости. Планово на 14-е сутки из эксперимента выведены 4 кролика III группы, подвергшихся имплантации в БС сетчатого протеза из ПФДФ, покрытого КЛГ. У этих животных в БП выявлен выраженный спаечный процесс – 5–6 баллов (рис. 10).

При микроскопии тканей вокруг имплантатов на 14 сутки после операции у животных III группы определяется значительная нейтрофильная инфильтрация с новообразованными коллагеновыми волокнами в грануляционной ткани (рис. 11).

На 90-е сутки из эксперимента выведены 5 кроликов, подвергшихся имплантации ПВДФ протеза с КЛГ (III группа). У этих животных спаечный процесс в БП по своей выраженности достигал 6–7 баллов (рис. 12), а при гистологическом исследовании тканей препаратов обнаруживалось выраженное скопление лимфоцитов, макрофагов и немногочисленные клетки типа инородных тел (рис. 13).

В IV группе животных, которым в БС имплантировался ПВДФ + КМЦ протез, все животные выведены из эксперимента в соответствии с методикой на 14 и 90 сутки после операции (по 5 кроликов). При исследовании БП на 14-е сутки спаечный процесс – минимален, не превышает 2 балла (рис. 14).

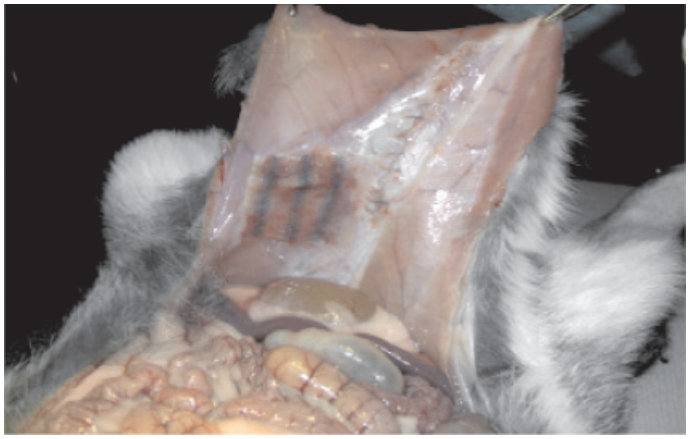


Рис. 8. Вид БП кролика, 90-е сутки после имплантации в БС ПВДФ протеза

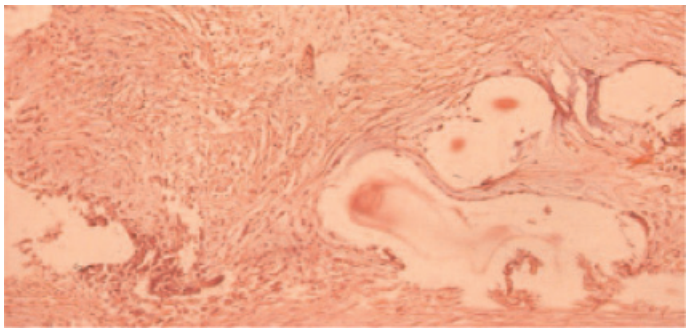


Рис. 9. Гистограмма БС кролика, 90-е сутки после имплантации ПВДФ протеза. Окраска по Ван Гизону. Ув. ×100

Рис. 10. Вид БП кролика, 14-е сутки после имплантации ПВДФ + КЛГ

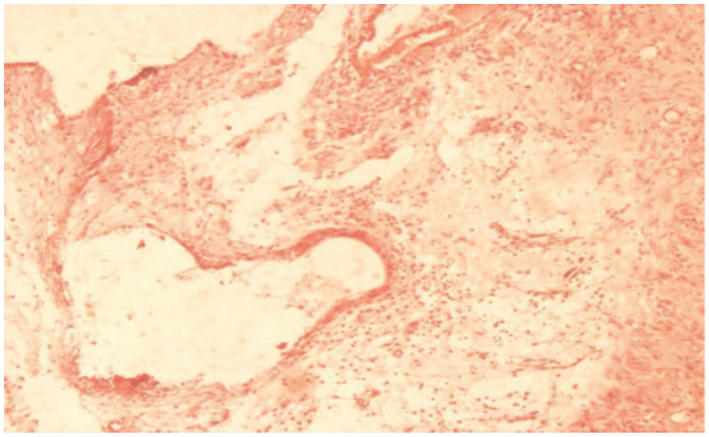


Рис. 11. Гистограмма БС кролика, 14-е сутки после имплантации ПВДФ + КЛГ. Окраска по Ван Гизону. Ув. ×100

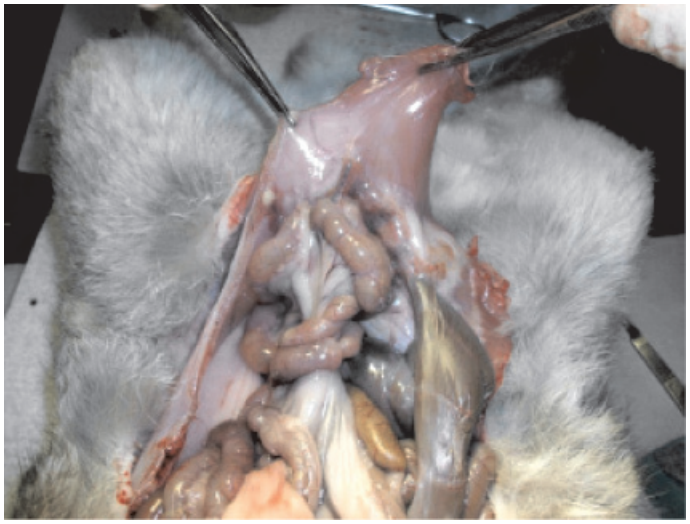


Рис. 12. Вид БП кролика. 90-е сутки после имплантации ПВДФ + КЛГ

При микроскопии препаратов передней БС этих животных на 14 сутки после операции нити имплантированного протеза окружены широкой зоной новообразованной соединительной ткани с реакцией продуктивного воспаления: очаговые инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и гигантских клеток типа инородных тел (рис. 15).

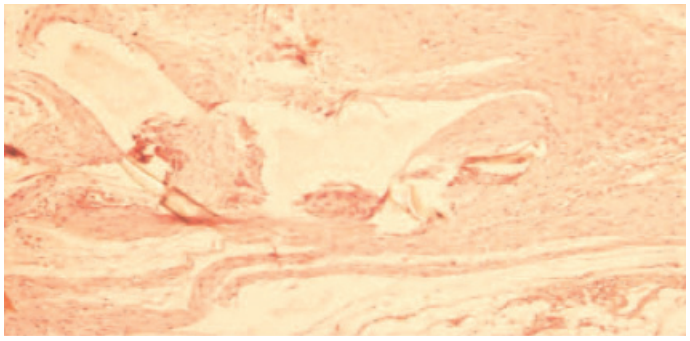


Рис. 13. Гистограмма БС кролика. 90-е сутки после имплантации ПВДФ + КЛГ. Окраска по Ван Гизону. Ув. ×100.

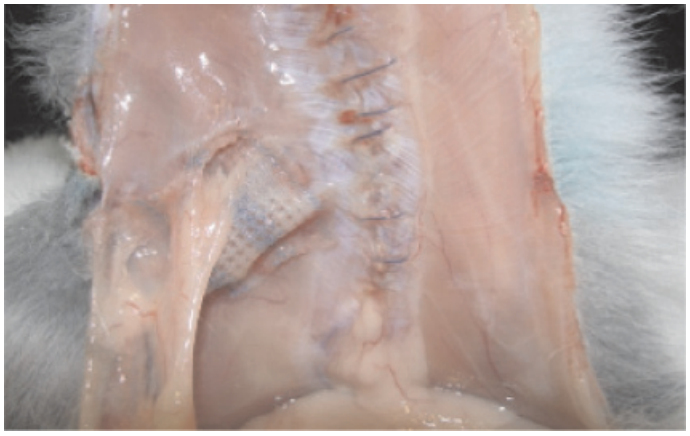


Рис. 14. Вид БП кролика, 14-е сутки после имплантации в БС ПВДФ + КМЦ протеза

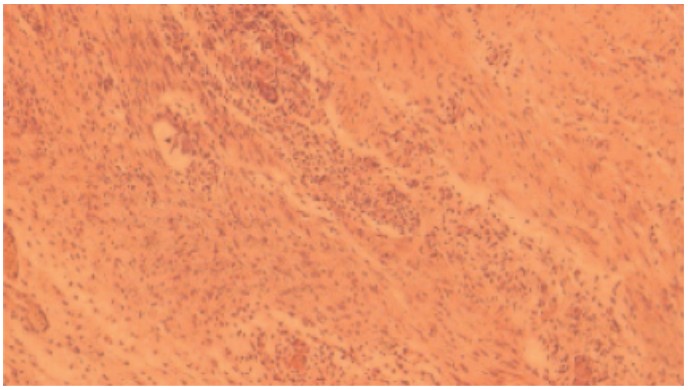


Рис. 15. Гистограмма препарата БС кролика, 14-е сутки после имплантации ПВДФ + КМЦ протеза. Окраска по Ван Гизону. Ув. ×100

В БП пяти кроликов IV группы, выведенных из эксперимента на 90 сутки после операции, спаечный процесс практически отсутствовал (рис. 16), а при микроскопии препаратов этих животных в полях зрения определяются оформленные, рыхлые, с отеком и новообразованными сосудами волокна соединительной ткани (рис. 17).

В V группе животных, у которых БС укреплялась посредством одновременной установки двух вариантов сетчатых протезов (на основе ПВДФ «Унифлекс» и ПП «Эсфил»), при ревизии БП 5 животных, выведенных из эксперимента на 14-е сутки после операции, установлено, что спаечный процесс в области имплантации сетчатого протеза из ПВДФ минимален – 2 балла. Однако в зоне установки протеза, изготовленного из ПП, спаечный процесс по своей интенсивности достигал 6 баллов (рис. 18).

Рис. 16. Вид БП кролика, 90-е сутки после имплантации в БС ПВДФ + КМЦ протеза

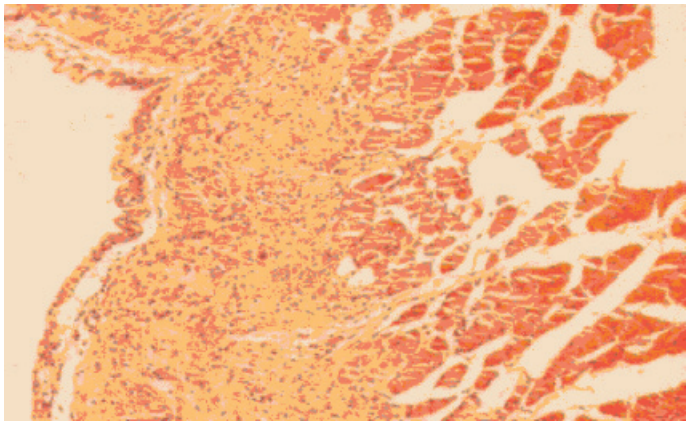


Рис. 17. Гистограмма БС кролика, 90 сутки после имплантации ПВДФ + КМЦ протеза. Окраска по Ван Гизону. Ув. ×100

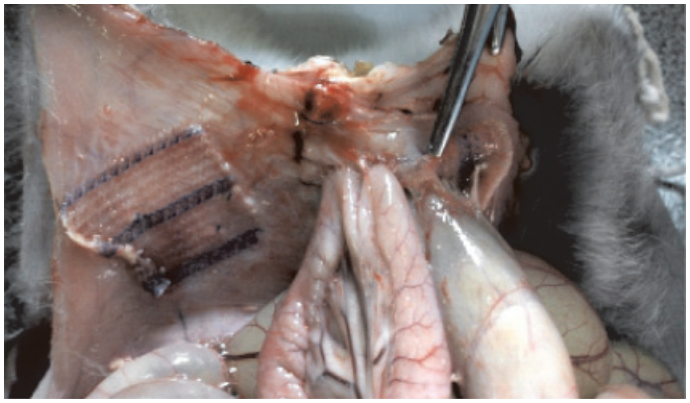
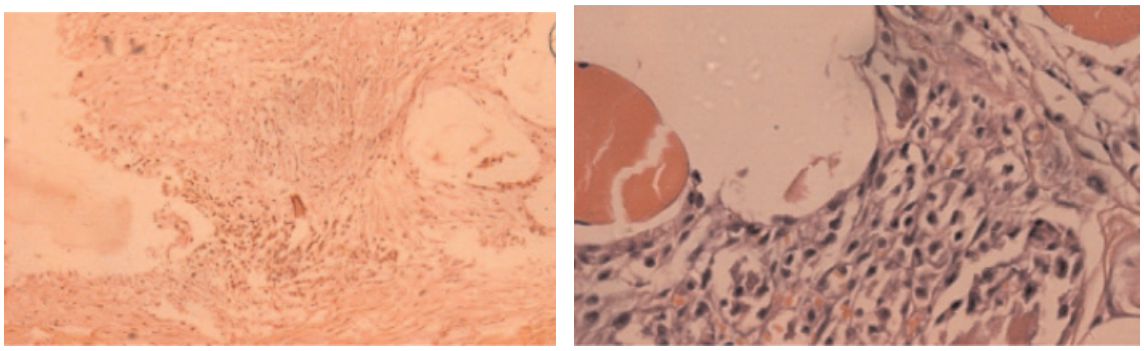


Рис. 18. Вид БП кролика,14-е сутки после установки ПВДФ (слева) и ПП протезов (справа)

При гистологическом исследовании (на 14 сутки после операции) препаратов кроликов V группы в зоне фиксации ПВДФ сетки отмечается незначительная нейтрофильная инфильтрация (рис. 19 а), а в зоне установки ПП – протеза – выраженная нейтрофильная инфильтрация и отек мышечной ткани с фибринозными изменениями (рис. 19 б).

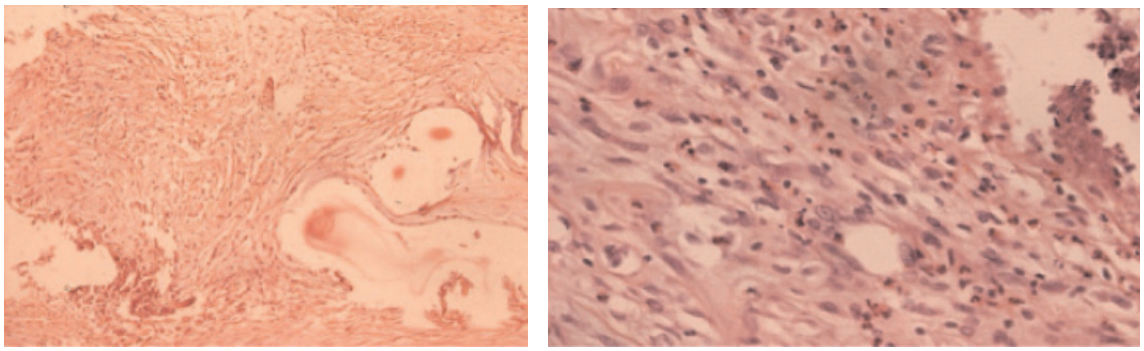
При выведении на 90-е сутки из эксперимента 5 кроликов V-ой группы, перенесших имплантацию алломатериалов в БП, в зоне врастания сетчатого ПВДФ – протеза определялся минимальный спаечный процесс (не более 2 баллов), а в зоне установки ПП протеза констатированы массивные (до 7 баллов) спайки (рис. 20).



а б

Рис. 19. Гистограмма зоны установки протезов из ПВДФ (а) и ПП (б), 14-е сутки после операции. Окраска по Ван Гизону. Ув. ×100

Рис. 20. Вид БП кролика, 90 сутки после имплантации в БС ПВДФ (слева) и ПП (справа) протезов



а б

Рис. 21. Гистограмма БС кролика с имплантированными ПВДФ (а) и ПП (б) протезами, 90-е сутки после операции. Окраска по Ван Гизону. Ув. ×100

На сетчатых нитях протезов определяется реакция макрофагов и гигантских клеток типа инородных тел. Инфильтрат соединительной ткани состоит из обилия клеток, представленных лимфоцитами, макрофагами, фибробластами. Местами соединительная ткань разрыхлена. Капсула выглядит утонченной. В месте прилежания протеза к БС усматриваются организованные нити фибрина в виде соединительнотканных спаек. При микроскопии зоны имплантации в БС ПП протеза (V группа кроликов) на 90-е сутки после операции отмечается хроническое воспаление с участком некроза и образовавшейся вокруг него оформленной толстой соединительнотканной капсулой (рис. 21, б). Соединительная ткань выраженно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами, обнаруживаются фибробласты и обилие новообразованных сосудов. При микроскопии препаратов БС кроликов V группы, выведенных из эксперимента на 90-е сутки, в зоне фиксации к ней ПВДФ протеза видна тонкая соединительнотканная капсула (рис. 21 а).

У экспериментальных животных VI группы (5 кроликов), которым в БС одновременно имплантировались два сетчатых протеза на основе ПВДФ (в вариантах с и без покрытия КМЦ) и выведенных из эксперимента на 14-е сутки после операции, при ревизии БП установлено, что на данный период оценки спаечный процесс в зоне имплантации ПВДФ протеза был минимальным (до 2 баллов). В зоне имплантации ПВДФ + КМЦ протеза выраженность спаечного процесса также не превышала 2 баллов (рис. 22).

При гистологическом исследовании зоны фиксации ПВДФ протеза на 14 сутки после операции отмечается незначительная нейтрофильная инфильтрация тканей (рис. 23, а).

В месте фиксации ПФДФ+КМЦ протеза в БС при микроскопии обнаруживается широкая зона новообразованной соединительной ткани с воспалительной реакцией в виде очаговых инфильтратов, состоящих из лимфоцитов и гигантских клеток типа инородных тел (рис. 23, б).

При ревизии БП 5 кроликов VI группы, выведенных из эксперимента на 90-е сутки после операции, спаечный процесс в зоне имплантации в БС сетчатого протеза из ПВДФ оценен в пределах 3 баллов, а в зоне имплантации ПВДФ + КМЦ протеза не более 2 баллов (рис. 24).

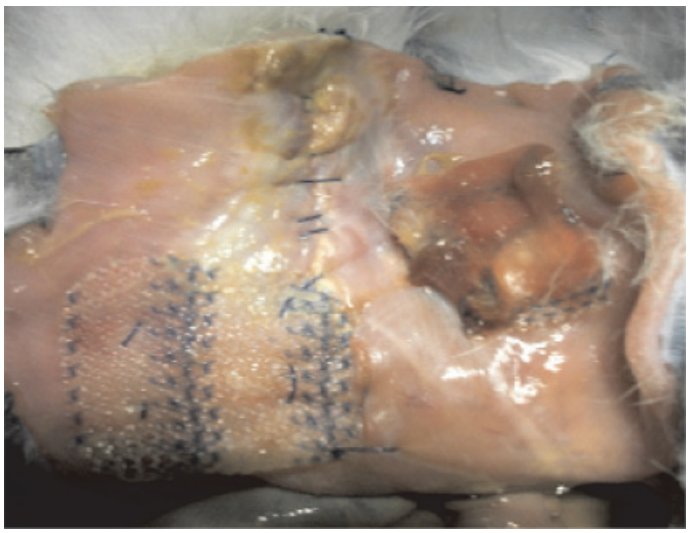
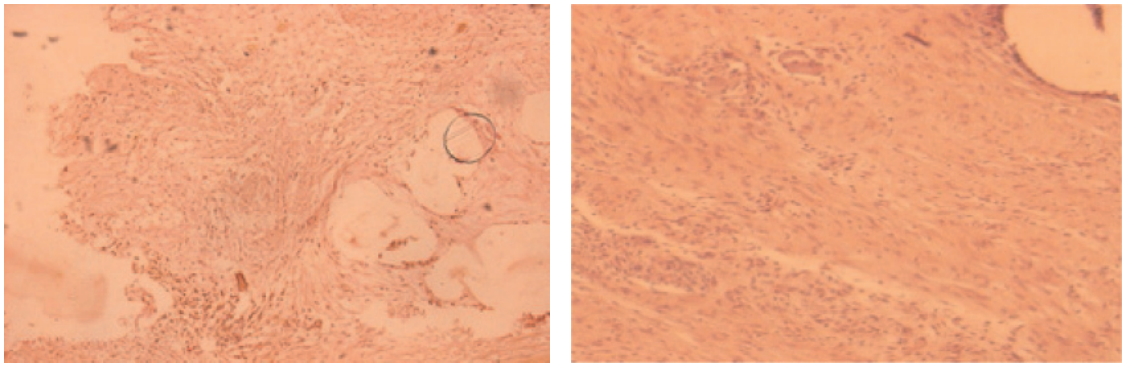


Рис. 22. Вид БП кролика,14-е сутки после имплантации протезов: ПВДФ (слева) и ПВДФ + КМЦ (справа)



а б

Рис. 23. Гистограмма БС кролика, 14-е сутки после имплантации ПВДФ (а) и ПФДФ + КМЦ (б) протезов. Окраска по Ван Гизону. Ув. ×100

При гистологическом исследовании препаратов животных VI группы на 90-е сутки после операции в зоне имплантации ПВДФ протеза обнаруживается, что имплантат окружен тонкой соединительнотканной капсулой с фибробластами, изобилием новообразованных сосудов и реакцией макрофагов и гигантских клеток типа инородных тел. (рис. 25, а).

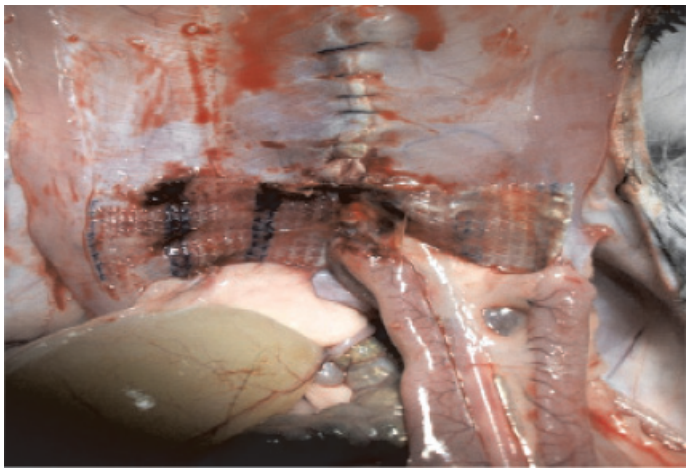
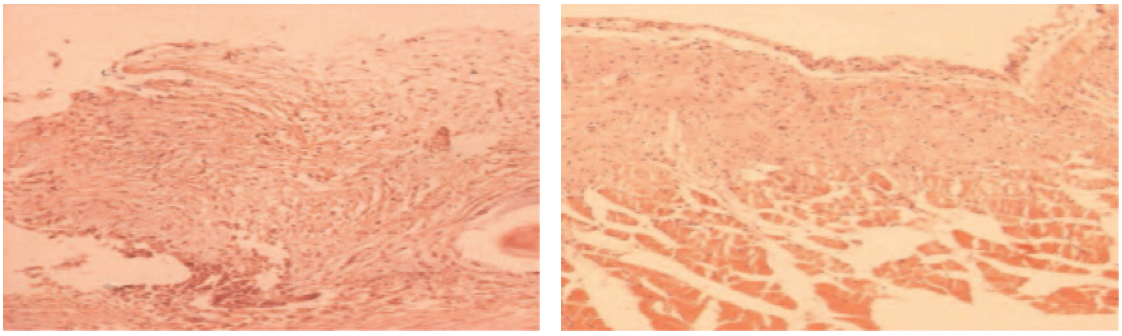


Рис. 24. Вид БП кролика, 90-е сутки после имплантации протезов из ПВДФ (справа) и ПВДФ+КМЦ (слева)



а б

Рис. 25. Гистограмма БС в зоне имплантации ПВДФ – протеза (а), ПВДФ + КМЦ – протеза (б), 90-е сутки после операции. Окраска по Ван Гизону. Ув. × 200

В зоне имплантации ПВДФ + КМЦ протеза на 90-е сутки после операции микроскопически определяется реакция на инородную ткань, представленная клеточным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и тучных клеток. Волокна соединительной ткани выглядят оформленными, рыхлыми, с отеком и сохранившимися новообразованными сосудами (рис. 25, б).

По результатам проведенных экспериментов проведен анализ выраженности спаечного процесса при имплантации в БС синтетических протезов, созданных из материалов с разными физико-химическими свойствами. Очевидно, что интраабдоминальное размещение ПП протеза завершается выраженным спаечным процессом во всех группах исследования, что позволяет считать нецелесообразным применение данного изделия без его дополнительной перитонизации. Реже всего спаечный процесс развивается при имплантации в БС ПВДФ имплантата, покрытого слоем КМЦ. Незначительным оказывается спайкообразование и при интраабдоминальном размещении протеза, изготовленного сугубо из ПВДФ. Сравнение в эксперименте двух модификаций ПВДФ протезов (покрытых КМЦ и КЛГ) позволяет констатировать очевидность опасности использования в широкой хирургической практике имплантатов, покрытых КЛГ, по причине высокого риска образования выраженного спаечного процесса уже в первые дни послеоперационного периода. Очевидно, что применение для укрепления БС протезов, изготавливаемых на основе ПВДФ + КМЦ, может быть перспективным в плане дальнейшей разработки их модификаций. Способ фиксации КМЦ на ткани ПВДФ протеза пока остается несовершенным, что побуждает к дальнейшей работе по поиску материалов, востребованных в герниологии.

Заключение

В настоящее время большие возможности использования поливинилиденфторидного имплантата в случаях интраабдоминального укрепления брюшной стенки при герниопластике очевидны. На основе результатов проведенного исследования перспективной может оказаться разработка комбинированного протеза, сочетающего в себе положительные свойства ПВДФ и ПП. Востребованность применения имплантатов с такими свойствами, несомненно, имеется, в частности при укреплении БС во время устранения паховых грыж, когда соприкосновение инородной ткани из ПВДФ с элементами семенного канатика по логике должно сопровождаться минимальной биологической воспалительной реакцией на инородное тело и, соответственно, – минимальным развитием спаечного процесса в зоне пахового промежутка. В то же время в надежде на выраженную соединительнотканную реакцию можно ожидать, что верхняя часть протеза, изготовленного из полипропилена, должна плотно фиксироваться к мышечно-апоневротическому слою брюшной стенки, сугубо механически укрепляя зону пахового промежутка.

Список литературы

1. Богданов Д.Ю., Матвеев Н.Л., Рутенбург Г.М., Наурбаев М.С., Алишихов Ш.А., Григоров Д.П. Сравнительные характеристики герниопластик при послеоперационных вентральных грыжах. // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – № 6. – С. 3–13.

2. Борисов А.Е, Митин С.Е., Чистяков Д.Б. Осложнения при лапароскопической герниопластики // Хирургия. – 2001. – № 3. – С. 37–42.

3. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Концепция хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки // Герниология. – 2004. – № 1. – С. 15–18.

4. Богданов Д.Ю., Наурбаев М.С., Алишихов Ш.А., Григоров Д.П. Этапность выполнения эндовидеохирургических герниопластик при послеоперационных вентральных грыжах // Материалы XII съезда по эндоскопической хирургии. – «Эндоскопическая хирургия». – 2009. – № 1. – С. 142 (Приложение).

5. Егиев В.Н. Ненатяжная герниопластика. – М.: Медпрактика-М, 2002. – 204 с.

6. Синеченко Г.И., Гайворонский И.В., Ромашкин-Тиманов М.В., Курыгин А.А., Жуковский В.А. Послеоперационные грыжи передней брюшной стенки и их хирургическое лечение. –М.: Медицина, 2009. – 287 с.

7. Борисов А.Е., Кубачёв К.Г., Митин С.Е., Пешехонов С.И., Чистяков Д.Б., Сидоров А.И. Новые технологии в лечении паховых грыж // Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии. – 2002. – № 1(5). – С. 36–392.

8. Adhesion Scoring Group. Improvement of interobserver reproducibility of adhesion scoring system // Fertil. Steril. – 1994. – Vol. 62 – № 5. – P. 984–988.

References

1. Bogdanov D.Ju., Matveev N.L., Rutenburg G.M., Naurbaev M.S., Alishihov Sh.A., Grigorov D.P. Sravnitelnye harakteristiki gernioplastik pri posleoperacionnyh ventralnyh gryzhah. // Jendoskopicheskaja hirurgija. 2008. no. 6. pp. 3–13.

2. Borisov A.E, Mitin S.E., Chistjakov D.B. Oslozhnenija pri laparoskopicheskoj gerniopla-stiki // Hirurgija. 2001. no. 3. pp. 37–42.

3. Timoshin A.D., Jurasov A.V., Shestakov A.L. Koncepcija hirurgicheskogo lechenija posle-operacionnyh gryzh perednej brjushnoj stenki // Gerniologija. 2004. no. 1. pp. 15–18.

4. Bogdanov D.Ju., Naurbaev M.S., Alishihov Sh.A., Grigorov D.P. Jetapnost vypolnenija jendovideohirurgicheskih gernioplastik pri posleoperacionnyh ventralnyh gryzhah // Materialy XII s#ezda po jendoskopicheskoj hirurgii. «Jendoskopicheskaja hirurgija». 2009. no. 1. pp. 142 (Prilozhenie).

5. Egiev V.N. Nenatjazhnaja gernioplastika. M.: Medpraktika-M, 2002. 204 p.

6. Sinechenko G.I., Gajvoronskij I.V., Romashkin-Timanov M.V., Kurygin A.A., Zhukovskij V.A. Posleoperacionnye gryzhi perednej brjushnoj stenki i ih hirurgicheskoe lechenie. M.: Medicina, 2009. 287 p.

7. Borisov A.E., Kubachjov K.G., Mitin S.E., Peshehonov S.I., Chistjakov D.B., Sidorov A.I. Novye tehnologii v lechenii pahovyh gryzh // Ambulatornaja hirurgija. Stacionarzameshhaju-shhie tehnologii. 2002. no. 1(5). pp. 36–392.

8. Adhesion Scoring Group. Improvement of interobserver reproducibility of adhesion scoring sys-tem // Fertil. Steril. 1994. Vol. 62 no. 5. pp. 984–988.

Рецензенты:

Кочетков А.В., д.м.н., профессор, главный специалист (по хирургии), ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, г. Санкт-Петербург;

Демко А.Е., д.м.н., доцент, заместитель главного врача клиники, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе по хирургии, г. Санкт-Петербург.

УДК 616.5-004.1

СИНДРОМ РЕЙНО: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ

Шилова Л.Н., Чернов А.С., Трубенко Ю.А., Красильников А.Н., Некрасова С.П., Левкина М.В.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru

Проведено исследование активности ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза) и уровня антител к энзимам в сыворотке крови больных с первичным синдромом Рейно, системной склеродермией (ССД) и вибрационной болезнью. Выявлено снижение активности ферментов во всех группах больных, но наиболее выраженное у пациентов с ССД. В крови больных системной склеродермией нами обнаружены антитела к ферментам антиоксидантной системы, уровень специфических иммуноглобулинов возрастал по мере увеличения активности заболевания. Учитывая важную роль иммунологических сдвигов в развитии системного склероза, можно предположить, что одним из механизмов нарушения работы ферментных систем могут быть аутоантитела к энзимам. Всем больным проведена капилляроскопия сосудов ногтевого ложа. Наиболее выраженная редукция сосудов выявлена у больных ССД и вибрационной болезнью. Для пациентов с ПСР более характерна вазоспастическая реакция. Угнетение активности ферментов при вибрационной болезни обусловлено, видимо, высоким напряжением антиоксидантной системы на фоне выраженной гипоксии и продукции АФК. Таким образом, синдром Рейно, имеющий схожую клиническую картину, может определяться разными патогенетическими механизмами развития.

Ключевые слова: супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, антитела, системная склеродермия, вибрационная болезнь, первичный синдром Рейно

RAYNAND'S SYNDROME: CLINICAL AND IMMUNOLOGIC PATTERNS IN DIFFERENT WAYS

Shilova L.N., Chernov A.S., Trubenko Y.A., Krasilnikov A.N., Nekrasova S.P., Levkina M.V.

Volgograd state medical University, Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru

We had a research of activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, glutathione reductase) and the level of antibodies to enzymes in blood serum of patients with primary Raynaud's syndrome, systemic sclerosis (SSc) and vibration disease. There was a reduction of enzyme activity in all treatment groups, but it was most pronounced in patients with SSc. In the blood of patients with systemic sclerosis we found antibodies to the enzymes of the antioxidant system, the level of specific immunoglobulins increased with disease activity. Given the important role of immunological changes in the development of systemic sclerosis, we can assume that one of the mechanisms of disruption of enzyme systems may be autoantibodies to enzymes. All patients received capillaroscopy of the nail bed vessels. The most pronounced reduction of blood vessels was revealed in patients with SSc and vibration disease. Vasospastic reaction is more typical for patients with SEP. Inhibition of enzyme activity in vibration disease caused by apparently high voltage antioxidant system against the background of severe hypoxia and ROS production. Thus, Raynaud's syndrome, which has a similar clinical picture may be determined by different pathogenetic mechanisms of development.

Keywords: superoxide dismutase, glutathione reductase, antibodies, systemic scleroderma, vibration disease, primary Raynaud's syndrome

Синдром Рейно (СР) – это эпизодическое нарушение периферической циркуляции [2]. Различают первичный СР (или болезнь Рейно) и вторичный СР. Наиболее часто вторичный СР ассоциируется с системной склеродермией [2]. Кроме того, синдром Рейно может развиться в результате воздействия профессиональных факторов, наиболее частыми являются вибрация, охлаждение и контакт с поливинилхлоридом [2]. Механизмы развития СР сложны и недостаточно изучены. Подчеркивается роль реперфузии и свободных кислородных радикалов в генезе ишемии при СР [3, 4, 7]. Антиоксидантная система организма представлена целым рядом ферментов, призванных нивелировать патогенный эффект активных форм кислорода (АФК) [3]. Одними из важных звеньев системы антиоксидантной защиты являются супероксиддисмутаза (СОД – ЕС 1.15.1.1) и глутатионредуктаза (ГР – ЕС 1.6.4.2). Учитывая важную роль иммунологических сдвигов в развитии системного склероза [5, 6], можно предположить, что одним из механизмов нарушения работы ферментных систем могут быть аутоантитела к энзимам.

Цель исследования: выявление клинико-иммунологических особенностей при разных формах синдрома Рейно.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 83 больных с достоверным диагнозом ССД, 30 – с первичным синдромом Рейно, 25 пациентов с локальной вибрационной болезнью, а также 30 практически здоровых лиц – доноров станции переливания крови, в возрасте от 25 до 47 лет, среди которых 17 женщин и 13 мужчин.

У 100% больных ССД диагностирован синдром Рейно. Антитела к СОД определяли в сыворотке крови больных по разработанному нами варианту непрямого иммуноферментного анализа [1], с использованием иммобилизированных антигенных форм энзима.

Больные ССД. В исследование были включены 83 больных, в том числе 81 (97,6%) – женщина и 2 (2,4%) мужчины. Средний возраст больных – 50,3 ± 11,9, продолжительность заболевания 8,3 ± 7,1 лет. У 56 (67,5%) больных определялась лимитированная форма болезни, у 27 (32,5%) – диффузная, а в 11 случаях отмечена перекрестная форма (overlap-синдром). У 49 (59%) больных диагностировано подострое течение процесса, у 28 (33,7%) – хроническое, а у 6 (7,2%) пациентов – острое. Согласно индексам активности болезни, разработанным Европейской группой по изучению ССД, I степень активности диагностирована у 23 (27,7%) человек, II – у 46 (55,4%), III – у 14 (16,9%). У всех больных определялся модифицированный кожный счет. Среднее значение кожного счета составило 12,37 ± 7,18.

Больные с синдромом Рейно. Под наблюдением находилось 30 больных с первичным синдромом Рейно: 18 (60%) – женщины, 12 (40%) – мужчины. Средний возраст больных – 31,6 ± 13,4, продолжительность болезни – 2,9 ± 1,8 лет. У всех больных отмечался 2-фазный характер изменения цвета (цианоз-гиперемия), не отмечалось выраженных болевых ощущений и не было трофических нарушений.

Больные с вибрационной болезнью. Под наблюдением находилось 25 больных с локальной вибрационной болезнью, из них мужчины – 100%. Средний возраст пациентов – 42 ± 3,1, продолжительность болезни – 3,5 ± 1,2 лет, длительность работы, связанной с вибрацией, составила в среднем 6,3 ± 3,1 лет. У 70% больных отмечалась выраженная форма синдрома Рейно (II, III, IV степени).

Антитела к СОД, ГР определяли в сыворотке крови больных по разработанному нами варианту непрямого иммуноферментного анализа [1], с использованием иммобилизированных антигенных форм энзимов и иммунопероксидазного конъюгата производства НИИ ЭМИ им. Гамалеи.

Иммобилизацию проводили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала в структуру полиакриламидного геля. В качестве антигена при определении антител к СОД использовали препарат супероксиддисмутазы из эритроцитов человека (Superoxide Dismutase from human erythrocytes, Cat. № S 9636), лиофилизированный порошок с активностью 3000 ед./мг, концентрация белка в нем составила 98 мг/мл (биуретовый метод). В ELISA-тесте использовался фермент в разведении 10 мкг/мл. При определении антител к ГР – препарат глутатионредуктазы (Glutathione Reductase from Baker□s yeast, Cat. № G 3664), представляющий собой суспензию в 3,6 М растворе сульфата аммония (pH = 7,0) с активностью 240 ед./мг белка (биуретовый метод). В ELISA-тесте использовался фермент в разведении 20 мкг/мл. Активность СОД определяли по методу С. Чевари и соавт. (1993), ГР по методу Hosoda и Nakamura, описанному М.А. Шифриным (1977). Изучение влияния антител к СОД на ее активность проводили в опытах *in vitro* с растворимой и иммобилизированной формами фермента. Источником специфических иммуноглобулинов служили сыворотки больных ССД с заранее высоким титром антител (экстинкция 0,2–0,6 е.о.п.). Всем пациентам проводилось тщательное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных пакетов «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Здоровые лица. При исследовании сывороток здоровых лиц уровень антител к СОД составил (0,057, 0,065), к ГР – (0,05, 0,057). Общая активность СОД в группе здоровых лиц составила 37,1 ± 3,3, ГР – 117,2 ± 2,8. Существенных различий уровня антител к энзимам в зависимости от пола, возраста не выявлено.

Больные с первичным синдромом Рейно. Повышенные значения антител выявлены: к СОД – у 5 (16,7%) человек, к ГР – у 2 (6,7%). Полученные значения имеют статистически значимые отличия от группы здоровых: U-test = 35,0, p = 0,0000; 24, p = 0,0000 – соответственно (табл. 1).

Значения активности изучаемых ферментов были следующие: СОД – 32,9 ± 6,2; ГР – 107,9 ± 11,4. Статистически значимых связей между изучаемыми показателями и возрастом, длительностью болезни не обнаружено. Активность фермента имела большую тенденцию к снижению по сравнению со здоровыми лицами, что, вероятно, связано с большим напряжением антиоксидантной системы при наличии синдрома Рейно, приводящего к гипоксии тканей. Выраженность уменьшения активности энзимов достоверно меньше, чем в группе больных ССД ($p < 0,005$).

Больные вибрационной болезнью. При исследовании сывороток больных антитела к изучаемым энзимам обнаружены у 2 пациентов (8%) к СОД и у 1 больного к ГР, что, вероятно, связано с выраженной прогрессией их заболевания (III стадия). Активность ферментов в группе больных достоверно ниже по сравнению с здоровыми ($p < 0,005$) и имела тенденцию к большему снижению по сравнению с больными с первичным синдромом Рейно ($p > 0,02$) (акт СОД – 28,2 ± 1,1, ГР – 103 ± 2,5).

Таблица 1

Показатели активности СОД и содержание антител к ферментам в сыворотке крови здоровых лиц, больных ССД, вибрационной болезнью, с первичным СР

Контингент	N	Статист. показатели	АТ к СОД	АТ к ГР
Здоровые	30	M m ДИ	0,061 0,002 0,057…0,065	0,054 0,001 0,05…0,057
Больные ССД (группа в целом)	83	M m ДИ	0,18*°′ 0,001 0,16…0,2	0,14*°′ 0,006 0,13…0,15
Больные с первичным СР	30	M m ДИ	0,1* 0,001 0,08…0,13	0,07* 0,003 0,067…0,08
Больные с вибрационной болезнью	25	M m ДИ	0,074 0,002 0,062…..0,083	0,06 0,002 0,058…..0,062

Примечания: M – среднее значение, m – ошибка репрезентативности, ДИ – доверительный интервал; *достоверные отличия с донорами; ° достоверные отличия с больными ПСР; ′ – достоверные отличия с больными вибрационной болезнью.

Больные ССД. Повышенные значения антител к изучаемым ферментам выявлены: к СОД у 57 (68,7%) пациентов, к ГР – у 55 (66,3%). Показатели активностей изучаемых ферментов составили: СОД – 23,9 ± 5,9; ГР – 77,6 ± 16,1, причем отмечалась тенденция к более выраженному снижению активности по мере нарастания активности процесса. В ходе работы нами выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем всех изучаемых антител и активностью патологического процесса: Ат к СОД – Spearman R = 0,57, p = 0,0000, Ат к ГР – Spearman R = 0,6, p = 0,0000. Данные, полученные для всей группы больных ССД, имеют статистически значимые отличия от уровня у здоровых лиц, больных ПСР и вибрационной болезнью (табл. 1).

При анализе полученных данных в группе больных с I степенью активности повышенные уровни антител к СОД обнаружены у 6 (26,1%) пациентов, к ГР – у 5 (21,7%), при сравнении с больными ПСР – только уровень активности ГР статистически значимо отличался от группы больных – M-W-U test = 111, p = 0,04. Активность II: выявлены повышенные уровни антител к СОД у 37 человек (80,4%), ГР – у 37 (80,4%). III степень активности: повышенные уровни антител выявлены: к СОД у всех больных (100%), к ГР – у 13 человек (92,9%). Все полученные данные имеют статистически значимые отличия от уровня у здоровых лиц, больных ПСР и вибрационной болезнью.

Кроме того, нами выявлено, что все больные ССД с высоким содержанием антител к изучаемым ферментам имели высокую степень синдрома Рейно (II–IV). Известно, что СР приводит к ишемии и, следовательно, гипоксии тканей [3]. В результате этих процессов происходит усиление пероксидации мембранных структур, апоптоза клеток, что при снижении антиоксидантной защиты, в том числе, вероятно, вследствие образования антител к ферментам, наблюдающейся при системных заболеваниях соединительной ткани, способствует развитию различной висцеральной патологии [3, 4]. Всем больным проводилась капилляроскопия сосудов ногтевого ложа. Количество капилляров в группе больных ПСР составило 10,35 ± 2,83, что имеет статистически значимые отличия от здоровых лиц (M-W U-test = 140, p = 0,005), количество аваскулярных зон, наличие кустовидных деформаций сосудов, появление экстравазатов – не имеют статистически значимых отличий от здоровых. Среднее количество расширенных капилляров составило 1,24 ± 1,6, данный показатель статистически значимо отличается от здоровых лиц – M-W U-test = 154,5, p = 0,01. Статистически значимых корреляционных связей полученных результатов с возрастом, длительностью заболевания не было отмечено. Таким образом, при капилляроскопии сосудов ногтевого ложа при ПСР преобладали явления умеренного вазоспазма без деформации сосудов и аваскулярных зон.

В группе больных вибрационной болезнью количество капилляров составило 8,3 ± 2,8, количество аваскулярных зон – 1,2 ± 0,7, что имеет статистически значимые отличия от здоровых лиц и больных ПСР (p = 0,003, p = 0,005 соответственно). Статистически значимых корреляционных

связей полученных результатов с возрастом не отмечено, но они определяются в зависимости от продолжительности болезни.

Количество капилляров в группе больных ССД составило в среднем 6,5 ± 1,8, аваскулярных зон – 1,94 ± 0,9, кустовидных капилляров – 1,7 ± 1,5, экстравазаты – 0,06 ± 0,24, расширенные капилляры – 2,4 ± 1,8. Все показатели больных ССД статистически значимо отличались от показателей здоровых и больных ПСР и вибрационной болезнью.

Из общепринятых иммунологических показателей обращает на себя внимание определение АНФ, Scl-70 и антицентромерных антител (АЦА). В группе больных с ПСР и вибрационной болезнью выявлено определение положительного АНФ у 5 (16,7%) и 2 (8%) человек соответственно, Scl-70 и АЦА – не определялись. У больных ССД АНФ обнаружен у 70 (84,3%) пациентов, Scl-70 у 34 (40,1%), а АЦА у 43 (51,8%) человек. Таким образом, при ПСР и вибрационной болезни отмечаются менее выраженные иммунологические изменения.

В опытах *in vitro*, проведенных для определения патогенетической роли антител к изучаемому ферменту, нами были выявлены следующие закономерности, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика активности иммобилизированной и растворимой форм фермента после взаимодействия с антителами

Фермент	Форма фермента (исходная активность)	Активность фермента после взаимодействия		
		с антителами (n = 30)	с сывороткой доноров	контроль (физ. раствор)
СОД (ед./мг)	Иммобилизированная (34,3 ед./мг)	10,2 ± 0,06*	33,4 ± 0,14	37,3 ± 0,05
	Растворимая (32,2 ед./мг)	19,3 ± 0,07*	32,3 ± 0,1	37,5 ± 0,07

Примечание. * – достоверные отличия с контролем и донорами.

При проведении исследования активности иммобилизированной формы фермента после взаимодействия с антителами *in vitro,* нами выявлено снижение активности энзима на 60–70% по сравнению с исходной, кроме того, получены статистически достоверные различия с контролем (физиологический раствор) и донорами ($p < 0,05$) (табл. 2). Эти изменения связаны, вероятно, с блокированием активного центра фермента, являющегося одновременно и антигенной детерминантой. При исследовании взаимодействия растворимой формы энзима нами обнаружено снижение активности фермента на 30–40%, вероятно, это можно объяснить конформационными изменениями структуры молекулы, приводящими к неполному совпадению активного центра фермента и его антигенной детерминанты. Таким образом, можно предположить, что выявляемые нами антитела к ферменту антиоксидантной системы являются одной из вероятных причин снижения их энзиматической активности у больных с системным склерозом.

Итак, в крови больных с системной склеродермией выявляются антитела к СОД, ГР, продукция которых увеличивается с возрастанием активности процесса, наличием более тяжелых форм течения заболевания и сопровождается снижением активности фермента. Следовательно, одной из причин угнетения антиоксидантной активности, вероятно, могут явиться аутоантитела к энзиму. В крови больных с первичным синдромом Рейно выявлены достоверно менее выраженные изменения антиоксидантной системы и несущественная продукция антител к энзимам. Обнаружение антител к ферментам в крови больных с первичным СР может, вероятно, служить прогностически неблагоприятным фактором возможного начала системного заболевания соединительной ткани, поэтому эти больные требуют тщательного наблюдения в динамике. Кроме того, особого внимания заслуживают пациенты с выраженными капилляроскопическими изменениями.

В группе больных с СР на фоне вибрационной болезни отмечается выраженное угнетение активности ферментов и незначительная продукция антител к СОД, ГР по сравнению с больными ССД. Это, вероятно, связано с другими механизмами развития синдрома Рейно, меньшим участием аутоантителогенеза. Угнетение активности ферментов обусловлено, видимо, высоким напряжением антиоксидантной системы на фоне выраженной гипоксии и продукции АФК. Таким образом,

синдром Рейно, имеющий схожую клиническую картину, может определяться разными патогенетическими механизмами развития.

Список литературы

1. Гонтарь И.П. Эмульсионная полимеризация как метод, модифицирующий ферменты с сохранением биологических свойств их наноструктур / Гонтарь И.П., Сычева Г.Ф., Александров А.В., Шилова Л.Н., Симакова Е., Емельянов Н.Н., Матасова Н.Н., Маслакова Л.А., Зборовский А.Б. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150 – № 12. – С. 715–719.

2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и склеродермическая группа болезней // РМЖ. – 2000. – Т.8. – № 9. – С. 383–388.

3. Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. – М.: Медицина, 2005. – 127 с.

4. Мазуров В.И. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей / под ред. проф. В.И. Мазурова. – СПб.: СпецЛит, 2009. – 192 с.

5. Шилова Л.Н. Клинико-патогенетическое значение наличия антител к ферментам антиоксидантной системы при синдроме Рейно / Шилова Л.Н., Гонтарь И.П., Зборовская И.А., Новикова О.В., Емельянов Н.Н. // Клиническая медицина. – 2010. – № 2. – С. 43–46.

6. Alkassab F. Overlap of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis // J-Rheumatol. – 2007. – Jul; 34(7). – P. 1593–1594.

7. Di-Franco M. Autonomic dysfunction and microvascular damage in systemic sclerosis. // Di-Franco M., Paradiso M., Riccieri V., Basili S., Mammarella A., Valesini G. // Clin-Rheumatol. – 2007. – Aug; 26(8). – P. 1278–1283.

References

1. Gontar I.P. Jemulsionnaja polimerizacija kak metod, modificirujushhij fermenty s sohraneniem biologicheskih svojstv ih nanostruktur. Gontar I.P., Sycheva G.F., Aleksandrov A.V., Shilova L.N., Simakova E., Emeljanov N.N., Matasova N.N., Maslakova L.A., Zborovskij A. Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny. 2010, T. 150, no. 12, pp. 715–719.

2. Guseva N.G. Sistemnaja sklerodermija i sklerodermicheskaja gruppa boleznej. Guseva N.G., RMZh, 2000, T.8, no. 9, pp. 383–388.

3. Zborovskaja I.A. Revmaticheskie bolezni i antioksidantnaja sistema. Zborovskaja I.A. M: Medicina, 2005, 127 p.

4. Mazurov V.I. Diffuznye bolezni soedinitelnoj tkani: rukovodstvo dlja vrachej., pod red. prof. V.I.Mazurova, Spbju: SpecLit, 2009, 192 p.

5. Shilova L.N. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie nalichija antitel k fermentam antioksidantnoj sistemy pri sindrome Rejno. Shilova L.N., Gontar I.P., Zborovskaja I.A., Novikova O.V., Emeljanov N.N. Klinicheskaja medicina. 2010. no. 2. pp. 43–46.

6. Alkassab F. Overlap of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. Alkassab F., J-Rheumatol., 2007, Jul; 34(7), pp. 1593–1594.

7. Di-Franco M. Autonomic dysfunction and microvascular damage in systemic sclerosis. Di-Franco M., Paradiso M., Riccieri V., Basili S., Mammarella A., Valesini G. Clin-Rheumatol., 2007, Aug; 26(8), pp. 1278–1283.

Рецензенты:

Гонтарь И.П., д.м.н., профессор, зав. клинико-иммунологической лабораторией, ФГБНУ НИИ КиЭР, г. Волгоград;

Зборовская И.А., д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ НИИ КиЭР, г. Волгоград.

УДК 616.831-002-099:615.214

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Шульгинова А.А., Конопля А.И., Ласков В.Б., Воронина Е.Ю., Гаврилюк Е.В.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск, e-mail: snaky292@yandex.ru

В настоящее время актуальными являются исследования по изучению состояния оксидантных нарушений и состояния антиоксидантных систем при дисциркуляторной энцефалопатии и эффективности коррекции нарушений с использованием различных схем фармакотерапии. Целью исследования явилось установление оксидантных нарушений, показателей антиоксидантной защиты и выявление эффективности использования различных схем фармакотерапии, включающей несколько комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. У больных с данной патологией, проходивших стационарное лечение в ОБУЗ «Курская областная клиническая больница», установлены выраженные изменения метаболического статуса на системном уровне. Использование комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией оказывает нормализующее и корригирующее действие на оксидантный статус в плазме крови, при этом максимальной эффективностью обладает сочетание актовегина и церетона.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, гипертоническая болезнь, перекисное окисление липидов, фармакотерапия

CORRECTION OF METABOLIC DISTURBANCES AT PATIENTS WITH DISCIRCULATION ENCEPHALOPATHY

Shulginova A.A., Konoplya A.I., Laskov V.B., Voronina E.Y., Gavrilyuk E.V.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: ganneta@list.ru

Now researches on condition studying of oxygen disturbances and a condition of antioxidatic systems are actual at discirculation encephalopathy and efficiency of correction of disturbances about use of various schemes of pharmacotherapy. A research objective was the establishment of oxygen disturbances, indicators of antioxidatic protection and revealing of efficiency of use of various schemes of the pharmacotherapy including of some combinations of nootropical preparations and antioxidatic action at patients with discirculation encephalopathy. At patients with the given pathology, passing hospitalisation in Kursk regional hospital, the expressed changes of the metabolic status at system level are established. Use of combinations of preparations nootropical and antioxidatic action at patients with discirculation encephalopathy has normalizing and corrective an effect on oxygen status in a blood plasma, thus maximum efficiency possesses a combination of actovegin and cereton.

Keywords: discirculation encephalopathy, idiopathic hypertensia, lipids peroxidation, pharmacotherapy

Одним из наиболее частых и тяжелых церебральных осложнений гипертонической болезни является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) [2, 7], главными этиопатогенетическими механизмами развития которой являются повышенное артериальное давление, церебральный атеросклероз, церебральный ангиоспазм и нарушения микроциркуляции, приводящие в итоге к нарушению обменных биоэнергетических процессов в головном мозге [1, 10].

В настоящее время показано, что усиление генерации активных форм кислорода предшествует и способствует прогрессированию таких заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др. [6, 11]. Определение уровня продуктов окисления оказалось более информативным при установлении взаимосвязи интенсивности оксидативных процессов с клиническими проявлениями различных заболеваний [4, 8, 9, 12]. При этом вопрос о целесообразности назначения больным гипертензивной энцефалопатией без церебральной симптоматики дополнительных фармакологических препаратов, влияющих на реологические качества крови, улучшающих эндотелий-зависимые реакции сосудистой стенки и метаболическое обеспечение ткани головного мозга, а также уменьшающих содержание свободных радикалов, до конца не изучен [3, 12].

В этой связи актуальными являются исследования по изучению состояния оксидантных нарушений и состояния антиоксидантных систем при ДЭП и эффективности коррекции нарушений с использованием различных схем фармакотерапии.

Цель исследования – изучение оксидантных нарушений, показателей антиоксидантной защиты и выявление эффективности использования различных схем фармакотерапии, включающей несколько комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Материал и методы исследования

Под постоянным наблюдением в неврологическом отделении ОБУЗ «Курская областная клиническая больница» находилось 48 пациентов в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст 50 ± 5 лет), с анамнезом заболевания 5 лет и более, с верифицированным, согласно рекомендациям ВОЗ/МОГ (1999), диагнозом ДЭП II стадии, развившейся на фоне гипертонической болезни (ГБ) II стадии, основанном на данных комплекса клинико-инструментальных методов обследования. Ведущим критерием включения в исследование больных ДЭП было наличие у них органической симптоматики в неврологическом статусе, стойкой ночной гипертензии и «non-dipper» типа суточной кривой по результатам двойного суточного мониторирования артериального давления для исключения влияния случайных факторов на профиль артериального давления. Все больные находились на безнитратной диете.

Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов обследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия.

Группу контроля составили 12 здоровых доноров, средний возраст которых составил 52,2 ± 4,9 лет. Результаты клинических, нейропсихологических и лабораторных иммунных тестов сопоставлялись в динамике лечения и с аналогичными данными контрольной группы.

Базовая терапия включала ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) эналаприл и вазоактивный препарат винпоцетин (кавинтон по 2,0 на 200,0 мл физиологического раствора натрия хлорида внутривенно капельно).

Дополнительная терапия включала в себя препараты, входящие в стандарты лечения больных ДЭП. При этом пациенты 1-й группы получали один раз в сутки церебролизин по 10,0 мл (внутривенно капельно) и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол) по 5,0 мл (внутривенно струйно) в течение 5 дней. Пациенты 2-й группы один раз в сутки получали эмоксипин по 4,0 мл внутримышечно в течение 10 дней и пирацатам 5,0 мл внутривенно струйно в течение 5 дней. В 3-й группе также однократно в сутки назначались актовегин по 5,0 мл внутривенно струйно и холина альфосцерат (церетон) по 1000 мг внутривенно капельно в течение 5 дней.

Комплекс обследования включал помимо общеклинических методов исследований исследование нейропсихической деятельности, конгитивных и вегетативных функций. Для оценки нейропсихической деятельности использовали клиническую шкалу «SCAG». Для исследования уровня внимания использовали тест Шульте. Состояние центральной гемодинамики оценивали с помощью ультразвуковой допплерографии, проводили анализ линейной систолической скорости кровотока в экстра- и интракраниальных отделах каротидного бассейна. Для выявления структурных изменений головного мозга, подтверждения сосудистого поражения и определения степени его выраженности применялась магнитно-резонансная томография. Контроль биоэлектрической активности головного мозга осуществляли при помощи электроэнцефалографии. Все больные были консультированы офтальмологом и кардиологом.

На основе данных ретроспективного анализа историй болезни пациентов с аналогичным диагнозом, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении ОБУЗ «Курская областная клиническая больница» в течение 2008–2013 гг., была использована методика последовательной диагностической процедуры, в основе которой лежит метод секвенциального анализа, предложенного А. Вальдом.

Метод основан на вычислении диагностических коэффициентов для каждого симптома для отдельного больного, причем независимо от того, какой это симптом и патология. Расчеты базируются на теории вероятности и были выполнены по следующей формуле (1):

$$\text{ДК}(x_1) = 10\lg\frac{P(x_1/A)}{P(x_1/B)}, \quad (1)$$

где ДК(x_1) – диагностический коэффициент; $P(x_1/\text{A})$ – вероятность признака в подгруппе А; $\text{P}(x_1/\text{B})$ – вероятность признака в подгруппе В. В данном случае подгруппа *A* – это пациенты с легким течением верхнечелюстного синусита, а *B* – с тяжелым.

Для определения ширины диапазона значений диагностических коэффициентов производили расчет пороговых значений диагностических коэффициентов по следующим формулам (2), (3):

$$\text{Порог } A = 10\lg\frac{1-\alpha}{\beta}; \quad (2)$$

$$\text{Порог } B = 10\lg\frac{\alpha}{1-\beta}, \quad (3)$$

где порог *A* представляет собой положительную величину, при ее достижении принимают гипотезу А (легкое течение ВЗВП). Порог *B* является отрицательной величиной, при достижении которой принимают гипотезу *B* (тяжелое течение). α – допустимый процент ошибок первого рода, когда гипотеза *A* принимается за гипотезу В. β-допустимый процент ошибок первого рода, когда гипотеза *B* принимается за гипотезу *A*.

Информативность каждого симптома рассчитывалась по нижеприведенной формуле (4):

$$I(x_1) = K\cdot(P(x_1/A) + P(x_1/B)), \quad (4)$$

где $K = \frac{1}{2}\text{ДК}(x_1)\cdot\left(1-\left(\frac{2}{1+10^{0,1\text{ДК}}}\right)\right)$.

В связи с этим мы предлагаем для использования оценочную систему, которая была бы проста в исполнении, легко воспроизводима в кратчайшие промежутки времени, а самое главное, не требовала бы использования сложной аппаратуры.

При помощи метода последовательной диагностической процедуры, основанной на методике секвенциального анализа, предложенного А. Вальдом, нами были отобраны клинические признаки для построения прогностической таблицы. Затем для каждого критерия были вычислены вероятности встречаемости, после чего рассчитали сглаженные частности каждого из признаков, в исследуемой выборочной совокупности [11]. Полученные значения позволили вычислить для каждого признака диагностические коэффициенты и рассчитать информативность каждого из признаков. Закономерно произошел еще один отсев неинформативных признаков. Кроме этого, для каждого информативного признака подбирались градации того или иного показателя на три группы с таким расчетом, чтобы уравнять диагностическую ценность каждого из показателей. Конечный вид прогностической таблицы, предназначенной для оценки тяжести состояния больных ДЭП, представлен в табл. 1.

Таблица 1

Карта оценки клинической картины у больных с ДЭП

Жалобы больных	Оценка в баллах		
	3 балла	2 балла	1 балл
Головная боль	интенсивная, постоянная	интенсивная, периодическая	не интенсивная, периодическая
Головокружение	постоянное	периодическое	редко возникающее
Шаткость при ходьбе	постоянная	периодическая	редко возникающая
Вестибулоатаксический синдром	выраженный	умеренно выраженный	не выраженный
Рефлексы	повышение рефлексов, анизорефлексия, патологические знаки, рефлексы орального автоматизма	анизорефлексия, рефлексы орального автоматизма	анизорефлексия
Мышечный тонус	выраженное повышение мышечного тонуса	умеренное повышение мышечного тонуса	не изменен
Мышечная сила	снижена до 3–4 баллов	снижена до 1–2 баллов	сохранена
Проба Ромберга	выраженная атаксия	умеренно выраженная атаксия	легкая атаксия
Динамические пробы	нечетко, с выраженной интенцией	нечетко, с легкой интенцией	нечетко
Нистагм	выраженный	определяется	отсутствует

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях.

Анализ динамики клинико-инструментальных и лабораторных данных проводили до начала и через 2 недели после комплексного лечения перед выпиской.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$ [5].

Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения в плазме крови больных ДЭП установлено значительное повышение концентрации промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (МДА в 2 раза, а АГП в 3,1 раза), значительное изменение показателей антиоксидантной защиты (снижение активности каталазы в 7,9 раза, ОАА сыворотки крови в 1,2 раза, уровня ЦП в 1,45 раза при неизменном значении активности СОД и увеличении содержания неоптерина в 1,8 раза). Кроме этого, у пациентов с ДЭП выявлено повышение концентрации $СМ_{NO}$ в 1,8 раза и СРБ в 1,53 раза (табл. 2).

Таблица 2

Оксидантные и антиоксидантные показатели в плазме крови у пациентов с ДЭП II стадии (M ± m)

Показатели	1	2	3	4	5
	Здоровые	Пациенты с ЭАГ			
		До лечения	Церебролизин + Мексидол	Эмоксипин + Пирацетам	Актовегин + Церетон
МДА, мкмоль/л	2,76 ± 0,3	5,49 ± 0,1^{*1}	2,92 ± 0,19^{*2}	2,82 ± 0,14^{*2}	2,77 ± 0,12^{*2}
АГП, усл. ед.	0,21 ± 0,04	0,65 ± 0,03^{*1}	0,44 ± 0,02^{*1,2}	0,35 ± 0,02^{*1-3}	0,22 ± 0,04^{*2-4}
ОАА, %	37,95 ± 0,8	32,85 ± 0,33^{*1}	38,12 ± 0,62^{*2}	38,2 ± 0,66^{*2}	37,89 ± 0,37^{*2}
СОД, усл. ед.	16,97 ± 0,3	17,24 ± 0,17	17,82 ± 0,27	18,77 ± 0,7	20,75 ± 0,3^{*1-4}
Каталаза, мккат/л	21,7 ± 0,27	2,75 ± 0,95^{*1}	19,5 ± 1,2^{*2}	35,8 ± 0,63^{*1-3}	39,39 ± 0,69^{*1-4}
Церулоплазмин, мг/дл	0,43 ± 0,02	0,29 ± 0,02^{*1}	0,33 ± 0,02^{*1}	0,36 ± 0,03^{*1,2}	0,44 ± 0,02^{*2-4}
Неоптерин, пг/мл	5,61 ± 0,37	10,07 ± 1,12^{*1}	8,14 ± 0,74^{*1,2}	7,7 ± 0,68^{*1,2}	6,1 ± 0,42^{*2-4}
СРБ, мг/дл	3,7 ± 0,27	5,65 ± 0,16^{*1}	4,98 ± 0,15^{*1,2}	3,36 ± 0,37^{*2,3}	3,65 ± 0,32^{*2,3}
$СМ_{NO}$, мкмоль/л	1,68 ± 0,14	2,96 ± 0,13^{*1}	2,58 ± 0,11^{*1}	2,03 ± 0,09^{*1-3}	2,15 ± 0,05^{*1-3}

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Применение в лечении исследованных пациентов церебролизина и мексидола нормализовало ОАА сыворотки крови, содержание МДА и активность каталазы, снизило, но не до уровня нормы, концентрацию АГП, неоптерина и СРБ (табл. 2).

Использование эмоксипина и пирацетама нормализовало уровень МДА, СРБ и ОАА, снизило, но не до уровня нормы, концентрацию АГП, неоптерина и стабильных метаболитов оксида азота, повысило, по сравнению с началом лечения, активность каталазы, увеличило, но не до уровня доноров, содержание ЦП (табл. 2).

Назначение в составе комплексной фармакотерапии актовегина и церетона нормализовало уровень МДА, АГП, ЦП, СРБ, неоптерина и ОАА, снизило, но не до уровня нормы, концентрацию $СМ_{NO}$, повысило, по сравнению с началом лечения, активность каталазы (табл. 2).

При сравнительной эффективности коррекции метаболических показателей в плазме пациентов с ДЭП тремя парными сочетаниями ноотропных и антиоксидантных препаратов следует отметить, что каждая пара использованных препаратов в различной степени положительно изменяла их спектр в сторону результатов, полученных при исследовании плазмы здоровых доноров. При этом наименее показательными в этом отношении стали церебролизин и мексидол, т.к. три исследованных показателя из девяти стали равны уровню здоровых доноров (МДА, ОАА, каталаза), а три были скорригированы в сторону нормы (АГП, СРБ, неоптерин) (табл. 2).

Наибольшей эффективностью обладают актовегин и церетон, т.к. показатели перекисного окисления липидов нормализовались (МДА и АГП), все параметры антиоксидантной защиты или стали равны (ОАА, ЦП, неоптерин) или стали даже выше уровня контроля (активность каталазы и СОД), нормализовалась концентрация СРБ, статистически значимо корригировалось содержание $СМ_{NO,}$ Применение эмоксипина и пирацетама дало промежуточные результаты (табл. 2).

Сравнивая результаты изменений показателей метаболического статуса под влиянием различных схем фармакотерапии с клиническими данными, установлено их совпадение. Так, использование церебролизина и мексидола позволило снизить количество баллов с $26,2 \pm 2,1$ до $23,3 \pm 1,5$ ($p < 0,05$), а применение эмоксипина и пирацетама позволило снизить количество баллов до $19,09 \pm 1,66$ ($p < 0,05$). Максимальной клинической эффективностью обладает схема лечения, включающая актовегин и церетон, т.к. снижает количество баллов до $14,8 \pm 1,89$ баллов ($p < 0,01$).

Заключение

Учитывая полученные результаты, для практического здравоохранения можно рекомендовать использование актовегина и церетона, использование которых оказывает не только выраженный положительный клинический эффект, но и корригирующее и нормализующее влияние на состояние и равновесие оксидантно-антиоксидантной системы.

Список литературы

1. Алимова А.А. Состояние органов-мишеней у больных, перенесших острую гипертоническую энцефалопатию // Врач-аспирант. – 2009. – № 1. – С. 29–33.

2. Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / А.Н. Бойко, Е.И. Гусева, И.А. Завалишина. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.

3. Влияние стандартной патогенетической терапии на сывороточный уровень молекул sCD38, sCD25, sCD95 у больных бронхиальной астмой смешанного генеза / Н.А. Любавина, Г.Н. Варавирина, Е.В. Макарова и др. // Иммунология. – 2011. – № 5. – С. 267–269.

4. Гаврилюк, Е.В. Иммунные и оксидантные нарушения у больных острым инфарктом миокарда и их коррекция мексикором / Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, В.П. Михин // Человек и его здоровье. – 2008. – № 4. – С. 54–60.

5. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.

6. Дамулин, И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: метод. рекоменд / И.В. Дамулин, В.В. Захаров. – М., 2000. – 31 с.

7. Дифференциально-диагностические критерии когнитивных нарушений при токсической энцефалопатии профессионального генеза, дисциркуляторной и алкогольной энцефалопатии / О.Л. Лахман, Е.В. Катаманова, О.И. Шевченко и др. – Иркутск; Ангарск, 2013. – С. 12–24.

8. Иммунометаболические нарушения при гипертонической болезни различной степени тяжести / К.А. Пёхова, В.П. Михин, Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX. – № 1. – С. 172–173.

9. Использование иммуномодуляторов в комплексном лечении воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух / С.В. Будяков, В.П. Гаврилюк, А.И. Конопля и др. // Иммунология. – 2009. – № 4. – С. 213–216.

10. Кадыков А.С. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного и мозга и возможности их коррекции / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова, Е.М. Кашина // Нервные болезни. – 2012. – № 1. – С. 24-28.

11. Овчаренко Д.В. Ангиографическое исследование анатомической вариабельности артерий голени и стопы // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – № 1. – С. 57–60.

12. Эффективность стандартной фармакотерапии в условиях гипертонической болезни различной степени тяжести / К.А. Пёхова, Н.А. Быстрова, Ю.И. Суслова, Е.В. Гаврилюк // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 241–241.

13. Шкала оценки тяжести состояния у больных воспалительными заболеваниями верхнечелюстных пазух / С.В. Будяков, А.И. Конопля, В.П. Гаврилюк, Н.А. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 589–594.

References

1. Alimova, A.A. Sostojanie organov-mishenej u bolnyh, perenesshih ostruju gipertonicheskuju jencefalopatiju // Vrach-aspirant. 2009. no. 1. pp. 29–33.

2. Bojko, A.N. Rassejannyj skleroz i drugie demielinizirujushhie zabolevanija / A.N. Bojko, E.I. Guseva, I.A. Zavalishina. M.: Miklosh, 2004. 540 s.

3. Vlijanie standartnoj patogeneticheskoj terapii na syvorotochnyj uroven molekul sCD38, sCD25, sCD95 u bolnyh bronhialnoj astmoj smeshannogo geneza / N.A. Ljubavina, G.N. Varavirina, E.V. Makarova i dr. // Immunologija. 2011. no. 5. pp. 267–269.

4. Gavriljuk, E.V. Immunnye i oksidantnye narushenija u bolnyh ostrym infarktom miokarda i ih korrekcija meksikorom / E.V. Gavriljuk, A.I. Konoplja, V.P. Mihin // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorove». 2008. no. 4. pp. 54–60.

5. Gubler, E.V. Primenenie neparametricheskih kriteriev statistiki v mediko-biologicheskih issledovanijah / E.V. Gubler, A.A. Genkin. L.: Medicina, 1973. 141 p.

6. Damulin, I.V. Discirkuljatornaja jencefalopatija: metod. rekomend / I.V. Damulin, V.V. Zaharov. M., 2000. 31 p.

7. Differencialno-diagnosticheskie kriterii kognitivnyh narushenij pri toksicheskoj jencefalopatii professionalnogo geneza, discirkuljatornoj i alkogolnoj jencefalopatii / O.L. Lahman, E.V. Katamanova, O.I. Shevchenko i dr. Irkutsk; Angarsk, 2013. pp. 12–24.

8. Immunometabolicheskie narushenija pri gipertonicheskoj bolezni razlichnoj stepeni tjazhesti / K.A. Pjohova, V.P. Mihin, E.V. Gavriljuk, A.I. Konoplja // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2012. T. XIX. no. 1. pp. 172–173.

9. Ispolzovanie immunomoduljatorov v kompleksnom lechenii vospalitelnyh zabolevanij verhnecheljustnyh pazuh / S.V. Budjakov, V.P. Gavriljuk, A.I. Konoplja i dr. // Immunologija. 2009. no. 4. pp. 213–216.

10. Kadykov, A.S. Astenicheskie sostojanija v klinike sosudistyh zabolevanij golovnogo i mozga i vozmozhnosti ih korrekcii / A.S. Kadykov, N.V. Shahparonova, E.M. Kashina // Nervnye bolezni. 2012. no. 1. pp. 24–28.

11. Ovcharenko, D.V. Angiograficheskoe issledovanie anatomicheskoj variabelnosti arterij goleni i stopy / D.V. Ovcharenko // Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2012. no. 1. pp. 57–60.

12. Jeffektivnost standartnoj farmakoterapii v uslovijah gipertonicheskoj bolezni razlichnoj stepeni tjazhesti / K.A. Pjohova, N.A. Bystrova, Ju.I. Suslova, E.V. Gavriljuk // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2012. no. 6. pp. 241–241.

13. Shkala ocenki tjazhesti sostojanija u bolnyh vospalitelnymi zabolevanijami verhnecheljustnyh pazuh / S.V. Budjakov, A.I. Konoplja, V.P. Gavriljuk, N.A. Konoplja // Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2010. T. 9, no. 3. pp. 589–594.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин, ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел;

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

УДК 616.12-008.331.1

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ МАСКИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

Лямина Н.П., Наливаева А.В., Котельникова Е.В.

Научно-исследовательский институт кардиологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: lyana_n@mail.ru

Глубокое и всестороннее понимание патофизиологических аспектов и звеньев патогенетического каскада, инициирующих развитие различных форм артериальной гипертензии у женщин зрелого возраста, определяется высокой распространенностью артериальной гипертензии и особенностями ее клинических проявлений. Проблемы маскированной артериальной гипертензии у данной гендерной возрастной категории пациентов обусловлены множественной недооценкой скрытых факторов риска при отсутствии специфической симптоматики, а также имеющихся гендерно-возрастных особенностей. Поэтому недооценка собственных факторов риска, возможная генетическая предрасположенность к развитию артериальной гипертонии на фоне наследственной симпатикотонии, определенных «привычек» образа жизни женщин зрелого возраста, особенностей симпатоадреналовой регуляции на фоне гормонального дисбаланса, а также высокой распространенности скрытых форм артериальной гипертензии в данной популяции – приводит к раннему бессимптомному субклиническому поражению органов-мишеней и, соответственно, к высокому риску сердечно-сосудистых осложнений. Для определения ранних превентивных мероприятий у пациентов с артериальной гипертонией обоснованным является изучение особенностей вегетативной регуляции и «привычек» жизненного поведения, приводящих к определенным патогенетическим особенностям развития и течения маскированной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, симпатикотония, маскированная артериальная гипертензия

PATHOGENETIC ASPECTS AND VEGETATIVE CONTROL FEATURES IN MASKED ARTERIAL HYPERTENSION IN MIDDLE AGED WOMEN POPULATION

Lyamina N.P., Nalivaeva A.V., Kotelnikova E.V.

Research Scientific Institute of Cardiology FSEI HPO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, e-mail: lyana_n@mail.ru

Deep and comprehensive understanding of pathophysiological aspects and parts of pathogenetic cascade that initiate development of various arterial hypertension forms in midlife women is determined by high prevalence of hypertension and its clinical features. The problem of masked arterial hypertension (MHT) in this gender age group of patients is due to the underestimation of multiple hidden risk factors in the absence of specific symptoms, as well as existing gender and age features. Therefore early asymptomatic subclinical organ damage and, consequently, high risk of cardiovascular complications are determined by underestimation of proper risk factors, possible genetic predisposition to hypertension development on the background of hereditary sympathicotonia, certain lifestyle «habits» in midlife women, features of sympathoadrenal regulation on the back of hormonal imbalance, as well as high prevalence of latent hypertension in this population. It is reasonable to determine early preventive measures in hypertensive patients to study vegetative regulation features and lifestyle «habits» leading to certain pathogenic features of development and course of masked hypertension.

Keywords: vegetative control, sympathicotonia, masked arterial hypertension

Достаточно высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) и особенности ее клинических проявлений у женщин зрелого возраста определяют глубокое и всестороннее понимание патофизиологических аспектов и звеньев патогенетического каскада, инициирующих развитие различных форм АГ у данной гендерной возрастной группы [10, 11, 13, 15, 18, 22, 23, 28, 38, 41]. Для определения ранних превентивных мероприятий у пациентов с АГ обоснованным является изучение особенностей вегетативной регуляции и «привычек» жизненного поведения, приводящих к определенным патогенетическим особенностям развития и течения маскированной АГ (МАГ).

Патогенетическое обоснование доминирующих позиций вегетативной дисфункции в формировании артериальной гипертензии

Изучением патогенетических особенностей развития и течения АГ ученые занимаются уже не один век. Однако в силу трудностей в понимании взаимоотношений и механизмов патологических процессов при АГ, а также сложности взаимодействующих гемодинамических, нейрогуморальных и метаболических факторов, исследователи придерживались двух основных доминирующих концепций: нейрогенной (Г.Ф. Ланг, 1950 г.; А.Л. Мясников 1965 г.; М.С. Кушаковский, 2002 г.) [8] и почечной (V. Vertes,

H.R. Brenner, J.H. Laragh, 1970–1980-е гг.) [1]. В ходе длительного изучения патогенетических основ и причинно-следственных связей развития и прогрессирования АГ появлялись также новые теории и концепции: концепция нарушенного водно-солевого обмена (А. Гайтон, «соляная теория», 1970-е гг.); «наследственно обусловленная мембранопатология» АГ (Ю.В. Постнов, С.Н. Орлов, 1960-е гг.); генетическая теория АГ (K. Aoki, 1960-х гг.); синтетическая «мозаичная» теория АГ Пейджа о полиэтиологичности развития АГ, согласно которой в основе развития АГ лежат восемь факторов («восьмиугольник Пейджа») – нервный, гуморальный, реактивность, объем, сердечный выброс, эластичность, диаметр просвета сосудов и вязкость крови [1]. Ученые соответствующих областей часто склонялись к разным вариантам и теориям патогенетического развития АГ и в дальнейшем пришли к выводам, что факторы, инициирующие заболевание, и механизмы, обеспечивающие поддержание высокого АД, бывают различными даже у одного пациента.

Ряд авторов определяют большое значение в генезе АГ накоплению медиаторов (прежде всего, катехоламинов) в центральной нервной системе, поддерживающей активность высших регуляторных сосудистых центров и сопровождающейся гиперсимпатикотонией с соответствующей дальнейшей импульсной прессорной активностью к периферическим сосудам [2].

Анализируя экспериментальные научные данные по физиологии, выделяют 3 основных пути передачи импульсов: по симпатическим нервным волокнам, по преганглионарным нервным волокнам к надпочечникам с выделением катехоламинов, и при возбуждении гипофиза и гипоталамуса с выделением вазопрессина [6]. Ряд исследователей основное значение в патогене АГ отводили первому механизму – с передачей нервных импульсов посредством катехоламинов. Установлено, что по мере развития и течения заболевания значимую роль при имеющемся доминирующим нейрогенном механизме приобретает ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм патогенеза с повышенной выработкой альдостерона [7].

Таким образом, по мере совершенствования представлений о механизмах обеспечения гомеостаза сердечно-сосудистой системы и патогенезе развития АГ по результатам экспериментальных исследований были выделены 2 основных механизма развития АГ: нейрогенный по Г.Ф. Лангу (начальный, инициирующий, симпато-адреналовый механизм), оказывающий основное регулирующее действие на систему кровообращения посредством симпатических и парасимпатических влияний, и гуморальный (ренин-ангиотензин-альдостерновый).

Причинно-следственная связь между дистонусом симпатического отдела ВНС и развитием АГ была получена в ходе ряда экспериментальных исследований в виде хирургических и фармакологических влияний на вегетативную нервную систему с последующим изменением регуляции АД [30, 39].

Результаты многочисленных исследований по оценке преобладающего тонуса отделов вегетативной нервной системы у пациентов с АГ свидетельствовали о повышенном симпатотонусе и, соответственно, повышенной экскреции катехоламинов с мочой или концентрации катехоламинов в плазме крови [26]. Достоверное доказательство гиперсимпатикотонического типа вегетативной реактивности у больных АГ было подтверждено также с использованием микронейрографии постганглионарных эфферентных волокон мышечных симпатических нервов [24]. Данные о влиянии повышенного симпатотонуса на развитие АГ были также получены при оценке чувствительности барорефлекса (массаж каротидного синуса, электрическая стимуляция каротидных нервов анестезия каротидных нервов и вагуса, а также окклюзия общей сонной артерии), тилт-тесте, ортостатической пробе, внутривенном введении малых доз вазоактивных препаратов, радионуклидных препаратов, при прямых методах с зондированием миокарда [39].

Таким образом, возвращаясь к классической, доминирующей в механизме развития АГ, теории Г.Ф. Ланга, основными пусковыми патогенетическими факторами в формировании АГ являются в первую очередь функциональные нарушения, а не органические изменения сосудов [7]. Одним из доминирующих пусковых звеньев патогенеза АГ – усиление нейрогенных влияний на сосудистый тонус, что, в свою очередь, определяет последующую активацию симпатической нервной системы, и стимуляцию гуморальных механизмов с дальнейшим запуском каскада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и формированием устойчивого комплекса патологических изменений в сердечно-сосудистой системе [6, 7, 24].

В дальнейшем Е.В. Шляхто и соавт. (2002 г.) по мере развития представлений о роли вегетативной нервной системы в ряде исследований доказали и подтвердили, что увеличение тонуса симпатической нервной системы является пусковым

механизмом повышения артериального давления, и симпатикотония, несомненно участвует в прогрессировании АГ [19].

В ходе исследования прессорных и депрессорных механизмов регуляции, результаты экспериментальных данных свидетельствовали, что артериальные барорефлексы быстро реагируют на гемодинамические изменения механочувствительных афферентов в «ключевых областях» (дуги аорты, каротидного синуса, легких, магистральных сосудов, предсердий и желудочков), вследствие чего информация о раздражении поступает в «центральное ядро» вегетативной нервной системы, осуществляющее эфферентное управление симпатическим и парасимпатическим ее звеном при гемодинамической регуляции.

Таким образом, нормальное функционирование кардиоваскулярной системы, посредством которого поддерживается миокардиально-гемодинамический гомеостаз, зависит в значимой мере от степени адекватности ее вегетативного обеспечения [4, 23]. Неадекватные прессорные реакции, в том числе на физические и эмоциональные нагрузки, наряду с наличием кардиоваскулярных факторов риска, приводят к дисбалансу симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, предрасполагая и определяя патогенез раннего развития АГ [5, 19, 37]. Симпатикотония, являясь основным эфферентным путем регуляции сосудистого тонуса, способствует развитию гемодинамических, метаболических и реологических изменений, приводящих к повышению цифр АД [19].

Согласно мнению экспертов, постоянная чрезмерная стимуляция симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к нарушениям центральных механизмов регуляции кровообращения: изменяется и снижается чувствительность барорецепторов и хеморецепторов, нарушается обратный захват норадреналина из синаптической щели, активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, что, в свою очередь, приводит к развитию АГ как маскированной, так и, в последующем, манифестной ее формы [19, 34]. В частности, A. Trzebski и коллеги (1992 г.) в ряде исследований установили тесную связь между дисфункцией, гиперчувствительностью и аномальностью хеморефлекса и развитием АГ [42].

Имеются убедительные данные, что на фоне гиперсимпатикотонического типа вегетативной реактивности происходит патологическое воздействие на эндотелий посредством снижения синтеза оксида азота, приводящее к повышенной выработке эндотелина-I, а также увеличение резорбции натрия, влияющее на почечный эпителий [20]. Гипертонус симпатической нервной системы, увеличивая секрецию ренина, запускает сложный каскад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом, повышенные концентрации ангиотензина II вызывают увеличение продукции норадреналина, что, в свою очередь, определяет вновь дальнейшее стимулирующее влияние на симпатический отдел вегетативной нервной системы с развитием гиперкинетического типа гемодинамики [20, 24] и возникновению ряда негативных эффектов, которые значительно увеличивают риск развития осложнений АГ: гипертрофии левого желудочка, дислипидемии, инсулинорезистентности, которые, в свою очередь, вновь приводят к симпатиконии [17, 24].

Таким образом, имеющиеся данные с очень большой долей вероятности позволяют считать, что увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы способствует структурному ремоделированию сердечно-сосудистой системы и запуску каскада метаболических нарушений в виде инсулинорезистентности и гиперлипидемии [31].

В настоящее время доказано, что дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием гиперсимпатикотонического типа вегетативной реактивности является одним из инициирующих, ведущих и основополагающих механизмов по запуску сложного каскада развития АГ как маскированной, так и манифестной ее форм, а активность ряда гуморальных факторов, таких как ренин-ангиотензин-альдостероновая система, способствует структурным изменениям органов-мишеней, например, ремоделированию левого желудочка, развитию нефросклероза [9, 21].

Немаловажное значение отводится наследственной отягощенности, в работах трех последних десятилетий установлено, что вегетативные нарушения, связанные, в частности, с активацией ее симпатического звена, могут быть генетически наследованы. Проведенное исследование B.G. Wallin и соавт. (1993 г.) на монозиготных близнецах показывает идентичную картину симпатической импульсации по сравнению с неродственными лицами [43]. Важность генетических факторов в наследовании симпатикотонии также доказал E.A. Lambert с коллегами (2004 г.) при проведении холодового прессорного теста [32].

Учитывая акцентирующую роль симпатикотонии в развитии АГ и ее осложнений, многие авторы занимаются изучением причинной связи гипертонуса симпатической

нервной системы. Экспериментальные данные C. Ferrier и коллег (1993 г.) доказали одну из наиболее вероятных причин повышения симпатического тонуса в нарушении аминергических механизмов в продолговатом мозге, приводящих к повышению периферического тонуса СНС и повышению цифр АД [25]. Ряд авторов в своих исследованиях показали корреляционную связь скорости трансмембранного транспорта ионов и степень функционального состояния клеточных мембран с уровнем симпатической активности, доказав влияние последних на степень выраженности симпатикотонии с дальнейшим формированием АГ и ее суточного профиля [16].

Таким образом, гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности как «приобретенного внешнего» характера, так и наследственно обусловленный генной предрасположенностью определяет важную инициирующую и доминирующую роль в формировании артериальной гипертензии – как ведущее звено.

Особенности вегетативного дисбаланса и доклинической симптоматики МАГ у женщин зрелого возраста

Актуальность проблемы МАГ у женщин зрелого возраста обусловлена множественной недооценкой скрытых собственных факторов риска при отсутствии специфической симптоматики, а также имеющихся гендерно-возрастных особенностей.

Имея возможную генетическую предрасположенность к развитию АГ, женщины среднего возраста в современном мегаполисе в основном проживают в социально комфортных условиях, имеют определенный экономический достаток и стабильность в профессиональном и социальном статусе, что в значимой степени определяет особенности образа жизни и «привычки» данной возрастной группы, приводящие к раннему развитию АГ как маскированной, так и манифестной формы.

Гиперактивность симпатической нервной системы у женщин среднего возраста, помимо возможной наследственной предрасположенности [43], также связана с особенностями образа жизни.

Как известно, одним из патофизиологических факторов, участвующих в развитии МАГ, является повышение активности симпатической нервной системы и частые инциденты эмоционального стресса. Стрессовые ситуации, способствующие чрезмерной стимуляции симпатического отдела вегетативной нервной системы, приводя к расстройству центральных механизмов регуляции кровообращения: снижению чувствительности барорецепторов и хеморецепторов, нарушению обратного захвата норадреналина из синаптической щели, а в последующем активации ренин-ангиотеензин-альдостероновой системы, запускающей развитие АГ как маскированной, так и в последующем манифестной формы [19, 24, 34, 42]. Высокая загруженность производственной деятельности у большинства женщин среднего трудоспособного возраста способствует развитию гиподинамии на рабочем месте, гиперактивности симпатической нервной системы на фоне повышенного стресса и развитию дневной формы МАГ (скрытой гипертензии, обусловленной стрессом, возникающим в ответ на избыточную нагрузку и сопровождающимся чрезмерным повышением артериального давления в этот период, т.е. «masked workplace hypertension», стресс-индуцированная скрытая гипертензия) [29, 33]. О данном факте свидетельствует одно из когортных исследований, включающее 3200 человек по оценке влияния нагрузки на рабочем месте на уровень АД, в котором выявлено, что нагрузка на работе является значимым фактором риска развития АГ [29] и особенно это выражено у лиц с ответственной требовательной профессией, что объясняется увеличением реактивности на ежедневные раздражители [5, 33].

Присоединение синдрома обструктивного апноэ во время сна, что нередко встречается у этой категории женщин, развивается дисрегуляция вегетативной нервной системы на фоне интермиттирующей гипоксемии, влияющая на функцию хеморецепторов сонных артерий, а также фрагментация сна, что вновь ведет к симпатикотонии, усилению провоспалительных и прокоагуляционных процессов, повреждению эндотелия и развитию атеросклероза на фоне скрытой АГ [34].

При удовлетворенной или неудовлетворенной экономической обеспеченности данная возрастная категория женщин на фоне ежедневных стрессовых рабочих ситуаций определяет пищевое поведение, заключающееся в позволении себе нарушения диетического рациона, психоэмоциональной разгрузке за счет избыточного потребления сладкого и высококалорийной пищи. Развивающиеся на данном фоне абдоминальное ожирение и гиперинсулинемия также способствуют развитию вегетативной дисфункции, приводящей к симпатикотонии (в основном в ночное время) и другим нейро-гуморальным нарушениям, провоцирующим увеличение риска раннего поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых заболеваний [40]. На фоне

погрешностей в питании и, в частности, избыточного потребления соли, что определяется образом жизни женщин – «потенциальные дегустаторы» при приготовлении пищи в домашних условиях, запускается периферический компонент патогенеза АД в виде водно-солевой нагрузки [35]. Как известно, имея молодую семью и проявляя заботу о близких, данная возрастная категория женщин немалую часть времени в течение суток отводит приготовлению пищи и, соответственно, привержена частой дегустации блюд, что в дальнейшем приводит к развитию притупления порога чувствительности к соли, о чем свидетельствует проведенное в Японии исследование по причинам большей распространенности АГ среди женщин среднего возраста [35].

Учитывая патофизиологические механизмы развития АГ, чрезмерным потреблением соли можно объяснять факт развития ночной формы МАГ: под действием провоцирующих факторов риска, включая избыточную солевую нагрузку, на фоне вегетативного дисбаланса, возникшего как при стрессорных рабочих ситуациях, так и, возможно, при генетической предрасположенности, происходят изменения циркадного ритма АД и, соответственно, повышение вариабельности АД, нарушение суточного профиля АД по типу non-dipper [5, 11, 19, 20]. Данный дисбаланс провоцирует нарастание изменений в органах-мишенях: нарушение геометрии левого желудочка в виде концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка [17], утолщение комплекса интима-медиа стенки сонной артерии у пациентов с изолированной амбулаторной гипертензией [23], развитию желудочковых аритмий и внезапной смерти [27]. При этом одним из объяснений, исключающих симптоматические артериальные гипертензии при ночной гипертензии, является факт отсутствия гиперактивности симпатической нервной системы при вторичных артериальных гипертензиях [24].

Таким образом, актуальность и повышенная значимость вышеописанной проблемы обусловлена для данной категорией женщин – с виду социально комфортных и экономически защищенных, не имеющих жалоб, но при проведенных скрининговых и профилактических мероприятиях с выявленной скрытой формой артериальной гипертензии. Учитывая позиции современной медицины с переносом «акцента медицины болезни» на «акценты здоровья» и предиктивную, персонализированную и профилактическую медицину [14] проведение профилактических, скрининговых мероприятий обуславливает актуальность для всей популяции. Особо важны профилактические и скрининговые мероприятия для женщин зрелого возраста, поскольку наряду с имеющимися генетическими, а также кардиоваскулярными факторами риска данная группа со временем переходит в другую возрастную категорию с определенными патофизиологическими аспектами здоровья и гормональной регуляции, усугубляющими имеющиеся симпатоадреналовые нарушения [12]. Развивающийся гормональный дисбаланс, связанный с изменениями репродуктивного статуса (периоды пре-, менопаузы и постменопаузы, хирургической менопаузы при хирургическом удалении матки, манифестации синдрома поликистозных яичников) способствует повышению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, развитию дефицита эндогенных эстрогенов и прогестерона в сочетании с относительной гиперандрогенией. Указанные изменения приводят к уменьшению бета-адренорецепторной сосудистой чувствительности и уровня оксида азота, развитию менопаузального метаболического синдрома [36]. Данные изменения усугубляют нейровегетативные и метаболические нарушения, способствуют развитию абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, компенсаторной гиперинсулинемии, вызывающей усиление реабсорбции натрия в нефронах и задержку жидкости, а также дислипидемии, что в итоге приводит к запуску мощного каскада развития и прогрессирования МАГ и манифестной АГ. С патофизиологической точки зрения, гиперактивность симпатической нервной системы при данной гормональной перестройке приводит к гиперкинетическому типу кровообращения и периферической вазоконстрикции, и, соответственно, к более раннему поражению почек и других органов-мишеней [12, 20, 21]. Также известно, что к факторам риска и прогрессирования метаболических нарушений у женщин относится высокая концентрация лептина и тестостерона [12]. Определенная роль в более быстром прогрессировании поражения органов-мишеней у женщин среднего возраста отводится морфологическим изменениям сосудов: меньший диаметр аорты, меньшая протяженность сосудистого русла, раннее формирование снижения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [3, 12, 36], что вновь указывает на гендерные и возрастные особенности скрытой АГ.

Заключение

Таким образом, по мнению экспертов, недооценка собственных факторов риска, возможной генетической предрасполо-

женности к развитию АГ на фоне наследственной симпатикотонии, определенных «привычек» образа жизни женщин зрелого возраста, особенностей симпатоадреналовой регуляции на фоне гормонального дисбаланса, а также высокой распространенности МАГ в данной популяции – приводит к раннему бессимптомному субклиническому поражению органов-мишеней и, соответственно, к высокому риску сердечно-сосудистых осложнений [10, 28, 38]. Поэтому в свете позиций современной медицины, направленной на «акценты здоровья» и предиктивную, и профилактическую медицину [42], досимптомная диагностика МАГ у женщин зрелого возраста определяется как одна из наиболее актуальных проблем современной кардиологии и медицины.

Список литературы

1. Акопян А.С., Корякин М.В. Артериальная гипертензия и заболевания почек: фактор врача и фактор социума // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 3. – С. 116–126.

2. Алмазов В.А., Шварц Е.И., Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни. Первые результаты молекулярно-генетических исследований // Артериальная гипертензия. – 2000. –№ 6(21). – С. 7–15.

3. Глезер М.Г., Ткачева О.Н. Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин // Проблемы женского здоровья. – М., 2010. –№ 4(3). – С. 12–13.

4. Гогин Е.Е. Синдром артериальной гипертонии как признак дезадапционных нарушений // Клиническая медицина. – 2002. –№ 11. – С. 4–8.

5. Коваленко В.М., Сиренко Ю.Н., Радченко Г.Д. Стресс и возникновения артериальной гипертензии: что известно // Артериальная гипертензия. – 2014. –№ 4 (36).

6. Кудрин А.Н. Фармакология с основами патофизиологии. – М.: Медицина. 1977. – 550 с.

7. Ланг Р.Ф. Гипертоническая болезнь. – М.: Медгиз. Ленинское отделение. – 1950. – 49 с.

8. Ланг Г.Ф. Избранные труды. Курс лекций. – Л.: Медицина, 1975. – 230 с.

9. Лямина Н.П., Долотовская П.В. Высокое нормальное артериальное давление у лиц молодого возраста – болезнь или фактор риска? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. –№ 4(6). – С. 16–20. ч. II.

10. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Малинова Л.И., Сенчихин В.Н. Клинико-лабораторные и прогностические особенности маскированной артериальной гипертензии у работающих женщин среднего возраста // Артериальная гипертензия. – 2015. –№ 21(1). – С. 57–63.

11. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Котельникова Е.В., Липчанская Т.П. Суточный профиль артериального давления при маскированной артериальной гипертензии у женщин среднего возраста // Артериальная гипертония: от теории к практике: сборник тезисов XI Всероссийского конгресса. 18-20 марта. – 2015. –№ (1). – С. 83.

12. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Гендерные особенности концентрации лептина и внутрипочечной гемодинамики у больных эссенциальной артериальной гипертензией и ожирением // Системные гипертензии. – 2011. –№ 2. – С. 42–6.

13. Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского Общества Гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. –№ 1(105). – С. 7–94.

14. Сафоничева О.Г., Мартынчик С.А. Задачи развития научной платформы медицинской науки «Профилактическая среда»: технологические решения // Успехи современного естествознания. – 2015. –№ 3. – С. 102–106.

15. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010) // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 5. – С. 4–10.

16. Хасанов Н.Р., Хасанова Д.Р., Ослопов В.Н., Чугунова Д.Н. Мембранные аспекты вегетативного реагирования у больных артериальной гипертензией с различными суточными профилями артериального давления // Фарматека. – 2010. – № 12(206). – С. 72–75.

17. Хромцова О.М., Архипов М.В. Структурно-функциональные особенности левого желудочка сердца и их связь с суточным профилем артериального давления у больных артериальной гипертонией // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2009. –№ 1. – С. 46–50.

18. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и соавт. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2014. –№ 54(10). – С. 4–12.

19. Шляхто Е.В., Кондари А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2003 – Р. 9(3). – С. 81–88.

20. Шляхто Е.В., Оганов Р.Г. Гипертоническая болезнь. Патогенез и прогрессирование с позиций нейрогенных механизмов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. –№ 1. – С. 5–9.

21. Burns J., Sivananthan M.U., Ball S.G. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imagingdetermined left ventricular mass in essential hypertension // Circulation. – 2007. –№ 115. – P. 1999–2005.

22. Caliskan M., Guven A., Ciftci O., Ozulku M. Serum uric acid and carotid artery intima media thickness in patients with masked hypertension // Acta Cardiol. – 2014 Aug. –№ 69(4). – P. 417–23.

23. Cuspidi C., Sala C., Tadic M, Rescaldani M., De Giorgi G.A. Untreated masked hypertension and carotid atherosclerosis: A meta-analysis // Blood Press. – 2015 Jan. –№ 22. – P. 1–7.

24. Esler M., Lambert G. Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice // Acta Physiol. Scand. – 2003. –№ 177. – P. 275–284.

25. Ferrier C. Evidence of increased noradenaline release from subcortical brain regions in essential hypertension // J Hypertens. – 1993. –№ 11. – P. 1217–27.

26. Flaa A., Mundal H.H., Eide I., Kjeldsen S., Rostrup M. Sympathetic Activity and Cardiovascular Risk Factors in Young Men in the Low, Normal, and High Blood Pressure Ranges // Hypertension. – 2006. –№ 47. – P. 396–402.

27. Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives // Hypertension. – 2008. –№ 52. – P. 925–931.

28. Hara A., Ohkubo T., Kikuya M. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama Study // J. Hypertens. – 2007. –№ 25(2). – P. 321–327.

29. Harada K., Karube Y., Saruhara H. Workplace hypertension is associated with obesity and family history of hypertension // Hypertens Res. – 2006. –№ 29(12). – P. 969–976.

30. Hart E.C.J., Charkoudian N. Sympathetic Neural Regulation of Blood Pressure: Influences of Sex and Aging // Physiology. – January 2014. –№ 29. – P. 1,8–15.

31. Jennings G.L. Noradrenaline spillover and microneurography in patients with primary hypertension // J Hypertens. – 1998. –№ 16. – P. 35–8.

32. Lambert E.A., Schlaich M.P. Reduced sympathoneural responses to the cold pressor test in individuals with essential hypertension and in those genetically predisposed to hypertension. No support for the «pressor reactor» hypothesis of hypertensiondevelopment // Am J Hypertens. – 2004 Oct. –№ 17(10). – P. 863–8.

33. Light K.C., Turner J.R., Hinderliter A.L. Job strain and ambulatory work blood pressure in healthy young men and women // Hypertension. – 1992. –№ 20. – P. 214–218.

34. Lin C.C., Zan K.W., Lin C.Y. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome // Sleep. – 1993. –№ 16(1). – P. 37–9.

35. Michikawa .T, Nishiwaki Y., Okamura T., Asakura K. The taste of salt measured by a simple test and blood pressure in Japanese women and men // Hypertension Research. – 2009. –№ 32. – P. 399–403.

36. Minson C.T., Halliwill J.R., Young T.M., Joyner M.J. Sympathetic activity and baroreflex sensitivity in young women taking oral contraceptives // Circulation. 2000. –№ 102. – P. 1473–1476.

37. Ogedegbe G. Causal mechanisms of masked hypertension: socio-psychological aspects // Blood Press Monit. – 2010 Apr. –№ 15(2). – P. 90–2.

38. Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., Asayama K., Obara T., Hashimoto J. Prognosis of «masked» hypertension and «white-coat» hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study // J. Am Coll Cardiolgy. – 2005. –№ 46(3). – P. 508–515.

39. Parati G., Rienzo M., Mancia G. How to assess baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life // J Hypertens. – 2000. – P. 187–20.

40. Scherrer U., Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity // Circulation. – 1997. –№ 96. – P. 4104–13.

41. Shimbo D., Newman J., Schwartz J.E. Masked hypertension and prehypertension: diagnostic overlap and relationships with left ventricular mass: masked hypertension study // J. Hypertens. – 2012 Jun. –№ 25 (6). – P. 664–671.

42. Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension // J. Hypertension. – 1992. –№ 19. – P. 562–566.

43. Wallin B.G., Kunimoto M.M., Sellgren J. Possible genetic influence on the strength of human muscle nerve sympathetic activity at rest // Hypertension. – 1993 Sep. –№ 22(3). – P. 282–4.

References

1. Akopjan A.S., Korjakin M.V. Arterialnaja gipertenzija i zabolevanija pochek: faktor vracha i faktor sociuma. Kachestvennaja klinicheskaja praktika. 2008; (3): 116–126.

2. Almazov V.A., Shvarc E.I., Shljahto E.V. Patogenez gipertonicheskoj bolezni. Pervye rezultaty molekuljarno-geneticheskih issledovanij. Arterialnaja gipertenzija. 2000; 6(21): 7–15.

3. Glezer M.G., Tkacheva O.N. Rekomendacii po snizheniju obshhego riska razvitija zabolevanij i oslozhnenij u zhenshhin. Problemy zhenskogo zdorovja. Moskva. 2010; 4(3): 12–13.

4. Gogin E.E. Sindrom arterialnoj gipertonii kak priznak dezadapcionnyh narushenij. Klinicheskaja medicina. 2002; 11: 4–8.

5. Kovalenko V.M., Sirenko Ju.N., Radchenko G.D. Stress i vozniknovenija arterialnoj gipertenzii: chto izvestno. Arterialnaja gipertenzija. 2014; 4 (36).

6. Kudrin A.N. Farmakologija s osnovami patofiziologii. Moskva. Medicina. 1977; 550 p.

7. Lang R.F. Gipertonicheskaja bolezn. Moskva. Medgiz. Leninskoe otdelenie. 1950; 496 p.

8. Lang G.F. Izbrannye trudy. Kurs lekcij. Leningrad. Medicina. 1975; 230 p.

9. Lyamina N.P., Dolotovskaja P.V. Vysokoe normalnoe arterialnoe davlenie u lic molodogo vozrasta – bolezn ili faktor riska? Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika, 2005; 4(6): 16-20. ch. II.

10. Lyamina N.P., Nalivaeva A.V., Malinova L.I., Senchihin V.N. Kliniko-laboratornye i prognosticheskie osobennosti maskirovannoj arterialnoj gipertenzii u rabotajushhih zhenshhin srednego vozrasta. Arterialnaja gipertenzija. 2015; 21(1): 57–63.

11. Lyamina N.P., Nalivaeva A.V., Senchihin V.N., Kotelnikova E.V., Lipchanskaja T.P. Sutochnyj profil arterialnogo davlenija pri maskirovannoj arterialnoj gipertenzii u zhenshhin srednego vozrasta. Sbornik tezisov XI Vserossijskogo kongressa «Arterialnaja gipertonija: ot teorii k praktike». 18-20 marta 2015; (1): 83.

12. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova Ju.N. Gendernye osobennosti koncentracii leptina i vnutripochechnoj gemodinamiki u bolnyh jessencialnoj arterialnoj gipertenziej i ozhireniem. Sistem. Gipert. 2011; 2: 42–6.

13. Rabochaja gruppa po lecheniju arterialnoj gipertonii Evropejskogo Obshhestva Gipertonii (European Society of Hypertension, ESH) i Evropejskogo Obshhestva Kardiologov (European Society of Cardiology, ESC). Rekomendacii po lecheniju arterialnoj gipertonii. ESH/ESC 2013. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2014. 1(105): 7–94.

14. Safonicheva O.G., Martynchik S.A. Zadachi razvitija nauchnoj platformy medicinskoj nauki «Profilakticheskaja sreda»: tehnologicheskie reshenija. Uspehi sovremennogo estestvoznanija. 2015; (3): 102–106.

15. Stahovskaja L.V., Klochihina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Jepidemiologija insulta v Rossii po rezultatam territorialno-populjacionnogo registra (2009—2010). Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2013; (5): 4–10.

16. Hasanov N.R., Hasanova D.R., Oslopov V.N., Chugunova D.N. Membrannye aspekty vegetativnogo reagirovanija u bolnyh arterialnoj gipertenziej s razlichnymi sutochnymi profiljami arterialnogo davlenija. Farmateka. 2010; 12(206): 72–75.

17. Hromcova O.M., Arhipov M.V. Strukturno-funkcionalnye osobennosti levogo zheludochka serdca i ih svjaz s sutochnym profilem arterialnogo davlenija u bolnyh arterialnoj gipertoniej. Racionalnaja Farmakoterapija v Kardiologii. 2009; (1): 46–50.

18. Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Oshhepkova E.V., Shalnova S.A., Jarovaja E.B., Konradi A.O. i soavt. Rasprostranennost faktorov riska razvitija serdechno-sosudistyh zabolevanij v rossijskoj populjacii bolnyh arterialnoj gipertoniej. Kardiologija. 2014; 54(10): 4–12.

19. Shljahto E.V. Kondari A.O. Prichiny i posledstvija aktivacii simpaticheskoj nervnoj sistemy pri arterialnoj gipertenzii. Arterialnaja gipertenzija. 2003; 9(3): 81–88.

20. Shljahto E.V., Oganov R.G. Gipertonicheskaja bolezn. Patogenez i progressirovanie s pozicij nejrogennyh mehanizmov. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2002; 1: 5–9.

21. Burns J., Sivananthan M.U., Ball S.G. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imagingdetermined left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 2007; 115: 1999–2005.

22. Caliskan M., Guven A., Ciftci O., Ozulku M. Serum uric acid and carotid artery intima media thickness in patients with masked hypertension. Acta Cardiol. 2014 Aug;69(4): 417–23.

23. Cuspidi C., Sala C., Tadic M, Rescaldani M., De Giorgi G.A. Untreated masked hypertension and carotid atherosclerosis: A meta-analysis. Blood Press. 2015 Jan; 22: 1–7.

24. Esler M., Lambert G. Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice. Acta Physiol. Scand. 2003; 177: 275–284.

25. Ferrier C. Evidence of increased noradenaline release from subcortical brain regions in essential hypertension. C. Ferrier. J Hypertens 1993; 11: 1217–27.

26. Flaa A., Mundal H.H., Eide I., Kjeldsen S., Rostrup M. Sympathetic Activity and Cardiovascular Risk Factors in Young Men in the Low, Normal, and High Blood Pressure Ranges. Hypertension. 2006; 47: 396–402.

27. Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. Hypertension. 2008; 52: 925–931.

28. Hara A., Ohkubo T., Kikuya M. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama Study. J. Hypertens. 2007; 25(2): 321–327.

29. Harada K., Karube Y., Saruhara H. Workplace hypertension is associated with obesity and family history of hypertension.Hypertens Res. 2006; 29(12): 969–976.

30. Hart E.C.J., Charkoudian N. Sympathetic Neural Regulation of Blood Pressure: Influences of Sex and Aging. Physiology. January 2014; 29: 1,8–15.

31. Jennings G.L. Noradrenaline spillover and microneurography in patients with primary hypertension. J Hypertens1998; 16: 35–8.

32. Lambert E.A., Schlaich M.P. Reduced sympathoneural responses to the cold pressor test in individuals with essential hypertension and in those genetically predisposed to hypertension. No support for the «pressor reactor» hypothesis of hypertensiondevelopment. Am J Hypertens. 2004 Oct;17(10): 863–8.

33. Light K.C., Turner J.R., Hinderliter A.L. Job strain and ambulatory work blood pressure in healthy young men and women. Hypertension.1992; 20: 214–218.

34. Lin C.C., Zan K.W., Lin C.Y. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 1993; 16(1): 37–9.

35. Michikawa .T, Nishiwaki Y., Okamura T., Asakura K. The taste of salt measured by a simple test and blood pressure in Japanese women and men. Hypertension Research. 2009; 32: 399–403.

36. Minson C.T., Halliwill J.R., Young T.M., Joyner M.J. Sympathetic activity and baroreflex sensitivity in young women taking oral contraceptives. Circulation. 2000. 102: 1473–1476.

37. Ogedegbe G. Causal mechanisms of masked hypertension: socio-psychological aspects. Blood Press Monit. 2010 Apr; 15(2): 90–2.

38. Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., Asayama K., Obara T., Hashimoto J. Prognosis of «masked» hypertension and «white-coat» hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. J. Am Coll Cardiolgy. 2005; 46(3): 508–515.

39. Parati G., Rienzo M., Mancia G. How to assess baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. J Hypertens. 2000; 187–20.

40. Scherrer U., Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. Circulation 1997; 96: 4104–13.

41. Shimbo D., Newman J., Schwartz J.E. Masked hypertension and prehypertension: diagnostic overlap and relationships with left ventricular mass: masked hypertension study. J. Hypertens. 2012 Jun; 25 (6): 664–671.

42. Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. J. Hypertension. 1992; 19: 562–566.

43. Wallin B.G., Kunimoto M.M., Sellgren J. Possible genetic influence on the strength of human muscle nerve sympathetic activity at rest. Hypertension. 1993 Sep; 22(3): 282–4.

Рецензенты:

Чеснокова Н.П., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии им. А.А. Богомольцева, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Шварц Ю.Г., д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

УДК 611.81+611.13-012

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ТРИГЕМИНАЛЬНАЯ АРТЕРИЯ

Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Домбровский В.И., Суханова О.П., Блинов И.М., Чистолинова Л.И.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: kaplunova@bk.ru

На основании данных литературы уточнены основные этапы развития артерий головного мозга в антенатальном периоде развития, консолидации недифференцированной сосудистой сети в постоянные артерии. Уточнены этапы образования и регрессии кортикобазилярных анастомозов, а также возможные механизмы образования наиболее часто встречающегося персистирующего кортикобазилярного анастомоза – тригеминальной артерии. Приведены данные литературы о клиническом значении этой аномалии и сочетании её с другими аномалиями развития артерий головного мозга. Очевидно, что персистирующая тригеминальная артерия подобно большинству других аномалий развития мозговых артерий биологически менее надежна и подвержена заболеваниям. Неслучайно они часто ассоциируют друг с другом. Сведения о персистирующей тригеминальной артерии совмещены с собственными данными СКТ ангиографии артерий мозга.

Ключевые слова: эмбриональное развитие, варианты и аномалии артериального круга большого мозга, персистирующая тригеминальная артерия, мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография

PERSISTENT TRIGEMINAL ARTERY

Chaplygina E.V., Kaplunova O.A., Dombrovskiy V.I., Sukhanova O.P., Blinov I.M., Chistolinova L.I.

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

Based on the study of literature data specified basic stages of development of cerebral arteries in the antenatal period of development, the consolidation of the undifferentiated vasculature permanent artery. Refined stages of education and regression carotid-basilar anastomoses, as well as possible mechanisms of the most frequent persistent carotid-basilar anastomoses – trigeminal artery. The data of the literature on the clinical significance of this anomaly and its combination with other anomalies of the arteries of the brain. Knowledge of the development of blood vessels of the brain facilitates the understanding of many anatomical facts. Obviously, the persistent trigeminal artery is like most other developmental abnormalities of cerebral arteries are less biologically reliable and prone to diseases. Not by chance, they are often associated with each other. Information about the persistent trigeminal artery combined with your own data multilayer spiral computed tomography angiography arteries of the brain.

Keywords: embryological development, variants and anomalies of arterial circle of brain, persistent trigeminal artery, multilayer spiral computed tomography angiography

Врожденные сосудистые аномалии мозга, в том числе персистирующая тригеминальная артерия – результат раннего нарушения развития сосудов мозга. Некоторые из аномалий сосудов головного мозга компенсированы и клинически бессимптомны. Другие являются причиной заболеваний и смерти в результате кровоизлияний или ишемии [13]. Необходимость в детальных знаниях аномалий развития сосудов мозга диктуется внедрением новых хирургических технологий – малоинвазивных и эндоскопических методов, что ставит перед исследователями все новые и новые задачи. С другой стороны, у анатомов появились беспрецедентные возможности для расширения представлений о вариантах и аномалиях сосудов мозга.

И, наконец, несмотря на большое количество работ, посвященных возрастной, половой, билатеральной изменчивости мозговых артерий [2, 3, 5], работы, касающиеся развития артерий головного мозга, – единичные и в основном датируются серединой прошлого века.

Цель работы – на основании данных литературы уточнить основные этапы развития артерий головного мозга, возможные механизмы образования персистирующей тригеминальной артерии и проиллюстрировать данными, полученными самостоятельно при выполнении ангиографии на мультисрезовом спиральном рентгеновском компьютерном томографе «Brilliance 64 Slice» («Philips Medical Systems», Нидерланды) у 650 пациентов в возрасте от 14 до 70 лет.

Известны основные принципы развития магистральных артерий головы [4]. Внутренние сонные артерии развиваются из 3-жаберной артерии и дорзальной аорты.

Из дорсальных аорт образуются межсегментарные артерии, которые в области шеи соединяются анастомозами. Эти продольные сосуды (билатеральные продольные мозговые артерии) располагаются

параллельно дорзальной аорте и становятся позвоночными артериями. Позвоночные артерии растут в краниальном направлении до уровня продолговатого мозга, затем отклоняются медиально, соединяясь друг с другом и образуя базилярную артерию. Базилярная артерия, продолжая расти краниально, встречается с веточками внутренних сонных артерий [4].

На 2–4 неделе эмбрионального периода развития медуллярная пластинка, медуллярная бороздка и открытая нервная трубка получают питание диффузно из амниотической жидкости [1, 22]. На 5–8 неделе нервная трубка сформирована, покрыта первичной оболочкой, содержащей сосудистые петли, соединенные с дорзальной аортой и кардинальными венами. Из первичной сосудистой сети мозга кислород и питательные вещества поступают в мозг.

Padget D.N. [20, 21] изучала развитие мозговых артерий, используя метод графической реконструкции 22 срезов эмбрионов от 24 до 52 дней (4–43 мм длиной). Согласно её данным, эмбриогенез переднего отдела артериального круга большого мозга является результатом двух важных процессов: развития от краниальной порции внутренней сонной артерии ветвей, снабжающих переднюю часть мозга, и регрессии отдельных артериальных сегментов. Ею были выявлены 7 стадий в развитии артерий мозга.

На 28–29 день у эмбриона 4–5 мм длиной сонные артерии снабжают передний и средний мозг. Ромбовидный мозг снабжается через транзитные каротидно-базилярные анастомозы: тригеминальную артерию на уровне тройничного узла, ушную артерию на уровне ушного пузырька, подъязычную артерию вдоль подъязычного нерва и проатлантовую артерию (первую межсегментарную шейную – С1 артерию) по ходу первого шейного нерва. Эти артерии существуют короткое время, пока не исчезнут к 3 стадии [20, 26]. Редко они могут персистировать и функционировать как анатомические варианты или мальформации в клинических случаях (рис. 1).

На 29-й день эмбриогенеза у эмбриона 5–6 мм длиной каудальная часть внутренней сонной артерии соединяется с билатеральной продольной мозговой артерией, образуя заднюю соединительную артерию. Тригеминальная артерия истончается у своего начала от сонной артерии, как и подъязычная артерия. Продольная мозговая артерия направляется к началу вдоль среднего мозга, формируя базилярную артерию. На этой стадии проатлантовая артерия участвует в кровоснабжении заднего отдела мозга.

На 32 день у эмбриона 7–12 мм длиной от передней мозговой артерии ответвляется средняя мозговая артерия. Тригеминальная артерия может еще быть на этой стадии, но чаще уже исчезает [20]. Позвоночная артерия формируется как продольный паравертебральный анастомоз между межсегментарными шейными артериями от С7 до С1 [20, 21, 26].

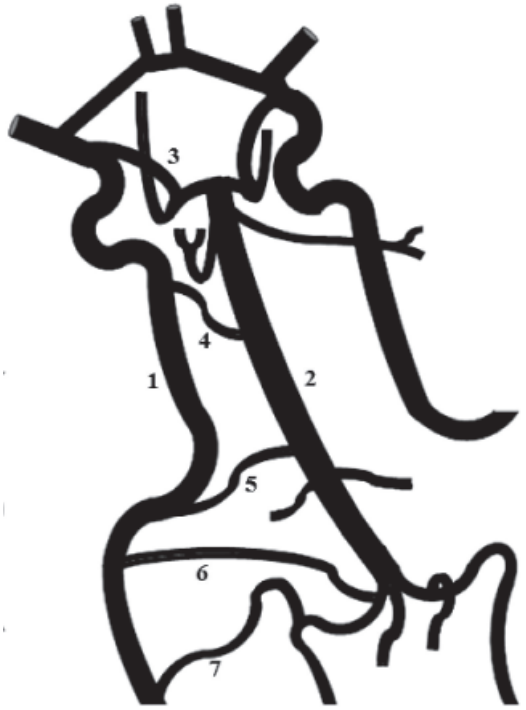


Рис. 1. Схема персистирующих каротидно-базилярных анастомозов (по S. Kathuria e.a., 2011, с изменениями) [5]: 1 – внутренняя сонная артерия; 2 – базилярная артерия; 3 – задняя соединительная артерия; 4 – тригеминальная артерия; 5 – ушная артерия; 6 – подъязычная артерия; 7 – проатлантовая артерия

Тригеминальная артерия проходит вентромедиально от тройничного узла, кровоснабжает развивающийся ствол мозга до момента образования задней соединительной артерии и позвоночной артерии (рис. 2), после чего регрессирует [20, 23].

Обычно персистирующую тригеминальную артерию обнаруживают во взрослом возрасте в 0,1–0,68 % случаев у пациентов при ангиографическом исследовании [6, 18, 19, 28]. Персистирующая тригеминальная артерия соединяет кавернозный сегмент внутренней сонной артерии и базилярную артерию проксимальнее места ответвления задней соединительной артерии и кровоснабжает дистальный отдел вертебробазилярной системы и проксимальные отделы гипоплазированной базилярной артерии.

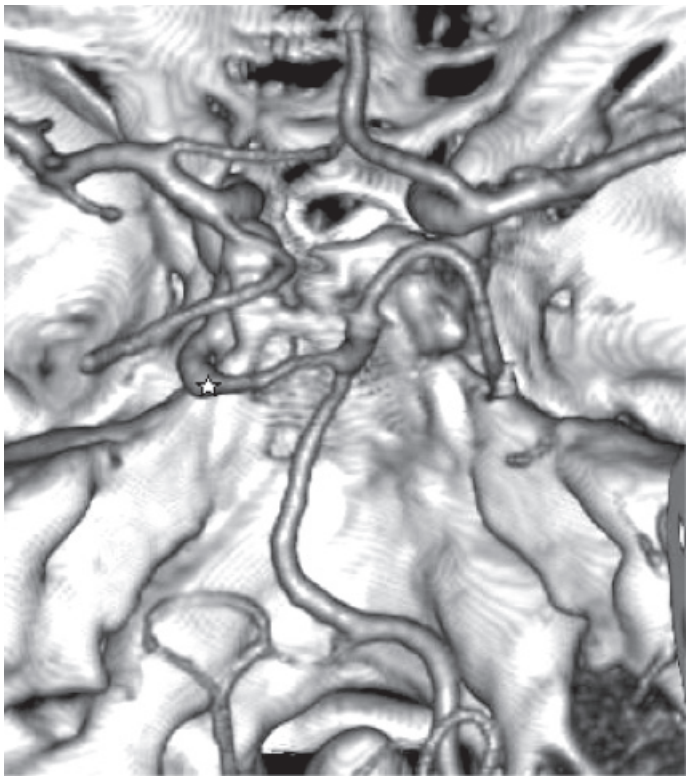


Рис. 2. СКТ ангиограмма сосудов основания мозга, вид сверху (ISSD – изображение оттененных поверхностей). Пациентка с невралгией тройничного нерва. Примитивная тригеминальная артерия слева (показана звёздочкой). Задняя трифуркация левой внутренней сонной артерии. Гипоплазия левой позвоночной артерии

При этом наблюдается односторонняя (ипсилатеральная) или двухсторонняя гипоплазия позвоночной артерии [17, 24]. Возможно сочетание персистирующей тригеминальной артерии и других сосудистых аномалий (рис. 2).

О персистирующей тригеминальной артерии часто сообщают в случаях с острым нарушением мозгового кровотока, ишемией заднего мозга или затылочной доли большого мозга [11, 16, 29], или в сочетании с аневризмами [7, 9], невралгией тройничного нерва [8, 15, 18].

Однако наиболее часто эти артерии не проявляются неврологическими симптомами [10, 27] и случайно обнаруживаются при ангиографии.

Несмотря на это, некоторые авторы [12] заявляют о возможном защитном эффекте от ишемии ствола мозга благодаря кровоснабжению его от внутренней сонной артерии именно тригеминальной артерией.

Персистирующие тригеминальные артерии в 52,6 % случаев сосуществуют с другими аномалиями развития артерий головы и шеи [6, 14, 19].

Очевидно, что персистирующая тригеминальная артерия, подобно большинству других аномалий развития мозговых артерий, биологически менее надежна. Неслучайно они часто ассоциируют друг с другом.

Предоперационное распознавание персистирующих тригеминальных артерий имеет важное значение в клинической практике при выполнении операций на гипофизе, так как их повреждение может вызвать массивное кровотечение [6].

Список литературы

1. Клосовский Б.Н. Циркуляция крови в мозгу. – М., 1951. – 356 с.

2. Куртусунов Б.Т. Варианты изгибов позвоночных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 498–500.

3. Николенко В.Н., Фомкина О.А., Неклюдов Ю.А., Алексеев Ю.Д. Морфобиомеханические закономерности строения средней мозговой артерии взрослых людей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т 8, № 1. – С. 9–14.

4. Пэттен Б.М. Эмбриологии человека. – М.: Медгиз, 1959. – 552 с.

5. Фомкина О.А., Николенко В.Н., Гладилин Ю.А. Морфобиомеханические особенности задней соединительной артерии взрослых людей // Морфология. – 2010. – Т. 136, № 4. – С. 202.

6. Bai M., Guo Q., Li S. Persistent trigeminal artery/persistent trigeminal artery variant and coexisting variants of

the head and neck vessels diagnosed using 3 T MRA – Clin. Radiol. – 2013. – № 68. –P. 578–585.

7. Bai M., Guo Q., Sun Y. Rare saccular aneurysm in a medial type persistent trigeminal artery trunk and literature review // Surg. Radiol. Anat. – 2014. – Vol. 36, № 3. – P. 299–302.

8. Choudri O., Heit J.J., Feroze A.H., Chang S.D., Dodd R.L., Steinberg G.K. Persistent trigeminal artery supply to an intrinsic trigeminal nerve arteriovenous malformation: A rare cause of trigeminal neuralgia // J. of Clin. Neuroscience. – 2015. – Vol. 22. – P. 409–412.

9. Cloft H.J., Razack N., Kallmes D.F. Prevalence of cerebral aneurysms in patients with persistent primitive trigeminal artery // J. Neurosurg. – 1999. – № 90. – P. 856–857.

10. Fields W.S. The significance of the persistent trigeminal artery: carotid-basilar anastomosis // Radiology. – 1968. – № 91. – P. 1096.

11. Gaughen J.R., Starke R.M., Durst C.R., Evans A.J., Jensen M.E. Persistent trigeminal artery: In situ thrombosis and associated perforating vessel infarction // J. of Clin. Neuroscience. – 2014. – № 21. – P. 1075–1077.

12. Ito Y., Watanabe H., Niwa H., Hakusui S., Ando T., Yasuda T. The protective effect of a persistent trigeminal artery on brainstem infarctions: a follow-up case-report // Int. Med. – 1998. – № 37. – P. 334–337.

13. Kathuria S., Chen J., Gregg L., Parmar Y.A., Gandhi D. Congenital arterial and venous anomalies of the brain and skull Base // Neuroimag. Clin. N. Am. – 2011. – Vol. 21. – P. 545–562.

14. Kim M.J., Kim M.S. Persistent primitive trigeminal artery: analysis of anatomical characteristics and clinical significances // Surg. Radiol. Anat. – 2015. – Vol. 37, № 1. – P. 69–74.

15. Ladner T.R., Ehtesham M., Davis B.J., Khan I.S., Ghiassi M., Singer R.J. Resolution of trigeminal neuralgia by coil embolization of a persistent primitive trigeminal artery aneurysm // J. Neurointerv. Surg. – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 22.

16. Lotfi M., Nabavizadeh S.A., Foroughi A.A. Aortic arch vessel anomalies associated with persistent trigeminal artery // Clin. Imaging. – 2012. – Vol. 36. – P. 218–220.

17. Luh G.Y., Bruce L., Tomsick T.A., Wallace R. The persistence of fetal carotid-vertebrobasilar anastomosis // Am. J. Radiol. – 1999. – Vol. 172. – P. 1427–1432.

18. Meckel S., Spittau B., McAuliffe W. The persistent trigeminal artery: development, imaging anatomy, variants and associated vascular pathologies // Neuroradiology. – 2013. – Vol. 55, № 1. – P. 5–16.

19. O'uchi E., O'uchi T. Persistent primitive trigeminal arteries (PTA) and its variant (PTAV): analysis of 103 cases detected in 16,415 cases of MRA over 3 years // Neuroradiology. – 2010. – Vol. 52, № 12. – P. 1111–1119.

20. Padget D.N. Designation of the embryonic intersegmental arteries in reference to the vertebral artery and subclavian stem // Anat. Rec. – 1954. – Vol. 119. – P. 349–356.

21. Padget D.N. The development of the cranial arteries in the human embryo. Contrib. Embryol // 1948. – Vol. 32. – P. 205–261.

22. Raybaud C. Normal and abnormal embryology and development of the intracranial vascular system // Neusurg. Clin. N. Am. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 399–426.

23. Salas E., Ziyal I.M., Sekhar L.N., Wright D.C. Persistent trigeminal artery: an anatomic study // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 43. – P. 557–562.

24. Saltzman G.F. Patent primitive trigeminal artery by cerebral angiography // Acta Radiol. – 1959. – Vol. 51. – P. 329–336.

25. Son B., Yang S., Sung J. et al. Bilateral persistent primitive trigeminal arteries associated with trigeminal neuralgia // Clin. Neuroradiol. – 2013. – Vol. 23. – P. 45–49.

26. Suttner N., Mura J., Tedeschi H., Ferreira M.A.T, Wen H.T., Oliviera E.D., Rhoton A.L. Persistent trigeminal artery: a unique anatomic specimen analysis and therapeutic implications // Neurosurgery. – 2000. – Vol. 47, № 2. – P. 428–434.

27. Teal J.S., Rumbaugh C.L., Bergeron R.T., Scanlan R.L., Segall H.D. Persistent carotid-superior cerebellar artery anastomosis: a variant of persistent trigeminal artery // Radiology. – 1972. – P. 335–341.

28. Uchino A., Saito N., Okada Y., Kozawa E., Mizukoshi W., Inoue K., Takahashi M. persistent trigeminal artery and its variants on MR angiography // Surg. Radiol. Anant. – 2012. – Vol. 34, № 3. – P. 271–276.

29. Uhlig S., Kurzepa J., Czekajska-Chehab E., Staskiewicz G., Polar M.K., Nastaj M., Stochmal E., Drop A. Persistent trigeminal artery as a rare cause of ischaemic lesion and migraine-like headache // Folia Morphol. (Warsz) – 2015. – Vol. 74, № 1. – P. 133–136.

References

1. Klosovskii B.N. Tsirkuliatsiia krovi v mozgu. M., 1951 356 p.

2. Kurtusunov B.T. Varianty izgibov pozvonochnykh arterii po dannym multispiralnoi kompiuternoi tomografii // Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2010. T. 6, no. 3. pp. 498–500.

3. Nikolenko V.N., Fomkina O.A., Nekliudov Iu.A., Alekseev Iu.D. Morfobiomekhanicheskie zakonomernosti stroeniia srednei mozgovoi arterii vzroslykh liudei // Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2012. T 8, no. 1. pp. 9–14.

4. Petten B.M. Embriologii cheloveka. M.: Medgiz, 1959. 552 p.

5. Fomkina O.A., Nikolenko V.N., Gladilin Iu.A. Morfobiomekhanicheskie osobennosti zadnei soedinitelnoi arterii vzroslykh liudei // Morfologiia. 2010. T. 136, no. 4. pp. 202.

6. Bai M., Guo Q., Li S. Persistent trigeminal artery/persistent trigeminal artery variant and coexisting variants of the head and neck vessels diagnosed using 3 T MRA Clin. Radiol. 2013. no. 68. pp. 578–585.

7. Bai M., Guo Q., Sun Y. Rare saccular aneurysm in a medial type persistent trigeminal artery trunk and literature review // Surg. Radiol. Anat. 2014. Vol. 36, no. 3. pp. 299–302.

8. Choudri O., Heit J.J., Feroze A.H., Chang S.D., Dodd R.L., Steinberg G.K. Persistent trigeminal artery supply to an intrinsic trigeminal nerve arteriovenous malformation: A rare cause of trigeminal neuralgia // J. of Clin. Neuroscience. 2015. Vol. 22. pp. 409–412.

9. Cloft H.J., Razack N., Kallmes D.F. Prevalence of cerebral aneurysms in patients with persistent primitive trigeminal artery // J. Neurosurg. 1999. no. 90. pp. 856–857.

10. Fields W.S. The significance of the persistent trigeminal artery: carotid-basilar anastomosis // Radiology. 1968. no. 91. pp. 1096.

11. Gaughen J.R., Starke R.M., Durst C.R., Evans A.J., Jensen M.E. Persistent trigeminal artery: In situ thrombosis and associated perforating vessel infarction // J. of Clin. Neuroscience. 2014. no. 21. pp. 1075–1077.

12. Ito Y., Watanabe H., Niwa H., Hakusui S., Ando T., Yasuda T. The protective effect of a persistent trigeminal artery on brainstem infarctions: a follow-up case-report // Int. Med. 1998. no. 37. pp. 334–337.

13. Kathuria S., Chen J., Gregg L., Parmar Y.A., Gandhi D. Congenital arterial and venous anomalies of the brain and skull Base // Neuroimag. Clin. N. Am. 2011. Vol. 21. pp. 545–562.

14. Kim M.J., Kim M.S. Persistent primitive trigeminal artery: analysis of anatomical characteristics and clinical significances // Surg. Radiol. Anat. 2015. Vol. 37, no. 1. pp. 69–74.

15. Ladner T.R., Ehtesham M., Davis B.J., Khan I.S., Ghiassi M., Singer R.J. Resolution of trigeminal neuralgia by coil embolization of a persistent primitive trigeminal artery aneurysm // J. Neurointerv. Surg. 2014. Vol. 6, no. 3. pp. 22.

16. Lotfi M., Nabavizadeh S.A., Foroughi A.A. Aortic arch vessel anomalies associated with persistent trigeminal artery // Clin. Imaging. 2012. Vol. 36. pp. 218–220.

17. Luh G.Y., Bruce L., Tomsick T.A., Wallace R. The persistence of fetal carotid-vertebrobasilar anastomosis // Am. J. Radiol. 1999. Vol. 172. pp. 1427–1432.

18. Meckel S., Spittau B., McAuliffe W. The persistent trigeminal artery: development, imaging anatomy, variants and associated vascular pathologies // Neuroradiology. 2013. Vol. 55, no. 1. pp. 5–16.

19. O'uchi E., O'uchi T. Persistent primitive trigeminal arteries (PTA) and its variant (PTAV): analysis of 103 cases detected in 16,415 cases of MRA over 3 years // Neuroradiology. 2010. Vol. 52, no. 12. pp. 1111–1119.

20. Padget D.N. Designation of the embryonic intersegmental arteries in reference to the vertebral artery and subclavian stem // Anat. Rec. 1954. Vol. 119. pp. 349–356.

21. Padget D.N. The development of the cranial arteries in the human embryo. Contrib. Embryol // 1948. Vol. 32. pp. 205–261.

22. Raybaud C. Normal and abnormal embryology and development of the intracranial vascular system // Neusurg. Clin. N. Am. 2010. Vol. 21, no. 3. pp. 399–426.

23. Salas E., Ziyal I.M., Sekhar L.N., Wright D.C. Persistent trigeminal artery: an anatomic study // Neurosurgery. 1998. Vol. 43. pp. 557–562.

24. Saltzman G.F. Patent primitive trigeminal artery by cerebral angiography // Acta Radiol. 1959. Vol. 51. pp. 329–336.

25. Son B., Yang S., Sung J. et al. Bilateral persistent primitive trigeminal arteries associated with trigeminal neuralgia // Clin. Neuroradiol. 2013. Vol. 23. pp. 45–49.

26. Suttner N., Mura J., Tedeschi H., Ferreira M.A.T, Wen H.T., Oliviera E.D., Rhoton A.L. Persistent trigeminal artery: a unique anatomic specimen analysis and therapeutic implications // Neurosurgery. 2000. Vol. 47, no. 2. pp. 428–434.

27. Teal J.S., Rumbaugh C.L., Bergeron R.T., Scanlan R.L., Segall H.D. Persistent carotid-superior cerebellar artery anastomosis: a variant of persistent trigeminal artery // Radiology. 1972. pp. 335–341.

28. Uchino A., Saito N., Okada Y., Kozawa E., Mizukoshi W., Inoue K., Takahashi M. persistent trigeminal artery and its variants on MR angiography // Surg. Radiol. Anant. 2012. Vol. 34, no. 3. pp. 271–276.

29. Uhlig S., Kurzepa J., Czekajska-Chehab E., Staskiewicz G., Polar M.K., Nastaj M., Stochmal E., Drop A. Persistent trigeminal artery as a rare cause of ischaemic lesion and migraine-like headache // Folia Morphol. (Warsz) 2015. Vol. 74, no. 1. pp. 133–136.

Рецензенты:

Ефремов В.В., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Хлопонин П.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

УДК 616-006-036.86

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

[1]Шаназаров Н.А., [2]Булекбаева Ш.А., [2]Лисовская Н.Ю., [2]Кусаинова К.К., [2]Лисовский Е.В.

[1]Медицинский центр Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана, e-mail: nasrulla@inbox.ru;

[2]Республиканский детский реабилитационный центр, Астана

В обзоре представлен анализ современных данных, касающихся состояния проблемы реабилитации онкологических пациентов. Неудовлетворительная статистика рака, с одной стороны, и успехи в терапии злокачественных опухолей, с другой, приводят к актуальности развития реабилитационного направления в онкологии. Учитывая идентификацию субстрата интоксикации у пациентов со злокачественными опухолями в виде свободной внеклеточной ДНК, ранняя реабилитация онкологических пациентов базируется на различных дезинтоксикационных программах. Спецификой восстановительного лечения в онкологии является необходимость правильной оценки фазы взаимоотношений в системе «организм – опухоль» на каждом из этапов реабилитации для исключения вероятности стимулирования опухоли. Принимая во внимание происходящее в настоящее время развитие биопсихосоциальной модели оказания медицинской помощи, качество жизни пациента нужно считать основным критерием реабилитации. Экономическая эффективность медико-социальных мероприятий является как обоснованием, так и стимулом для развития реабилитационного направления в онкологии.

Ключевые слова: реабилитация, онкология, качество жизни, дезинтоксикация

POSSIBILITIES AND PROBLEMS OF MODERN REHABILITATION IN THE ONCOLOGICAL AREA

[1]Shanazarov N.A., [2] Bulekbaeva S.A., [2]Lisovskaya N.Y., [2]Kusainova K.K., [2]Lisovskiy E.V.

[1]Hospital of the Medical Center of the President's Administration of the Republic Kazakhstan, Astana, e-mail: nasrulla@inbox.ru;

[2]JSC «Republican Children's Rehabilitation Center», Astana

The purpose of this work was to review available data concerning the problems of rehabilitation in oncology. Unfortunately we should confirm the fact, that our conceptual understanding and development of rehabilitation in the oncology lacking behind the increasing knowledge about the details of tumor biology and improving in the specific anticancer therapy. While, global cancer statistic data lead to emerging actual problem of rehabilitation. The circulating free cell DNA was found as a substratum of the tumor intoxication in cancer patients. According to this new data deintoxication programs are very important in early rehabilitation in the oncology. Achievement of elimination of free cell DNA can't only improve the patient's quality of life, but also can significantly increase the specific treatment efficiency. The accent in the article was done that the specifics of oncologic patients consist in the necessity of correct evaluation of the phase in relationship between organism and tumor, in which patient has found at each stage of the rehabilitation. It's necessary to avoid the possibility of tumor spread stimulation. Economic effectiveness of medical and social measures appears to be the reason as well as the impulse for the development of rehabilitation area.

Keywords: rehabilitation, oncology, quality of life, disintoxication

Статистические данные, касающиеся онкологии, к сожалению, крайне неутешительны. Злокачественные опухоли представляют серьезную проблему для человечества, являясь одной из главных причин смерти в современном обществе: онкопатология многие годы занимает 2-е место в структуре причин смерти, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Поскольку сейчас имеется тенденция к снижению смертности от последних, то опухоли имеют явный шанс стать лидером среди причин смерти в XXI веке [29]. Общий уровень заболеваемости раком вырос значительно, с одной стороны, благодаря увеличению численности и постарению мировой популяции, с другой стороны, благодаря возрастанию влияния факторов риска возникновения рака в экономически развитых странах. Согласно данным агентства по глобальной статистике рака, в 2008 году в мире зарегистрировано около 12,7 миллионов случаев заболевания и 7,6 миллионов случаев смерти от злокачественных опухолей, из них 56% всех заболевших и 64% всех умерших зарегистрировано в экономически развитых странах [24]. Учитывая такие статистические данные, злокачественные опухоли называют «болезнями цивилизации». При этом по прогнозам Международного

агентства по изучению рака к 2030 году количество заболевших в разных странах может увеличиться практически вдвое.

Рост заболеваемости злокачественными опухолями приводит к увеличению количества больных, нуждающихся как в первичном, так и в восстановительном лечении. Поэтому проблемы сопутствующей терапии и реабилитации онкологических пациентов так же, как и проблемы специфического лечения, требуют пристального внимания. Увеличение удельного веса молодых работоспособных людей среди заболевших приводит к тому, что восстановительное лечение этих больных, возвращение им трудоспособности приобретает важное социально-экономическое значение.

В последние годы благодаря успехам молекулярной биологии и генетики получены новые данные об этиологии и особенностях развития злокачественных опухолей, которые существенно меняют терапевтическую стратегию и делают ее более успешной [8, 26]. Применение лекарственной терапии препаратами нового поколения, – таргетной терапии, позволяет достигать длительной ремиссии даже у пациентов с распространенными опухолями [9]. Описан так называемый «Лазарус-эффект» при лечении таргетными препаратами некоторых видов опухолей [25]. Прогресс в лечении злокачественных опухолей, достигнутый современной онкологической наукой, позволяет в большем проценте случаев считать рак не фатальной, а хронической болезнью, в ряде случаев излечимой. А хронические болезни требуют длительного лечения и адаптации к лечебному процессу.

В настоящее время практически все онкологические больные получают комплексное лечение, включающее хирургический этап, лучевую и химиотерапию. Новейшие технологии диагностики, комбинированное лечение с применением химио- и лучевой терапии позволяют увеличить продолжительность жизни и достичь 5-летней выживаемости приблизительно у 70% онкологических пациентов [17, 29]. Однако методы современной противоопухолевой терапии являются довольно агрессивными и сопровождаются частым развитием побочных реакций, значительно снижающими качество жизни онкологических пациентов. Длительность лечения при различных локализациях опухолей составляет от нескольких месяцев до года и более. После прохождения первичного комбинированного лечения все онкологические больные нуждаются в тщательном наблюдении и противорецидивных мероприятиях. Обширные хирургические операции, а также интенсивная лучевая, цитостатическая и гормональная терапия, используемые в онкологической практике, приводят к серьезным нарушениям различных функций организма [7]. Возникает потребность в реабилитационных мероприятиях, способных дополнить медико-социальную помощь данной категории пациентов. Медико-социальная реабилитация является мультидисциплинарной отраслью здравоохранения и в зависимости от целей и этапов ее проведения характеризуется следующими аспектами: медицинский (лечебно-диагностический), психологический, профессиональный, социальный и, наконец, экономический [16]. Правильная оценка экономической эффективности медико-социальных мероприятий является как обоснованием, так и стимулом для развития реабилитационного направления.

Основная цель реабилитации в онкологии – это повышение качества жизни онкологических больных. Качество жизни – это совокупность параметров, отражающих изменение течения жизни с оценкой физического состояния, психологического благополучия, социальных отношений и функциональных способностей в период развития заболевания и его лечения. Поскольку качество жизни – это меняющийся параметр, зависящий от вида и течения заболевания, процесса лечения и системы оказания медицинской помощи, то и оценивается он в динамике. В современной онкологии необходимо оценивать результаты комбинированного и комплексного лечения не только по критериям выживаемости и продолжительности жизни, но и по специальным показателям качества жизни. Качество жизни онкологических больных является основным критерием в системе их реабилитации [2, 11, 13].

Основные принципы реабилитации онкологических больных сходны с таковыми при реабилитации в случае хронических неинфекционных заболеваний. Реабилитация в первую очередь должна быть комплексной. По определению, реабилитация – это комплекс государственных, медицинских, социально-экономических мероприятий, направленных на восстановление или компенсацию нарушенных функций организма, его адаптацию к новым условиям жизнедеятельности, возникшим в результате заболевания и лечения. Второй, не менее важный принцип реабилитации, – это индивидуальный подбор реабилитационной программы для каждого пациента в зависимости от вида и локализации опухоли и в связи с вариантом комбинированного лечения [6, 15].

Особенности реабилитации онкологических больных заключаются, прежде всего, в том, что при формировании комплекса реабилитационных мероприятий необходимо учитывать особенности биологии опухолевого роста, а именно правильно оценивать ту фазу взаимоотношений в системе «организм – опухоль», в которой находится пациент на каждом из этапов реабилитации [21, 22]. Понимание механизмов и направленности этих взаимоотношений позволит исключить возможность стимулирующих опухоль воздействий в ходе реабилитационных мероприятий. Другой особенностью реабилитации онкологических пациентов является тот факт, что, как правило, это длительный и многоэтапный процесс. Реабилитация онкологического больного должна начинаться до применения того или иного метода лечения и продолжаться всю оставшуюся жизнь [16].

В зависимости от сроков применения восстановительных мероприятий реабилитацию онкологических пациентов можно разделить на несколько видов: ранняя реабилитация или реабилитация в «фазе стационарного лечения». Сутью этого этапа реабилитации является профилактика и лечение осложнений специфического противоопухолевого лечения (лучевой и химиотерапии), а также послеоперационная восстановительная терапия. Реабилитация в «фазе выздоровления» – это реабилитация после проведения пациенту комплексной программы специальной противоопухолевой терапии. Она заключается в восстановлении после проведенного лечения, а также в профилактике и предупреждении развития рецидива заболевания.

Основой ранней реабилитации онкологических больных являются различные виды дезинтоксикационных мероприятий. Целью дезинтоксикации является максимально быстрое выведение из организма токсических продуктов, выделяемых как самой опухолью, так и образующихся в результате цитостатического и лучевого воздействия на нее в процессе лечения [4, 7]. Дезинтоксикационная программа онкологического пациента должна состоять из широкого спектра воздействий начиная от энтеросорбции, парентерального введения изотонических растворов солей, реологически активных препаратов с целью искусственной гемодилюции с последующим форсированием диуреза и заканчивая методами экстракорпорального плазмофереза и гемодиализа. Плазмоферез обеспечивает быстрое удаление из организма патологических субстратов, в том числе иммунной природы, улучшение реологических свойств крови, что является фактором, определяющим лечебную эффективность плазмофереза при онкологических заболеваниях. Действенность дезинтоксикационных воздействий объясняется их способностью элиминировать из организма-опухоленосителя биологические продукты, способные оказывать стимулирующее опухоль воздействие. Так, зарегистрирован факт частичной регрессии опухоли у пациентов, отказавшихся от специального лечения и получавших только дезинтоксикационную терапию в виде сеансов плазмофереза [23].

Согласно современным данным, полученным молекулярно-биологическими методами, субстратом интоксикации у больных злокачественными опухолями является ДНК опухолевой природы, являющаяся продуктом деградации опухолевых клеток и регистрируемая в свободном виде в плазме крови [3, 18]. Внеклеточная опухолевая ДНК присутствует в биологических средах онкологического больного с клинически манифестировавшей опухолью [26], количество ее может лавинообразно нарастать на фоне эффективной терапии, проявляясь более или менее выраженным синдромом лизиса опухоли [28]. Синдром лизиса опухоли описан в основном для химиочувствительных опухолей, но субклинические его формы могут наблюдаться при любой степени регрессии опухоли в ответ на лечение, проявляясь в виде увеличения количества свободной ДНК опухолевого происхождения в плазме крови [26]. Это обосновывает проведение дезинтоксикационной терапии на фоне специфической противоопухолевой терапии практически у каждого пациента. Эффективная терапия синдрома лизиса опухоли помимо мощного дезинтоксикационного воздействия и облегчения общего состояния пациента способна усиливать эффективность противоопухолевой терапии, воздействуя на пуриновый обмен. Способствуя выведению конечных продуктов пуринового обмена, дезинтоксикационная терапия тем самым разрывает круг опухолевой прогрессии.

Помимо наиболее важной для пациента дезинтоксикационной программы в комплекс реабилитационных процедур должна включаться диетотерапия, нутрицевтическая коррекция, фитотерапия [6]. Современная концепция реабилитации в онкологии допускает некоторые виды физиотерапевтических воздействий, такие как лимфодренирующий массаж, пневмо- и гидромассаж, озонотерапия, рефлексотерапия, воздействие низкочастотным лазерным излучением [14, 19]. Программа функционального восстановления включает различные

варианты лечебной физкультуры в виде дозированных физических нагрузок, кинезиотерапии, акватерапии [14].

Наиболее сложным вопросом в реабилитации онкологических пациентов является целесообразность и обоснованность различных видов иммуномодулирущих воздействий. Традиционный взгляд на необходимость иммуностимуляции, основанный на ложном представлении об иммунодефиците у онкологических пациентов, приводит к использованию препаратов и методов лечения, сопряженных с высоким риском стимуляции опухоли. Назначение иммунотерапии так же, как и любого другого вида медикаментозного лечения, должно проводиться после предварительного лабораторного обследования и по строгим показаниям. Согласно данным многочисленных исследований, показатели неспецифического иммунитета у онкологических пациентов достоверно не отличаются от таковых у здоровых доноров [10]. Рутинных способов для оценки специфического опухолеассоциированного иммунитета, позволяющих оценить его направленность в определенный момент времени, не существует. Наличие в организме пациента клинически манифестированной опухоли, согласно современным представлениям, предполагает существование клона регуляторных рециркулирующих Т-лимфоцитов, прекомитированных к опухолевой ткани и осуществляющих по отношению к ней регуляторно-трофическую функцию [1, 30]. Неспецифическая иммуностимуляция в этом случае может способствовать опухолевой прогрессии. То есть для назначения иммунотерапии важно знать расстановку сил в соотношении «организм – опухоль», как в случае клинической манифестации опухоли, так и в период ремиссии [22, 27].

Одним из наиболее важных для пациента компонентов восстановительного комплекса является программа психологической реабилитации, включающая работу с психологом, при необходимости – психотерапию, обучение методикам аутотренинга [5, 12, 20]. Психологический компонент реабилитации является наиболее разнообразным, допуская различные методы психологической разгрузки – арттерапия, трудотерапия, восточные практики и медитации [12]. **Реабилитация в онкологии** направлена на максимальное восстановление физического и психического здоровья пациентов после проведенного лечения.

Однако, если проблемам специфической терапии **рака** традиционно придается важное значение, то реабилитация пока остается без должного внимания специалистов и законодателей. Онкология – единственная медицинская отрасль, которая не имеет в своей структуре реабилитационного направления. Отсутствуют реабилитационные центры и реабилитационные отделения в специализированных онкологических учреждениях. К этому можно еще добавить отсутствие подготовки специалистов в области реабилитации онкологических больных и, естественно, отсутствие в штатных расписаниях онкологических диспансеров должности специалиста-реабилитолога, а в штатных расписаниях больниц восстановительного лечения – должности врача-онколога. Как свидетельствуют статистические данные, в мировой практике на профилактику в онкологии выделяется 30% финансовых средств, на лечение – 50%, на реабилитацию – 20%. В то же время в России на профилактику расходуется 6% средств всего бюджета на медицину, на лечение – 94%, на реабилитацию – 0% [17]. Поэтому на данный момент пациенты с онкологическим диагнозом являются одной из наименее защищенных категорий населения, хотя они нуждаются и в доступном и результативном лечении, и в психологической помощи, и в реабилитации.

Реабилитация в онкологии – раздел медицины, который продолжает развиваться и совершенствоваться в соответствии с поступательным развитием онкологической науки в целом. При этом особенности ее дальнейшего поступательного движения связаны в основном, как с научными, так и с общегосударственными, организационными и финансовыми проблемами. В настоящее время в развитых странах происходит смена подходов к оказанию медицинской помощи людям – медицинская модель, имевшая целью лишь устранение заболевания и восстановление функционирования человеческого организма, постепенно уходит в прошлое, все большее число стран ориентируется на биопсихосоциальную модель [15]. Она требует не только восстановления биологических функций организма больного человека, но и нормализации его психологического и социального состояния. На сегодняшний день именно благополучие человека, приближение жизни больных к уровню практически здоровых людей является одной из главных целей лечения. В связи с этим реабилитация приобретает такое же большое значение, как и специфическая противоопухолевая терапия.

Список литературы

1. Бабаева А.Г. Еще раз о морфогенетической, или строительной функции лимфоцитов // Вестник российской академии естественных наук. – 2010. – № 4. – С. 70–74.

2. Балабуха О.С. Качество жизни как основа программ реабилитации онкологических больных // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 11–13.

3. Бондарь А.А., Тамкович С.Н., Морозов И.В., и др. Исследование последовательностей фрагментов внеклеточных ДНК крови здоровых доноров и онкологических больных // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – прил. № 1. – С. 35.

4. Бондарь Г.В., Лисовская Н.Ю., Кайряк О.В. Мониторинг сывороточных и клеточных маркеров специфического иммунитета у больных раком яичников в процессе неоадьювантной химиотерапии // Здоровье женщины. – 2005. – Т. 2. – № 22. – С. 58–61.

5. Володин Б.Ю. Возможности психотерапии в онкологической клинике // Российский онкологический журнал: научно-практический журнал. – 2009. – № 1. – С. 43–45.

6. Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.

7. Жуков Н.В. Практическое пособие по сопроводительной терапии в онкологии. – М.: «Литтера», 2008. – 44 с.

8. Имянитов Е.Н. Молекулярные механизмы опухолевого роста // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 2. – № 56. – С. 117–128.

9. Имянитов Е.Н. Общие представления о таргетной терапии // Практическая онкология – 2010. – Т. 11. – № 3 – С. 123–130.

10. Кологривова Е.Н., Кухарев Я.В., Шишкин Д.А., Стахеева М.Н., Заподовников С.К. Анализ корреляционных связей показателей иммунограммы и адаптационного индекса у больных раком различной локализации и здоровых доноров // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – Т.14. – № 2 – С. 30–33.

11. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320 с.

12. Саймонтон К., Саймонтон С. Психотерапия рака. – СПб.: Питер, 2001. – 274 с.

13. Сидорчук Т.А. Технологии повышения качества жизни онкологических больных // Технологии психолого-социальной работы в условиях мегаполиса: материалы международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 25-26 ноября 2010 г. – СПб.: СПбГИПСР, 2010. – С. 77–81.

14. Улащик В.С., Жуковец А.Г. Состояние и перспективы использования лечебных физических факторов в онкологии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2004. – № 4. – С. 50–54.

15. Фетисова Н.П. Адаптационная модель болезни в динамике реабилитации у онкологических больных с различной субъективной оценкой прогноза // Вестник КРСУ. – 2008. – Т.8. – № 4. – С. 155–157.

16. Черкасова Е.А., Кром И.Л., Новичкова И.Ю. Медико-социологическое обоснование реабилитации онкологических больных // Социологические науки. – 2013. – № 2. – С. 10–15.

17. Чиссов В.И., Старинский В.В., Данилова Т.В. Профилактика в онкологии // Врач. – 2006. – № 13. – С. 8–12.

18. Шайхаев Г.О., Коренев С.В., Газиев А.И. Внеклеточная ДНК плазмы – потенциальный маркер диагностики в онкологии // Вопросы онкологии. – 2008. – № 5. – С. 545–554.

19. Шаназаров Н.А. Современное состояние флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в лечении злокачественных новообразований (обзор литературы) // Consilium. – 2014. – № 3–4. – С. 85–89.

20. Шаназаров Н.А., Жусупова Б.Т., Кокошко А.И. Психологический статус онкологических больных // Академический журнал Западной Сибири. – 2011. – № 2. – С. 52.

21. Шилов В.Н. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза. – М.: «Интерсигнал», 2006. – 288 с.

22. Egeblad M., Nakasone E.S., Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism // Dev. Cell. – 2010 (18). – P. 884–901.

23. Israel L., Edelstein R., Mannoni P., Radot E., Greenspan E.M. Plasmapheresis in patients with disseminated cancer: Clinical results and correlation with changes in serum protein. The concept of «nonspecific blocking factors» // Cancer. – December 1977. – Vol 40, Issue 6. – P. 3146–3154.

24. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global Cancer Statistics // CA Cancer. J. Clin. – 2011; 61: 69–90. VC 2011 American Cancer Society, Inc.

25. Joensuu H. From molecular biology to Lazarus responses // Annals of Oncology. – 2014. – Vol. 25, Suppl. 4 – Abstract: 2IN.

26. Lianos G.D., Mangano A., Cho W.C., Dionigi G., Roukos D.H. Circulating tumor DNA: new horizons for improving cancer treatment // Future Oncol. – 2015 Feb; – № 11(4): 545–8.

27. Medler T.R., Coussens L.M. Duality of the immune response in cancer: lessons learned from skin // J. Invest. Dermatol. – 2014. – № 134: E23–E28.

28. Murtaza M/, Dawson S.J., Tsui D.W., Gale D., Forshew T. et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA // Nature. – 2013 May 2. – № 497(7447). – P. 108–12.

29. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics, 2013 // CA Cancer. J. Clin. – 2013; 63. – P.11-30. VC 2013 American Cancer Society.

30. Wolf A.M., Wolf D., Steurer M. et al. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients // Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 606–612.

References

1. Babaeva A.G. Eshhe raz o morfogeneticheskoj, ili stroitelnoj funkcii limfocitov // Vestnik rossijskoj akademii estestvennyh nauk. 2010. no. 4. pp. 70–74.

2. Balabuha O. S. Kachestvo zhizni kak osnova programm reabilitacii onkologicheskih bolnyh // Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2010. no. 4. pp. 11–13.

3. Bondar A.A., Tamkovich S.N., Morozov I.V., i dr. Issledovanie posledovatelnostej fragmentov vnekletochnyh DNK krovi zdorovyh donorov i onkologicheskih bolnyh //Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009. pril. no. 1. pp. 35.

4. Bondar G.V., Lisovskaja N.Ju., Kajrjak O.V. Monitoring syvorotochnyh i kletochnyh markerov specificheskogo immuniteta u bolnyh rakom jaichnikov v processe neoadjuvantnoj himioterapii // Zdorove zhenshhiny. 2005. T. 2 (22). pp. 58–61.

5. Volodin B.Ju. Vozmozhnosti psihoterapii v onkologicheskoj klinike // Rossijskij onkologicheskij zhurnal: nauchno-prakticheskij zhurnal. 2009. no. 1. pp. 43–45.

6. Grushina T.I. Reabilitacija v onkologii: fizioterapija. M.: GJeOTAR-Media, 2006. 240 s.

7. Zhukov N.V. Prakticheskoe posobie po soprovoditelnoj terapii v onkologii. M.: «Littera», 2008. 44 p.

8. Imjanitov E.N. Molekuljarnye mehanizmy opuholevogo rosta // Voprosy onkologii. 2010. no. 56 (2). pp. 117–128.

9. Imjanitov E.N. Obshhie predstavlenija o targetnoj terapii // Prakticheskaja onkologija 2010. T. 11, no. 3 pp. 123–130.

10. Kologrivova E.N., Kuharev Ja.V., Shishkin D.A., Staheeva M.N., Zapodovnikov S.K. Analiz korreljacionnyh svjazej pokazatelej immunogrammy i adaptacionnogo indeksa u bolnyh rakom razlichnoj lokalizacii i zdorovyh donorov // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2005. no. 2 (14). pp. 30–33.

11. Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicine / Pod red. akad. RAMN Ju.L. Shevchenko. M.: ZAO “OLMA Media Grupp”, 2007. 320 p.

12. Sajmonton K., Sajmonton S. Psihoterapija raka. SPb.: Piter, 2001. 274 p.

13. Sidorchuk T. A. Tehnologii povyshenija kachestva zhizni onkologicheskih bolnyh // Tehnologii psihologo-socialnoj raboty v uslovijah megapolisa: materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, Sankt-Peterburg, 25–26 nojabrja 2010 g. SPb.: SPbGIPSR, 2010. pp. 77–81.

14. Ulashhik V.S., Zhukovec A.G. Sostojanie i perspektivy ispolzovanija lechebnyh fizicheskih faktorov v onkologii // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kultury. 2004. no. 4. S. 50-54.

15. Fetisova N.P. Adaptacionnaja model bolezni v dinamike reabilitacii u onkologicheskih bolnyh s razlichnoj sub#ektivnoj ocenkoj prognoza // Vestnik KRSU. 2008. T.8. no. 4. pp. 155–157.

16. Cherkasova E.A., Krom I.L., Novichkova I.Ju. Mediko-sociologicheskoe obosnovanie reabilitacii onkologicheskih bolnyh // Sociologicheskie nauki. 2013. no. 2. pp. 10–15.

17. Chissov V. I., Starinskij V. V., Danilova T. V. Profilaktika v onkologii // Vrach. 2006. no. 13. pp. 8–12.

18. Shajhaev G.O., Korenev S.V., Gaziev A.I. Vnekletochnaja DNK plazmy potencialnyj marker diagnostiki v onkologii // Voprosy onkologii. 2008. no. 5. pp. 545–554.

19. Shanazarov N.A. Sovremennoe sostojanie fluorescentnoj diagnostiki i fotodinamicheskoj terapii v lechenii zlokachestvennyh novoobrazovanij (obzor literatury) // Consilium. 2014. no. 3–4. pp. 85–89.

20. Shanazarov N.A., Zhusupova B.T., Kokoshko A.I. Psihologicheskij status onkologicheskih bolnyh // Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri. 2011. no. 2. pp. 52.

21. Shilov V.N. Molekuljarnye mehanizmy strukturnogo gomeostaza. M.: «Intersignal», 2006. 288 p.

22. Egeblad M., Nakasone E.S., Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism // Dev. Cell. 2010 (18). pp. 884–901.

23. Israel L., Edelstein R., Mannoni P., Radot E., Greenspan E.M. Plasmapheresis in patients with disseminated cancer: Clinical results and correlation with changes in serum protein. The concept of «nonspecific blocking factors» // Cancer. December 1977. Vol 40, Issue 6. pp. 3146–3154.

24. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global Cancer Statistics // CA Cancer. J. Clin. 2011; 61: 69–90. VC 2011 American Cancer Society, Inc.

25. Joensuu H. From molecular biology to Lazarus responses // Annals of Oncology. 2014. –Vol. 25, Suppl. 4 Abstract: 2IN.

26. Lianos G.D., Mangano A., Cho W.C., Dionigi G., Roukos D.H. Circulating tumor DNA: new horizons for improving cancer treatment // Future Oncol. 2015 Feb; 11(4): 545–8.

27. Medler T.R., Coussens L.M. Duality of the immune response in cancer: lessons learned from skin // J. Invest. Dermatol. 2014. 134: E23–E28.

28. Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., Gale D., Forshew T. et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA // Nature. 2013 May 2. 497(7447): 108–12.

29. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics, 2013 // CA Cancer. J. Clin. 2013; 63. P.11-30. VC 2013 American Cancer Society.

30. Wolf A.M., Wolf D., Steurer M. et al. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9, no. 2. pp. 606–612.

Рецензенты:

Важенин А.В., д.м.н., профессор, главный врач Челябинского окружного клинического онкологического диспансера, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск;

Яйцев С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск.

УДК 611.018.6:616-003.93

МИОСАТЕЛЛИТЫ КАК ИСТОЧНИК РЕГЕНЕРАЦИИ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

[1,2]Шурыгин М.Г., [1]Болбат А.В., [1,2]Шурыгина И.А.

[1]ФГБУН «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, e-mail: mshurygin@gmail.com;

[2]ФГБУН «Иркутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Иркутск, e-mail: irinashurygina@gmail.com

В статье представлены основные сложившиеся к настоящему времени концепции о роли миосателлитов как источников регенерации мышечной ткани в постэмбриональный период. Представлены молекулярные маркеры митотически неактивных (Pax7, c-met, Cdh15, CD34, Sdc3, Sdc4, Foxk1, Sox8, Sox15, CAV1), а также активированных миосателлитов (Myf5, MyoD). Проанализированы известные механизмы поддержания пула данных клеток: после активации часть миосателлитов обеспечивает регенерацию мышечных волокон, другая часть поддерживает пул сателлитных клеток. Показано влияние возрастных изменений на регенерацию мышечной ткани. Дальнейшее изучение миосателлитных клеток, а также разработка способов управления их поведением и дифференцировкой является перспективным направлением современной биологической и медицинской науки и может открыть новые перспективы в управлении регенерацией тканей и органов.

Ключевые слова: миосателлит, регенерация, мышца, Pax7, MyoD

MYOGENIC SATELLITE CELLS AS A SOURCE OF MUSCLE TISSUE REGENERATION

[1,2]Shurygin M.G., [1]Bolbat A.V., [1,2]Shurygina I.A.

[1]Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, e-mail: mshurygin@gmail.com;

[2]Irkutsk Scientific Center SB RAS, Irkutsk, e-mail: irinashurygina@gmail.com

The paper presents the basic concepts of the role of myogenic satellite cells as sources of the muscle tissue regeneration. Presented molecular markers of mitotically inactive (Pax7, c-met, Cdh15, CD34, Sdc3, Sdc4, Foxk1, Sox8, Sox15, CAV1), as well as activated myosatellites (Myf5, MyoD). The mechanisms of the conservation pool of these cells. After activation of the myogenic satellite cells provides regeneration of muscle fibers, the other part maintains a pool of satellite cells. Shows the effects of age-related changes in the regeneration of muscle tissue. Further study of myogenic satellite cells biology, as well as the development of ways to control their behavior and differentiation is a perspective direction for discovering of new paths in the management of the tissues and organs regeneration.

Keywords: myogenic satellite cells, regeneration, skeletal muscle, Pax7, MyoD

Посттравматическая регенерация мышечной ткани является актуальной проблемой в медицине. В течение жизни человек подвергается разным повреждающим факторам, действующим на мышцы, таким как ранения, растяжения, перенапряжение мышц и старческие изменения. Действие этих факторов приводит к различным последствиям: от временного снижения работоспособности мышц до необратимых повреждений и полной потери функции мышцы. Понимание фундаментальных механизмов регенерации мышечной ткани и молекулярных механизмов клеточной дифференцировки в процессе миогенеза позволит управлять регенерацией поперечнополосатых мышц при травме или в процессе возрастных изменений. Кроме этого, понимание отличий механизмов регенерации различных типов поперечнополосатой мускулатуры (скелетной мышцы и кардиомиоцитов), а также роли в регенераторном процессе особого типа клеток – миосателлитоцитов – может помочь в индуцировании репаративных процессов функционально полноценными тканями, в том числе и практически не регенерирующими сократимыми тканями, таких как миокард [1, 2].

Репаративная регенерация развивается после повреждения мышечных волокон. При этом способ регенерации зависит от величины дефекта. В условиях небольшого дефекта мышечного волокна на его концах за счет регенерации внутриклеточных органелл образуются мышечные почки, которые растут навстречу друг другу, а затем сливаются, что приводит к закрытию дефекта. Однако при значительных повреждениях процесс регенерации мышцы приобретает кардинальные отличия. В настоящее время считают, что миосателлиты, впервые описанные Alex Mauro в 1961 году, –

главный источник постнатального мышечного роста и репарации мышц [7, 10, 22, 28]. При значительных повреждениях на протяжении мышечного волокна наблюдается усиленная пролиферация миосателлитов в области повреждения и в прилежащих участках, а затем они мигрируют в область дефекта, где формируют миотрубку. Однако репаративная регенерация и восстановление целостности мышечных волокон могут осуществляться только при определенных условиях: во-первых, при сохраненной двигательной иннервации мышечных волокон и, во-вторых, если в область повреждения не попадают фибробласты. Иначе на месте дефекта мышечного волокна развивается соединительнотканный рубец.

На сегодняшний день наибольшее развитие получила теория происхождения миосателлитов у млекопитающих и птиц из параксиальной мезодермы сомитов [5, 26]. Существуют также альтернативные гипотезы происхождения миосателлитоцитов из костного мозга и сосудистых тканей [34]. В пользу происхождения этих клеток из мезодермы сомитов свидетельствуют результаты исследований белков молекулярного каскада, стимулирующего миогенез [37, 43], в которых установлена экспрессия белков семейства MyoD в сомитах и скелетных мышцах во время эмбриогенеза.

Анатомическое определение миосателлитов изначально опиралось на ультрамикроскопические критерии, и таким образом все клетки, располагавшиеся под базальной мембраной мышечного волокна, считались миосателлитами [24, 25], независимо от функции и экспрессии генов. Недавнее описание молекулярных маркеров различных стадий дифференцировки предшественников миоцитов позволило проводить достоверное определение миогенных клеток методом иммуноморфологии.

В нормальной зрелой мышце сателлитные клетки митотически неактивны и экспрессируют Pax7, c-met, адгезионные молекулы М-кадгерина (Cdh15), сиаломуцин CD34, синдекан 3 (Sdc3) и синдекан 4 (Sdc4), Foxk1, Sox8 и Sox15 [6, 12, 19, 30, 35]. Неактивные сателлитные клетки не экспрессируют миогенные регуляторные факторы, включая белки семейства MyoD.

После активации сателлитные клетки экспрессируют специфичные мышечные факторы транскрипции Myf5 и MyoD с последующей экспрессией миогенина и дифференцировкой [17, 38, 39]. Myf5 может экспрессироваться и в ещё неактивных сателлитоцитах [6]. Фактор Pax7 экспрессируется как в неактивных, так и в пролиферирующих сателлитах [30, 33].

М-кадгерин – кальций-зависимая адгезионная молекула, экспрессируемая в субпопуляции неактивных сателлитных клеток. Предположительные функции этого интегрина заключаются в «заякоривании сателлитов» в их нише и/или миграции сателлитов в место повреждения для регуляции репаративных процессов [6, 19]. Мыши с отключенным геном М-кадгерина имеют нормальное мышечное развитие и регенерацию, что говорит о том, что другие кадгерины, возможно, могут замещать функции М-кадгерина. Это ведёт к предположению об избыточности этих адгезионных факторов. Другими интегринами и адгезионными молекулами, используемыми для определения миосателлитоцитов, являются VCAM-1 и NCAM [9].

Список недавно открытых маркеров, которые можно добавить в список для определения сателлитов, включает в себя лизенин, находящийся в участках сфингомиелина клеточной мембраны, и кавеолин 1 (CAV1) [36].

Возможно, на сегодняшний день, благодаря доступности антител, самым полезным маркером для определения сателлитных клеток является Pax7 [15, 32].

Foxk1 – ядерный транскрипционный фактор, экспрессируемый как в неактивных, так и в делящихся сателлитных клетках, начиная с поздних стадий эмбрионального развития. Было показано, что Foxk1 является вышестоящим регулятором активности ингибитора циклин-зависимой киназы p21, который участвует в регуляции клеточного цикла миосателлитоцитов [13]. Мыши с повреждением гена Foxk1 отстают в росте и имеют дефекты регенерации скелетных мышц, связанные с низкой численностью сателлитов и нарушениями их клеточного цикла [16].

Недавно было высказано предположение, что транскрипционные факторы Sox являются вышестоящими регуляторами Foxk1. Они найдены у всех высших животных и играют ключевую роль в эмбриональном развитии. Из их большого перечня во взрослых мышцах в популяции сателлитных клеток экспрессируются Sox8 и Sox15. Биохимические и эпигенетические исследования позволяют предполагать, что эти факторы ингибируют миогенез через репрессию транскрипции генов семейства MyoD. Мыши, мутантные по гену Sox15, жизнеспособны, но имеют нарушения регенерации мышц [34].

Для выполнения своей роли в поддержании, гипертрофии и восстановлении мышцы миосателлиты должны быть активированы для производства дочерних миобластов. Полученные из сателлитов ми-

области характеризуются тем же набором маркеров, что и миобласты, выделенные на любой стадии онтогенеза. После активации миосателлиты быстро начинают экспрессию MyoD, переключаются на другую изоформу CD34, продолжая экспрессировать Pax7, M-кадгерин, и Myf5 [11, 14, 42]. Способные к слиянию миобласты имеют высокий уровень экспрессии десмина, а сгенерированные *de novo* мышечные волокна и миотрубки экспрессируют эмбриональную изоформу тяжёлой цепи миозина (eMyHC) и продолжают экспрессировать десмин. Появление миогенина означает переход к миогенной дифференцировке и сопровождается появлением разнообразных регуляторных и структурных генов, характерных для скелетных миоцитов [11, 14, 38, 39, 40].

Возрастные изменения значительно влияют на регенераторный ответ. Наиболее распространенным является мнение, что снижение регенеративного потенциала скелетных мышц при старении связано с падением активности миосателлитов. Нарушение их функции как источника миобластов может быть связано с уменьшением клеточного пула сателлитов [24]. Однако, как показали эксперименты, даже сокращенная их популяция способна к эффективному миогенезу *in vitro*. При этом миосателлиты, ассоциированные со «старыми» мышечными волокнами, были способны к интенсивной регенерации и обеспечению новых сателлитов для пула мышцы-хозяина [22]. Также был показан эффект усиления и «омоложения» сателлитных клеток стволовыми клетками. Первичные миобласты, культивируемые с эмбриональными стволовыми клетками человека (hESC), демонстрируют бурное образование миотрубок. Вокруг колоний клонов hESC формируются исключительно крупные миотрубки, содержащие приблизительно по 50–70 ядер. Образование миотрубок при культивировании с мезенхимальными стволовыми клетками, напротив, не имело особых различий с культивированием изолированных миобластов [34].

Эксперименты показали, что у мышей при старении мышц положительные по Pax7 клетки теряют экспрессию этого гена, при этом направление их дифференцировки изменяется на фибробластический тип, внося таким образом вклад в фиброз [22]. Снижение регенеративного потенциала миосателлитов связывают и с нарушениями сигнального пути Notch за счёт нарушения обмена лиганда Notch-Delta1.

Использование молекулярных маркеров указало на возможную гетерогенность в пуле миосателлитов у молодых мышей [6]. То, что пул миосателлитов может состоять из гетерогенной популяции, было предположено после различных функциональных наблюдений. Во время постнатального роста по темпу деления сателлиты можно разделить на две типичные категории, хотя перечень экспрессируемых ими миогеных маркеров сходен и не позволяет выявить различия. После повреждения мышцы у животного во взрослом возрасте некоторые миобласты экспрессируют миогенин в течение 8 часов и таким образом совершают дифференцировку без или почти без пролиферации, в то время как большинство миобластов практически не делятся раньше 24 часов [27]. Различия в миогенных предшественниках видны также в культуре, где клетки демонстрируют гетерогенность в скорости пролиферации и численности производимых клонов [23]. Наконец, облучение предотвращает рост и поддержание мышц за счёт разрушения большинства сателлитов, но небольшая популяция миогенных предшественников выживает и может снова вступать в восстановительные процессы при повреждении [17, 21].

В качестве маркера миогенной гетерогенности различных мышечных волокон можно использовать их классификацию по типу тяжелой цепи миозина (MyHC). Например, наличие специфичной для челюстной мышцы кошки сверхбыстрой изоформы MyHC в регенерирующей мышце конечности наблюдается только при пересадке предшественников из челюстной мышцы [18]. Сходным образом у грызунов изоформа MyHC, которую экспрессируют миотрубки, полученные из сателлитов, сходится с изоформой того фенотипа, из которого произошли сателлиты [20, 29]. Данное явление пока не выявлено у людей, и высказано предположение о проявлении этого эффекта только при выращивании культуры на специальных матрицах. Также обращает на себя внимание тот факт, что предрасположенность разных популяций сателлитов к экспрессии различных изоформ MyHC проявляется только после дифференцировки.

Гетерогенность сателлитов в отношении регенераторного потенциала очень заметна для клеток из разных групп мышц. Мышцы головы, например жевательные, регенерируют хуже по сравнению с мышцами конечностей. Это явление может быть связано как с различными сигналами среды в разных мышцах, так и с различиями в самих клетках.

До недавнего времени считалось, что сателлиты унипотентны и что их функция ограничена обеспечением мышцы миобластами для поддержания и репарации.

Впоследствии было продемонстрировано, что типично для миосателлитов расположенные в тканях клетки после их изоляции способны дифференцироваться как в миогенные, так и в нейрогенные линии [3]. В связи с этим возник вопрос о правомочности отнесения этих клеток к миосателлитам. Было показано, что сами сателлиты способны дифференцироваться также и в остеогенные и в адипогенные клетки в обычных условиях клеточного культивирования или под действием остеогенных и адипогенных факторов [4, 33].

Для эффективного восстановления структуры и функции мышечной ткани пул сателлитных клеток должен пополняться после каждого акта репарации. Было предложено три сценария, по которым может проходить разделение клеток на две субпопуляции. Изначально предполагалось, что сателлитные клетки гетерогенны и быстро делящиеся клетки участвуют в репарации, в то время как медленные поддерживают пул [27]. Вторая версия предполагала, что сателлитные клетки на самом деле гомогенны и активируются одновременно, но затем принимают разные пути развития, чтобы поддержать и регенерацию мышечных волокон и пула сателлитных клеток. Позже было предположено, что сателлитные клетки могут быть частью иерархической системы и представлять собой миогенные предшественники, ограниченные производством ядер с заменой сателлитных клеток новыми предшественниками, происходящими из стволовых [4, 21, 41].

Для исследования возможности развития этих механизмов в поддержании пула сателлитов были исследованы культивированные мышечные волокна, изолированные с их собственными миосателлитами. При содержании этих волокон в культуре ассоциированные с ними миосателлиты активируются, пролиферируют и дифференцируются, всё еще получая сигналы от мышечного волокна, при этом мышечные волокна изолированы от потенциальных экзогенных источников миогенных клеток, таких как кровеносная система и соединительная ткань [21]. Данные эксперименты наглядно продемонстрировали, что сателлитные клетки изначально гомогенны по признаку активации и экспрессии генов, характерных для этой стадии, но затем принимают разные пути развития. Это подтверждает модель асимметричного деления [41].

Все сателлитные клетки экспрессируют Pax7 и MyoD через несколько часов после активации. После этого появляется расхождение в фенотипе и поведении клеток. Большинство клеток подвергаются быстрой, но ограниченной пролиферации и прекращают экспрессию Pax7 к началу дифференцировки, что согласуется с предыдущими описаниями экспрессии MyoD [8, 14, 38]. Однако не все из этих Pax7+ и MyoD+ клеток следуют программе экспрессии генов до терминальной стадии дифференцировки. Другие поддерживают экспрессию Pax7, но прекращают экспрессию MyoD, в результате чего выходят из дифференцировки. Они становятся неактивными, пополняя пул сателлитных клеток. Эта модель подтверждается наблюдениями за поведением сателлитных клеток во время регенерации *in vivo*, где большая их часть быстро делится ограниченное количество раз, а затем вступает в дифференцировку, тогда как другие пролиферируют медленно.

Экспрессировавшись единожды, MyoD запускает самоподдерживающийся каскад миогенной детерминации посредством продукции всех факторов MRF. Способность MyoD направлять немышечные клетки в миогенные линии свидетельствует о его серьёзном потенциале для этого каскада.

Таким образом, миосателлитные клетки обладают уникальными способностями к самовоспроизводству и регенерации высокоспециализированной мышечной ткани. Идея, что миосателлиты можно использовать для ремоделирования других мышечных тканей, в частности миокарда, возникла в середине 1990-х годов. Полученные обнадеживающие результаты доклинических исследований транслировались в клинические испытания. Было доказано, что аутотрансплантация миосателлитов в лечении сердечной недостаточности является реальным и относительно безопасным методом (из осложнений – зарегистрированы аритмии). Однако механизм, посредством которого имплантация миосателлитов может улучшить функцию сердца, не ясен. Успешность терапии зависит от ряда факторов, в том числе доставки зону повреждения, долгосрочного выживания, дифференциации в кардиомиоциты и интеграции в новой микросреде [31].

Дальнейшее изучение миосателлитных клеток, а также разработка способов управления их поведением и дифференцировкой является перспективным направлением современной биологической и медицинской науки и может открыть новые горизонты в управлении регенерацией тканей и органов.

Список литературы

1. Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.

2. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Ларионов П.М., Шурыгин М.Г. Регенерация миокарда: пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтеративной и пластической недостаточности сердца // Вест. Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 5. – С. 3–11.

3. Alessandri G., Pagano S., Bez A., Benetti A., Pozzi S., Iannolo G., Baronio M., Invernici G., Caruso A., Muneretto C., Bisleri G., Parati E. Isolation and culture of human muscle-derived stem cells able to differentiate into myogenic and neurogenic cell lineages // Lancet. – 2004. – Vol. 364, № 9448. – P. 1872–1883.

4. Asakura A., Komaki M., Rudnicki M. Muscle satellite cells are multipotential stem cells that exhibit myogenic, osteogenic, and adipogenic differentiation // Differentiation. – 2001. – Vol. 68, № 4–5. – P. 245–253.

5. Armand O., Boutineau A.M., Mauger A, Pautou MP, Kieny M. Origin of satellite cells in avian skeletal muscles // Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp. – 1983. – Vol. 72, № 2. – P. 163–181.

6. Beauchamp J.R., Heslop L., Yu D.S., Tajbakhsh S., Kelly R.G., Wernig A., Buckingham M.E., Partridge T.A., Zammit P.S. Expression of CD34 and Myf5 defines the majority of quiescent adult skeletal muscle satellite cells // J. Cell Biol. – 2000. – Vol. 151, № 6. – P. 1221–34.

7. Biressi S., Rando T.A. Heterogeneity in the muscle satellite cell population // Semin. Cell Dev. Biol. – 2010. – Vol. 21, № 8. – P. 845–854. doi: 10.1016/j.semcdb.2010.09.003.

8. Cooper R.N., Tajbakhsh S., Mouly V., Cossu G., Buckingham M., Butler-Browne G.S. In vivo satellite cell activation via Myf5 and MyoD in regenerating mouse skeletal muscle // J. Cell Sci. – 1999. – Vol. 112, Pt 17. – P. 2895–2901.

9. Covault J., Sanes J.R. Distribution of N-CAM in synaptic and extrasynaptic portions of developing and adult skeletal muscle // J. Cell Biol. – 1986. – Vol. 102, № 3. – P. 716–730.

10. Dilworth F.J., Blais A. Epigenetic regulation of satellite cell activation during muscle regeneration // Stem Cell Res. Ther. – 2011. – Vol. 2, № 2. – n 18. doi: 10.1186/scrt59.

11. Füchtbauer E.M., Westphal H. MyoD and myogenin are coexpressed in regenerating skeletal muscle of the mouse // Dev. Dyn. – 1992. – Vol. 193, № 1. – P. 34–39.

12. Fukada S., Ma Y., Ohtani T., Watanabe Y., Murakami S., Yamaguchi M. Isolation, characterization, and molecular regulation of muscle stem cells // Front. Physiol. – 2013. – Vol. 4. – P. 317. doi: 10.3389/fphys.2013.00317.

13. Garry D.J., Meeson A., Elterman J., Zhao Y., Yang P., Bassel-Duby R., Williams R.S. Myogenic stem cell function is impaired in mice lacking the forkhead/winged helix protein MNF // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97, № 10. – P. 5416–5421.

14. Grounds M.D., Garrett K.L., Lai M.C., Wright W.E., Beilharz M.W. Identification of skeletal muscle precursor cells in vivo by use of MyoD1 and myogenin probes // Cell Tissue Res. – 1992. – Vol. 267, № 1. – P. 99–104.

15. Halevy O., Piestun Y., Allouh M.Z., Rosser B.W., Rinkevich Y., Reshef R., Rozenboim I., Wleklinski-Lee M., Yablonka-Reuveni Z. Pattern of Pax7 expression during myogenesis in the posthatch chicken establishes a model for satellite cell differentiation and renewal// Dev. Dyn. – 2004. – Vol. 231, № 3. – P. 489–502.

16. Hawke T.J., Jiang N., Garry D.J. Absence of p21CIP rescues myogenic progenitor cell proliferative and regenerative capacity in Foxk1 null mice // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, №6. – P. 4015–4020.

17. Heslop L., Morgan J.E., Partridge T.A. Evidence for a myogenic stem cell that is exhausted in dystrophic muscle // J. Cell Sci. – 2000. – Vol. 113, Pt 12. – P. 2299–2308.

18. Hoh J.F., Hughes S. Basal lamina and superfast myosin expression in regenerating cat jaw muscle // Muscle Nerve. – 1991. – Vol. 14, № 5. – P. 398–406.

19. Irintchev A., Zeschnigk M., Starzinski-Powitz A., Wernig A. Expression pattern of M-cadherin in normal, denervated, and regenerating mouse muscles // Dev. Dyn. – 1994. – Vol. 199, №4. – P. 326–337.

20. Kalhovde J.M., Jerkovic R., Sefland I., Cordonnier C., Calabria E., Schiaffino S., Lømo T. «Fast» and «slow» muscle fibres in hindlimb muscles of adult rats regenerate from intrinsically different satellite cells// J. Physiol. – 2005. – Vol. 562, Pt 3. – P. 847–857.

21. LaBarge M.A., Blau H.M. Biological progression from adult bone marrow to mononucleate muscle stem cell to multinucleate muscle fiber in response to injury // Cell. – 2002. – Vol. 111, № 4. – P. 589–601.

22. Le Grand F., Rudnicki M.A. Skeletal muscle satellite cells and adult myogenesis // Curr. Opin. Cell Biol. – 2007. – Vol. 19, № 6. – pp. 628–633.

23. Molnar G., Ho M.L., Schroedl N.A. Evidence for multiple satellite cell populations and a non-myogenic cell type that is regulated differently in regenerating and growing skeletal muscle // Tissue Cell. – 1996. – Vol. 28, № 5. – P. 547–556.

24. Motohashi N., Asakura A. Muscle satellite cell heterogeneity and self-renewal // Front. Cell Dev. Biol. – 2014. – Vol. 2. – № 1. doi: 10.3389/fcell.2014.00001.

25. Ontell M., Kozeka K. The organogenesis of murine striated muscle: a cytoarchitectural study // Am. J. Anat. – 1984. – Vol. 171, № 2. – P. 133–148.

26. Otto A., Collins-Hooper H., Patel K. The origin, molecular regulation and therapeutic potential of myogenic stem cell populations // J. Anat. – 2009. – Vol. 215, № 5. – P. 477–497. doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01138.x.

27. Rantanen J., Hurme T., Lukka R., Heino J., Kalimo H. Satellite cell proliferation and the expression of myogenin and desmin in regenerating skeletal muscle: evidence for two different populations of satellite cells // Lab. Invest. – 1995. – Vol. 72, № 3. – P. 341–347.

28. Relaix F., Zammit P.S. Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage // Development. – 2012. – Vol. 139, № 16. – P. 2845–2856. doi: 10.1242/dev.069088.

29. Rosenblatt J.D., Parry D.J., Partridge T.A. Phenotype of adult mouse muscle myoblasts reflects their fiber type of origin // Differentiation. – 1996. – Vol. 60, № 1. – P. 39–45.

30. Seale P., Sabourin L.A., Girgis-Gabardo A., Mansouri A., Gruss P., Rudnicki M.A. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells // Cell. – 2000. – Vol. 102, № 6. – P. 777–786.

31. Seidel M., Borczyńska A., Rozwadowska N., Kurpisz M. Cell-based therapy for heart failure: skeletal myoblasts // Cell Transplant. – 2009. – Vol. 18, № 7. – P. 695–707. doi: 10.3727/096368909X470810.

32. Shefer G., Van de Mark D.P., Richardson J.B., Yablonka-Reuveni Z. Satellite-cell pool size does matter: defining the myogenic potency of aging skeletal muscle // Dev. Biol. – 2006. – Vol. 294, № 1. – P. 50–66.

33. Shefer G., Wleklinski-Lee M., Yablonka-Reuveni Z. Skeletal muscle satellite cells can spontaneously enter an alternative mesenchymal pathway // J. Cell Sci. – 2004. – Vol. 117, Pt 22. – P. 5393–5404.

34. Shi X., Garry D.J. Muscle stem cells in development, regeneration, and disease // Genes Dev. – 2006. – Vol. 20, № 13. – P. 1692–1708.

35. Tedesco F.S., Dellavalle A., Diaz-Manera J., Messina G., Cossu G. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120, N 1. – P. 11–19. doi: 10.1172/JCI40373.

36. Volonte D., Liu Y., Galbiati F. The modulation of caveolin-1 expression controls satellite cell activation during muscle repair // FASEB J. – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 237–239.

37. Weintraub H. The MyoD family and myogenesis: redundancy, networks, and thresholds // Cell. – 1993. – Vol. 75, № 7. – P. 1241–1244.

38. Yablonka-Reuveni Z., Rivera A.J. Temporal expression of regulatory and structural muscle proteins during myogenesis of satellite cells on isolated adult rat fibers // Dev. Biol. – 1994. – Vol. 164, № 2. – P. 588–603.

39. Yablonka-Reuveni Z., Seger R., Rivera A.J. Fibroblast growth factor promotes recruitment of skeletal muscle satellite cells in young and old rats // J. Histochem. Cytochem. – 1999. – Vol. 47, № 1. – P. 23–42.

40. Zammit P.S., Carvajal J.J., Golding J.P., Morgan J.E., Summerbell D., Zolnerciks J., Partridge T.A., Rigby P.W., Beauchamp J.R. Myf5 expression in satellite cells and spindles in adult muscle is controlled by separate genetic elements // Dev. Biol. – 2004. – Vol. 273, № 2. – P. 454–465.

41. Zammit P.S., Golding J.P., Nagata Y., Hudon V., Partridge T.A., Beauchamp J.R. Muscle satellite cells adopt divergent fates: a mechanism for self-renewal? // J. Cell Biol. – 2004. – Vol. 166, № 3. – P. 347–357.

42. Zammit P.S., Partridge T.A., Yablonka-Reuveni Z. The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold // J. Histochem. Cytochem. – 2006. – Vol. 54, № 11. – P. 1177–1191.

43. Zhang W., Behringer R.R., Olson E.N. Inactivation of the myogenic bHLH gene MRF4 results in up-regulation of myogenin and rib anomalies // Genes Dev. – 1995. – Vol. 9, № 11. – P. 1388–1399.

References

1. Dremina N.N., Shurygina I.A., Nepomnyashchikh L.M., Lushnikova E.L., Bull. Exp. Biol. Med., 2009, Vol. 148, no. 3, pp. 441–446.

2. Nepomniashchikh LM, Lushnikova EL, Larionov PM, Shurygin MG., Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk, 2010, no. 5, pp. 3–11.

3. Alessandri G., Pagano S., Bez A., Benetti A., Pozzi S., Iannolo G., Baronio M., Invernici G., Caruso A., Muneretto C., Bisleri G., Parati E., Lancet, 2004, Vol. 364, no. 9448, pp. 1872–1883.

4. Asakura A., Komaki M., Rudnicki M., Differentiation, 2001, Vol. 68, no. 4–5, pp. 245–253.

5. Armand O., Boutineau A.M., Mauger A, Pautou MP, Kieny M., Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp., 1983, Vol. 72, no. 2, pp. 163–181.

6. Beauchamp J.R., Heslop L., Yu D.S., Tajbakhsh S., Kelly R.G., Wernig A., Buckingham M.E., Partridge T.A., Zammit P.S. J. Cell Biol., 2000, Vol. 151, no. 6, pp. 1221–34.

7. Biressi S., Rando T.A., Semin. Cell Dev. Biol., 2010, Vol. 21, no. 8, pp. 845–854. doi: 10.1016/j.semcdb.2010.09.003.

8. Cooper R.N., Tajbakhsh S., Mouly V., Cossu G., Buckingham M., Butler-Browne G.S., J. Cell Sci., 1999, Vol. 112, Pt 17, pp. 2895–2901.

9. Covault J., Sanes J.R., J. Cell Biol., 1986, Vol. 102, no. 3, pp. 716–730.

10. Dilworth F.J., Blais A., Stem Cell Res. Ther., 2011, Vol. 2, no. 2, n 18. doi: 10.1186/scrt59.

11. Füchtbauer E.M., Westphal H., Dev. Dyn., 1992, Vol. 193, no. 1, pp. 34–39.

12. Fukada S., Ma Y., Ohtani T., Watanabe Y., Murakami S., Yamaguchi M., Front. Physiol., 2013, Vol. 4, p. 317. doi: 10.3389/fphys.2013.00317.

13. Garry D.J., Meeson A., Elterman J., Zhao Y., Yang P., Bassel-Duby R., Williams R.S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, Vol. 97, no. 10, pp. 5416–5421.

14. Grounds M.D., Garrett K.L., Lai M.C., Wright W.E., Beilharz M.W., Cell Tissue Res., 1992, Vol. 267, no. 1, pp. 99–104.

15. Halevy O., Piestun Y., Allouh M.Z., Rosser B.W., Rinkevich Y., Reshef R., Rozenboim I., Wleklinski-Lee M., Yablonka-Reuveni Z., Dev. Dyn., 2004, Vol. 231, no. 3, pp. 489–502.

16. Hawke T.J., Jiang N., Garry D.J., J. Biol. Chem., 2003, Vol. 278, no. 6, pp. 4015–4020.

17. Heslop L., Morgan J.E., Partridge T.A., J. Cell Sci., 2000, Vol. 113, Pt 12, pp. 2299–2308.

18. Hoh J.F., Hughes S., Muscle Nerve, 1991, Vol. 14, no. 5, pp. 398–406.

19. Irintchev A., Zeschnigk M., Starzinski-Powitz A., Wernig A., Dev. Dyn., 1994, Vol. 199, no. 4, pp. 326–337.

20. Kalhovde J.M., Jerkovic R., Sefland I., Cordonnier C., Calabria E., Schiaffino S., Lømo T., J. Physiol., 2005, Vol. 562, Pt 3, pp. 847–857.

21. LaBarge M.A., Blau H.M., Cell, 2002, Vol. 111, no. 4, pp. 589–601.

22. Le Grand F., Rudnicki M.A., Curr. Opin. Cell Biol., 2007, Vol. 19, no. 6, pp. 628–633.

23. Molnar G., Ho M.L., Schroedl N.A., Tissue Cell, 1996, Vol. 28, no. 5, pp. 547–556.

24. Motohashi N., Asakura A., Front. Cell Dev. Biol., 2014, Vol. 2, no. 1. doi: 10.3389/fcell.2014.00001.

25. Ontell M., Kozeka K., Am. J. Anat., 1984, Vol. 171, no. 2, pp. 133–148.

26. Otto A., Collins-Hooper H., Patel K., J. Anat., 2009, Vol. 215, no. 5, pp. 477–497. doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01138.x.

27. Rantanen J., Hurme T., Lukka R., Heino J., Kalimo H., Lab. Invest, 1995, Vol. 72, no. 3, pp. 341–347.

28. Relaix F., Zammit P.S., Development, 2012, Vol. 139, no. 16, pp. 2845-2856. doi: 10.1242/dev.069088.

29. Rosenblatt J.D., Parry D.J., Partridge T.A., Differentiation, 1996, Vol. 60, no. 1, pp. 39–45.

30. Seale P., Sabourin L.A., Girgis-Gabardo A., Mansouri A., Gruss P., Rudnicki M.A., Cell, 2000, Vol. 102, no. 6, pp. 777–786.

31. Seidel M., Borczyńska A., Rozwadowska N., Kurpisz M., Cell Transplant., 2009, Vol. 18, no. 7, pp. 695–707. doi: 10.3727/096368909X470810.

32. Shefer G., Van de Mark D.P., Richardson J.B., Yablonka-Reuveni Z., Dev. Biol., 2006, Vol. 294, no. 1, pp. 50–66.

33. Shefer G., Wleklinski-Lee M., Yablonka-Reuveni Z., J. Cell Sci., 2004, Vol. 117, Pt 22, pp. 5393–5404.

34. Shi X., Garry D.J., Genes Dev., 2006, Vol. 20, no 13, pp. 1692–1708.

35. Tedesco F.S., Dellavalle A., Diaz-Manera J., Messina G., Cossu G., J. Clin. Invest., 2010, Vol. 120, no 1, pp. 11–19. doi: 10.1172/JCI40373.

36. Volonte D., Liu Y., Galbiati F., FASEB J., 2005, Vol. 19, no 2, pp. 237–239.

37. Weintraub H., Cell, 1993, Vol. 75, no. 7, pp. 1241–1244.

38. Yablonka-Reuveni Z., Rivera A.J., Dev. Biol., 1994, Vol. 164, no. 2, pp. 588–603.

39. Yablonka-Reuveni Z., Seger R., Rivera A.J., J. Histochem. Cytochem., 1999, Vol. 47, no. 1, pp. 23–42.

40. Zammit P.S., Carvajal J.J., Golding J.P., Morgan J.E., Summerbell D., Zolnerciks J., Partridge T.A., Rigby P.W., Beauchamp J.R., Dev. Biol., 2004, Vol. 273, no. 2, pp. 454–465.

41. Zammit P.S., Golding J.P., Nagata Y., Hudon V., Partridge T.A., Beauchamp J.R., J. Cell Biol., 2004, Vol. 166, no. 3, pp. 347–357.

42. Zammit P.S., Partridge T.A., Yablonka-Reuveni Z., J. Histochem. Cytochem., 2006, Vol. 54, no. 11, pp. 1177–1191.

43. Zhang W., Behringer R.R., Olson E.N., Genes Dev., 1995, Vol. 9, no. 11, pp. 1388-1399.

Рецензенты:

Пивоваров Ю.И., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФАНО РФ), г. Иркутск;

Сороковиков В.А., д.м.н., профессор, зам. директора по науке, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФАНО РФ), г. Иркутск.

(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;

5700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте без использования сервиса Личного портфеля;

6700 руб. – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

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 – **6700 руб.** при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

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 – 1250 рублей
Для юридических лиц – 2250 рублей
Для иностранных ученых – 2250 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.